

## **Функциональная венозная недостаточность: диагностика и лечение (обзор литературы) Часть 2.**

Илюхин Е.А., клиника "Медальн", Санкт-Петербург.

Золотухин И.А., д.м.н., кафедра факультетской хирургии им. С.И. Спасокукоцкого, (зав. - академик В.С. Савельев) Российский государственный медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва.

В обзоре литературы рассмотрены имеющиеся литературные данные по функциональной венозной недостаточности (флебопатиям). Во второй части проанализированы данные по дифференциальной диагностике и возможным методам коррекции негативных проявлений этого состояния.

Метод: поиск в базе данных Medline с помощью системы PubMed.

Ключевые слова: флебопатия, функциональная венозная недостаточность, phlebopathy, varicose symptoms without varicose veins, functional venouse insufficiency.

### **Часть 2. Дифференциальная диагностика и методы коррекции проявлений функциональной венозной недостаточности.**

**Дифференциальная диагностика.** Все симптомы венозной недостаточности обладают низкой специфичностью, что создает трудности в дифференциации ФВН от целого ряда патологических состояний. В обзоре Kendler M. с соавт., где высказывается мнение, что диагноз ФВН должен быть диагнозом исключения, автор приводит основные патологические синдромы со сходной симптоматикой [95]:

- отек вследствие патологии сердца, почек или печени;
- гипопротейнемия;
- липедема;
- нарушенная проницаемость капилляров;
- лекарственно-индуцированные или алкоголь-индуцированные отеки;

- отеки беременных;
- чувство тяжести вследствие влияния алкоголя или лекарств;
- боль после длительного нахождения в ортостазе;
- фибромиалгия; дискогенная ишиалгия; синдром беспокойных ног; полинейропатия; радикулопатия.

Судорожный синдром. Судороги икроножных мышц являются неспецифическим патологическим состоянием, которое может быть связано с различными заболеваниями (метаболический синдром, расстройства периферической и центральной нервной системы, электролитные расстройства при хроническом диализе), чрезмерными нагрузками (например, у профессиональных спортсменов), беременностью, приемом лекарств [96,97]. Вместе с тем, судороги мышц голени нередко упоминают в ряду симптомов, ассоциированных с заболеваниями вен и венозной недостаточностью. [42,22].

Данные об эффективности по отношению к судорогам икроножных мышц средств, доказавших свое положительное влияние на проявления венозной недостаточности, противоречивы. Систематический обзор влияния добезилата кальция на симптомы венозной недостаточности показал его статистически значимое по сравнению с плацебо положительное влияние на ночные судороги [98]. Напротив, Кохрановский систематический обзор, проведенный в 2005 г. не обнаружил позитивного влияния флеботропных средств, в том числе и добезилата кальция, на течение ночных судорог [99]. Необходимо учесть, что в подобных исследованиях, обычно, речь идет о пациентах с подтвержденными ХЗВ, кроме того, не проводится изолированный анализ эффективности изучаемого средства по отдельным симптомам.

Необходимо отметить, что в наиболее полных обзорах литературы, посвященных исключительно проблеме судорог икроножных мышц, ХВН не упоминается в качестве их причины [96,103], либо, в редких случаях,

оговаривается роль тяжелых форм ХВН на фоне посттромботической или варикозной болезни [104].

*До сих пор не ясно, можно ли считать судороги икроножных мышц симптомом венозной недостаточности.*

Синдром беспокойных ног ("restless leg syndrome") согласно современным представлениям - расстройство неизвестной этиологии, в патогенезе которого играют роль нарушения функции допаминэргических структур головного мозга и сенсорно-моторные нарушения. Сегодня приняты диагностические критерии, разработанные Международной группой по изучению синдрома беспокойных ног (IRLSSG) [105]:

1. Императивное стремление к движениям, вызванное дискомфортными ощущениями в конечностях, преимущественно в ногах.
2. Повышенная моторная активность, которая ослабляет императивное стремление к движениям.
3. Усиление или сохранение симптомов при расслаблении конечностей (как сидя, так и лежа)
4. Корреляция с суточным циклом: усиление симптомов вечером и ночью.

Вместе с тем, термин «синдром беспокойных ног» нередко употребляют в связи с ХЗВ. В 2007 г. были опубликованы результаты хорошо спланированного обсервационного исследования, впервые поставившего задачу оценить возможную связь синдрома беспокойных ног и ХЗВ [106]. Была выявлена большая распространенность венозной патологии в группе пациентов, имевших синдром беспокойных ног. Хотя речь в данной работе шла о пациентах с подтвержденным рефлюксом (более 0,5 секунд) в магистральных подкожных венах, выявленная ассоциация наводит на мысль, что в генезе синдрома может играть роль, в том числе, и ФВН. Авторами планируется рандомизированное контролируемое исследование по влиянию лечения ХЗВ на проявления синдрома беспокойных ног, что может дать дополнительную информацию о роли венозного застоя в этом феномене.

В целом, доступной литературе можно выделить две основных позиции: когда под синдромом беспокойных ног авторы понимают самостоятельное патологическое состояние, не смешивая его симптоматику с проявлениями венозной недостаточности, и когда этот термин используют для обозначения венозной дисфункции или каким-то образом ассоциируют с венозной недостаточностью. В уже упоминавшемся исследовании "Acireale Project" синдром беспокойных ног перечислен в ряду диагностических критериев "гипотонической флебопатии" [11]. В то же время, основная масса исследований по синдрому беспокойных ног опубликована в неврологической литературе, упоминания о возможной связи этого состояния и ХЗВ являются почти казуистическими и не подкрепляются фактическими данными. В частности, при анализе результатов известного популяционного исследования "The Bonn Vein Study" не выявлено корреляции между синдромом беспокойных ног и венозной патологией [23].

В небольшом пилотном неконтролируемом проспективном исследовании получены данные о положительном влиянии компрессионной терапии на качество жизни при подтвержденном синдроме беспокойных ног [107]. Тем не менее, эти результаты данные нуждаются в подтверждении в контролируемых исследованиях.

*Синдром беспокойных ног следует рассматривать как самостоятельное патологическое состояние, для которого разработаны диагностические критерии. Роль венозной недостаточности в генезе синдрома беспокойных ног неясна и требует уточнения.*

Идиопатические отеки описывают как увеличение объема подкожных тканей стоп и брюшной стенки в ортостазе и/или отеки других локализаций (веки, пальцы рук и др.), возникающие в горизонтальной позиции у женщин в постпубертатном периоде [108-110]. Дифференциальная диагностика с ФВН может представлять трудности ввиду отсутствия органической патологии в качестве причины отеков, а так же в связи с отсутствием определенных диагностических критериев. Тем не менее, представляется

возможным разграничение идиопатических отеков и отеков на почве ФВН по их локализации и наличию/отсутствию провоцирующего фактора.

**Лечение.** Для борьбы с субъективными симптомами венозной недостаточности предлагают следующие способы:

1. Упражнения, активизирующие "мышечный насос" голени.
2. Компрессионный трикотаж.
3. Флеботропные средства.

Активизация "мышечно-венозной помпы" голени. Поиск в различных медицинских базах данных выявил несколько исследований по оценке эффективности сгибательных движений в суставах ног для профилактики отеков и других венозных симптомов у людей, длительно находящихся в ортостазе. В небольшой экспериментальной работе на 13 добровольцах с помощью импедансной плетизмографии было установлено, что периодическое сгибание в коленном суставе в течение 1 минуты каждые 10 минут на протяжении часа наиболее эффективно предотвращало появление отека и других симптомов [111].

В экспериментальной работе Yang D. с соавт. показано положительное влияние изокинетических упражнений с вовлечением мускулатуры голени на венозный отток у пациентов с ХЗВ [112]. Еще более убедительные результаты получены в открытом контролируемом исследовании на 20 здоровых добровольцах из числа офисных работников [56]. Использование специального устройства для упражнений в положении сидя ("StepIt") достоверно уменьшало выраженность ортостатического отека.

Профилактике ортостатических отеков уделяется внимание в изданиях, посвященных эргономике рабочего места. Интересна публикация о профилактическом влиянии на ортостатические отеки конструкции офисного кресла с нефиксированным механизмом наклона, что позволяет включать в работу мышцы голени без дополнительных приспособлений [113].

Опубликованы работы об электромиостимуляции с целью активизации мышц голени в условиях ограничения подвижности. В 2003 г. показана

эффективность метода в профилактике ортостатических отеков на 20 здоровых добровольцах с контролем с помощью водной волуметрии [114]. В 2009 г. установлена эффективность и безопасность электромиостимуляции у беременных с симптомами венозного застоя без ХЗВ [115]. Ежедневное применение портативного электростимулятора в течение 20 минут на протяжении 3 нед. дало хорошие и отличные результаты: произошел регресс субъективных симптомов и уменьшилась окружность голеней.

*В целом, ограниченная мощность и недостатки дизайна исследований по данному направлению, позволяют предполагать, но не позволяют достоверно судить об эффективности стимуляции "мышечной помпы" для профилактики или устранения симптомов венозной недостаточности.*

**Компрессионный трикотаж.** В 2000 г. опубликованы результаты упомянутого ранее многоцентрового, контролируемого, рандомизированного, двойного слепого исследования по применению компрессионных гольф для устранения отеков и симптомов венозной недостаточности, а так же улучшения качества жизни у пациентов с классом C1-3S ХЗВ по СЕАР. Получены статистически значимые данные об эффективности трикотажа по всем указанным параметрам [101]. В 2007 г. был проведен метаанализ рандомизированных контролируемых исследований [116]. Рассмотрено 11 работ, охвативших 1453 человек. Среди включенных в исследование было 794 здоровых лица, подвергавшихся различным неблагоприятным воздействиям, 552 пациентов с ХВН или ХЗВ, а также 141 пациент после флебэктомии. Несмотря на методологическую неоднородность исследований, довольно убедительно показана эффективность трикотажа с давлением на уровне лодыжки 10-20 мм рт. ст. в устранении неблагоприятных симптомов во всех группах в сравнении с плацебо-трикотажем или отсутствием лечения.

Помимо перечисленных, имеется довольно большое число исследований с более слабым дизайном, также свидетельствующих об эффективности трикотажа в профилактике ортостатических отеков [117,118],

предотвращении венозных симптомов у летающего персонала авиакомпаний [119], влиянии компрессии на давление в поверхностных венах у работающих стоя [64].

Интересна серия рандомизированных исследований, посвященных длительным авиаперелетам, объединенная в группу LONFLIT. Оценивали различные виды компрессионного трикотажа, показана его эффективность в профилактике отеков и симптомов венозной недостаточности [120,121].

Нужно отметить, что в Кохрановском систематическом обзоре эффективности средств профилактики отеков у беременных положительное влияние компрессионного трикотажа показать не удалось [48].

*Применение компрессионного трикотажа с давлением на уровне лодыжки 10-20 мм рт. ст. эффективно в устранении или уменьшении субъективных симптомов венозной недостаточности, а так же в повышении качества жизни при их наличии. Данные об эффективности компрессионного трикотажа указанной степени компрессии в отношении профилактики отеков противоречивы.*

**Фармакотерапия.** В первую очередь следует отметить, что эффективность ряда флеботропных средств в профилактике и устранении проявлений венозного застоя, в особенности отеков, при ХЗВ убедительно доказана. Эти эффекты исследованы в значительном количестве РКИ и подтверждены в нескольких метаанализах. В частности, для микронизированной очищенной флавоноидной фракции представлены рекомендации уровня А в отношении таких симптомов, как отек, боли, тяжесть, ощущение отечности, которые сопровождают не только течение ХЗВ, но и функциональных нарушений венозного оттока. Полученные данные нашли отражение как Европейском согласительном документе "Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence" [91], так и в принятых в 2009 г. Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению ХЗВ [18].

Исследований с целенаправленным изучением влияния флеботропных средств на "венозную" симптоматику у пациентов с ФВН значительно меньше. В исследованиях LONFLIT, прием рутозидов в течение 3 дней (2 дня перед полетом и 1 день после) привел к снижению частоты развития и выраженности отеков, тяжести, боли у здоровых людей [52].

Еще одно РКИ описывает действие полусинтетического диосмина при "синдроме тяжелых ног" [12]. Исследование, выполненное на хорошем методологическом уровне, показало не очень значительный, но достоверный эффект флеботропного средства в устранении ряда функциональных венозных симптомов (чувство тяжести, отечности и др.) и улучшения качества жизни при назначении суточной дозы препарата как в один прием, так и в два приема. При этом эффект наступал быстрее при одномоментном приеме суточной дозы.

В упомянутом ранее Кохрановском систематическом обзоре эффективности различных средств для профилактики и лечения отеков у беременных показана эффективность рутозидов [48].

Небольшая работа французских авторов посвящена различным режимам применения лекарственного средства для профилактики развития венозных симптомов на фоне приема гормональных контрацептивов [122]. Однако основа исследования и его дизайн не позволяют отнестись с полным доверием к его результатам. В качестве флеботропного средства выбран препарат на основе *Ribes nigrum* (черная смородина), а группы лечения не имели группы контроля.

*Имеются данные об эффективности флеботропных средств для устранения или профилактики симптомов венозной недостаточности у пациентов без объективных признаков заболеваний вен. Данные получены из исследований с неоднородным дизайном и различными методологическими погрешностями. Эффективность флеботропных средств требует подтверждения в рандомизированных контролируемых исследованиях.*

Заключая настоящий обзор, следует подчеркнуть, что несмотря на наличие значительного массива литературных данных о частоте выявления, генезе и особенностях проявления субъективной «венозной» симптоматики и преходящего отека, лишь незначительная часть публикаций посвящена такой, без сомнения, актуальной проблеме, как функциональная венозная недостаточность. Число пациентов, которые предъявляют характерные жалобы, не имея при этом органического поражения венозной системы, очень велико. Между тем, ни четких критериев диагностики, ни лечебных алгоритмов в отношении данной категории больных, сегодня не существует, в связи с чем, проведение соответствующих исследований представляется крайне необходимым.

### Список литературы

1. Флебология. Руководство для врачей. Под редакцией В.С.Савельева. М.: Медицина, 2001.
2. Иванов Е.В. Флебопатии: этиология и лечебная тактика. Ангиология и сосудистая хирургия. 2008;14(1):79-84.
3. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю. Результаты применения флебодиа 600 при ортостазозависимой флебопатии у женщин фертильного возраста. Ангиология и сосудистая хирургия. 2007;13(3):107-112.
4. Цуканов Ю. Т., Цуканов А. Ю. Клиническая оценка тяжести флебопатии на основе детализации симптома тяжелых ног. Ангиология и сосудистая хирургия. 2003;1(9):67.
5. Luttichau U, Palazzini E. Antithrombotic therapy in phlebopathies of lower limbs: a controlled study of low molecular weight heparin versus heparin calcium. Riv Eur Sci Med Farmacol. 1989 Aug;11(4):351-8.

6. Cappelli R, Nicora M, Di Perri T. I. Use of extract of *Ruscus aculeatus* in venous disease in the lower limbs. *Drugs Exp Clin Res.* 1988;14(4):277-83.
7. Raso AM, Levis P, Rispoli P, Durando R, Carlin R. Clinico-epidemiological study of patients with phlebolympathic diseases admitted to the hospitals of the Piedmont region 1976-1979. I. Analysis of all phlebolympathic diseases. *Minerva Med.* 1983 Jun 16;74(25):1479-85.
8. Zelli GP, Mattei E. Unusual phlebopathy of the lower limbs. Considerations on a case of congenital compression (entrapment) of the popliteal vein. *Ann Ital Chir.* 1982;54(3):245-52.
9. Fontanyi S. Data concerning diagnosis and therapy of compression-induced phlebopathy. *Phlebologie.* 1974 Jul-Sep;27(3):355-60.
10. Bassi G. La patologia venosa funzionale. In: Bassi G, editor. *Compendio di terapie flebologica.* Torino: Minerva Medica Ed, 1985.
11. Andreozzi GM, Signorelli S, Di Pino L, Garozzo S, Cacciaguerra G, Leone A, Martini R. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project. *Minerva Cardioangiol.* 2000 Oct;48(10):277-85.
12. Carpentier PH, Mathieu M. Evaluation of clinical efficacy of a venotonic drug: lessons of a therapeutic trial with hemisynthesis diosmin in "heavy legs syndrome". *J Mal Vasc.* 1998 Apr;23(2):106-12.
13. Kendler M, Haas E. Subjective venous symptoms: review and presentation of a pilot study. *Phlebolympatology*, 2007, vol.14-2, p.74-79.
14. Ramelet A.-A., Perrin M., Kern P., Bounameaux H. *Phlebology.* 5th Edition. Elsevier – Masson SAS, 2008, p.7, 259-260, 301.
15. Staffa R. Chronic venous insufficiency--epidemiology. *Bratisl Lek Listy.* 2002;103(4-5):166-8.
16. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Telangiectasia in the Edinburgh Vein Study: epidemiology and association with trunk varices and symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Dec;36(6):719-24.

17. Eklof B, Rutherford RB, Bergan JJ, Carpentier PH. et al. American Venous Forum International Ad Hoc Committee for Revision of the CEAP Classification. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg.* 2004 Dec;40(6):1248-52.
18. Савельев В.С., Покровский А.В., Затевахин И.И., Кириенко А.И. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2009 -3.
19. Cloarec M, Barbe B, Griton P, et al. Update on functional venous insufficiency. *Phlebolympol.* 1997;3:3-9
20. Callam MJ. Epidemiology of varicose veins. *J Surg.* 1994 Feb;81(2):167-73.
21. Bradbury A, Evans C, Allan P. et al. What are the symptoms of varicose veins? Edinburgh vein study cross sectional population survey. *BMJ.* 1999 Feb 6;318(7180):353-6
22. Ruckley CV, Evans CJ, Allan PL, Lee AJ, Fowkes FG. Telangiectasia in the Edinburgh Vein Study: epidemiology and association with trunk varices and symptoms. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Dec;36(6):719-24.
23. Rabe E, Pannier-Fischer F, Broman K, et al. Bonner Venenstudie der deutschen Gesellschaft für phlebologie. Epidemiologische Untersuchung zur Frage der Häufigkeit und Ausprägung von chronischen venenkrankheiten in der städtischen und ländlichen Wohnbevölkerung. *Phlebologie.* 2003;32:1-14.
24. Pannier F, Hoffmann B, Stang A, Jockel KH, Rabe E. Prevalence and acceptance of therapy with medical compression stockings. Results of the Bonn Vein Study. *Phlebologie* 2007;36:245–9
25. Chiesa R, Marone EM, Limoni C et al. Effect of chronic venous insufficiency on activities of daily living and quality of life: correlation of demographic factors with duplex ultrasonography findings. *Angiology.* 2007 Aug-Sep;58(4):440-9.
26. Chiesa R., Marone E.M., Limoni C. et al. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg.* 2007 Aug;46(2):322-30.

27. Глоссарий ВОЗ. Отдельное издание ограниченным тиражом, WHO/HPR/HEP/ 98.1, Женева, 1998 г., источники: The WHOQOL Group, 1994 г., What Quality of Life? The WHOQOL Group, World Health Forum, Женева, 1996 г.
28. Bull. World Health Organ. Constitution of the World Health Organization. 1946. 2002;80(12):983-4. Epub 2003 Jan 23.
29. Erevnidou K, Launois R, Katsamouris A, Lionis C. Translation and validation of a quality of life questionnaire for chronic lower limb venous insufficiency into greek. *Int Angiol.* 2004 Dec;23(4):394-9.
30. Lozano FS, Launois R. Quality of life (Spain and France): validation of the chronic venous insufficiency questionnaire (CIVIQ). *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2002;24:425-9.
31. Augustin M., Dieterle W., Zschocke I. *et al.*. Development and validation of a disease-specific questionnaire on the quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *Vasa* 1997;26:291-301.
32. Launois R, Reboul-Marty J, Henry B. Construction and validation of a quality of life questionnaire in chronic lower limb venous insufficiency (CIVIQ). *Qual Life Res* 1996;5:539-54.
33. Vasquez MA, Munschauer CE. Venous Clinical Severity Score and quality-of-life assessment tools: application to vein practice. *Phlebology.* 2008;23(6):259-75.
34. Lamping D.L., Schroter S., Kurz X. *et al.* . Evaluation of outcomes in chronic venous disorders of the leg: development of a scientifically rigorous, patient-reported measure of symptoms and quality of life. *J Vasc Surg.* 2003 Feb;37(2):410-9.
35. Guex JJ, Zimmet SE, Boussetta S, Nguyen C, Taieb C. Construction and validation of a patient-reported outcome dedicated to chronic venous disorders: SQOR-V (specific quality of life and outcome response - venous). *J Mal Vasc.* 2007 Jul;32(3):135-47.

36. Guex J.J., Enriquez Vega D.M. et al. Assessment of quality of life in Mexican patients suffering from chronic venous disorder - impact of oral Ruscus aculeatus-hesperidin-methyl-chalcone-ascorbic acid treatment - 'QUALITY Study'. *Phlebology*. 2009 Aug;24(4):157-65.
37. Andreozzi G.M., Cordova R., Scomparin M.A. et al. Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Effects of elastic stocking on quality of life of patients with chronic venous insufficiency. An Italian pilot study on Triveneto Region. *Int Angiol*. 2005 Dec;24(4):325-9.
38. Andreozzi GM, Cordova RM, Scomparin A et al. Quality of Life Working Group on Vascular Medicine of SIAPAV. Quality of life in chronic venous insufficiency. An Italian pilot study of the Triveneto Region. *Int Angiol*. 2005 Sep;24(3):272-7.
39. Duque MI, Yosipovitch G, Chan YH, Smith R, Levy P. Itch, pain, and burning sensation are common symptoms in mild to moderate chronic venous insufficiency with an impact on quality of life. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Sep;53(3):504-8.
40. Klem TM, Sybrandy JE, Wittens CH. Measurement of health-related quality of life with the Dutch translated Aberdeen Varicose Vein Questionnaire before and after treatment. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2009 Apr;37(4):470-6.
41. Cesarone M.R., Belcaro G., Pellegrini L. et al. Venoruton vs Daflon: evaluation of effects on quality of life in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2006 Mar-Apr;57(2):131-8.
42. Guex J.J., Enrici E., Boussetta S. et al. Correlations between ankle circumference, symptoms, and quality of life demonstrate the clinical relevance of minimal leg swelling reduction: results of a study in 1,036 Argentinean patients. *Dermatol Surg*. 2008 Dec;34(12):1666-75.
43. Kahn SR, M'lan CE, Lamping DL, Kurz X, Bérard A, Abenhaim LA; VEINES Study Group. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality of life: results from an international cohort study. *J Vasc Surg*. 2004 Apr;39(4):823-8.

44. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2002;53:245-56.
45. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. *Angiology* 2000;51:31-7
46. Sudol-Szopinska I. Z Zakladu Ergonomi. Influence of prolonged sedentary work on the development of lower limbs edema and methods of its prevention. *Med Pr.* 2006;57(3):263-9.
47. Shai A, Karakis I, Shemesh D. Possible ramifications of prolonged standing at the workplace and its association with the development of chronic venous insufficiency. *Harefuah.* 2007 Sep;146(9):677-85, 734.
48. Bamigboye AA, Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007 Jan 24;(1):CD001066. Update of: *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2):CD001066.
49. Moholkar K, Fenelon G. Diurnal variations in volume of the foot and ankle. *J Foot Ankle Surg.* 2001 Sep-Oct;40(5):302-4.
50. Krijnen RM, de Boer EM, Ader HJ, Bruynzeel DP. Venous insufficiency in male workers with a standing profession. Part 2: diurnal volume changes of the lower legs. *Dermatology.* 1997;194(2):121-6.
51. Landgraf H, Vanselow B, Schulte-Huermann D, Mulmann MV, Bergau L. Economy class syndrome: rheology, fluid balance, and lower leg edema during a simulated 12-hour long distance flight. *Aviat Space Environ Med.* 1994 Oct;65(10 Pt 1):930-5.
52. Belcaro G, Cesarone MR, Nicolaidis AN, Geroulakos G, Acerbi G, Candiani C, Griffin M, Bavera P, Dugall M, Brandolini R, Di Renzo A, Ricci A, Ippolito E, Winford M, Golden G; LONFLIT4-VENORUTON Study. The LONFLIT4-VENORUTON study: a randomized trial prophylaxis of flight-edema in normal subjects. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2003 Jan;9(1):19-23.

53. Mittermayr M, Fries D, Innerhofer P, Schobersberger B, Klingler A, Partsch H, Fischbach U, Gunga HC, Koralewski E, Kirsch K, Schobersberger W. Formation of edema and fluid shifts during a long-haul flight. *J Travel Med.* 2003 Nov- Dec;10(6):334-9.
54. Yamashita K, Yamaguchi K, Yamamoto T, Shirabe S, Hashiguchi N, Kaji M, Tochiara Y. Hematological change in venous blood of the lower leg during prolonged sitting in a low humidity and hypobaric environment. *J Physiol Anthropol Appl Human Sci.* 2005 Nov;24(6):611-5.
55. Mittermayr M, Fries D, Gruber H, Peer S, Klingler A, Fischbach U, Gunga HC, Koralewski E, Faulhaber M, Simmer M, Schobersberger W. Leg edema formation and venous blood flow velocity during a simulated long-haul flight. *Thromb Res.* 2007;120(4):497-504. Epub 2007 Jan 23.
56. Bergqvist D. Antiswelling effect of StepIt--an active foot pump system. *J Am Podiatr Med Assoc.* 2009 Jan-Feb;99(1):20-2.
57. Noddeland H, Winkel J. Effects of leg activity and ambient barometric pressure on foot swelling and lower-limb skin temperature during 8 h of sitting. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(4):409-14.
58. Winkel J, Jorgensen K. Swelling of the foot, its vascular volume and systemic hemoconcentration during long-term constrained sitting. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1986;55(2):162-6.
59. Winkel J, Jorgensen K. Evaluation of foot swelling and lower-limb temperatures in relation to leg activity during long-term seated office work. *Ergonomics.* 1986 Feb;29(2):313-28.
60. Noddeland H, Winkel J. Effects of leg activity and ambient barometric pressure on foot swelling and lower-limb skin temperature during 8 h of sitting. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1988;57(4):409-14.
61. Man IO, Glover K, Nixon P, Poyton R, Terre R, Morrissey MC. Effect of body position on foot and ankle volume in healthy subjects. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2004 Nov;24(6):323-6.

62. Blattler W, Kreis N, Lun B, Winiger J, Amsler F. Leg symptoms of healthy people and their treatment with compression hosiery. *Phlebology*. 2008;23(5):214-21.
63. Belczak CE, de Godoy JM, Ramos RN, de Oliveira MA, Belczak SQ, Caffaro RA. Rate of occupational leg swelling is greater in the morning than in the afternoon. *Phlebology*. 2009 Feb;24(1):21-5.
64. Flore R, Gerardino L, Santoliquido A, Catananti C, Pola P, Tondi P. Reduction of oxidative stress by compression stockings in standing workers. *Occup Med (Lond)*. 2007 Aug;57(5):337-41.
65. Flore R, Gerardino L, Santoliquido A, Pola R, Flex A, Di Campli C, Pola P, Tondi P. Enhanced oxidative stress in workers with a standing occupation. *Occup Environ Med*. 2004 Jun;61(6):548-50.
66. Forconi S, Guerrini M, Pecchi S, Cappelli R, Bruni F. Effect of HR (O-(betahydroxyethyl)-rutosides) on the impaired venous function of young females taking oral contraceptives. A strain gauge plethysmographic and clinical open controlled study. *Vasa*. 1980;9(4):324-30.
67. Tsukanov IuT, Tsukanov Alu, Bazhenov VN. The effect of oral contraceptives on the orthostatic diameter of lower limb major veins and its correction. *Angiol Sosud Khir*. 2008;14(1):75-7.
68. Vin F, Allaert FA, Levardon M. Influence of estrogens and progesterone on the venous system of the lower limbs in women. *J Dermatol Surg Oncol*. 1992 Oct;18(10):888-92.
69. Miller VM, Duckles SP. Vascular actions of estrogens: functional implications. *Pharmacol Rev*. 2008 Jun;60(2):210-41. Epub 2008 Jun 25.
70. Carpentier PH, Poulain C, Fabry R, Chleir F, Guias B, Bettarel-Binon C; Venous Working Group of the Societe Francaise de Medecine Vasculaire. Ascribing leg symptoms to chronic venous disorders: the construction of a diagnostic score. *J Vasc Surg*. 2007 Nov;46(5):991-6.

71. Diehm C. The role of oedema protective drugs in the treatment of chronic venous insufficiency: a review of evidence based on placebo-controlled clinical trials with regard to efficacy and tolerance. *Phlebology* 1996;11(1):23-29.
72. Auvert JF, Vayssairat M. Volumetrics: an indispensable complementary test in lymphology. *Rev Med Interne*. 2002 Jun;23 Suppl 3:388s-390s.
73. Brodovicz KG, McNaughton K, Uemura N, Meininger G, Girman CJ, Yale SH. Reliability and feasibility of methods to quantitatively assess peripheral edema. *Clin Med Res*. 2009 Jun;7(1-2):21-31.
74. Labs KH, Tschoepl M, Gamba G, Aschwanden M, Jaeger KA. The reliability of leg circumference assessment: a comparison of spring tape measurements and optoelectronic volumetry. *Vasc Med*. 2000;5(2):69-74.
75. Friends J, Augustine E, Danoff J. A comparison of different assessment techniques for measuring foot and ankle volume in healthy adults. *J Am Podiatr Med Assoc*. 2008 Mar-Apr;98(2):85-94.
76. Henschke N, Boland RA, Adams RD. Responsiveness of two methods for measuring foot and ankle volume. *Foot Ankle Int*. 2006 Oct;27(10):826-32
77. Petersen EJ, Irish SM, Lyons CL, Miklaski SF, Bryan JM, Henderson NE, Masullo LN. Reliability of water volumetry and the figure of eight method on subjects with ankle joint swelling. *J Orthop Sports Phys Ther*. 1999 Oct;29(10):609-15.
78. Mawdsley RH, Hoy DK, Erwin PM. Criterion-related validity of the figure-of-eight method of measuring ankle edema. *J Orthop Sports Phys Ther*. 2000 Mar;30(3):149-53.
79. Filipe Abdalla dos et al. Analysis of the Figure-of-Eight method and volumetry reliability for ankle edema measurement. *Rev Bras Med Esporte*. 2004, vol.10, n.6, pp. 468-471.
80. Brodovicz KG, McNaughton K, Uemura N, Meininger G, Girman CJ, Yale SH. Reliability and feasibility of methods to quantitatively assess peripheral edema. *Clin Med Res*. 2009 Jun;7(1-2):21-31.

81. McKinnon JG, Wong V, Temple WJ, Galbraith C, Ferry P, Clynch GS, Clynch C. Measurement of limb volume: laser scanning versus volume displacement. *J Surg Oncol*. 2007 Oct 1;96(5):381-8.
82. Blattler W, Kreis N, Lun B, Winiger J, Amsler F. Leg symptoms of healthy people and their treatment with compression hosiery. *Phlebology*. 2008;23(5):214-21.
83. Tierney S, Aslam M, Rennie K, Grace P. Infrared optoelectronic volumetry, the ideal way to measure limb volume. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 1996 Nov;12(4):412-7.
84. Stanton AW, Northfield JW, Holroyd B, Mortimer PS, Levick JR. Validation of an optoelectronic limb volumeter (Perometer). *Lymphology*. 1997 Jun;30(2):77-97.
85. Angelhed JE, Strid L, Bergelin E, Fagerberg B. *Acta Radiol*. Measurement of lower leg volume change by quantitative computed tomography. 2008 Nov;49(9):1024-30.
86. Kelechi TJ, Bonham PA. Measuring venous insufficiency objectively in the clinical setting. *J Vasc Nurs*. 2008 Sep;26(3):67-73.
87. Belcaro G, Rulo A, Cesarone MR, De Sanctis MT, Incandela L, Griffin M, Cacchio M. Capillary filtration in venous hypertension: evaluation with the vacuum suction chamber device and strain-gauge plethysmography. *Angiology*. 2001 Oct;52 Suppl 2:S39-43.
88. DeSanctis MT, Cesarone MR, Incandela L, Belcaro G, Acerbi G. Methods of evaluation and quantification of microangiopathy in high perfusion microangiopathy (chronic venous insufficiency and diabetic microangiopathy). *J Cardiovasc Pharmacol Ther*. 2002 Jan;7 Suppl 1:S3-6.
89. Padberg FT Jr, Johnston MV, Sisto SA. Structured exercise improves calf muscle pump function in chronic venous insufficiency: a randomized trial. *J Vasc Surg*. 2004 Jan;39(1):79-87.

90. Ibegbuna V, Delis KT, Nicolaides AN, Aina O. Effect of elastic compression stockings on venous hemodynamics during walking. *J Vasc Surg.* 2003 Feb;37(2):420-5.
91. Nicolaides AN, Allegra C, Bergan J. et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs: guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2008 Feb;27(1):1-59.
92. Schultz-Ehrenburg U, Blazek V. New possibilities for photoplethysmography. *Phlebol Dig.* 1993;5:5–11.
93. Struckmann JR. Ambulatory strain gauge plethysmography: correlation to symptoms and skin changes in patients with venous insufficiency. *Phlebology.* 1987;2:75–80.
94. Struckmann JR, Meiland H, Bagi P, et al. Venous muscle pump function during pregnancy: assessment by ambulatory strain gauge plethysmography. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 1990;69:209–215.
95. Kendler M., Haas E. Subjective venous symptoms: review and presentation of a pilot study. *Phlebolympology.* 2007;14(2):74-79.
96. Young G. Leg cramps. *Clin Evid.* 2006 Jun;(15):1613-8. Update of: *Clin Evid.* 2004 Dec;(12):1637-42.
97. Young GL, Jewell D. Interventions for leg cramps in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(1) Update of: *Cochrane Database Syst Rev.* 2000;(2).
98. Ciapponi A, Laffaire E, Roque M. Calcium dobesilate for chronic venous insufficiency: a systematic review. *Angiology.* 2004 Mar-Apr;55(2):147-54.
99. Martinez MJ, Bonfill X, Moreno RM, Vargas E, Capella D. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Jul 20;(3).
100. Klyszcz T., Junger M., Schanz S. et al. Quality of life in chronic venous insufficiency (CVI). Results of a study with the newly developed Tubingen Questionnaire for measuring quality of life of patients with chronic venous insufficiency. *Hautarzt* 1998;49:372-81

101. Vayssairat M, Ziani E, Houot B. Placebo controlled efficacy of class 1 elastic stockings in chronic venous insufficiency of the lower limbs. *J Mal Vasc* 2000;25:256-62.
102. Kaplan R.M., Criqui M.H., Denenberg J.O. et al. Quality of life in patients with chronic venous disease: San Diego population study. *J Vasc Surg* 2003;37:1047-53.
103. Reichel G. Muscle cramps--differential diagnosis and therapy. *Med Monatsschr Pharm.* 2009 Mar;32(3):80-6.
104. Tagaya H, Uchiyama M. Nocturnal leg cramps. *Ryoikibetsu Shokogun Shirizu.* 2003;(39):173-6.
105. Allen RP, Picchietti D, Hening WA, Trenkwalder C, Walters AS, Montplaisi J; Restless Legs Syndrome Diagnosis and Epidemiology workshop at the National Institutes of Health; International Restless Legs Syndrome Study Group. Restless legs syndrome: diagnostic criteria, special considerations, and epidemiology. A report from the restless legs syndrome diagnosis and epidemiology workshop at the National Institutes of Health. *Sleep Med.* 2003 Mar;4(2):101-19.
106. McDonagh B, King T, Guptan RC. Restless legs syndrome in patients with chronic venous disorders: an untold story. *Phlebology.* 2007;22(4):156-63.
107. Eliasson AH, Lettieri CJ. Sequential compression devices for treatment of restless legs syndrome. *Medicine (Baltimore).* 2007 Nov;86(6):317-23.
108. Streeten DH. Idiopathic edema. Pathogenesis, clinical features, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1995 Sep;24(3):531-47.
109. Kuwahara M. Idiopathic edema. [Article in Japanese] *Nippon Rinsho.* 2005 Jan;63(1):109-12.
110. Sabatini S. Hormonal insights into the pathogenesis of cyclic idiopathic edema. *Semin Nephrol.* 2001 May;21(3):244-50.
111. Uda S, Seo A, Yoshinaga F. Swell-preventing effect of intermittent exercise on lower leg during standing work. *Ind Health.* 1997;35(1):36-40.

112. Yang D, Vandongen YK, Stacey MC. Effect of exercise on calf muscle pump function in patients with chronic venous disease. *Br J Surg.* 1999;86:338-341.
113. Strandén E. Dynamic leg volume changes when sitting in a locked and free floating tilt office chair. *Ergonomics.* 2000 Mar;43(3):421-33.
114. W Man IO, Lepar GS, Morrissey MC, Cywinski JK. Effect of neuromuscular electrical stimulation on foot/ankle volume during standing. *Med Sci Sports Exerc.* 2003 Apr;35(4):630-4.
115. Le Tohic A, Bastian H, Pujó M, Beslot P, Mollard R, Madelenat P. Effects of electrostimulation (Veinoplus) on lower limbs venous insufficiency-related symptoms during pregnancy. Preliminary study. *Gynecol Obstet Fertil.* 2009 Jan;37(1):18-24. Epub 2008 Dec 31.
116. Amsler F, Blattler W. Compression therapy for occupational leg symptoms and chronic venous disorders - a meta-analysis of randomised controlled trials. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2008 Mar;35(3):366-72.
117. Partsch H, Winiger J, Lun B. Compression stockings reduce occupational leg swelling. *Dermatol Surg.* 2004 May;30(5):737-43
118. Jonker MJ, de Boer EM, Ader HJ, Bezemer PD. The oedema-protective effect of Lycra support stockings. *Dermatology.* 2001;203(4):294-8
119. Weiss RA, Duffy D. Clinical benefits of lightweight compression: reduction of venous-related symptoms by ready-to-wear lightweight gradient compression hosiery. *Dermatol Surg.* 1999 Sep;25(9):701-4.
120. Belcaro G, Cesarone MR, Shah SS, Nicolaidis AN et al. Prevention of edema, flight microangiopathy and venous thrombosis in long flights with elastic stockings. A randomized trial: The LONFLIT 4 Concorde Edema-SSL Study. *Angiology.* 2002 Nov-Dec;53(6):635-45.
121. Cesarone MR, Belcaro G, Nicolaidis AN, Geroulakos G. et al. The LONFLIT4-Concorde--Sigvaris Traveno Stockings in Long Flights (EcoTraS) Study: a randomized trial. *Angiology.* 2003 Jan;54(1):1-9.

122. Allaert FA, Vin F, Levardon M. Comparative study of the effectiveness of continuous or intermittent courses of a phlebotonic drug on venous disorders disclosed or aggravated by oral, estrogen-progesterone contraceptives. *Phlebologie*. 1992 Apr-Jun;45(2):167-73.