

УДК 616.748-005.98-005.6:616.423-005.93-006-07  
DOI <https://doi.org/10.32782/eddiscourses/2024-4-19>

## УНІЛАТЕРАЛЬНА ЛІМФЕДЕМА ТА НАБРЯК У ФОКУСІ КЛІНІЧНИХ ПРОЯВІВ (З ВИКОРИСТАННЯМ МАТЕРІАЛІВ ВЛАСНИХ КЛІНІЧНИХ СПОСТЕРЕЖЕНЬ)

**Рудіченко Віталій Михайлович,**

кандидат медичних наук, доцент,  
кафедра загальної практики (сімейної медицини),  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
ORCID: 0009-0008-4542-580X

**Снігир Наталія Валентинівна,**

кандидат медичних наук, доцент,  
кафедра загальної практики (сімейної медицини),  
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця  
ORCID: 0009-0005-0252-2819

Набряки нижніх кінцівок/лімфедема є актуальною мультидисциплінарною проблемою і розповсюдженою причиною звернення до лікарів первинної медичної допомоги. Діагностичний алгоритм передбачає визначення одностороннього чи двостороннього набряку, тривалості набряку і проведення диференційного пошуку в межах клінічних характеристик. Ретельно зібраний анамнез та оцінка даних фізикального обстеження має вирішальне значення для визначення об'єму лабораторних та візуалізаційних обстежень з метою диференціації причин набряку. При цьому перед сімейним лікарем постає проблема урахування поширеної коморбідності та супутніх станів, які призводять до виражених та емоційно-виснажуючих довготривалих клінічних маніфестацій у вигляді лімфедери/набряку. В статті представлені дані літератури щодо основних причин унілатерального набряку/лімфедери нижніх кінцівок та діагностичного підходу у разі виявлення гострого/підгострого набряку. Згідно сучасних рекомендацій слід провести клінічну оцінку передгестової ймовірності тромбозу глибоких вен за допомогою шкали Уеллса. У пацієнтів із низькою ймовірністю та негативними результатами D-димеру діагноз тромбозу глибоких вен можна виключити без ультразвукового дослідження вен нижніх кінцівок; у пацієнтів із високою клінічною підозрою на тромбоз глибоких вен першим методом візуалізації є ультразвукове дослідження. У разі виключення тромбозу глибоких вен слід розглянути альтернативні діагнози та необхідність додаткової візуалізації органів черевної порожнини та малого тазу контрастною венозно фазовою комп'ютерною томографією або магнітно-резонансною томографією. В статті представлено власне спостереження, а саме випадок рідкісного раку слинної залози з маніфестацією прогресування пухлинного процесу у вигляді унілатерального набряку нижньої кінцівки.

**Ключові слова:** унілатеральний набряк нижніх кінцівок, лімфедема, тромбоз глибоких вен нижньої кінцівки.

### **Rudichenko Vitalij, Snigir Natalia. Unilateral lymphoedema and oedema in the focus of clinical manifestations (with the using of the materials of own clinical observations)**

Lower limb oedema/lymphoedema is actual multidisciplinary problem and common cause of contact with primary care doctor. Diagnostic algorithm includes verification of unilateral or bilateral oedema, duration of the oedema and carrying out differential search among clinical characteristics. Thoroughly collected anamnesis and evaluation of physical investigation have crucial influence for the amount of laboratory and visualization investigations with the aim of differentiation of oedema causes. As well it will be a problem for the family doctor to consider wide comorbidity and associated states, which produce big and emotionally-emaciating long-term clinical manifestations as lymphoedema/oedema. The article represents the literature data concerning main causes of unilateral oedema/lymphoedema of lower limbs and diagnostic approach in case of verification of the acute/subacute oedema. According to modern recommendations it is necessary to make clinical evaluation of pretest probability of deep veins thrombosis with Wells scale. In patients with low probability and negative D-dimer results diagnosis of deep veins thrombosis can be excluded without the ultrasound investigation of deep veins, in patients with high clinical suspicion on deep veins thrombosis first method of visualization is ultrasound investigation. In case of deep veins thrombosis is excluded it is necessary to consider alternative diagnoses and necessity of additional visualization of abdominal cavity organs and small pelvis with contrast venous phasic computer tomography or magnetic-resonance tomography. The article submits own observation, namely, the case of rare cancer of saliva with manifestation of tumorous progression as unilateral lower limb oedema.

**Key words:** unilateral lower limb oedema, lymphoedema, lower limb deep veins thrombosis.

Набряки нижніх кінцівок/лімфедема є проявом різних патологічних процесів і розповсюдженою причиною звернення до лікарів первинної

медичної допомоги (ПМД). В багатьох випадках для оптимального вирішення проблеми набряку необхідний мультидисциплінарний підхід, вза-

емодія сімейного лікаря з іншими спеціалістами. Діагностичний алгоритм передбачає визначення одностороннього чи двостороннього набряку, тривалості набряку (гострий – менше 3-х днів, підгострий – від 3-х днів до 3-х місяців, хронічний – більше 3-х місяців) і проведення диференційного пошуку в межах вищенаведених клінічних характеристик.

При цьому перед лікарем загальної практики – сімейної медицини постає проблема урахування поширеної коморбідності та супутніх станів, які призводять до виражених та емоційно-виснажуючих довготривалих клінічних маніфестацій у вигляді лімфедми/набряку. Серед таких на одному з перших місць стоїть наростаюча поширеність ожиріння та супутніх коморбідностей, що виснажують ресурси системи охорони здоров'я на рівні ПМД по всьому світові. Численні коморбідності також тісно пов'язані з ожирінням включають діабет 2 типу, гіпертензію, кардіоваскулярні хвороби та розлади сну [1]. Пізніше, ожиріння само по собі було визнано в якості причини лімфедми/хронічного набряку [2, 3, 4] зі значним надмірним проявом лімфедми у пацієнтів з ожирінням [5]. У дослідженні [6] 330 пацієнтів з дуже важким ожирінням 33% мали лімфедма-подібне верифіковане набухання.

Лімфедма є хворобою, яка викликана або індивідуальним порушенням розвитку (первинна) чи руйнуванням лімфатичної системи (вторинна), наприклад, раковою (канкровою) обструкцією/хірургічним лікуванням, венозною недостатністю, паразитарним філяріазним нематодозом [7] або ожирінням. Часто більше, ніж одна причина лімфедми може бути виявлена [8]. Інші фактори, наприклад: серцева та/або ниркова недостатність можуть також давати вагомий внесок до розвитку набряку. Виходячи з цього, збірний термін хронічний набряк було введено (набряк більше 3 місяців). Незалежно від причин, такі стани призводять до м'яко-тканинного набухання, підвищуючи ризик бактеріального целюліту, обмеження рухливості, функціональних втрат та зниженої якості життя [7]. Застій лімфатичної рідини при лімфедмі ініціює запальну відповідь з активацією Т-клітин та індукцією Th2 цитокінів ІІ-4 та ІІ-13, які разом з TGF- $\beta$ 1 роблять вклад до зростання лімфатичного протікання, зниженого лімфатичного нагнітання та розвитку фіброза [9]. Це відображається клінічно, а саме в початкових фазах: м'яке набухання розвивається з набряком, коли залишаються сліди від надавлювання, а з часом фіброз, гіперкератоз, дермальне потовщення та нерівномірне тканинне

наростання прогресують включно з відкладенням жирової тканини [10, 11]. Стимуляція адіпогенеза при лімфедмі була доказана як на людських, так і на тваринних моделях [12, 13].

Виразене ожиріння є добре-встановленим додатковим ризик-фактором стосовно вторинної лімфедми ніг та рук після операції з приводу рака [14, 15]. Однак, підвищений ризик лімфедми у пацієнтів з ожирінням, але без будь-якої операції був також доведений [2, 3, 16, 17, 18]. Ризик лімфатичної дисфункції в таких ситуаціях, схоже, можна передбачати з використанням індексу маси тіла (ІМТ), який повідомлявся 0% у пацієнтів з ІМТ нижче 40, 17% при ІМТ 40–49, 63% при ІМТ 50–59 та 100% при ІМТ вище 80 [17].

Односторонній набряк нижніх кінцівок свідчить про наявність первинної чи вторинної венозної та/або лімфатичної недостатності, а двосторонній або генералізований набряк припускає системну етіологію. Найчастішими причинами двосторонніх набряків є серцева недостатність, захворювання нирок (нефротичний синдром) та печінки (гіпоальбумінемія), що зазвичай не є діагностичною проблемою. Якщо системне захворювання вважається малоймовірним, найчастішими причинами двостороннього набряку нижніх кінцівок є ідіопатичний набряк (у молодих жінок) та хронічна венозна недостатність (у пацієнтів похилого віку) [19]. Поширеною, але недостатньо розпізнаною причиною набряку є легенева гіпертензія, яка часто пов'язана з синдромом обструктивного апное сну [19].

Односторонній набряк нижньої кінцівки може викликати у сімейного лікаря труднощі при диференціальній діагностиці, бо такі хворі частіше звертаються до хірургів та судинних хірургів. Ретельно зібраний анамнез та оцінка даних фізикального обстеження на етапі первинної медичної допомоги має вирішальне значення для визначення об'єму лабораторних та візуалізаційних обстежень з метою диференціації причин набряку. Перелік основних захворювань, які можуть проявлятися набряками (табл. 1), представлений в публікації А.Р. Gasparis та співавт. [20].

У разі виявлення гострого/підгострого набряку нижньої кінцівки в першу чергу слід виключити гострий тромбоз глибоких вен (ТГВ) нижньої кінцівки, оскільки ознаки та симптоми можуть бути неспецифічними, а наслідки помилки фатальними (летальна тромбоемболія легеневої артерії). Згідно рекомендацій Європейського товариства із судинної хірургії (European Society for Vascular Surgery – ESVS) з менеджменту венозного тром-

Таблиця 1

Розповсюджені причини набряку нижніх кінцівок у західних країнах (за А.Р. Gasparis та співавт., 2020 р.)

Односторонній набряк		Двосторонній набряк	
Гострий та підгострий	Хронічний	Гострий та підгострий	Хронічний
Односторонній тромбоз глибоких вен Розрив кісти Бейкера Розрив м'яза нижньої кінцівки Компартмент-синдром Внутрішньом'язева гематома Інфекція Тромбоз поверхневих вен Пухлина Перелом Розтягнення Укус комах/тварин	Первинне захворювання вен Посттромботичний синдром Компресія клубової вени Лімфедема Судинна мальформація Рефлекторна симпатична дистрофія Пухлина Венозна адвентиціальна кістозна хвороба Інфекція Статичні розлади стопи Опромінення Атрофія/ гіпертрофія Синдроми надмірного росту	Двосторонній тромбоз глибоких вен Гостра серцева недостатність Гостра ниркова/ печінкова недостатність Тромбоз нижньої порожнистої вени Компресія нижньої порожнистої вени пухлиною Прийом медикаментів Двостороння інфекція	Первинне захворювання вен/ посттромботичний синдром Легенева гіпертензія Серцева/ ниркова/ печінкова недостатність Хронічна оклюзія, аплазія/ гіпоплазія нижньої порожнистої вени Ідіопатичний набряк Прийом медикаментів Передменструальні набряки Вагітність Лімфедема Ліпедема Ожиріння Синдром мальабсорбції, гіпоальбумінемія Травма спинного мозку/ імобілізація Статичні розлади стопи Захворювання щитоподібної залози Обструктивне апное сну

бозу [21] слід провести клінічну оцінку передтестової ймовірності ТГВ як частину діагностичного пошуку. Найбільш ретельно вивченою та перевіреною оцінкою клінічного рішення є оцінка ТГВ за шкалою Уеллса. (Wells score) (табл. 2), яка класифікує оцінку ймовірності ТГВ до тестування на дві (ТГВ вірогідний, якщо бал  $\geq 2$ , або мало-ймовірний, якщо бал  $< 2$ ) або три групи (висока ймовірність ТГВ, якщо  $\geq 3$ ; помірна ймовірність, якщо 1–2; низька ймовірність, якщо  $\leq 0$ ).

Клінічну оцінку не можна використовувати як окремий тест для підтвердження або виключення ТГВ, однак у поєднанні з додатковими дослідженнями, а саме з вимірюванням D-димеру та/або ультразвуковим дослідженням (УЗД) вен нижніх кінцівок, це цінний інструмент для прийняття точних рішень [21]. Пацієнти з низькою клінічною ймовірністю за прогностичним правилом мають поширеність ТГВ менше 5%. У пацієнтів із низькою ймовірністю та негативними резуль-

Таблиця 2

Шкала Wells [22]

Клінічна характеристика	Бал
Активний рак (лікування триває наразі протягом 6 місяців або паліативне)	1
Параліч, парез або нещодавня гіпсова імобілізація нижньої кінцівки	1
Ліжковий режим > 3-х днів або велика операція протягом 12 тижнів, яка потребує загальної чи регіональної анестезії	1
Локальна болючість по ходу системи глибоких вен	1
Набряк усієї кінцівки	1
Набряк гомілки >3 см у порівнянні з іншою кінцівкою. Вимірюється на 10 см нижче бугристості великогомілкової кістки	1
Пастозний набряк, обмежений симптомною кінцівкою	1
Наявність колатеральних (неварикозних) поверхневих вен	1
Раніше задокументований ТГВ	1
Альтернативний діагноз ТГВ можливий або більш ймовірний	-2

татами D-димеру діагноз ТГВ можна виключити без УЗД; у пацієнтів із високою клінічною підозрою на ТГВ результати не повинні впливати на клінічні рішення [22].

Пацієнтам із підозрою на ТГВ, які потребують візуалізації, УЗД вен нижніх кінцівок рекомендується як перший метод [21, 23]. У разі виключення гострого ТГВ, слід розглянути інші захворювання, серед яких посттромботичний синдром, хронічне захворювання вен, травма нижньої кінцівки, розрив кістки Бейкера, целюліт, пухлина, лімфангіт або лімфообструкція та інші більш рідкісні причини. Якщо після УЗД вен нижньої кінцівки необхідна додаткова візуалізація черевної порожнини або малого тазу, то альтернативою є контрастна венозна фазова комп'ютерна томографія або магнітно-резонансна томографія. Массефектна пухлина або збільшені лімфатичні вузли або іліокавальна компресія/обструкція та загальна венозна анатомія можуть бути легко візуалізовані [20].

Наводимо власне спостереження складного клінічного випадку одностороннього набряку лівої нижньої кінцівки. В своїй клінічній практиці важкі клінічні випадки з вираженою коморбідністю та поліморбідністю ми постійно використовуємо у викладанні на додипломно та післядипломно етапах державною та англійською мовами [24].

Хвора С., 66 років, поступила в Київську міську клінічну лікарню №8 для проведення паліативного лікування за направленням сімейного лікаря (№ історії хвороби 16648) зі скаргами на набряк лівої нижньої кінцівки, біль в нижніх відділах живота зліва, загальну слабкість. Вищеписані скарги виникли 2 місяці тому і поступово прогресували. Після виключення гострого ТГВ лівої нижньої кінцівки пацієнтка була скерована на обстеження до онколога, враховуючи перенесене три роки тому комплексне лікування (оперативне втручання, опромінення та поліхіміотерапія) з приводу раку лівої слинної залози. Якість життя після проведеного лікування у пацієнтки була задовільна, місцевих проявів рецидиву пухлинного процесу не спостерігалось. Візуалізація органів черевної порожнини та малого тазу з приводу лімфедми лівої нижньої кінцівки виявила наявність метастазів в заочеревинні лімфатичні вузли. Був проведений курс паліативної хіміотерапії. Консультативне заключення онколога Київського міського клінічного онкологічного центру «Са лівої слинної залози, стадія IV, T2 Nx M1 (мозочок, заочеревинні лімфатичні вузли). Клінічна група II. Больовий синдром. Вторинна ане-

мія. Враховуючи гематологічні показники курс поліхіміотерапії в теперішній час протипоказаний. Рекомендовано проведення гемостимулюючої терапії за місцем проживання. Контрольний огляд після нормалізації показників крові».

При поступленні в терапевтичне відділення КМКЛ № 8 загальний стан хворої середньої важкості. Свідомість ясна. Положення в ліжку активне. Шкіра бліда. Післяопераційний рубець в ділянці лівої слинної залози. Місцеві прояви рецидиву раку лівої слинної залози відсутні. Слизові оболонки блідо-рожеві. Периферичні лімфатичні вузли не збільшені. Грудна клітина нормальна. Частота дихання 18 за 1 хвилину. Над легеньми перкуторно ясний легеневий звук. Дихання везикулярне. Хрипів немає. Частота серцевих скорочень 78 за одну хвилину. Артеріальний тиск 150/80 мм рт.ст. Діяльність серця ритмічна. Тони ослаблені. Шуми не вислуховуються. Живіт м'який, безболісний. В нижніх відділах живота зліва та лівій пахвинній ділянці пальпується щільний конгломерат лімфатичних вузлів, болючих при пальпації. Симптом Пастернацького негативний з обох сторін. Сечовиділення нормальне. Значний набряк лівої нижньої кінцівки (рис. 1). Шкіра кінцівки не змінена.

При лабораторному обстеженні виявлена вторинна анемія важкого ступеня (табл. 3). Показники загального аналізу сечі (табл. 4), біохімічного аналізу крові (табл. 5) в межах нормальних значень. ЕКГ: ритм синусовий, правильний, ЧСС – 78 за хвилину, вісь серця відхилена вліво.

Проводилось лікування вторинної анемії препаратами заліза та трансфузією еритроцитарної маси, больового синдрому – зне-



Рис. 1. Односторонній набряк лівої нижньої кінцівки у хворій С.

Таблиця 3

**Показники периферичної крові пацієнтки С**

Показники	При поступленні в стаціонар	Під час лікування	Після лікування
Гемоглобін	75 г/л	83 г/л	115 г/л
Еритроцити	2.9x10 <sup>12</sup> /л	3.2x10 <sup>12</sup> /л	
Лейкоцити	9.5x10 <sup>9</sup> /л		
еозинофіли	1%		
палочкоядерні нейтрофіли	8%		
сегментоядерні нейтрофіли	74%		
лімфоцити	8%		
моноцити	9%		
тромбоцити	261x10 <sup>9</sup> /л		

Таблиця 4

**Загальний аналіз сечі хворої С**

Колір	Прозорість	Реакція	Білок	Глюкоза	Пит. вага	Еритроцити	Лейкоцити	Епітеліальні клітини
Сол.-жовт.	Прозора	Кисла	Не виявлено	Не виявлено	1010	Не виявлено	4–8 в полі зору	Не виявлено

Таблиця 5

**Біохімічний аналіз крові хворої С**

Загальний білок, г/л	65	Креатинін, ммоль/л	0,101
Білірубін загальний, мкмоль/л	12	Сечовина, ммоль/л	13,4
Білірубін прямий, мкмоль/л	0	Калій, ммоль/л	5,2
Білірубін непрямої, мкмоль/л	12	Натрій, ммоль/л	139
АЛТ, Од/л	14	Хлор, ммоль/л	105
АСТ, Од/л	25	Глюкоза, ммоль/л	6,7

болювальними препаратами (кеторолак та налбуфін), супутньої артеріальної гіпертензії – гіпотензивними препаратами (лізіноприл, амлодипін). Стан хворої суб’єктивно покращився, зменшились лабораторні прояви анемії (гемоглобін 115 г/л). набряк лівої нижньої кінцівки зберігався на попередньому рівні, значно обмежуючи можливості пересування хворої. Проведений курс паліативної хіміотерапії, направлений на контроль симптомів, збільшення тривалості життя та поліпшення його якості, виявився неефективним щодо проявів злоякісної лімфедми. Хвора виписана з реко-

мендацією повторного огляду онколога та спостереження сімейним лікарем.

Даний клінічний випадок – це випадок рідкісного раку слинної залози з маніфестацією прогресування пухлинного процесу у вигляді унілатерального набряку нижньої кінцівки через 3 роки після ефективного специфічного лікування. Випадок демонструє важливість ретельної оцінки анамнезу та даних фізикального обстеження на первинному рівні надання медичної допомоги для визначення об’єму візуалізації і ефективного пошуку причини ізольованого набряку нижньої кінцівки.

**Список літератури:**

1. Kivimäki M., Strandberg T., Pentti J. et al. Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2022. 10. 253–263. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X
2. Greene A. K., Grant F. D., Slavin S. A. Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N. Engl. J. Med.* 2012. 366. 2136–2137. DOI: 10.1056/NEJMc1201684.
3. Greene A. K., Grant F. D., Slavin S. A., Maclellan R. A. Obesity-induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features. *Plast. Reconstr. Surg.* 2015. 135. 1715–1719. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001271.
4. Greene A. K., Zurakowski D., Goss J. A. Body mass index and lymphedema morbidity: comparison of obese versus normal-weight patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 2020. 146. 402–407. DOI: 10.1097/PRS.0000000000007021.
5. Boza J. C., Trindade E. N., Peruzzo J. et al. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012. 26. 1220–1223. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x.

6. O'Malley E., Ahern T., Dunlevy C. et al. Obesity-related chronic lymphoedema-like swelling and physical function. *QJM*. 2015. 108. 183–187. DOI: 10.1093/qjmed/hcu155.
7. Sung C., Wang S., Hsu J. et al. Current understanding of pathological mechanisms of lymphedema. *Adv. Wound Care*. 2022. 11. 361–373. DOI: 10.1089/wound.2021.0041.
8. Dean S. M., Valenti E., Hock K. et al. The clinical characteristics of lower extremity lymphedema in 440 patients. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 2020. 8. 851–859. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.11.014.
9. Li C. Y., Kataru R. P., Mehrara B. J. Histopathologic features of lymphedema: a molecular review. *Int. J. Mol. Sci.* 2020. 21. 2546. DOI: 10.3390/ijms21072546.
10. Kataru R. P., Wiser I., Baik J. E. et al. Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? *Transl. Res.* 2019. 209. 68–76. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.04.001.
11. Tashiro K., Feng J., Wu S.H. et al. Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br. J. Dermatol.* 2017. 177. 158–167. DOI: 10.1111/bjd.15238.
12. Aschen S., Zampell J. C., Elhadad S. et al. Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part II. Expression of adipose differentiation genes. *Plast. Reconstr. Surg.* 2012. 129. 838–847. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182450b47.
13. Mehrara B. J., Greene A. K. Lymphedema and obesity: is there a link? *Plast. Reconstr. Surg.* 2014. 134. 154e–160e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000268.
14. Ridner S. H., Dietrich M. S., Stewart B. R., Armer J. M. Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema. *Support Care Cancer*. 2011. 19. 853–857. DOI: 10.1007/s00520-011-1089-9.
15. Yost K. J., Chevillat A. L., Al-Hilli M. M. et al. Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet. Gynecol.* 2014. 124. 307–315. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000372.
16. Greene A. K. Diagnosis and management of obesity-induced lymphedema. *Plast. Reconstr. Surg.* 2016. 138. 111e–118e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000002258.
17. Greene A. K., Sudduth C. L. Lower extremity lymphatic function predicted by body mass index: a lymphoscintigraphic study of obesity and lipedema. *Int. J. Obes.* 2021. 45. 369–373. DOI: 10.1038/s41366-020-00681-6.
18. Maclellan R. A., Zurakowski D., Grant F. D., Greene A. K. Massive localized lymphedema: a case-control study. *J. Am. Coll. Surg.* 2017. 224. 212–216. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.047.
19. Ely J. W., Jerome A., Osheroff J. F. et al. Approach to leg edema of unclear etiology. *J. Am. Board Fam. Med* 2006. 19. 148–160. DOI: 10.3122/jabfm.19.2.148.
20. Gasparis A. P., Kim P. S., Dean S. M. et al. Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology*. 2020. 35. 650–655. DOI: 10.1177/0268355520938283.
21. Kakkos S. K., Gohel M., Baekgaard N. et al, Editor's choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 2021. 61. 9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
22. Wells P. S., Owen C., Doucette S. et al. Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA*. 2006. 295. 199–207. DOI: 10.1001/jama.295.2.199.
23. Настанова 00108. Тромбоз глибоких вен (moz.gov.ua). Настанови на засадах доказової медицини. Створені Duodecim Medical Publications Ltd. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3011> (дата звернення 15.11.2024).
24. Рудіченко В. М., Снігір Н. В. Ішемія нижніх кінцівок в діяльності лікаря загальної практики-сімейної медицини: від поширених до рідкісних станів (огляд літератури з деякими результатами власних клінічних спостережень). *Медицина невідкладних станів*. 2023. № 1. С. 27–37. (Видавничий дім Заславський, Київ). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.1.2023.1551>.

#### References:

1. Kivimäki, M., Strandberg, T., Pentti, J. et al. (2022). Body-mass index and risk of obesity-related complex multimorbidity: an observational multicohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 10. 253–263. DOI: 10.1016/S2213-8587(22)00033-X
2. Greene, A. K., Grant, F. D., Slavin, S. A. (2012). Lower-extremity lymphedema and elevated body-mass index. *N. Engl. J. Med.* 366. 2136–2137. DOI: 10.1056/NEJMc1201684.
3. Greene, A. K., Grant, F. D., Slavin, S. A., Maclellan, R. A. (2015). Obesity-induced lymphedema: clinical and lymphoscintigraphic features. *Plast. Reconstr. Surg.* 135. 1715–1719. DOI: 10.1097/PRS.0000000000001271.
4. Greene, A. K., Zurakowski, D., Goss, J. A. (2020). Body mass index and lymphedema morbidity: comparison of obese versus normal-weight patients. *Plast. Reconstr. Surg.* 146. 402–407. DOI: 10.1097/PRS.0000000000007021.
5. Boza, J. C., Trindade, E. N., Peruzzo, J. et al. (2012). Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26. 1220–1223. DOI: 10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x.
6. O'Malley, E., Ahern, T., Dunlevy, C. et al. (2015). Obesity-related chronic lymphoedema-like swelling and physical function. *QJM*. 108. 183–187. DOI: 10.1093/qjmed/hcu155.
7. Sung, C., Wang, S., Hsu, J. et al. (2022). Current understanding of pathological mechanisms of lymphedema. *Adv. Wound Care* 11. 361–373. DOI: 10.1089/wound.2021.0041.
8. Dean, S. M., Valenti, E., Hock, K. et al. (2020). The clinical characteristics of lower extremity lymphedema in 440 patients. *J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord.* 8. 851–859. DOI: 10.1016/j.jvsv.2019.11.014.
9. Li, C. Y., Kataru, R. P., Mehrara, B. J. (2020). Histopathologic features of lymphedema: a molecular review. *Int. J. Mol. Sci.* 21. 2546. DOI: 10.3390/ijms21072546.
10. Kataru, R. P., Wiser, I., Baik, J. E. et al. (2019). Fibrosis and secondary lymphedema: chicken or egg? *Transl. Res.* 209. 68–76. DOI: 10.1016/j.trsl.2019.04.001.

11. Tashiro, K., Feng, J., Wu, S. H. et al. (2017). Pathological changes of adipose tissue in secondary lymphoedema. *Br. J. Dermatol.* 177. 158–167. DOI: 10.1111/bjd.15238.
12. Aschen, S., Zampell, J. C., Elhadad, S. et al. (2012). Regulation of adipogenesis by lymphatic fluid stasis: part II. Expression of adipose differentiation genes. *Plast. Reconstr. Surg.* 129. 838–847. DOI: 10.1097/PRS.0b013e3182450b47.
13. Mehrara, B. J., Greene, A. K. (2014). Lymphedema and obesity: is there a link?. *Plast. Reconstr. Surg.* 134. 154e–160e. DOI: 10.1097/PRS.0000000000000268.
14. Ridner, S. H., Dietrich, M. S., Stewart, B. R., Armer, J. M. (2011). Body mass index and breast cancer treatment-related lymphedema // Support Care Cancer. 19. 853–857. DOI: 10.1007/s00520-011-1089-9.
15. Yost, K. J., Cheville, A. L., Al-Hilli, M. M. et al. (2014). Lymphedema after surgery for endometrial cancer: prevalence, risk factors, and quality of life. *Obstet. Gynecol.* 124. 307–315. DOI: 10.1097/AOG.0000000000000372.
16. Greene, A. K. (2016). Diagnosis and management of obesity-induced lymphedema. *Plast. Reconstr. Surg.* 138. 111e–118e. DOI: 10.1097/PRS.00000000000002258.
17. Greene, A. K., Sudduth, C. L. (2021). Lower extremity lymphatic function predicted by body mass index: a lymphoscintigraphic study of obesity and lipedema. *Int. J. Obes.* 45. 369–373. DOI: 10.1038/s41366-020-00681-6.
18. Maclellan, R. A., Zurakowski, D., Grant, F. D., Greene, A. K. (2017) Massive localized lymphedema: a case-control study *J. Am. Coll. Surg.* 224. 212–216. DOI: 10.1016/j.jamcollsurg.2016.10.047.
19. Ely, J. W., Jerome, A., Osheroff, J. F. et al. (2006). Approach to leg edema of unclear etiology. *J. Am. Board Fam. Med.* 19. 148–160. DOI: 10.3122/jabfm.19.2.148.
20. Gasparis, A. P., Kim, P. S., Dean, S. M. et al, (2020). Diagnostic approach to lower limb edema. *Phlebology.* 35. 650–655. DOI: 10.1177/0268355520938283.
21. Kakkos, S. K., Gohel, M., Baekgaard, N. et al, (2021). Editor’s choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2021 clinical practice guidelines on the management of venous thrombosis. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* 61. 9–82. DOI: 10.1016/j.ejvs.2020.09.023
22. Wells, P. S., Owen, C., Doucette, S. et al. (2006). Does this patient have deep vein thrombosis? *JAMA.* 295.199–207. DOI:10.1001/jama.295.2.199.
23. Nastanova 00108. Tromboz glybokykh ven (moz.gov.ua). [Guideline 00108. Deep vein thrombosis (moz.gov.ua)]. Nastanovy na zasadakh dokazovoi medytsyny. Stvoreni Duodecim Medical Publications Ltd. <https://guidelines.moz.gov.ua/documents/3011>.
24. Rudichenko, V. M., Snigir, N. V. (2023). Ishemija nyzhnikh kintsivok v dijāl'nosti likarja zagal'noi praktyky-simejnoi medytsyny: vid poshyrenykh do ridkisnykh staniv (ogljad literatury z dejakymy rezultatamy vlasnykh klinichnykh sposterezhen') [Peripheral ischemic disorders in the activity of general practitioner–family physician: from widely spread to rare disorders (literature review with some results of the own clinical observations)]. *Medytsyna nevidkladnykh staniv.* № 1. С. 27–37. (Vydavnychij dim Zaslavskij, Kyiv). DOI: <https://doi.org/10.22141/2224-0586.19.1.2023.155>.