

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ім. І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ДМИТРІВ Ірина Володимирівна

УДК: 616–005.6+929.5+616.14-007.64

**КЛІНІКО-ДІАГНОСТИЧНІ АСПЕКТИ ГОСТРОГО ТРОМБОФЛЕБІТУ НИЖНІХ
КІНЦІВОК ТА ОБГРУНТУВАННЯ ТАКТИКИ ЛІКУВАННЯ**

14.01.03-хірургія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2004

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Івано-Франківській державній медичній академії Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник: доктор медичних наук,
професор Гудз Іван Михайлович,
Івано-Франківська державна медична академія
МОЗ України, професор кафедри загальної хірургії.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Венгер Ігор Касьянович, Тернопільська
державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського
МОЗ України, професор кафедри шпитальної хірургії.

доктор медичних наук, доцент
Кобза Ігор Іванович, Львівський національний
медичний університет імені Данила Галицького
МОЗ України, завідувач кафедри шпитальної хірургії.

Провідна установа:

Інститут хірургії та трансплантології АМН України, м. Київ, відділення мікросудинної та пластичної хірургії.

Захист відбудеться 27 лютого 2004р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 16 січня 2004 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

БОДНАР Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Гострий тромбофлебіт нижніх кінцівок (ГТФ) є досить розповсюджене захворювання серед людей всіх вікових груп, що призводить до зниження працездатності, іноді до інвалідності, тому розглядається не лише як медична, але й соціально значима проблема (Н.Ф.Дрюк и соавт., 2003; В.Г.Мишалов и соавт., 2002; М.Г.Рамазанов, 2001). При поширенні тромботичного процесу на перфорантні вени, сафенофemorальне співустя з'являється загроза розвитку гострого тромбозу глибоких вен і тромбоемболії легеневої артерії (В.Б.Яковлев, М.В.Яковлева, 2002; А.С.Никоненко и соавт., 1999). На сьогоднішній час питання лікування ГТФ є дискусійними, оскільки єдиної тактики щодо оздоровлення таких хворих немає, тому вивчення цієї проблеми має великий науковий і практичний інтерес (А.А.Баешко и соавт., 2000; А.С.Ганичкин и соавт., 2000; О.И.Доброгаев и соавт., 2000; А.И.Сухарев, Г.Г.Влайков, 1999).

За останні роки досягнуто значних успіхів у розкритті механізмів розвитку хвороби: ідентифіковані клітинні і молекулярні порушення, що відповідають за типове запалення стінки підшкірних вен і наступні патогістологічні, патофізіологічні та клінічні характеристики ГТФ (В.Савранский, В.Морозов, 2000; С.М.Геник, Д.Т.Орищак, 1998; D.Tibbs, 1997). Розробляються різні нові схеми лікування ГТФ з врахуванням сучасних поглядів на патогенез хвороби (U.Krause et al., 1998; А.О.Murgia et al., 1999; С.І.Іващук, 1999; А.Ю.Крылов и соавт., 2000). Однак не всі вони передбачають можливість генетичної схильності до ГТФ, потребу вивчення місцевих умов венозного кровоплину та необхідність радикального хірургічного втручання (Н. Parch, E. Rabe, R. Stemmer, 1999; G. Belcaro, A. Nicolaidis, G. Stansby, 1998). Аналіз сучасних наукових публікацій засвідчує, що імунгенетичні аспекти патогенезу ГТФ, місцеві зміни гемостазу вивчені недостатньо. Не проводилось дослідження ефективності хірургічного лікування хворих на ГТФ з допомогою комплексу клініко-лабораторних, інструментальних, біохімічних, цитогенетичних методів. Враховуючи високу частоту розвитку ГТФ на ґрунті варикозного розширення підшкірних вен нижніх кінцівок (ВРВ) недостатньо розроблені профілактичні заходи та програма доклінічної діагностики цієї недуги.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Наукова робота виконана згідно з планом науково-дослідної роботи кафедри загальної хірургії Івано-Франківської державної медичної академії: “Комплексне хірургічне лікування порушень кровоплину при тромбооблітеруючих захворюваннях судин” (№ держреєстрації 0102U0006988). Автором проведено дослідження, що стосується клініко-патогенетичних особливостей та тактики лікування гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок.

Мета дослідження: Патогенетично обґрунтувати покази до хірургічного лікування гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок та розробити комплекс клініко-діагностичних тестів, спрямованих на покращення його лікування.

Завдання дослідження:

1. На підставі клініко-лабораторних досліджень обґрунтувати доцільність оперативного лікування гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок незалежно від його форми.
2. Встановити роль розчинних адгезивних міжклітинних молекул I типу в патогенезі гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок та дослідити їх зміни в процесі лікування.
3. Вивчити динаміку показників перекисного окислення ліпідів, змін загального і місцевого гемостазу у обстежуваних хворих до та після оперативного втручання.
4. Дослідити зміни функціонального стану спадкового апарату хворих на гострий тромбофлебіт нижніх кінцівок в процесі їх хірургічного лікування.
5. Встановити тип успадкування і особливості дерматогліфічних характеристик долонь та пальців хворих на гострий тромбофлебіт та варикозне розширення вен нижніх кінцівок.

Об'єкт дослідження: гострий тромбофлебіт варикозно розширених вен та варикозне розширення вен нижніх кінцівок.

Предмет дослідження: клініко-діагностичні і генетичні маркери гострого тромбофлебіту і варикозного розширення вен нижніх кінцівок з врахуванням спадкової обтяженості. Оперативне втручання в різних термінах гострого тромбофлебіту.

Методи дослідження. Для виявлення клінічних особливостей гострого тромбофлебіту у всіх досліджуваних хворих збирали клініко-анамнестичні дані, проводили загальноприйняті лабораторні та інструментальні (доплерографія) дослідження.

На ступінь ендотеліальної дисфункції вказувала концентрація адгезивних розчинних міжклітинних молекул I типу в плазмі крові, визначена за допомогою твердофазного імуоферментного аналізу. Оцінка стану перекисного окислення ліпідів здійснювалась методом кількісного визначення малонового діальдегіду в плазмі крові. Для оцінки стану судинно-тромбоцитарного гемостазу визначали час агрескрин-тесту (ЧАТ). Оцінку I-ої фази коагуляційного гемостазу здійснювали за активованим частковим тромбопластиновим часом (АЧТЧ), II-ої – протромбіновим часом (ПЧ) та протромбіновим індексом (ПІ), а III-ої – за вмістом фібриногену (ФГ) у крові та активністю фібринстабілізуючого фактора (ФХІІІ). Антитромбогенний потенціал крові хворих оцінювали за активністю антитромбіну III (АТ-III). Стан фібринолітичної системи вивчали за активністю антиплазмінів (АП) та часом Хагеман-залежного фібринолізу (ХЗФ). Наявність у крові розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК) виявляли етаноловим та протамін-сульфатним тестами.

Клініко-генеалогічне дослідження та метод топографічного фарбування долонь і долонної поверхні пальців обох рук дозволили встановити особливості успадкування ГТФ та ВРВ. На активність функціонального стану геному вказували цитогенетичні показники (індекс хроматизації, ядерцевий індекс, статевий хроматин та індекс патологічних ядер), визначені за допомогою методу цитогенетичного дослідження клітин букального епітелію, одержаних шляхом зішкрібу з внутрішньої поверхні порожнини рота.

Наукова новизна одержаних результатів.

Вперше вивчено динаміку концентрації розчинної міжклітинної адгезивної молекули I типу (sICAM-1) в до- та післяопераційному періоді, як безпосереднього показника ендотеліальної дисфункції при ГТФ. На основі динаміки кінцевого продукту перекисного окислення ліпідів (ПОЛ) – малонового диальдегіду (МДА) розроблено критерії прогнозування ускладнень післяопераційного періоду. Подальший розвиток дістало вивчення особливостей показників гемостазіограми місцевої та системної крові у чоловіків і жінок з ГТФ. Доведено відмінність компенсаторно-приспосувальних змін гемостазу у осіб обидвох статей в різні періоди лікування, а також обґрунтовано проведення хірургічного втручання, особливо в ранні терміни з метою якнайшвидшої реабілітації хворого. Вперше вивчено можливість мультифакторного типу успадкування ГТФ і ВРВ, встановлено явище генетичного імпринтингу, ідентифіковано групи ризику по цих захворюваннях. Досліджено клініко-генетичні маркери спадкової схильності до цих недуг, зокрема, показано можливість і ефективність математичного аналізу дерматогліфічних (ДГ) характеристик долонної та пальцевої поверхні обстежуваних осіб. Вивчено середовищні чинники ризику розвитку цих захворювань в поєднанні зі спадковими та стохастичними факторами. Встановлено особливості цитогенетичних змін при ГТФ та доцільність використання цих показників у встановленні ефективності проведеного лікування. На основі усіх одержаних даних створено програму раціонального обстеження хворих ГТФ та ВРВ і здорових осіб.

Практичне значення одержаних результатів. Обґрунтовано використання радикального хірургічного методу лікування ГТФ як єдино ефективного та проведення його в ранні терміни, на що вказують порівняльні клініко-лабораторні дані, одержані у хворих, прооперованих в різні терміни від початку хвороби. Показано діагностичну цінність визначення рівня sICAM-1 та концентрації МДА як показників ефективності оперативного втручання: зростання їх концентрації на сьомий день післяопераційного періоду вказує на наявність місцевих ускладнень чи супутньої патології.

На основі отриманих даних рекомендовано оперативне втручання жінкам з ГТФ незалежно від форми прояву хвороби (локальний, висхідний), оскільки тільки воно сприяє нормалізації порушеної коагуляційної рівноваги. Чоловікам, прооперованим з приводу ГТФ, необхідно

проводити повторні дослідження гемостазу в зв'язку з розвитком гіперкоагуляційного синдрому у регіонарній крові з загрозою переходу в ДВЗ крові.

Показано, що хворим з ВРВ та встановленою спадковою схильністю до розвитку ГТФ необхідно рекомендувати венекзез на ранніх стадіях варикозної хвороби при наявності ознак хронічної венозної недостатності.

Визначення функціональної активності геному у хворих з гострим тромбофлебітом може бути застосоване для встановлення ступеня важкості перебігу цього процесу і служити критерієм оцінки ефективності лікувальних заходів.

На підставі отриманих результатів розроблено і апробовано програму раціонального обстеження хворих на ГТФ та ВРВ, а також здорових осіб для встановлення спадкової схильності до цих недуг, що враховує складання родоводів, числові значення всіх вивчених ДГ характеристик та розраховані відповідні їм коефіцієнти, клініко-лабораторні і цитогенетичні показники.

Отримані результати дослідження впроваджені в практику роботи відділення судинної хірургії обласної клінічної лікарні та області. Теоретичні і практичні результати використовуються в педагогічному процесі на кафедрах хірургічного профілю та на кафедрі медичної біології з курсом медичної генетики Івано-Франківської державної медичної академії. За матеріалами дисертації отримано одне позитивне рішення на видачу деклараційного патенту України на винахід.

Особистий внесок здобувача. Представлені в роботі матеріали є особистим внеском автора у вирішення проблеми. Огляд літературних джерел, відбір тематичних хворих, їх розподіл на групи, здійснення клініко-генеалогічного, дерматогліфічного, цитогенетичного, гемостазіологічного, імунологічного, біохімічного дослідження хворих та їх лікування, аналіз отриманих результатів, статистична обробка даних, апробація матеріалів дисертації та підготовка до друку наукових праць виконані автором самостійно. Генетичний розділ роботи виконували на базі цитогенетичної лабораторії ІФДМА (кафедра медичної біології з курсом медичної генетики) під керівництвом д.м.н., професора Л.Є.Ковальчук, а статистична обробка ДГ показників проводилась методами ДА, канонічного (КА) та кореляційного аналізів за допомогою методів варіаційної статистики та спеціальної програми Statistica 5.0 for Windows на кафедрі вищої математики Івано-Франківського національного технічного університету нафти і газу. У наукових працях, опублікованих у співавторстві використано отримані дисертантом дані. У тій частині 9 актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни викладено матеріали дисертаційного дослідження. Дисертант особисто брав участь у проведенні оперативних втручань і самостійно виконав 80% з них.

Апробація результатів дисертації. Дисертаційна робота апробована на спільному засіданні хірургічних кафедр Івано-Франківської державної медичної академії. Основні положення

дисертаційного дослідження оприлюднені на 68-й та 69-й підсумковій науковій студентській конференції (м. Івано-Франківськ, 1999р., 2000р.), Міжнародному конгресі студентів і молодих вчених “Клініко-морфологічні аспекти серцево-судинної системи” (м.Дніпропетровськ, 2000), V Міжнародному конгресі студентів і молодих учених, приуроченому 10-й річниці незалежності України (м.Тернопіль, 2001р.), III з’їзді медичних генетиків України з міжнародною участю (м.Львів, 2002), 2-й Всеукраїнській конференції “Актуальные вопросы неотложной и восстановительной медицины” (м. Ялта. 2002р.), в матеріалах XX з’їзду хірургів України (м. Тернопіль, 2002р.), на засіданнях працівників кафедри загальної хірургії Івано-Франківської державної медичної академії та співробітників відділення судинної хірургії.

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 друкованих робіт, серед яких: 5 статей у наукових фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 7 тез. Отримано одне позитивне рішення на одержання деклараційного патенту України на винахід.

Обсяг і структура дисертаційної роботи. Дисертація викладена українською мовою на 165 сторінках друкованого тексту, ілюстрована 24 таблицями, 19 рисунками і 1 схемою-програмою. Складається із вступу, 4 розділів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, що включає 219 наукових робіт і додатків. Ілюстрації, бібліографічний опис літературних джерел та додатки складають 44 сторінки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал та методи дослідження. Для вирішення поставлених завдань у дисертаційне дослідження було включено 80 хворих на ГТФ варикозно розширених вен, 80 – на ВРВ. Всі вони знаходились на лікуванні у відділенні судинної хірургії Івано-Франківської обласної клінічної лікарні в межах 1998-2002 року. Серед пацієнтів кількість чоловіків і жінок була однаковою. Огляд хворих із клінічною оцінкою їх стану, до- та післяопераційні обстеження здійснювались під час їх стаціонарного лікування, а також при амбулаторному огляді у хірурга на сьомий день після операції у разі коротшого терміну стаціонарного лікування. Вік хворих коливався від 23 до 74 років. Середній вік обстежуваних чоловіків, хворих на ГТФ – $50,29 \pm 2,05$ року, жінок – $54,76 \pm 1,6$ року, а на ВРВ – $41,50 \pm 1,8$ та $43,0 \pm 1,5$ року.

Серед обстежуваних чоловіків з ГТФ в 55,55% діагностовано висхідну форму захворювання, в 44,45% - локальну, у жінок розподіл форми захворювання був наступним – 75,75% проти 24,25%. Дані об’єктивного обстеження підтверджувались доплер-обстеженням та УЗД з кольоровим картуванням кровоплину.

Найбільший відсоток хворих з ГТФ звернувся за медичною допомогою в 7 денний термін. При детальному виявленні анамнезу життя у восьми чоловіків та десяти жінок встановлено такі випадки супутньої патології: туберкульоз легень, ерозивна виразка шлунка, облітеруючий атеросклероз, кіста яйника, цукровий діабет, гінекологічна патологія в клімактеричному періоді,

хронічний гепатит, хронічний пієлонефрит, ревматоїдний артрит. Оперативне втручання з приводу ГТФ заключалося в проведенні кросектомії і видаленні тромбованих і варикозно розширених ПШ вен через окремі розрізи. У випадку переходу тромботичного процесу на підколінну, стегнову, чи зовнішню клубову вени виникала необхідність видалення тромба (тромбектомії) за допомогою проби Вальсальви та зонда Фогарті (6 хворих). У післяопераційному періоді такі хворі дотримувались ліжкового режиму протягом 3-х діб, одержували гепаринотерапію (5000 ОД через 6 годин), аспірин 125 мг 1 раз на день, знеболюючі.

При ВРВ найчастіше виявлялася II стадія захворювання (субкомпенсації), яку діагностовано у 33 жінок та 30 чоловіків (82,5% та 75,0%). ВРВ III стадії діагностовано, відповідно, у 17,5% та 25% хворих з проявами хронічної венозної недостатності II ступеня, підтверджено доплер-обстеженням периферичних вен. Усім хворим проведена кросектомія та венекзез по Бебкоку, а також видалення варикозно розширених вен через окремі розрізи по Нарату та проколи-інцизії.

Для встановлення морфо-функціональних змін організму та визначення ефективності лікування ГТФ, а також генетичних маркрів ГТФ і ВРВ були досліджені клініко-лабораторні, генеалогічні, дерматогліфічні та цитогенетичні показники у 80 здорових осіб у віці від 40 до 55 років.

sICAM-1 визначали за допомогою твердофазного імуноферментного аналізу (HyCult biotechnology, Голландія) на зразках венозної крові, забір якої здійснювався перед оперативним лікуванням і на сьомий день після нього.

Визначення стану ПОЛ, а також його значення в перебігу основних патогенетичних ланок ГТФ і ефективності лікування проводили за показниками вмісту МДА у плазмі крові за методикою Р.А.Тимирбулатова і Е.М.Селезнева (1981).

Всім пацієнтам з ГТФ при поступленні і в динаміці лікування проведено визначення показників гемостазіограми, причому забір крові здійснювався з ліктьової вени та вен хворої кінцівки (системна і регіонарна кров): ЧАТ – на основі агрескрин-тесту фірми “Технология-Стандрт” (Барнаул, Росія); АЧТЧ – за J.Caen і співавт. (1968); ПЧ і ПІ – за A.J.Quick (1935, 1966); Фг – за методикою фірми “SIMKO Ltd” (Львів); РФМК – за H.Godal і співавт. (1971) в модифікації В.Г.Льчєва (1975) та Z.Latallo і співавт. (1975) в модифікації В.Г.Льчєва (1975); активність Ф-ХІІІ – за допомогою набору фірми “SIMKO Ltd” (Львів); АТ-ІІІ – за U.Abildgaard і співавт. (1970) в модифікації К.М.Бишевського (1983); ХЗФ – використавши “Набір для визначення Хагеман-залежного фібринолізу”; вміст АП – за В.А.Монастирським і співавт. (1988).

Для визначення ролі спадкового фактора у виникненні ГТФ і ВРВ у обстежених хворих та встановленні ефективності лікування ГТФ проведено комплексне клініко-генетичне дослідження, яке включало клініко-генеалогічне, дерматогліфічне (ДГ) та цитогенетичне обстеження.

Генетичному аналізу підлягали родоводи, які включали не менше чотирьох поколінь. Для побудови родоводів користувалися стандартними символами (Н.П. Бочков, 1997). Вивчено 46 якісних і кількісних ДГ характеристик (Камінс, Мідло, 1926р., у модифікації Т.Д.Гладкової, 1966р. та Л.Ковальчук та М.Бондаренко (рац. пропозиція №2412313). Статистична обробка 37 найбільш інформативних ДГ характеристик у жінок та 35 – у чоловіків проводилась методами дискримінантного (ДА), канонічного (КА) та кореляційного аналізів за допомогою методів варіаційної статистики та за допомогою спеціальної програми Statistica 5.0 for Windows. Функціональний стан генома (ФСГ) визначали двічі за час лікування за сукупністю чотирьох індексів інтерфазних ядер соматичних клітин (хроматизації, ядерцевого, гетеропікнотичної Х-хромосоми, патологічних ядер) після забарвлення препаратів за методикою Н.П.Ганіної (1980) за реакцією Фьольгена в модифікації Л.Є.Ковальчук.

Математичний аналіз отриманих результатів здійснено з використанням методу порівняння середніх величин, різничного методу, вирахуванням коефіцієнтів кореляції і критеріїв t Стьюдента (В.І.Кант, 1987).

Результати дослідження та їх обговорення. Оскільки на сьогоднішній день патогенез тромбофлебиту остаточно не вивчений, то відповідно до завдань роботи, нами досліджено роль розчинних молекул міжклітинної адгезії I типу (sICAM-1) в його розвитку та перебігу периопераційного періоду. У пацієнтів з ГТФ до оперативного втручання середній рівень sICAM-1 у плазмі крові був істотно підвищений порівняно з контрольною групою – у чоловіків на 75,8% ($P<0,001$), у жінок на 81,5% ($P<0,001$). При цьому достовірної залежності середньої концентрації sICAM-1 від статі пацієнтів не спостерігалось. Очевидно, це пояснюється однаковим впливом і чоловічих, і жіночих статевих гормонів на регуляцію їх синтезу ендотеліоцитами (X. Zhang, 2002). Після оперативного втручання середній рівень sICAM-1 і у чоловіків, і у жінок дещо знижувався, проте залишався значно вищим ніж у контролі ($P<0,001$). Кількісне зниження рівня sICAM-1 у плазмі крові в процесі оперативного лікування у чоловіків становило $5,37\pm 8,58$ нг/мл, у жінок – $4,33\pm 6,9$ нг/мл. При ранньому оздоровленні пацієнта концентрація sICAM-1 на сьомий день після операції виразно знижувалась, навіть при значному її підвищенні до операції. У зв'язку з тим, що у пацієнтів спостерігались значні індивідуальні коливання показників, хворих було розділено на групи відповідно до початкового рівня молекул та його динаміки в процесі хірургічного лікування. Наступним етапом проаналізовано усі випадки підвищення концентрації молекул на сьомий день після лікування. Встановлено, що до цієї групи ввійшли хворі з місцевими післяопераційними ускладненнями та супутніми захворюваннями нирок, печінки, ревматоїдним артритом, облітеруючим атеросклерозом нижніх кінцівок. Результати узгоджуються з даними літературних джерел, які констатують підвищену експресію sICAM-1 чи CAMs у осіб з цією патологією, а також при палінні, хронічних венозних та серцевих захворюваннях, пухлинах (S.

Takase et al., 2000; Q.D. Wu et al., 2001; L. Wang et al., 2001; И.Т. Арефьева и соавт., 2002). Незалежно від статі, при ранньому оздоровленні пацієнта концентрація sICAM-1 на сьомий день після операції виразно знижувалась, навіть при значному її підвищенні до операції. Отже, проведені дослідження показали, що sICAM-1 відіграють суттєву роль в патогенезі ГТФ, встановлення їх динаміки може допомогти оцінити ефективність хірургічного лікування, а також дозволить прогнозувати виникнення післяопераційних ускладнень.

Інтенсифікація ПОЛ у біологічних мембранах постає не тільки наслідком, але й важливою патогенетичною ланкою багатьох патологічних реакцій. Аналізуючи показники у пацієнтів з негативною динамікою МДА (підвищення вмісту МДА в післяопераційному періоді порівняно з передопераційним), ми намагалися встановити причину подібного явища. Найчастіше виявлялася післяопераційні ускладнення: інфільтрат, гематома, поверхневий краєвий некроз рани, а також супутня патологія (туберкульоз легень, ерозивна виразка шлунку, облітеруючий атеросклероз, кіста яйника, цукровий діабет, хронічний гепатит), яка була констатована у третини хворих. У цю групу увійшли також двоє пацієнтів, яким спочатку проведено консервативне лікування, але безуспішно, і в наступному, їм видалено тромбовані поверхневі вени. У 10% хворих проведено тромбектомію внаслідок переходу процесу через сафено-стегнове співустя. Близько 30% хворих були у віці 60-65 років. З огляду на перелічені причини можна вважати, що супутня патологія та післяопераційні місцеві ускладнення сповільнюють нормалізацію клітинного метаболізму, сприяючи гіпоксії тканин (А.И., Журавлёва, 1982; Ж.И. Абрамова, Г.В. Оксигендлер, 1985). Позитивним є той факт, що і у чоловіків, і у жінок групи з негативною динамікою підвищені в доопераційному періоді показники концентрації МДА в плазмі крові, в післяопераційному періоді наближались до даних контрольної групи. Це ще раз доводить правильність вибору хірургічної тактики лікування ГТФ.

Зміни в системі гемостазу, які клінічно виражаються тромбозами чи кровотечами є причиною багатьох патологічних станів, зокрема, ГТФ. Для їх виявлення і, при потребі, розробки практичних рекомендацій щодо можливої корекції усім пацієнтам з ГТФ провели вивчення показників гемостазіограми до лікування та після нього. Оцінювання показників гемостазіограми довело різний характер пристосувально-компенсаторних можливостей системи гемостазу чоловіків і жінок. У жінок до оперативного втручання в місцевій крові виражена структурна гіперкоагуляція з виснаженням протизгортальної і фібринолітичної системи (підвищення показників ПЧ, Фг, ХЗФ, зниження ПІ та АТ-ІІІ, наявні РФМК). В цей же час у чоловіків визначено цілковиту компенсацію змін гемостазу - показники місцевої крові достовірно від контролю не відрізнялись, за виключенням зниження активності АТ-ІІІ, який, очевидно, затрачається для припинення прогресування захворювання. Ці зміни узгоджуються з

дослідженнями системної крові: майже цілковита відсутність порушень гемостазиограми у чоловіків і схожі до регіонарного гемостазу, але менш виражені зміни у жінок.

Виявлені відмінності в системі гемостазу в чоловіків і жінок можна пояснити наступним чином. Внаслідок щомісячних менструальних кровотеч у жінок природньо підвищений коагуляційний потенціал. Зрозуміло, що на такому фоні тромботичний процес протікає більш агресивно і швидше призводить до відчутних змін у системі гемостазу. У чоловіків, в яких первинно підвищення коагуляційного потенціалу не спостерігається, локальні тромботичні процеси проходять більш згладжено і не зумовлюють виражених порушень системи гемостазу.

Зовсім інша картина візуалізувалася при дослідженні проб крові чоловіків і жінок після оперативного втручання. У жінок і в регіонарній, і в системній крові відмічено тенденцію до нормалізації змін гемостазу. У чоловіків, навпаки, в регіонарній крові виникає виражений гіперкоагуляційний синдром з загрозою розвитку ДВЗ крові (зниження показників АЧТЧ, АТ-III та підвищення Фг, ХЗФ, позитивні РФМК) сприяючи появі перших ознак порушення коагуляційної рівноваги (зниження показника АТ-III) також і в системній крові. На нашу думку чоловіки є менш адаптованими до кровотеч і тому постопераційна крововтрата, сумуючись із змінами, викликаними ГТФ, призводить у них до зриву рівноваги між згортальною і протизгортальною системами.

Генетичну схильність до ГТФ визначали шляхом детального аналізу родоводів 80 обстежених пацієнтів з наступним вирахуванням ступеня їх генетичної обтяженості серед родичів чотирьох поколінь. Оскільки ми обстежували хворих з ГТФ на фоні варикозу, то паралельно вивчено генетичні аспекти ВРВ. У чоловіків генетична схильність до ВРВ реалізувалася за материнською лінією у 43,2% випадків, за батьківською – 24,32%, за обома - у 10,81% випадків. У жінок, відповідно, ці показники були наступними: 52,5%, 22,5%, 20%. Відмічено появу захворювання вперше в поколінні пробанда і його нащадків у 21,67% чоловіків, що в 4 рази переважає аналогічний показник у жінок. Успадкування ГТФ у чоловіків в 34,48% випадків відбувалось за материнською лінією, що в 1,5 рази рідше ніж в жінок. Генетична схильність до ГТФ по батьківській лінії в 1,4 разу частіше зустрічалася в чоловіків, ніж у жінок, а при двобічній обтяженості, навпаки, - в 1,4 разу частіше у жінок, ніж у чоловіків. Результати клініко-генеалогічного дослідження засвідчили полігенний тип успадкування ВРВ та ГТФ в переважній більшості за материнською лінією (експресія алелів материнського походження). Аналіз родоводів хворих з патологією поверхневих вен нижніх кінцівок виявив спадкову схильність мультифакторного характеру, яка могла реалізуватися в патологічну ознаку в процесі ембріонального розвитку при порушенні генної регуляції морфогенезу. Гени, які детермінують розвиток варикозної хвороби, мають плейотропну дію і одночасно є модуляторами прояву ГТФ. Це узгоджується з даними інших авторів, що вивчали генеалогію при різних хворобах (Т.В.

Бойчук, Л.Є. Ковальчук, Л.В. Глушко, 2002; О. Дзвіняцька, 1998), зокрема: нефропатії, сечокам'яній хворобі, артеріальній гіпертензії, цукровому діабеті.

Наступним етапом було проведення дерматогліфічного обстеження з наступним ДА, КА та кореляційним аналізом 46 якісних і кількісних показників. За допомогою ДА відібрано 37 найбільш інформативних характеристик (інші виявлялись епізодично) за якими усіх осіб розділено на групи: спадково схильні до ГТФ, спадково схильні до ВРВ та контроль, а побудова двох факторів – центроїдів груп (лінійні комбінації всіх змінних) допомогла достовірно їх розділити. Проведена класифікація забезпечила віднесення зразка-дерматогліфа до певної групи. Обчислено стандартизовані коефіцієнти дискримінантних функцій, за допомогою яких розраховуємо координати точки, яку зображаємо графічно і відносимо представлений нею дерматогліф особи до тієї групи, відстань до відповідного центроїда якої є найближчою (рис.1).

Результати проведеного цитогенетичного обстеження засвідчили, що показник індексу хроматизації зменшений у хворих на ГТФ до лікування у жінок в 1,4 разу, а у чоловіків в 1,57 разу. На сьомий день після оперативного втручання цей показник збільшився на 79% у жінок і 74,5% у чоловіків, що характеризує транскрипційну активність ДНК і сприяє перебудові спадкового апарату для функціонування в нових умовах і забезпечує швидку реабілітацію. Встановлено кількісне зниження другого важливого показника транскрипційно-трансляційного апарату – ядерцевого індексу у жінок – в 1,6 разу, у чоловіків – в 1,48 разу. Після операції констатовано зростання даного показника на 43% у жінок і на 45% у чоловіків. В окремих клітинах досліджуваних хворих після операції було ідентифіковано два ядерця в різних ділянках ядра.

У чоловіків з ГТФ до операції статевий хроматин був збільшений у 2,5 разу, що вказує на дисфункцію ФСГ. На 7-й день після оперативного втручання даний показник зменшився на 56%, однак перевищував контрольні значення в 1,4 разу. Збільшення статевого хроматину у жінок оцінюється позитивно, оскільки гетерохроматизація однієї X-хромосоми дає змогу повністю реалізувати функцію другої. Саме тому знижений, порівняно з контролем, статевий хроматин до лікування у 2 рази і підвищений в 1,2 разу після операції засвідчив позитивні зміни регуляції процесів транскрипції.

Важкість порушень при ГТФ підтвердило збільшення кількості патологічних ядер - у чоловіків у 5,5 разу, а у жінок – у 3,5 разу порівняно з контролем. Серед них переважали вакуолізовані, вакуолізовані з грудкою гетеропікнотичної X-хромосоми, з великою кількістю конденсованого хроматину. Окрім того, зустрічались пікнотичні ядра неправильної форми, лізуючі. Незважаючи на зниження кількості патологічних ядер, на сьомий день після операції цей індекс був вищим ніж у контролі в 3,5 та 1,7 разу відповідно.

На основі клініко-лабораторних і генетичних досліджень нами складена програма раціонального обстеження хворих ГТФ, ВРВ та здорових осіб (рис. 2).

ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і вирішення проблеми, пов'язаної з доклінічною діагностикою та оперативним лікуванням гострого тромбофлебіту варикозно розширених вен нижніх кінцівок. Це наукове завдання вирішене внаслідок вивчення особливостей динаміки вмісту розчинних адгезивних міжклітинних молекул I типу, малонового диальдегіду, показників гемостазіограми системної і місцевої крові при гострому тромбофлебіті в процесі лікування, з'ясування їх ролі у його генезі, а також встановлення генетичних маркерів формування цієї недуги та варикозного розширення вен нижніх кінцівок. Призначення наукового завдання – доведення ефективності хірургічного втручання у хворих з гострим тромбофлебітом.

1. На основі клініко-лабораторного аналізу перебігу до- та післяопераційного періоду можна стверджувати, що радикальне видалення тромбованих підшкірних вен сприяє швидкій нормалізації порушень гомеостазу.
2. У хворих з гострим тромбофлебітом, незалежно від статі, констатовано збільшення вмісту розчинних міжклітинних адгезивних молекул I типу (sICAM-1) в 1,8 разу. У пацієнтів з неускладненим післяопераційним періодом спостерігалось достовірне зниження цього показника, тоді як у хворих із супутньою патологією, або при виникненні місцевих ускладнень він залишався на попередньому рівні чи підвищувався.
3. Вивчення динаміки концентрації малонового диальдегіду показало, що до операції його вміст наростає у жінок в 1,1 разу, а в чоловіків – в 1,4 разу. У випадку неускладненого післяопераційного періоду до сьомого дня відбувається нормалізація цього показника.
4. При гострому тромбофлебіті у жінок констатовано структурну гіперкоагуляцію з виснаженням протизгортальної і фібринолітичної систем (більш виражена в місцевій крові). У чоловіків виявлено компенсацію змін гемостазу, за виключенням зниження активності антитромбіну III в місцевій крові.
5. На сьомий день після операції у чоловіків з гострим тромбофлебітом у регіонарній крові констатовано виражений гіперкоагуляційний синдром із загрозою переходу в ДВЗ крові, тому ведення післяопераційного періоду у них потребує адекватної корекції системи гемостазу.
6. Аналіз даних генеалогічного і дерматогліфічного обстежень доводить мультифакторіальний тип успадкування гострого тромбофлебіту та варикозного розширення вен. Розроблена програма доклінічної діагностики спадкової схильності до цих недуг.
7. У хворих на гострий тромбофлебіт констатовано суттєві порушення функціонального стану генома: індекси хроматизації та ядерцевий зменшуються в 1,4-1,6 разу, індекс патологічних ядер зростає у 3,4-5,5 разу, а показник статевого хроматину знижений у жінок в 2,6 разу, у

чоловіків - наростає в 2,4 разу. На сьомий день після операції виявлено тенденцію до нормалізації вказаних показників.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На ранніх стадіях гострого тромбоемболізму, незалежно від його форми рекомендуємо радикальне оперативне лікування, оскільки тільки воно сприяє якнайшвидшій реабілітації.
2. Рівні розчинних міжклітинних адгезивних молекул I типу та малонового діальдегіду є критеріями ефективності лікування хворих на гострий тромбоемболізм. Негативна їх динаміка після оперативного втручання вказує на ризик виникнення місцевих ускладнень та необхідність корекції супутньої патології.
3. Для оцінки глибини порушень гемостазу у хворих із гострим тромбоемболізмом доцільно визначати і в системній, і в регіонарній крові наступні показники: агрегоскрин-тест, протромбіновий час, вміст фібриногену, етаноловий і протаїнісульфатний тест, вміст антиплазміну.
4. Після видалення тромбованих поверхневих вен у чоловіків необхідно проводити повторні гемостазіологічні дослідження у зв'язку з розвитком вираженого місцевого гіперкоагуляційного синдрому з загрозою переходу в ДВЗ крові.
5. Для встановлення ступеня важкості перебігу гострого тромбоемболізму та оцінки ефективності лікувальних заходів рекомендуємо визначення таких показників функціональної активності генома як індекс хроматизації, патологічних ядер, ядерцевий індекс, а також показник статевих хроматинів.
6. Хворим із встановленою спадковою схильністю до розвитку гострого тромбоемболізму на фоні варикозу необхідно рекомендувати венекзез при наявності ознак хронічної венозної недостатності.
7. Для встановлення спадкової схильності до тромбоемболізму чи варикозного розширення вен на доклінічному етапі пропонуємо спосіб оцінки результатів дерматогліфіки у чоловіків і жінок.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дмитрів І.В., Ковальчук Л.Є., Генік С.М. Порівняльна характеристика функціонального стану геному хворих гострим тромбоемболізмом до оперативного втручання та на сьомий день післяопераційного періоду // Галицький лікарський вісник. – 2002. – Т.9, №3. – С. 128-130. Здобувач провела збір матеріалу, аналіз цитогенетичних препаратів хворих з наступною статистичною обробкою даних, оформлення статті до друку.
2. Встановлення спадкової схильності до тромбоемболізму та варикозного розширення вен на підставі дискримінантного аналізу дерматогліфічних показників / І.В.Дмитрів, Л.Є.Ковальчук, С.М.Генік, М.М.Осипчук // Вестник неотложной и восстановительной медицины (Приложение). – 2002. – Т.3, №3. – С. 35-37. Здобувач провела збір матеріалу, математичні

обрахунки для кожного дерматогліфа, огляд літературних джерел по цій темі, оформила звідні таблиці та статтю до друку.

3. Встановлення спадкової схильності до тромбофлебіту та варикозного розширення вен на основі канонічного аналізу дерматогліфічних показників / І.В.Дмитрів, Л.Є.Ковальчук, С.М.Геник, М.М.Осипчук // Буковинський медичний вісник. – 2003. – Т.7, №1. – С. 136-138. Здобувач провела збір матеріалу, математичні обрахунки для кожного дерматогліфа, огляд літератури по цій темі, оформила звідні таблиці та статтю до друку.
4. Деякі принципи удосконалення хірургічної допомоги при варикозній хворобі / С.М.Геник, В.І.Олексин, І.С.Геник, І.В.Дмитрів // Шпитальна хірургія. – 2001. - № 3. – С. 14-16. Здобувач провела огляд літературних джерел по цій темі, оформила статтю до друку.
5. Дмитрів І.В., Куцик Р.В., Геник С.М. Зміни молекул адгезії клітин під впливом хірургічного лікування хворих на гострий тромбофлебіт підшкірних вен нижніх кінцівок // Клінічна хірургія. – 2003. - №8.- С. 35-37. Здобувач провела збір матеріалу, виконала імуно-ферментний аналіз, частину статистичних обрахунків, оформила статтю до друку.
6. Рішення про видачу патенту від 11.06.03. на винахід “Спосіб доклінічної діагностики захворювань поверхневих вен нижніх кінцівок” Заявка №2003010379 від 15.01.03. – МПК 7 А61В10/00 / Дмитрів І.В., Ковальчук Л.Є., Гудз І.М. Здобувачем проведено збір даних, статистичні обрахунки, огляд літературних джерел по цій темі, підготовлено матеріали до друку.
7. Дмитрів І. Агрегатний стан крові та клініко-генетичні показники у хворих гострим тромбофлебітом // Матеріали V Міжнародного конгресу студентів і молодих учених, приуроченого до 10 річниці незалежності України. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2001. – С.37.
8. Дмитрів І.В. Дерматогліфіка як метод ефективної доклінічної діагностики гострого тромбофлебіту і варикозного розширення вен // Матеріали XX з’їзду хірургів України. – Том 1. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2002. – С.642-644.
9. Дмитрів І.В. Генетичні аспекти гострого тромбофлебіту та варикозного розширення вен // Матеріали III з’їзду медичних генетиків України з міжнародною участю. – Львів, 2002. – С.72.
10. Дмитрів І. Показники спадкової схильності до деяких судинних захворювань // Тези доповідей 68 студентської наукової конференції. – Івано-Франківськ: Факел, 1999. – С.30-31.
11. Дмитрів І. Генетичні маркери спадкової схильності до тромбофлебіту та варикозного розширення вен // Тези доповідей 69 студентської наукової конференції. – Івано-Франківськ: Факел, 2000. – С.25-26.
12. Дмитрів І. Клініко-генетичні аспекти деяких захворювань серцево-судинної системи // Тези доповідей Міжнародного конгресу студентів і молодих вчених “Клініко-морфологічні аспекти серцево-судинної системи”. – Дніпропетровськ, 2000. – С.38-39.

АНОТАЦІЯ

Дмитрів І.В. Клініко-діагностичні аспекти гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок та обґрунтування тактики лікування. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.03. – хірургія. –Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського, Тернопіль, 2004.

Дисертація присвячена розробці комплексу клініко-діагностичних тестів, дерматогліфічних та цитогенетичних маркерів формування гострого тромбофлебіту нижніх кінцівок та обґрунтуванню доцільності його хірургічного лікування. Застосовані методики визначення рівня адгезивних розчинних молекул І типу, малонового диальдегіду, показників гемостазіограми системної та місцевої крові, цитогенетичних індексів в доопераційному періоді і на сьомий день після оперативного втручання дозволили обґрунтувати ефективність хірургічного методу лікування цієї недуги.

На основі комплексного обстеження 80 хворих на гострий тромбофлебіт, 80 хворих на варикозне розширення вен та 80 здорових осіб було доведено мультифакторний тип успадкування цих захворювань, встановлено прогностичні критерії їх виникнення.

Розроблено програму раціонального обстеження хворих на гострий тромбофлебіт та варикозне розширення вен та клінічно здорових осіб з врахуванням спадкової схильності до цих хвороб.

Ключові слова: гострий тромбофлебіт, варикозне розширення вен, клініко-діагностичні маркери, адгезивні молекули, дерматогліфіка, цитогенетичні показники, оперативне втручання, ефективність лікування.

АННОТАЦИЯ

Дмитрив И.В. Клинико-диагностические аспекты острого тромбофлебита нижних конечностей и обоснование тактики лечения. – Рукопись.

Диссертация на соискание учебной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.03 – хирургия. – Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я.Горбачевского, Тернополь, 2004.

Диссертация посвящена установлению комплекса клинико-диагностических тестов, дерматоглифических и цитогенетических маркеров формирования острого тромбофлебита варикозно расширенных вен нижних конечностей (ОТФ), а также обоснованию необходимости его хирургического лечения. Применённые методики определения уровня адгезивных растворимых молекул I типа (sICAM-1), малонового диальдегида, показателей гемостазиограммы общей и местной крови, цитогенетических индексов в дооперационном периоде и на седьмой день

после оперативного вмешательства позволили обосновать эффективность хирургического метода лечения этой болезни.

На основании комплексного обследования 80 больных с ОТФ установлено, что средний уровень sICAM-1 в плазме крови был существенно повышен, сравнительно с контрольной группой (80 особей) – у мужчин на 75,8% ($P < 0,001$), у женщин на 81,5% ($P < 0,001$). При этом достоверной зависимости средней концентрации sICAM-1 от пола пациентов не отмечалось. После операции средний уровень sICAM-1 как у мужчин, так и у женщин несколько снижался, но оставался значительно выше, чем в контроле ($P < 0,001$). В связи с тем, что у пациентов были значительные индивидуальные колебания показателей, больных разделено на группы в зависимости от начального уровня молекул и его динамики в процессе хирургического лечения. Следующим этапом проанализировано все случаи повышения концентрации sICAM-1 после операции. Выявлено, что в эту группу вошли больные с местными послеоперационными осложнениями и сопутствующими заболеваниями почек, печени, ревматоидным артритом, облитерирующим атеросклерозом нижних конечностей. Независимо от пола, при раннем оздоровлении пациента концентрация sICAM-1 на седьмой день после операции значительно снижалась, даже при выраженном её повышении до операции.

Оценивание показателей гемостазиограммы доказало разный характер приспособительно-компенсаторных возможностей системы гемостаза мужчин и женщин. У женщин до оперативного вмешательства в местной крови выраженная структурная гиперкоагуляция с истощением антисвёртывающей и фибринолитической систем. В это же время у мужчин определена полную компенсацию изменений гемостаза, возникших в следствие ОТФ, потому что показатели местной крови достоверно от контроля не отличались, за исключением снижения активности антитромбина III. Совсем другая картина определялась при исследовании проб крови мужчин и женщин после оперативного вмешательства. У женщин как в регионарной, так и в системной крови возникает гиперкоагуляционный синдром с угрозой развития ДВС крови, способствуя появлению первых признаков нарушения коагуляционного равновесия также и в системной крови.

Клинико-генеалогическое обследование больных ОТФ и, параллельно, 80 больных с варикозным расширением вен доказало мультифакторный тип наследования этих заболеваний и определяющую передачу предрасположенности к заболеваниям по материнской линии. Для прогнозирования риска возникновения заболеваний на доклиническом этапе произведено дерматоглифическое обследование больных с последующим дискриминантным, каноническим и корреляционным анализом и расчётом классификационных и стандартизированных коэффициентов. Оценивание цитогенетических показателей соматических клеток больных ОТФ до и после операционного вмешательства доказало эффективность хирургических методов лечения.

Таким образом, разработана программа рационального обследования больных с ОТФ, варикозным расширением вен и клинически здоровых особей с учётом наследственной предрасположенности к этим болезням.

Ключевые слова: острый тромбоз, варикозное расширение вен, клинко-диагностические маркеры, адгезивные молекулы, дерматоглифика, цитогенетические показатели, оперативное вмешательство, эффективность лечения.

ANNOTATION

Dmytriv I.V. The clinic-diagnostically aspects of acute thrombophlebitis of the lower finitenesses and substantiation of treatment policy. – Manuscript.

The Thesis for recieving candidate's degree in speciality 14.01.03 – surgery. Ternopil State Medical Academy by the I.Y.Horbachevsky, Ternopil, 2004.

The thesis is dedicated to mining of a complex of clinic-diagnostically tests, dermatoglyphic and cytogenetic markers of formation acute thrombophlebitis of the lower finitenesses and installation of necessity of its surgical treatment. The applied techniques of definition of a level of cell adhesive solvable molecules I type, malonic dialdehyde, coagulation indexes of a system and local blood, cytogenetic indexes before operation and for the seventh day after operational interference have allowed to justify efficiency of a surgical method of treatment of this illness.

It is ground of integrated examination 80 ill with an acute thrombophlebitis, 80 ill with a varicose vein and 80 able-bodied peoples the multifactor mode of inheritance of these illnesses was lead up, is determined prognostic yardsticks of their originating.

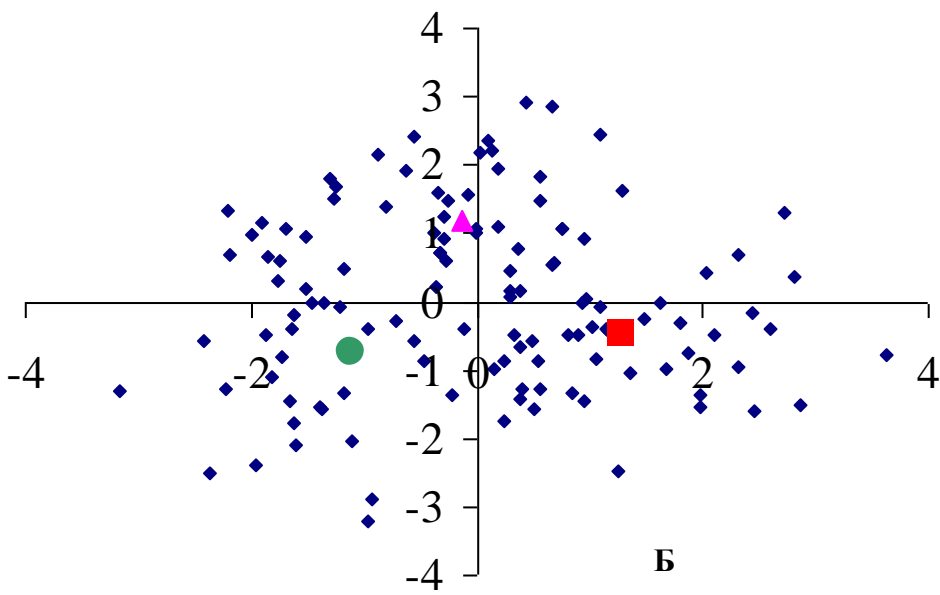
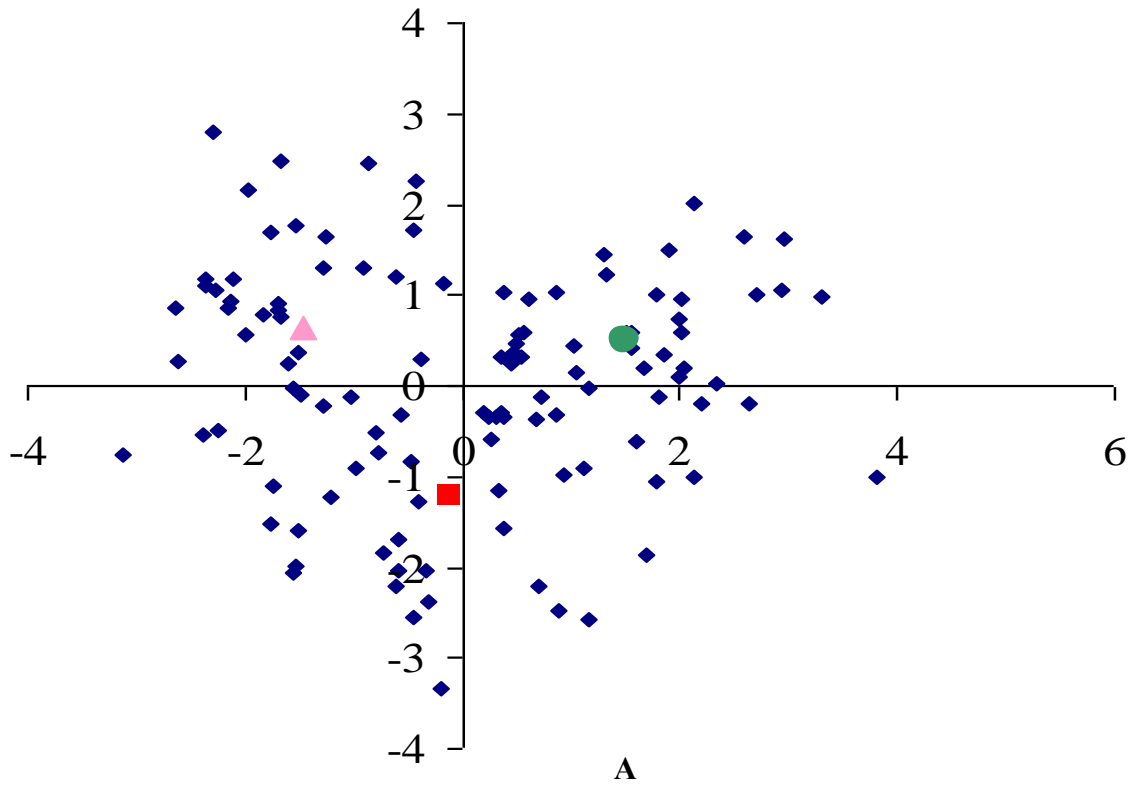
Is designed the program of rational examination ill on an acute thrombophlebitis and varicose vein with the count of ancestral predisposition to these illnesses.

Key words: acute thrombophlebitis, varicose vein, clinic-diagnostically markers, cell adhesion molecules, dermatoglyphic, cytogenetics parameters, surgical treatment, efficiency of treatment.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АП	антиплазмін
АТ-III	антитромбін III
АЧТЧ	активований частковий тромбопластиновий час
ВРВ	варикозне розширення вен
ГТФ	гострий тромбоз
ДА	дискримінантний аналіз
ДГ	дерматогліф, дерматогліфічний
КА	канонічний аналіз

МДА	малоновий диальдегід
ПОЛ	перекисне окислення ліпідів
ПІ	протромбіновий індекс
ПЧ	протромбіновий час
РФМК	розчинні фібрин-мономерні комплекси
Ф-ХІІІ	фактор ХІІІ
ФСГ	функціональний стан генома
Фг	фібриноген
ХЗФ	ХІІа-залежний фібриноліз
ЧАТ	час агрескринового тесту
sICAM-1	розчинна адгезивна міжклітинна молекула І типу



- Центроїд групи гострого тромбофлебиту
- Центроїд групи варикозного розширення вен
- △ Центроїд групи контролю

Рис. 1. Просторове зображення кожного зразка-дерматогліфа жіночої вибірки (А) та чоловічої вибірки (Б) відносно центроїдів груп.

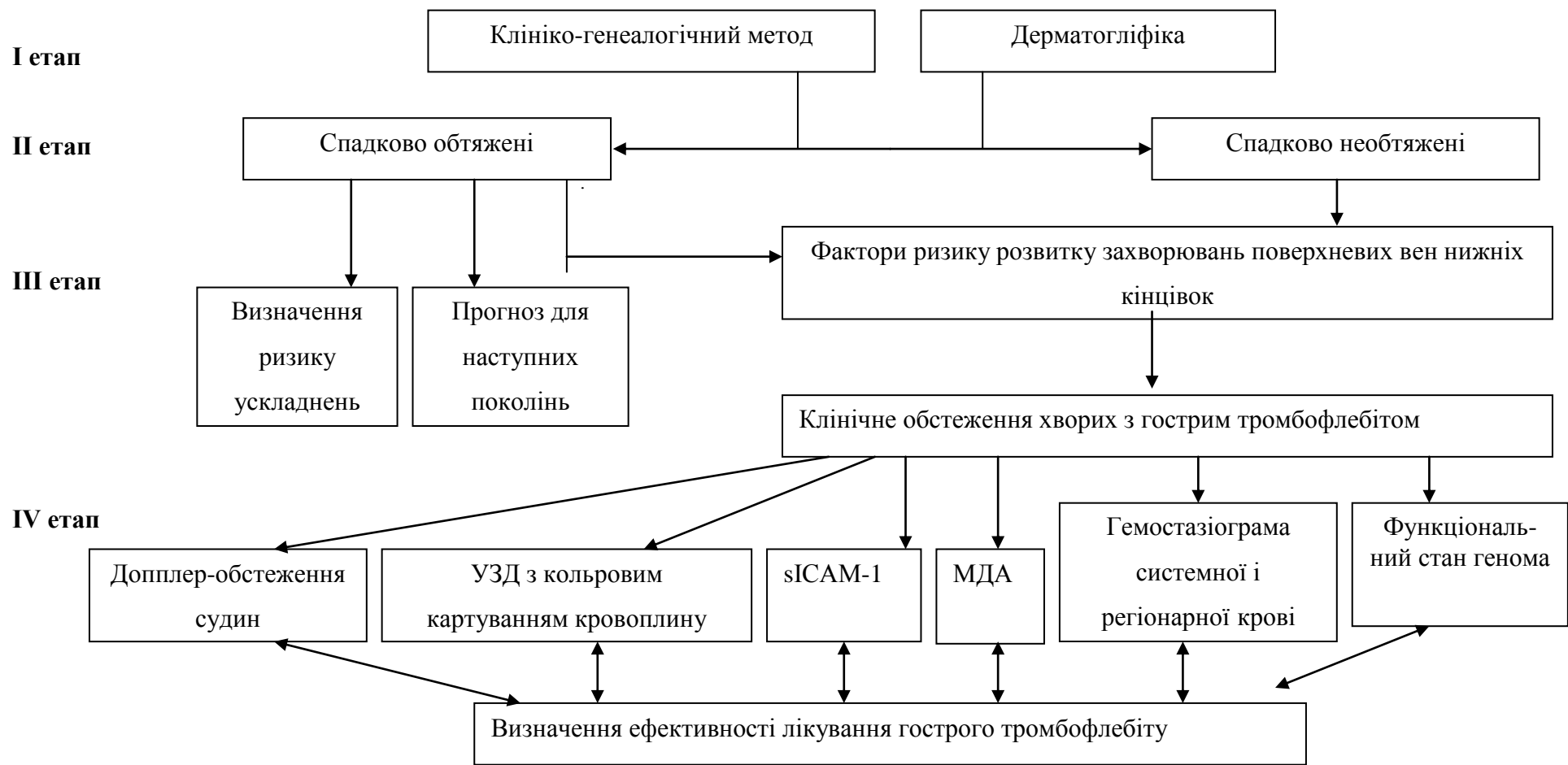


Рис. 2. Програма раціонального обстеження хворих на гострий тромбофлебіт і варикозне розширення вен та клінічно здорових осіб з врахуванням спадкової схильності до цих хвороб.