

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33

Обзорная статья/ Review

Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен

В. Ю. Богачев^{1,3⊠}, ORCID: 0000-0002-3940-0787; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

А. Мансилья², ORCID: 0000-0002-6722-0476; e-mail: vascular.mansilha@gmail.com

Б. В. Болдин¹, ORCID: 0000-0003-4488-9123; e-mail: facultysurgery@gmail.com

С. В. Родионов¹, e-mail: facultysurgery@gmail.com

0. В. Дженина³, e-mail: dzhenina@rambler.ru

- ¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1
- . ² Университет Порто: Португалия, Порто, ул. Хулио Диниса, 826, 5
- ³ Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

Хронические заболевания вен (ХЗВ) являются самой распространенной сосудистой патологией, оказывающей значительное негативное физическое и психологическое воздействие на пациентов, а также требующей больших экономических затрат со стороны национальных систем здравоохранения. В последние десятилетия был выявлен ряд факторов риска ХЗВ, но лишь недавно стала обсуждаться роль воспаления и дисфункции эндотелия. Современные знания позволяют выделить несколько приоритетных стратегий и целей, направленных на коррекцию основных патофизиологических механизмов развития и прогрессирования ХЗВ. В частности, применение веноактивных препаратов, роль которых в повышении тонуса и сократимости вен, уменьшении воспаления и отека, а также улучшении микроциркуляции и ускорении заживления венозных язв была тщательно изучена и с положительными результатами представлена в различных публикациях. В данном обзоре представлены различные патофизиологические механизмы развития ХЗВ, которые и служат целями для лекарственной терапии с помощью ряда веноактивных препаратов.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, эндотелиальная дисфункция, веноактивные препараты, флавоноид, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, МОФФ

Для цитирования: Богачев В. Ю., Мансилья А., Болдин Б. В., Родионов С. В., Дженина О. В. Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен. *Стационарозамещающие технологии*. *Амбулаторная хирургия*. 2019; (3-4):19-33. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Pathogenetic substantiation of phlebotropic therapy for chronic venous diseases

Vadim Yu. Bogachev ^{1,3}, ORCID: 0000-0002-3940-0787; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com Armando Mansilla ², ORCID: 0000-0002-6722-0476; e-mail: vascular.mansilha@gmail.com Boris V. Boldin ¹, ORCID: 0000-0003-4488-9123; e-mail: facultysurgery@gmail.com Sergey V. Rodionov ¹, e-mail: facultysurgery@gmail.com Ol'ga V. Dzhenina ³, e-mail: dzhenina@rambler.ru

- ¹ Piroqov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia;
- ² University of Porto; 5, 826 Julio Diniz St., Porto, Portugal
- ³ First Phlebological Center; 31 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

Chronic venous disease (CVD) is the most common vascular pathology that has a significant negative effect on physical and psychological health outcomes, and requires high level of public spending on healthcare. Number of CVD risk factors has been identified in recent decades, but only recently have the experts begun to discuss the role of inflammation and endothelial dysfunction. Modern knowledge enables us to identify several priority strategies and goals aimed at managing the basic pathophysiological mechanisms of the development and progression of CVD. In particular, the use of venoactive drugs, which role in enhancing vascular tone and contractility, reducing inflammation and edema and improving microcirculation and accelerating the healing of venous leg ulcers has been carefully studied and presented with positive outcomes in various publications. This review provides various pathophysiological mechanisms of the development of CVD, which present the targets for venoactive drug therapies.

Keywords: chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, endothelial dysfunction, venoactive drugs, flavonoid, micronized purified flavonoid fraction, MPFF

For citation: Bogachev V.Yu., Mansilla A., Boldin B.V., Rodionov S.V., Dzhenina O.V. Pathogenetic substantiation of phlebotropic therapy for chronic venous diseases. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):19-33. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-19-33

Conflict of interest: The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this article.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ) — одна из самых распространенных патологий сердечно-сосудистой системы, создающая серьезные проблемы как для пациента, так и для национальных систем здравоохранения [1, 2]. ХЗВ формируется в результате каскада патофизиологических реакций, возникающих в венах нижних конечностей в результате застоя крови и повышения внутрисосудистого давления. Последнее может быть связано с недостаточностью клапанного аппарата и появлением патологического рефлюкса крови или окклюзией глубоких магистральных вен. В результате снижается возврат крови к сердцу, что приводит к компенсаторной гиперволемии, гипоксии и воспалению.

Проявления ХЗВ варьируют в широких пределах. Внешне это могут быть телеангиэктазии, варикозное расширение вен, отеки и нарушение трофики кожи в виде экземы, гиперпигментации и индурации, а в более тяжелых случаях – трофические язвы. Субъективные жалобы включают различной степени выраженности дискомфорт в нижних конечностях в виде боли, ощущения отека, чувства тяжести, судорог и жжения, оказывающих негативное влияние на различные аспекты качества жизни, потерянные рабочие дни.

Весь спектр клинических проявлений и патофизиологических особенностей X3B определяет классификация CEAP [3].

Базовая клиническая (С), этиологическая (Е), анатомическая (А) и патофизиологическая (Р) классификация (СЕАР) хронических заболеваний вен (ХЗВ)

Клиника (С)

СО нет видимых и пальпируемых проявлений ХЗВ

COs незначительные жалобы

С1 телеангиэктазии и ретикулярные вены

С2 варикозные вены

С3 отек

С4а пигментация и /или экзема

С4b липодерматосклероз и /или белая атрофия кожи

С5 зажившая венозная язва

С активная венозная язва

S веноспецифические симптомы

А – отсутствие симптомов

Этиология (Е)

Ес врожденная

Ер первичная

Еѕ вторичная (посттромботическая)

Еп венозная этиология не выявлена

Анатомия (А)

Аѕ поверхностные вены

Ар перфорантные вены

Ad глубокие вены

An не выявлена локализация вен

Патофизиология (Р)

Pr рефлюкс

Ро окклюзия

Pr, о рефлюкс и окклюзия

Pn патофизиологический механизм не известен

При этом даже на самых ранних стадиях (класс CO) может присутствовать аномальное венозное кровообращение, не проявляющееся внешними признаками и симптомами. Термин «хроническая венозная недостаточность» (ХВН) используют при наличии более выраженных признаков ХЗВ, проявляющихся отеком, трофическими нарушениями кожи и язвами. Классификация СЕАР позволяет конкретизировать исходный статус ХЗВ и отследить его динамику.

Распространенность X3B у взрослых, как правило, оценивают по наличию варикозных вен, которые обнаруживают у 5–65% населения в зависимости от возрастных, этнических и демографических особенностей. Как правило, в развитых странах частота X3B существенно выше, чем в развивающихся [4, 5].

Тем не менее международное эпидемиологическое исследование Vein Consult, в которое было включено более 90000 пациентов из различных географических регионов, продемонстрировало, что распространенность симптомных форм X3B (СОS или выше) примерно одинакова во всем мире и колеблется в пределах 78–87% [5].

Традиционно считается, что варикозное расширение вен и X3B чаще встречаются у женщин [4–7]. Это положение подкрепляют несколько перекрестных



эпидемиологических исследований. Интересно, что в рамках программы Vein Consult X3B C1 — C3 клинических классов действительно доминировали у женщин, в то время как X3B C4—C6 по CEAP не имели существенных гендерных различий [5]. В Боннском исследовании, напротив, X3B с варикозным синдромом значительно чаще встречались у женщин [7].

Эпидемиологическое исследование, проведенное во Франции, выявило варикозное расширение поверхностных вен у 50,5% женщин и у 30,1% мужчин [6]. В Эдинбургском исследовании 1999 г. ситуация была иной. Там варикозные вены чаще обнаруживались у мужчин (40%) и несколько реже у женщин (32%) [8]. Последующий анализ полученных данных выявил отчетливую прямую корреляцию частоты варикозного синдрома с возрастом, но не с полом пациента [9].

Действительно, установленными факторами риска развития X3B служат возраст и предшествующая беременность [4–7, 9–12]. Так, распространенность X3B увеличилась в программе Vein Consult с 22,7% среди женщин 35–50 лет до 36,4% у женщин старше 65 лет и с 15,7% у мужчин 35–50 лет до 27,7% у мужчин старше 65 лет [5]. Предыдущая беременность была связана с коэффициентами шансов (ИЛИ) 1,98 для варикозного расширения вен и 1,20 для венозного рефлюкса, в то время как риск X3B возрастал с увеличением числа беременностей [6, 11, 13].

Менее постоянными факторами риска служат женский пол (без предыдущей беременности), семейный анамнез ХЗВ, высокий индекс массы тела и профессии, связанные с длительным пребыванием в положении стоя или сидя [9–11, 14].

Большой интерес представляет динамика возникновения и течения X3B. Так, в Эдинбургском исследовании годовой прирост случаев впервые выявленного патологического рефлюкса крови составил 0,9% [15]. По результатам Фрамингамского исследования ежегодный прирост варикозного расширения вен был 2,6% у женщин и 1,9% у мужчин [16]. Утяжеление X3B с повышением клинического класса по СЕАР каждый год происходит у 4% больных [17, 18].

Жалобы, связанные с X3B, служат ежедневной проблемой для большинства пациентов и значительно снижают их качество жизни [19, 20]. Веноспецифические симптомы и синдромы ограничивают социальную, физическую и профессиональную деятельность больных, что сопровождается финансовыми потерями из-за потерь рабочего времени или инвалидности [21, 22].

Увеличение количества и выраженности симптомов по мере развития X3B приводит к прогрессирующему снижению качества жизни [19]. Для оценки последнего используют болезнь-специфические опросники CIVIQ-20 или CIVIQ-14, валидация которых была проверена во многих странах, в т.ч. в Российской Федерации. Опросник CIVIQ в базовой или сокращенной версии зарекомендовал себя чувствительным индикатором динамики симптомов X3B [23, 24]. CIVIQ позволяет провести комплексную оценку физических, психологических, социальных и болевых ощущений пациента с ХЗВ с вычислением глобального индекса качества жизни от 0 (наихудший показатель) до 100 (лучший показатель) [25]. Эти шкалы служат весьма полезным инструментом, позволяющим зафиксировать прогрессирование или улучшение ХЗВ в ответ на проводимое лечение [23, 26]. Следует отметить, что глобальный индекс качества жизни - более чувствительный показатель в сравнении с клиническим классом СЕАР [19].

ХЗВ являются серьезным финансовым бременем для национальных систем здравоохранения. Совокупные расходы включают стоимость стационарного и амбулаторного лечения, потери производительности и рабочих дней из-за инвалидности, особенно при наличии трофических язв [27–29]. Общие годовые расходы на лечение ХЗВ и лимфатической системы в развитых европейских странах составляют 1–2% их бюджета на здравоохранение [21, 27, 28, 30].

Неуклонное увеличение возраста населения нашей планеты в сочетании с гиподинамией, доминированием сидячих профессий и ожирением обусловливают дальнейший рост частоты X3B и их осложненных форм. Эти тенденции определяют необходимость углубления понимания законов развития X3B, поиска эффективных путей их профилактики и лечения, нацеленных на патофизиологические механизмы.

● ПАТОФИЗИОЛОГИЯ ХРОНИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ВЕН

К венозной гипертензии в нижних конечностях предрасполагают пожилой возраст, ожирение, предыдущие беременности, семейный анамнез, экологические или профессиональные факторы [2, 6, 10, 11, 14]. В большинстве случаев флебогипертензия ассоциируется с клапанной недостаточностью и венозным рефлюксом или может быть результатом окклюзии магистральных вен.

У здоровых людей венозная кровь выкачивается из ног в результате сокращения икроножных мышц [31]. Вот почему иммобилизация, ограниченная подвижность, например, связанная с ожирением, способствуют застою венозной крови с последующей флебогипертензией в нижних конечностях, которая инициирует



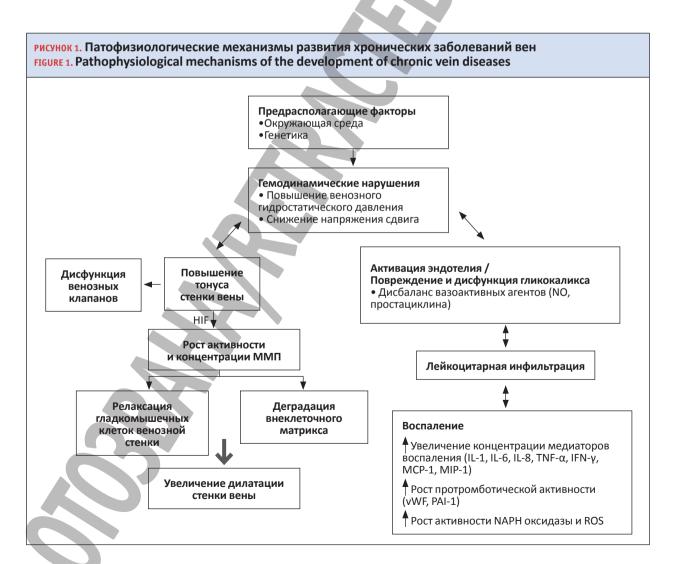
замкнутый круг сосудистых и воспалительных явлений, усиливающих артериальную гипертензию [32].

Появляется все больше свидетельств в поддержку того, что среди нескольких возможных механизмов запуска, патологических изменений в венозной стенке ключевую роль играет лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. Патофизиологические механизмы развития ХЗВ с учетом современных данных представлены на рисунке 1.

Современные данные позволяют рассматривать ХЗВ как патологию, в основе которой лежит воспаление венозной стенки. Повышение венозного давления и изменение гидравлического напряжения сдвига создает аномальную биомеханическую среду в венах, их стенке и клапанном аппарате [33]. Эти гемодинамические и биомеханические нарушения вызывают дисфункцию эндотелия, приводящую к раннему высвобождению и активации ферментов, разрушающих внеклеточный матрикс и, в свою очередь, приводящих в движение каскад лейкоцитарной инфильтрации и воспаления [33].

Как следствие активации эндотелиальных клеток, начинается секреция факторов роста, приводящих к гипертрофии гладкомышечных элементов сосудистой стенки, эндотелия и внеклеточного матрикса. В частности, доказано, что в патогенезе ХЗВ и варикозной трансформации поверхностных вен участвуют сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), фактор роста тромбоцитов, ангиотензин 2, эндотелин 1 и фактор роста фибробластов [35-39].

Пролиферация и гипертрофия гладкомышечных клеток сопровождаются снижением их эластичности и сократимости, что ведет к гипотонии венозной стенки [40]. Разбалансированный синтез коллагена гладкомышечными клетками приводит к повышению жесткости венозной стенки с падением ее толерантности к повышению внутрисосудистого давления [40, 41].





Повышение концентрации трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1) расшатывает архитектонику венозной стенки за счет стимуляции высвобождения тканевых ингибиторов металлопротеиназ (ММР), ответственных за деградацию белков внеклеточного матрикса [34].

В условиях нормального кровотока и высокого напряжения сдвига лейкоциты остаются интактными, их мембрана экспрессирует небольшое количество адгезивных молекул, что позволяет нейтрофилам и макрофагам свободно перемещаться по просвету вены и беспрепятственно перекатываться по эндотелию [42, 43].

Дополнительно пульсирующий ламинарный поток крови позволяет эндотелиоцитам синтезировать антитромботические и противовоспалительные факторы, такие как оксид азота, простациклин и др., а также ограничивать провоспалительную активность фактора некроза опухоли (TNF) [44].

При наличии стаза крови и рефлюкса напряжение сдвига снижается, что ведет к нарушению гомеостаза венозной стенки, активации и синтезу эндотелием воспалительных факторов, таких как моноцитарный хемоаттрактантный белок 1 (МСР-1) и костный морфогенный белок 4, а также экспрессии адгезивных молекул ICAM-1 и VCAM-1, способствующих фиксации и миграции лейкоцитов [32, 33, 45].

Защитный слой гликопротеинов и компонентов внеклеточного матрикса, называемый гликокаликс, покрывает слой эндотелиальных клеток и непосредственно контактирует с кровью. Гликокаликс — критически важный компонент эндотелия, обеспечивающий механотрансдукцию сдвиговых напряжений и целостность венозной стенки [46]. Повреждение гликокаликса в результате хронического гипертензионного растяжения, деградации из-за низкого напряжения сдвига или вследствие ферментативного расщепления ММР индуцирует протромботические процессы, вызывает повышенную проницаемость стенки вен, а также инициирует лейкоцитарно-эндотелиальную адгезию [47, 48].

Все эти факторы, присутствующие при X3B, культивируют персистирующую провоспалительную и протромботическую среду, приводящую к активации, эндотелиальной фиксации и трансмиграции лейкоцитов, а также секреции других медиаторов воспаления.

Многие исследования подтверждают роль воспаления, сообщая об увеличенной экспрессии маркеров воспаления *in vitro* и в доклинических исследованиях у пациентов с X3B [37, 49, 50]. В частности, было обнаружено, что культуры сосудистых эндотелиальных клеток, полученные из варикозных вен, демонстрируют

высокие уровни провоспалительных поверхностных маркеров (CD31, CD146 и ICAM-1) и цитокинов (остеопротегерин и VEGF) [51]. Есть данные о различных моделях экспрессии хемокинов при развитии варикозного расширения вен [50]. В крови, полученной из варикозных вен, значительно превышен уровень циркулирующих маркеров воспаления, высокочувствительного С-реактивного белка и IL-6, продуктов распада фибрина, D-димера и фактора Виллебранда [49].

Предположение о том, что при X3В повышается активация и адгезия лейкоцитов, подтверждается сокращением их количества в крови, забранной из варикозных вен. Даже у здоровых людей после их длительного пребывания в неподвижном положении количество лейкоцитов в венозной крови нижних конечностей в сравнении с артериальной сокращается на 15–20% [52]. У пациентов с X3В феномен «лейкоцитарной ловушки» более выражен. У них количество лейкоцитов в варикозных венах на 24% ниже, чем у здоровых субъектов [53].

В паравазальных тканях пациентов с X3В выявлено повышенное количество лейкоцитов, особенно Т-лимфоцитов и макрофагов [54]. Стойкое накопление в мягких тканях нижних конечностей лейкоцитов, многие из которых мигрируют через активированный эндотелий растянутых и поврежденных венозных капилляров или венул, создает основу для хронического воспаления и липодерматосклероза, отражающего прогрессирование X3В.

Гемодинамические нарушения и снижение возврата крови по крупным венам нижних конечностей приводят к шунтированию крови в венозные сплетения кожи с увеличением в них давления [55]. Как следствие, сосуды микроциркуляторного русла кожи расширяются, удлиняются, приобретают извилистый ход, а их стенка утрачивает эластичность [56]. Повреждение гликокаликса и эндотелия в этих аномальных мегакапиллярах приводит к повышенной проницаемости, развитию паравазального отека, лейкоцитарной активации и трансмиграции, а также экстравазации эритроцитов.

Повышенные уровни ММП в хронически воспаленной коже и подкожной клетчатке способствуют чрезмерному расщеплению внеклеточного матрикса и коллагена, что значительно снижает регенеративные процессы и приводит к образованию трофических язв [57, 58].

Аномальное ремоделирование и патологическая проницаемость капилляров могут быть вызваны высоким уровнем VEGF в плазме, обнаруженным у пациентов с X3B [36, 59].

Развитие фиброза мягких тканей нижних конечностей может быть связано с TGF-1, высокий уровень которого обнаруживают в коже голеней у пациентов с X3B. TGF-1, продуцируемый активированными лейкоцитами, стимулирует избыточный синтез фибриногена и коллагена, являющихся основой хронического воспаления и фиброза [60]. Экстравазация эритроцитов сопровождается их разрушением с высвобождением гемоглобина и железа, которые увеличивают окислительный потенциал паравазальных тканей, что в свою очередь повышает активность ММП, которые усугубляют повреждение кожи и ухудшают заживление ран [61].

ПОКАЗАНИЯ ДЛЯ ЛЕЧЕНИЯ

Несмотря на отсутствие полной информации о патофизиологических механизмах развития ХЗВ, имеющиеся на сегодня сведения позволяют выявить множество потенциальных целей для консервативного лечения. Очевидно, что ликвидация стаза венозной крови и флебогипертензии служит наиболее эффективным способом предупреждения ХЗВ. Вместе с тем на ранних стадиях венозная гипертензия

протекает бессимптомно, и пациенты обычно не обращаются за лечением вплоть до появления симптомов ХЗВ. В такой ситуации помощь может оказать идентификация людей с одним или несколькими факторами риска флебогипертензии и ХЗВ. С учетом высоких социальных затрат, связанных с ХЗВ и их осложнениями, целесообразны скрининговые программы по выявлению и лечению пациентов с венозной гипертензией или тех, кто подвержен риску ее развития.

У пациентов с начальными стадиями ХЗВ стандартным вариантом консервативного лечения служит компрессионный трикотаж, использование которого позволяет уменьшить симптомы и предотвратить прогрессирование ХЗВ [2]. Несмотря на высокую эффективность применения компрессионного трикотажа при всех стадиях ХЗВ, в т.ч. для заживления венозных язв, каждодневные сложности, связанные с его использованием, обусловливают низкую приверженность пациентов этому методу лечения. Вот почему многие пациенты предпочитают фармакологическую терапию. В настоящее время доступно несколько флеботропных лекарственных препаратов, воздействующих на ключевые

таблица 1. Патофизиологические эффекты флеботропных лекарственных препаратов тable 1. Pathophysiological effects of phlebotropic drugs		
Флеботропный препарат	Фармакологическая активность	Клинические эффекты
Микронизированная очищенная флавоноидная фракция/МОФФ/ Детралекс	 Усиление симпато-индуцированной сократимости и чувствительности к Ca2+ Подавление активности лейкоцитов за счет ингибирования молекул клеточной адгезии Замедление износа венозных клапанов и возникновения рефлюкса Подавление синтеза и активности провоспалительных факторов Увеличение антиоксидантной активности энзимов Подавление активации эндотелия; снижение концентрации в плазме ICAM-1, VCAM, VEGF Повышение резистентности капилляров и снижение их проницаемости 	• Повышение тонуса вен • Уменьшение венозного отека • Улучшение трофики кожи • Ускорение заживления венозных язв • Улучшение симптомов ХЗВ и повышение качества жизни пациентов
Рутозиды	 Подавление экспрессии провоспалительных генов Уменьшение синтеза воспалительных цитокинов (NO, TNF-α, IL-1, IL-6) в макрофагах и нейтрофилах 	уменьшение венозного отека улучшение симптомов X3B
Добезилат кальция	 Улучшение функции эндотелия Снижение проницаемости капилляров Подавление агрегации тромбоцитов Уменьшение вязкости крови Увеличение активности NO-синтазы Подавление синтеза простагландинов 	Уменьшение венозного отека Улучшение симптомов ХЗВ
Сулодексид	 Восстановление гликокаликса Снижение сосудистой и капиллярной проницаемости Защита сосудистого эндотелия Противовоспалительный и противоапоптотический (IL-1, IL-8, МСР-1, IL-6, TNF-α) эффекты Уменьшение секреции ММР-9 лейкоцитами 	снижение периферического венозного давления улучшение симптомов X3В и повышение качества жизни пациентов ускорение заживления венозных язв



патофизиологические механизмы ХЗВ (табл. 1). Эти препараты, большинство которых получено из натуральных растительных флавоноидов, демонстрируют перспективные фармакологические профили эффективности и безопасности [62].

В недавнем метаанализе двойных слепых плацебоконтролируемых рандомизированных клинических исследований (РКИ) была проанализирована эффективность микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ), рутозидов и добезилата кальция [62]. Оказалось, что в целом веноактивные препараты в сравнении с плацебо значимо уменьшают отек и ряд других симптомов ХЗВ.

МИКРОНИЗИРОВАННАЯ ОЧИЩЕННАЯ ФРАКЦИЯ ФЛАВОНОИДОВ (МОФФ/ДЕТРАЛЕКС)

МОФФ состоит из 90% микронизированного диосмина и 10% других активных флавоноидов (гесперидин, диосметин, линарин и изороифолин). В настоящее время МОФФ — один из наиболее изученных, широко доступных и повсеместно назначаемых веноактивных препаратов [63]. Диосмин синтезируют из гесперидина, который извлекают из особого типа мелких незрелых апельсинов, а полученную смесь для улучшения биодоступности микронизируют до частиц диаметром менее 2 микрон.

МОФФ демонстрирует высокую эффективность как в экспериментальных, так и в клинических исследованиях. В частности, МОФФ повышает тонус и сократимость гладкомышечных элементов венозной стенки, улучшает микроциркуляцию, уменьшает выраженность трофических расстройств, способствует заживлению венозных язв, уменьшает отек, подавляет воспаление и ингибирует адгезию и активацию лейкоцитов, а также синтез медиаторов воспаления [64].

Недавний метаанализ семи рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований (РКИ), включавших 1672 пациента с X3B, продемонстрировал значимое улучшение всех веноспецифических симптомов и повышение качества жизни [65].

Клинические и экспериментальные исследования подтверждают, что МОФФ улучшает тонус и сократимость венозной стенки. На изолированных венах крыс было показано, что МОФФ усиливает опосредованную симпатической иннервацией сократимость вен и повышает чувствительность гладкомышечных элементов стенки к ионам кальция [66, 67]. В аналогичных исследованиях на изолированных варикозных венах

человека МОФФ дозозависимо потенцировала норэпинефрин-индуцированную сократимость [68].

Эффективность МОФФ в улучшении венозного тонуса изучена в двух клинических исследованиях. В одном из них с помощью окклюзионной плетизмографии было продемонстрировано повышение венозного тонуса и уменьшение патологической венозной емкости у женщин с различными формами ХЗВ [69]. В другом 4-недельный прием МОФФ привел к значимому повышению исходно низкого модуля упругости поверхностных вен нижних конечностей [70].

В дополнение к венотонизирующим эффектам МОФФ демонстрирует различные противовоспалительные свойства. В эксперименте было показано, что МОФФ снижает адгезию лейкоцитов к венозному эндотелию. В частности, на модели «ишемия – реперфузия» МОФФ подавляла адгезию нейтрофилов к эндотелию посткапиллярных венул [71–73].

Одним из механизмов, с помощью которого МОФФ может предотвращать адгезию лейкоцитов к поврежденному эпителию, является ингибирование синтеза поверхностных адгезивных молекул. Так, у пациентов с X3B было обнаружено, что МОФФ избирательно снижает экспрессию L-селектина/CD62-L моноцитами и нейтрофилами после 60-дневного курса лечения [59].

Дозозависимый эффект подавления воспаления и синтеза CD62-L нейтрофилами был продемонстрирован на экспериментальной модели венозной гипертензии [74].

В других экспериментах было показано, что в условиях хронической флебогипертензии МОФФ препятствует разрушению створок клапана и их инфильтрации гранулоцитами и макрофагами. Благодаря этому развитие патологического рефлюкса замедляется [75, 76]. Совокупный эффект флавоноидов, входящих в состав МОФФ, был показан на экспериментальной модели венозной гипертензии. Оказалось, что прием МОФФ в течение 8 нед. более эффективно снижал адгезию лимфоцитов и повышал функциональную плотность капиллярного русла в сравнении с одним диосмином или другими активными флавоноидами [77].

В клинической практике назначение МОФФ за 2 нед. до склеротерапии и 2 мес. после процедуры у пациентов с начальными формами ХЗВ (С1 по СЕАР) снижало местные уровни гистамина, С-реактивного белка, IL-1, TNF-α и VEGF в крови, взятой из обработанных вен [78].

Прием МОФФ в течение 12 нед. также демонстрировал значительное снижение системных концентраций эндотелина-1 и TNF- α в крови, а также увеличение



соотношения антиоксидантных ферментов у женщин c X3B [79].

Антиоксидантная активность МОФФ чрезвычайно важна, т.к. именно окислительный стресс с синтезом кислородных радикалов, выявленный у пациентов с ХЗВ, приводит к активации лейкоцитов и повреждению стенки вены [80].

В сочетании с ингибирующим воздействием на клетки иммунной системы МОФФ позволяет уменьшить активность эндотелиоцитов - одного из ключевых механизмов развития веноспецифического воспаления и флеботромбоза. У пациентов с ХЗВ С2-С5 клинических классов по СЕАР прием МОФФ в течение 60 дней приводил к снижению в плазме концентраций ICAM-1 и VCAM на 32% и 29% соответственно [81]. В другом исследовании у пациентов с ХЗВ клинического класса С4 по СЕАР МОФФ, назначенная на 60 дней, уменьшал концентрацию VEGF в плазме на 42% [82]. Эти данные свидетельствуют о том, что МОФФ позволяет обеспечить функциональный покой венозного эндотелия, предотвращая активацию и адгезию лейкоцитов. В дополнение может быть подавлен неоваскулогенез, обусловленный синтезом VEGF.

МОФФ продемонстрировала клинически благоприятное воздействие на хронический венозный отек нижних конечностей. В нескольких РКИ прием МОФФ в течение 1,5-2 мес. привел к значимому уменьшению окружностей голени [83, 84].

В метаанализе нескольких РКИ было показано, что МОФФ в сравнении с плацебо значимо снижает выраженность вечернего отека голеней при ХЗВ [85].

Спорное по дизайну исследование выявило нормализацию диаметра большой подкожной вены и исчезновение транзиторного рефлюкса по ней на фоне регулярного приема МОФФ [86, 87].

Прием МОФФ в течение 6 нед. значимо снижал проницаемость капилляров по сравнению с лечением плацебо, что клинически проявлялось существенной потерей веса вытесненной голенью воды при проведении иммерсионной волуметрии, а также значительным снижением ощущения отека [88].

После 3 мес. лечения МОФФ (500-2000 мг/сут) у пациентов с ХЗВ СЗ клинического класса СЕАР отмечено дозозависимое увеличение напряжения кислорода в коже со снижением парциального давления углекислого газа, что сопровождалось улучшением веноспецифических симптомов [89].

Противоотечный эффект МОФФ связывают с нормализацией проницаемости и снижением сопротивления кровотоку в венозных капиллярах. У пациентов с ХЗВ отмечена повышенная хрупкость капилляров,

проявляющаяся спонтанными кровоподтеками, частыми носовыми кровотечениями, образованиями петехий, субконъюнктивальными кровоизлияниями. Прием МОФФ в течение 6 нед. значимо увеличивал резистентность капилляров и снижал риск их спонтанного или индуцированного вакуумной присоской разрыва [90].

В экспериментальной работе МОФФ, а также отдельные флавоноиды, входящие в его состав, продемонстрировали дозозависимую нормализацию проницаемости стенки сосудов микроциркуляторного русла, поврежденных в результате ишемии-реперфузии [91].

Прием МОФФ за 21 день до инъекции склерозирующего препарата в вену уха кролика значимо снижал выраженность флебита, препятствовал увеличению калибра целевой вены, способствовал сохранению функциональной плотности капилляров и нормальной проницаемости их стенки [92].

Влияние МОФФ на трофику кожи и заживление венозных язв у пациентов с ХЗВ изучалось в ряде РКИ. В одном из них, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании, комбинированное лечение, включающее компрессионный трикотаж и прием МОФФ в течение 2 мес., привело к заживлению 26,5% венозных язв. В контрольной группе, где были использованы аналогичный компрессионный трикотаж и плацебо, процент заживших язв был в 2 раза меньше и составил всего 11,5%. При сравнении подгрупп пациентов с трофическими язвами площадью до 10 см² прием МОФФ привел к заживлению 31,8% венозных язв против 12,8% в группе плацебо [93].

Два открытых, схожих по дизайну исследования, продемонстрировали заживление в течение 6 мес. 46,5% и 64,6% венозных язв у пациентов, получавших в дополнение к компрессии МОФФ. У пациентов, использующих только компрессию, зажили 27,5% и 41,2% венозных язв соответственно [94, 95].

Влияние МОФФ на трофические нарушения кожи, связанные с ХЗВ, было изучено в нескольких РКИ, результаты которых противоречивы. В двух исследованиях, включавших 75 пациентов с ХЗВ, использование МОФФ не выявило преимуществ перед плацебо [96, 97]. В то же время два других РКИ у 160 и 200 пациентов с ХЗВ продемонстрировали значимое уменьшение процента пациентов с трофическими нарушениями кожи на фоне приема МОФФ по сравнению с группой плацебо [83, 98]. В объединенном метаанализе всех четырех исследований выявлено значимое преимущество МОФФ в сравнении с плацебо [62].

Наряду с улучшением трофики кожи и ускорением заживления венозных язв МОФФ, в отличие от плацебо, способствовала уменьшению веноспецифических



симптомов и закономерному повышению качества жизни [98].

В двух исследованиях, включавших 5052 и 592 пациента с X3B COs—C4s, получавших МОФФ в течение 6 мес., было зафиксировано значимое и постоянное во времени улучшение показателей качества жизни [99, 100].

РУТОЗИДЫ

Рутозиды, или рутины, представляют собой еще один класс веноактивных биофлавоноидов, обладающих противовоспалительной активностью и способных улучшать веноспецифические симптомы при ХЗВ. В эксперименте оказалось, что рутозид (пентагидроксифлавоновый гликозид) подавляет экспрессию активированными человеческими макрофагами TNF-, IL-1 и IL-6, а также оксида азота [101].

Также было обнаружено, что рутин ингибирует синтез оксида азота, TNF и подавляет миелопероксидазную активность нейтрофилов в периферической крови человека [102].

В нескольких клинических исследованиях у пациентов с X3B рутозиды приводили к улучшению различной веноспецифической симптоматики и уменьшению отека нижних конечностей [103–107]. В метаанализе контролируемых РКИ рутозиды значимо уменьшали отек, боль и чувство тяжести в икрах, вызванные X3B [62].

ДОБЕЗИЛАТ КАЛЬЦИЯ

Добезилат кальция (2,5-дигидроксибензолсульфонат) представляет собой синтетический препарат с вазопротекторными и антитромботическими свойствами, которые широко используют при лечении различных форм микроангиопатии и X3B.

Добезилат кальция улучшает функцию сосудистого эндотелия, снижает проницаемость капилляров, подавляет агрегацию тромбоцитов и уменьшает вязкость крови [108-110]. В эндотелии изолированных вен добезилат кальция повышал активность NO-синтазы и ингибировал синтез простагландинов [111]. У пациентов с артериальной ишемией добезилат кальция после 2-недельного приема подавлял синтез простагландинов и снижал вязкость крови [112]. Этими механизмами можно объяснить уменьшение хронического венозного отека. В трех РКИ прием добезилата кальция в течение 4-8 нед. значимо снижал отек нижних конечностей в сравнении с плацебо [113-115]. Объединенный анализ клинических результатов продемонстрировал высокую эффективность добезилата кальция в отношении не только хронического венозного отека, но и других симптомов (боль, повышенная усталость, ощущение отека), связанных с ХЗВ [62].

Вместе с тем недавнее РКИ, включавшее 500 пациентов с X3B, не смогло выявить значимых различий между добезилатом кальция и плацебо в отношении отека, веноспецифических симптомов и качества жизни [116].

Несмотря на противоречивые результаты, большинство РКИ свидетельствует, что добезилат кальция может быть эффективным средством лечения различных форм X3B.

СУЛОДЕКСИД

Поддержание нормальной функции венозной стенки в значительной степени зависит от целостности гликокаликса. Вот почему большой интерес представляют препараты, способные предупредить разрушение гликокаликса, способствовать его восстановлению, а также подавить воспалительные каскады, возникающие в результате активации эндотелиальных клеток [34, 46].

Сулодексид представляет собой высокоочищенную смесь гликозаминогликанов, состоящую из низкомоле-кулярного гепарина (80%) и дерматансульфата (20%), - компонентов гликопротеинов, формирующих глико-каликс [117].

Сулодексид широко используют при лечении различных микроангиопатий. В частности, у пациентов с сахарным диабетом 2 типа лечение сулодексидом в течение 2 мес. привело к частичному восстановлению толщины гликокаликса до контрольных значений и уменьшило транскапиллярную проницаемость [118].

Сулодексид демонстрирует противовоспалительную и антиапоптотическую активность, предотвращая адгезию лейкоцитов к эндотелию сосудов микроциркуляторного русла [119]. В частности, на фоне приема сулодексида было продемонстрировано снижение концентрации IL-1 и IL-8 в плазме у пациентов с хронической почечной недостаточностью, находящихся на гемодиализе [120]; ингибирование высвобождения MCP-1 и IL-6 и образование свободных радикалов в культуре эндотелиальных клеток и пупочной вены человека [121]. На экспериментальных моделях было показано, что сулодексид блокирует неоангиогенез, а также высвобождение TNF и ряда других провоспалительных агентов, в т.ч. колониестимулирующих факторов активированных человеческих макрофагов [122-124].

Кроме этого, оказалось, что сулодексид ингибирует высвобождение IL-2, IL-12 (р70), IL-10 и VEGF из моноцитов THP-1, стимулированных *in vitro*



экссудатом из венозной трофической язвы [125]. Таким образом, лечение сулодексидом может помочь предотвратить возникновение провоспалительных каскадов, приводящих к развитию и рецидивированию венозных язв.

Вазопротективные свойства сулодексида проявляются в подавлении синтеза про- и комплексного ММР-9 из культивируемых лейкоцитов крови и ММР-1, ММР-9, ММР-12 из ТНР-1 моноцитов, стимулированных экссудатом трофических язв [126, 127]. Эти эффекты позволяют предположить, что сулодексид может предотвратить деградацию внеклеточного матрикса сосудистой стенки и коллагена.

У пациентов с X3B лечение сулодексидом снижало в плазме исходные уровни ММР-9, IL-6 и МСР-1 [128]. В неконтролируемом исследовании с участием 476 пациентов с ХЗВ было проведено сравнение различных доз сулодексида (50-100 мг/сут), который принимали в течение 60 дней. При этом было отмечено статистически значимое снижение периферического венозного давления и других веноспецифических клинических проявлений [129]. В недавнем открытом исследовании, включившее 450 пациентов с ХЗВ, было зафиксировано значительное улучшение веноспецифической симптоматики (эритема, локальная гипертермия, индурация кожи) с повышением качества жизни через 3 мес. лечения сулодексидом [130].

В нескольких РКИ сулодексид в дополнение к компрессионной терапии способствовал более быстрому сокращению площади трофических нарушений и заживлению венозных язв в сравнении с плацебо [131, 132].

Интересно, что у пациентов с тяжелыми формами ХВН комбинация сулодексида с МОФФ оказалась более эффективной, чем монотерапия МОФФ [133].

Недавний метаанализ трех РКИ показал, что добавление сулодексида к компрессионному и местному лечению ускоряет заживление венозных трофических язв [134].

Таким образом, на сегодня мы располагаем убедительными данными, что сулодексид может эффективно использоваться при лечении тяжелых форм ХВН. Другие возможности этого препарата у пациентов с ХЗВ необходимо изучить в ходе больших, хорошо контролируемых РКИ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ХЗВ является прогрессирующей патологией, возникающей в результате хронической венозной гипертензии, которая, в свою очередь, приводит к нарушению гомеостаза стенки вен, их варикозной трансформации, с появлением прогрессирующих веноспецифических симптомов, отека и трофических нарушений кожи. В настоящее время ХЗВ представляет собой большую социальную и медицинскую проблему, контроль которой требует серьезных финансовых затрат, особенно в странах с развитой экономикой. В силу специфических факторов риска, таких как малоподвижный образ жизни, профессии, связанные с длительным пребыванием в положении сидя, избыточная масса тела и др., частота ХЗВ демонстрирует прогрессивный рост в индустриально развитых странах. Существенный прирост пациентов с тяжелыми формами ХЗВ связывают с увеличением продолжительности жизни. Ожидается, что в ближайшие десятилетия заболеваемость, инвалидность, связанные с ХЗВ, возрастут в разы. Эти тревожные тенденции определяют необходимость раннего лечения, способного облегчить симптомы ХЗВ и предотвратить его прогрессирование.

Хроническое веноспецифическое воспаление служит основой патофизиологических механизмов, определяющих прогрессирование, а также появление симптомов и синдромов, обусловленных ХЗВ. Активными участниками патологического процесса выступают активированные лейкоциты и макрофаги, которые поддерживают хроническое воспаление венозной стенки, сопровождающееся разрушением клапанного аппарата и прогрессирующей микроангиопатией. Ухудшение функции вен ведет к снижению возврата крови из нижних конечностей, накоплению жидкости в интерстиции, экстравазации воспаления с атрофией и фиброзом мягких тканей, а также образованием язв.

Веноактивные препараты демонстрируют фармакологические и клинические характеристики, которыми можно объяснить их действие на определенных уровнях патофизиологии ХЗВ (табл. 1). Например, МОФФ повышает сократимость изолированных вен и венозный тонус у лиц с риском развития ХЗВ [70]. Кроме того, этот препарат проявляет широкую противовоспалительную активность, подавляя адгезию и активацию лейкоцитов в различных моделях венозного воспаления, вызванного ишемией-реперфузией или транзиторной флебогипертензией [71, 73, 75-77].

У пациентов с ХЗВ веноактивные препараты уменьшают в плазме концентрацию маркеров воспаления (TNF и других цитокинов), молекул эндотелиальной активации (ICAM, VCAM), факторов сосудистой гипертрофии и ангиогенеза (VEGF), а также подавляют высвобождение протеаз, участвующих в разрушении внеклеточного матрикса и ремоделировании венозной ткани. Большинство веноактивных препаратов снижают сопротивление в капиллярах и нормализуют



избыточную проницаемость сосудистой стенки. Фармакологические механизмы веноактивных препаратов лежат в основе их клинических эффектов, проявляющихся уменьшением веноспецифической симптоматики и отека нижних конечностей, улучшением трофики кожи и ускорением заживления венозных язв.

Следует отметить, что дисфункция эндотелия является общим патологическим механизмом всех заболеваний сердечно-сосудистой системы, а также различных видов микроангиопатий, например, при диабете. Вот почему препараты, целью которых является коррекция эндотелиальной дисфункции, часто демонстрируют плейотропную активность в отношении различных отделов сосудистого русла. В качестве примеров можно привести ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, статины и агенты, влияющие на NO-синтазу, возможности которых при ХЗВ предстоит исследовать в ближайшем будущем.

Пока же фармакологические профили и клинические преимущества веноактивных препаратов обосновывают целесообразность и необходимость их использования в лечении ХЗВ. Как класс, веноактивные препараты характеризуются отличным профилем безопасности, и большинство из них уже в течение многих лет доступно в странах Европы и Азии. МОФФ, рутозиды, добезилат кальция и сулодексид включены в различные международные руководства и рекомендации по лечению ХЗВ и венозных язв [135–137]. Очевидно, что клинический опыт и контролируемые исследования в будущем предоставят дополнительные данные, необходимые для лучшего понимания пользы флеботропной терапии как важного метода лечения пациентов с ХЗВ.

Поступила/Received 15.10.2019 Отрецензирована/Review 30.10.2019 Принята в печать/Accepted 01.11.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/REFERENCES:

- Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W., Smith P.D., Nicolaides A.N., Boisseau M.R., Eklof B. Chronic venous disease. N Engl J Med. 2006;(355):488–498. doi: 10.1056/NEJMra055289.
- Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. Circulation. 2014;(130):333–346. doi: 10.1161/CIRCULA-TIONAHA.113.006898.
- Eklof B., Rutherford R.B., Bergan J.J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L., Meissner M.H., Moneta G.L., Myers K., Padberg F.T., Perrin M., Ruckley C.V., Smith P.C., Wakefield T.W. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: Consensus statement. J Vasc Surg. 2004; (40):1248–1252. doi: 10.1016/j.jvs.2004.09.027.
- Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The epidemiology of chronic venous insufficiency and varicose veins. Ann. Epidemiol. 2005;(15):175–184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
- Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: Results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol*. 2012;(31):105–115. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. qov/pubmed/22466974.
- Carpentier P.H., Maricq H.R., Biro C., Poncot-Makinen, C.O., Franco A. Prevalence, risk factors, and clinical patterns of chronic venous disorders oflowerlimbs: A population-based study in France. J Vasc Surg. 2004; (40):650–659. doi: 10.1016/j.jvs.2004.07.025.
- Wrona M., Jockel K.H., Pannier F., Bock E., Hoffmann B., Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;(50):360–367. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.013.
- Evans C.J., Fowkes F.G., Ruckley C.V., Lee A.J. Prevalence of varicose veins and chronic venous insufficiency in men and women in the general population: Edinburgh Vein Study. *J Epidemiol Commun Health*. 1999;(53):149–153. doi: 10.1136/jech.53.3.149.
- Robertson L., Lee A.J., Evans C.J., Boghossian S., Allan P.L., Ruckley C.V., Fowkes F.G. Incidence of chronic venous disease in the Edinburgh Vein Study. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2013;(1):59– 67. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.05.006.
- Fowkes F.G., Evans C.J., Lee A.J. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;(52):5–15. doi: 10.1177/0003319701052001S02.
- 11. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2003; (54):19–31. doi: 10.1177/0003319703054001S04.
- 12. Ruckley C.V., Evans C.J., Allan P.L., Lee A.J., Fowkes F.G. Chronic ve-

- nous insufficiency: Clinical and duplex correlations. The Edinburgh Vein Study of venous disorders in the general population. *J Vasc Surg.* 2002;(36):520–525. doi: 10.1067/mva.2002.126547.
- Fowkes F.G., Lee A.J., Evans C.J., Allan P.L., Bradbury A.W., Ruckley C.V. Lifestyle risk factors forlowerlimb venous reflux in the general population: Edinburgh Vein Study. *Int J Epidemiol*. 2001;(30):846– 852. doi: 10.1016/s0895-4356 (02) 00518-8.
- Lacroix P., Aboyans V., Preux P.M., Houles M.B., Laskar M. Epidemiology of venous insufficiency in an occupational population. *Int Angiol*. 2003;(22):172–176. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12865883.
- 15. Robertson L., Evans C., Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous disease. *Phlebology*. 2008;(23):103–111. doi: 10.1258/phleb.2007.007061.
- Brand F.N., Dannenberg A.L., Abbott R.D., Kannel W.B. The epidemiology of varicose veins: The Framingham Study. Am J Prevent Med. 1988; (4):96–101. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3395496.
- 17. Pannier F., Rabe E. The relevance of the natural history of varicose veins and refunded care. *Phlebology*. 2012;(27):23–26. doi: 10.1258/phleb.2012.012523.
- Lee A.J., Robertson L.A., Boghossian S.M., Allan P.L., Ruckley C.V., Fowkes F.G., Evans C.J. Progression of varicose veins and chronic venous insufficiency in the general population in the Edinburgh Vein Study. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015;(3):18–26. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.09.008.
- Kahn S.R., M'Lan C.E., Lamping D.L., Kurz X., Berard A., Abenhaim L.A. Relationship between clinical classification of chronic venous disease and patient-reported quality oflife: Results from an international cohort study. J Vasc Surg. 2004;(39):823–828. doi: 10.1016/j.jvs.2003.12.007.
- Van Korlaar I., Vossen C., Rosendaal F., Cameron L., Bovill E., Kaptein A. Quality oflife in venous disease. *Thromb Haemost*. 2003;(90):27–35.
- Lafuma A., Fagnani F., Peltier-Pujol F., Rauss A. [Venous disease in France: An unrecognized public health problem] [Article in French]. J Mal Vasc. 1994;(19):185–189. Available at: https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/7798803.
- McGuckin M., Waterman R., Brooks J., Cherry G., Porten L., Hurley S., Kerstein M.D. Validation of venousleg ulcer guidelines in the United States and United Kingdom. Am J Surg. 2002;(183):132–137. doi: 10.1016/s0002–9610 (01) 00856-x.
- 23. Launois R., Le Moine J.G., Lozano F.S., Mansilha A. Construction and international validation of CIVIQ-14 (a short form of CIVIQ-20), a



- new questionnaire with a stable factorial structure. Qual Life Res. 2012;(21):1051-1058. doi: 10.1007/s11136-011-0008-3.
- 24. Launois R., Mansilha A., Jantet G. International psychometric validation of the Chronic Venous Disease quality oflife Questionnaire (CIVIQ-20). Eur J Vasc Endovasc Surg. 2010;(40):783-789. doi: 10.1016/j.ejvs.2010.03.034.
- 25. Launois R., Mansilha A., Lozano F. Linguistic validation of the 20 item-chronic venous disease quality-of-life questionnaire (CIVIQ-20). Phlebology. 2014;(29):484-487. doi: 10.1177/0268355513479582.
- 26. Launois R. Health-related quality-of-life scales specific for chronic venous disorders of thelowerlimbs. J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. 2015;(3):219-227.e1-3. doi: 10.1016/j.jvsv.2014.08.005.
- 27. Da Silva A., Navarro M.F., Batalheiro J. The importance of chronic venous insufficiency. Various preliminary data on its medico-social consequences. Phlebologie. 1992;(45):439-443. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1302319.
- 28. Laing W. Chronic Venous Diseases of the Leg. Office of Health Economics: London, UK; 1992. Available at: https://pdfs.semanticscholar.org/72ad/b07ccadb0b0026018bb8a37a0d98f56186d6.pdf.
- 29. Purwins S., Herberger K., Debus E.S., Rustenbach S.J., Pelzer P., Rabe E., Schafer E., Stadler R., Augustin M. Cost-of-illness of chronicleg ulcers in Germany. Int Wound J. 2010;(7):97-102. doi: 10.1111/j.1742-481X.2010.00660.x.
- 30. Rabe E., Pannier F. Societal costs of chronic venous disease in CEAP C4, C5, C6 disease. Phlebology. 2010;(25):64-67. doi: 10.1258/phleb.2010.010s09.
- 31. Padberg F. The physiology and hemodynamics of the normal venous circulation. In: Gloviczki P., Yao J. (eds.). Handbook of Venous Disorders. 2nd ed. Arnold Publisher: New York, NY, USA; 2001:25-35.
- 32. Bergan J. Molecular mechanisms in chronic venous insufficiency. Ann Vasc Surg. 2007;(21):260-266. doi: 10.1016/j.avsg.2007.03.011.
- 33. Pocock E.S., Alsaigh T., Mazor R., Schmid-Schonbein G.W. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency. Vasc Cell. 2014;(6):24. doi: 10.1186/s13221-014-0024-5.
- 34. Castro-Ferreira R., Cardoso R., Leite-Moreira A., Mansilha A. The Role of Endothelial Dysfunction and Inflammation in Chronic Venous Disease. Ann Vasc Surg. 2018; (46):380-393. doi: 10.1016/j. avsq.2017.06.131.
- 35. Howlader M.H., Coleridge Smith P.D. Relationship of plasma vascular endothelial growth factor to CEAP clinical stage and symptoms in patients with chronic venous disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;(27):89-93. doi: 10.1016/j.ejvs.2003.10.002.
- 36. Shoab S.S., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D. Increased plasma vascular endothelial growth factor among patients with chronic venous disease. J Vasc Surg. 1998;(28):535-540. Available at: https://core.ac.uk/download/pdf/82228001.pdf.
- 37. Tisato V., Zauli G., Gianesini S., Menegatti E., Brunelli L., Manfredini R., Zamboni P., Secchiero P. Modulation of circulating cytokinechemokine profile in patients affected by chronic venous insufficiency undergoing surgical hemodynamic correction. J Immunol Res. 2014;2014:473765. doi: 10.1155/2014/473765.
- 38. Kowalewski R., Malkowski A., Sobolewski K., Gacko M. Evaluation of aFGF/bFGF and FGF signaling pathway in the wall of varicose veins. J Surg Res. 2009;(155):165-172. doi: 10.1016/j.jss.2008.07.032.
- 39. Traub O., Berk B.C. Laminar shear stress: Mechanisms by which endothelial cells transduce an atheroprotective force. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1998;(18):677-685. doi: 10.1161/01. ATV.18.5.677.
- 40. Xiao Y., Huang Z., Yin H., Lin Y., Wang S. In vitro differences between smooth muscle cells derived from varicose veins and normal veins. J Vasc Surg. 2009;(50):1149-1154. Available at: https://core. ac.uk/download/pdf/82304258.pdf.
- 41. Badier-Commander C., Couvelard A., Henin D., Verbeuren T., Michel J.B., Jacob M.P. Smooth muscle cell modulation and cytokine overproduction in varicose veins. An in situ study. J Pathol. 2001;(193):398-407. doi: 10.1002/path.819.
- 42. Moazzam F., DeLano F.A., Zweifach B.W., Schmid-Schonbein G.W. Theleukocyte response to fluid stress. Proc Natl Acad Sci USA. 1997;(94):5338-5343. doi: 10.1073/pnas.94.10.5338.
- 43. Fukuda S., Schmid-Schonbein G.W. Regulation of CD18 expression on neutrophils in response to fluid shear stress. Proc Natl Acad Sci

- USA. 2003;(100):13152-13157. doi: 10.1073/pnas.2336130100. 44. Berk B.C., Abe J.I., Min W., Surapisitchat J., Yan C. Endothelial atheroprotective and anti-inflammatory mechanisms. Ann NY Acad Sci. 2001;(947):93-109; discussion 109-111. doi: 10.1111/j.1749-
- 6632.2001.tb03932.x. 45. Sorescu G.P., Sykes M., Weiss D., Platt M.O., Saha A., Hwang J., Boyd N., Boo Y.C., Vega J.D., Taylor W.R. et al. Bone morphogenic protein 4 produced in endothelial cells by oscillatory shear stress stimulates an inflammatory response. J Biol Chem. 2003;(278):31128-
- 46. Tarbell J.M., Cancel L.M. The glycocalyx and its significance in human medicine. J Int Med. 2016;(280):97-113. doi: 10.1111/joim.12465.
- 47. Constantinescu A.A., Vink H., Spaan J.A. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization ofleukocytes at the endothelial surface. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;(23):1541-1547. doi: 10.1161/01. ATV.0000085630.24353.3D.
- Mulivor A.W., Lipowsky H.H. Role of glycocalyx inleukocyteendothelial cell adhesion. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2002;(283):H1282 - H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2002.
- Poredos P., Spirkoska A., Rucigaj T., Fareed J., Jezovnik M.K. Do blood constituents in varicose veins differ from the systemic blood constituents? Eur J Vasc Endovasc Surg. 2015;(50):250-256. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.04.031.
- Sola Ldel R., Aceves M., Duenas A.I., Gonzalez-Fajardo J.A., Vaquero C., Crespo M.S., Garcia-Rodriguez C. Varicose veins show enhanced chemokine expression. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2009;(38):635-641. doi:10.1016/j.ejvs.2009.07.021.
- 51. Tisato V., Zauli G., Voltan R., Gianesini S., di Iasio M.G., Volpi I., Fiorentini G., Zamboni P., Secchiero P. Endothelial cells obtained from patients affected by chronic venous disease exhibit a pro-inflammatory phenotype. PLoS ONE. 2012;(7):e39543. doi: 10.1371/journal.pone.0039543.
- Moyses C., Cederholm-Williams S.A., Michel C.C. Haemoconcentration and accumulation of white cells in the feet during venous stasis. Int J Microcirc Clin Exp. 1987;(5):311-320. Available at: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3557818.
- Thomas P.R., Dormandy J.A. White cell and platelet trapping in patients with chronic venous insufficiency. Phlebologie. 1988;(41):771-776. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/3247394.
- Wilkinson L.S., Bunker C., Edwards J.C., Scurr J.H., Smith P.D. Leukocytes: Their role in the etiopathogenesis of skin damage in venous disease. J Vasc Surg. 1993;(17):669–675. Available at: https:// www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8464084.6
- Coleridge Smith P.D. The microcirculation in venous hypertension. Vasc Med. 1997;(2):203-213. Available at: https://journals.sagepub. com/doi/pdf/10.1177/1358863X9700200306.
- Burnand K.G., Whimster I., Clemenson G., Thomas M.L., Browse N.L. The relationship between the number of capillaries in the skin of the venous ulcer-bearing area of thelowerleg and the fall in foot vein pressure during exercise. Br J Surg. 1981;(68):297-300. doi: 10.1002/bjs.1800680502.
- Herouy Y., May A.E., Pornschlegel G., Stetter C., Grenz H., Preissner K.T., Schopf E., Norgauer J., Vanscheidt W. Lipodermatosclerosis is characterized by elevated expression and activation of matrix metalloproteinases: Implications for venous ulcer formation. J Investig Dermatol. 1998;(111):822-827. doi: 10.1046/j.1523-
- Norgauer J., Hildenbrand T., Idzko M., Panther E., Bandemir E., Hartmann M., Vanscheidt W., Herouy Y. Elevated expression of extracellular matrix metalloproteinase inducer (CD147) and membrane-type $matrix\ metalloprotein as es\ in\ venous leg\ ulcers.\ \textit{Br\ J\ Dermatol}.$ 2002;(147):1180-1186. doi. 10.1046/j.1365-2133.2002.05025.x.
- 59. Shoab S.S., Porter J.B., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment onleukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease: A pilot study. J Vasc Surg. 2000;31 (3):456-461. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10709057.
- 60. Pappas P.J., You R., Rameshwar P., Gorti R., DeFouw D.O., Phillips C.K., Padberg F.T. Jr., Silva M.B. Jr., Simonian G.T., Hobson R.W.,



- 2nd et al. Dermal tissue fibrosis in patients with chronic venous insufficiency is associated with increased transforming growth factor-beta1 gene expression and protein production. *J Vasc Surg*. 1999;30:1129–1145. doi: 10.1016/S0741–5214 (99) 70054–6.
- Ackerman Z., Seidenbaum M., Loewenthal E., Rubinow A. Overload of iron in the skin of patients with varicose ulcers. Possible contributing role of iron accumulation in progression of the disease. Arch Dermatol. 1988;124:1376–1378. Available at: https://jamanetwork. com/journals/jamadermatology/article-abstract/549782.
- Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W., Uriona Tuma S.M., Stein A.T., Moreno R.M., Vargas E., Capella D., Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016,4: CD003229. doi: 10.1002/14651858. CD003229.pub3.
- Katsenis K. Micronized purified flavonoid fraction (MPFF): A review of its pharmacological effects, therapeutic efficacy and benefits in the management of chronic venous insufficiency. *Curr Vasc Pharmacol*. 2005;3:1–9. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/15641940.
- Bush R., Comerota A., Meissner M., Raffetto J.D., Hahn S.R., Freeman K. Recommendations for the medical management of chronic venous disease: The role of Micronized Purified Flavanoid Fraction (MPFF). *Phlebology*. 2017;32:3–19. doi: 10.1177/0268355517692221.
- Kakkos S.K., Nicolaides A.N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction Daflon®on improving individual symptoms, signs and quality oflife in patients with chronic venous disease: A systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol*. 2018;37:143–154. doi: 10.23736/S0392– 9590.18.03975–5.
- Boudet C., Peyrin, L. Comparative effect of tropolone and diosmin on venous COMT and sympathetic activity in rat. Arch Int Pharmacodyn Ther. 1986;283:312–320. Available at: https://www.ncbi.nlm. nih.qov/pubmed/3789890.
- Savineau J.P., Marthan R. Diosmin-induced increase in sensitivity to Ca2+ of the smooth muscle contractile apparatus in the rat isolated femoral vein. *Br J Pharmacol*. 1994;111:978–980. doi: 10.1111/j.1476-5381.1994.tb14838.x.
- 68. Juteau N., Bakri F., Pomies J., Foulon C., Rigaudy P., Pillion G., Lange G., Genre O., Cron J.P. The human saphenous vein in pharmacology: Effect of a new micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) on norepinephrine induced contraction. *Int Angiol.*, 1995;14:8–13. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8919257.
- Barbe R., Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology*. 1992;7:41–44.
- Ibegbuna V., Nicolaides A.N., Sowade O., Leon M., Geroulakos G. Venous elasticity after treatment with Daflon 500 mg. Angiology. 1997;48:45–49. doi: 10.1177/000331979704800108.
- Friesenecker B., Tsai A.G., Instaglietta M. Capillary perfusion during ischemia-reperfusion in subcutaneous connective tissue and skin muscle. Am J Physiol. 1994;267: H2204 – H2212. doi: 10.1152/ajpheart.1994.267.6. H2204.
- Friesenecker B., Tsai A.G., Allegra C., Intaglietta M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppresses leukocyte adhesion in ischemia-reperfusion injury: In vivo observations in the hamster skin fold. *Int J Microcirc Clin Exp.*, 1994;14:50–55. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7960444.
- Korthuis R.J., Gute D.C. Postischemicleukocyte/endothelial cell interactions and microvascular barrier dysfunction in skeletal muscle: Cellular mechanisms and effect of Daflon 500 mg. Int J Microcirc Clin Exp. 1997;17:11–17. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/9477039.
- Takase S., Lerond L., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W. The inflammatory reaction during venous hypertension in the rat. *Microcirculation*. 2000;7:41–52. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/10708336.
- Pascarella L., Lulic D., Penn A.H., Alsaigh T., Lee J., Shin H., Kapur V., Bergan J.J., Schmid-Schonbein G.W. Mechanisms in experimental venous valve failure and their modification by Daflon 500 mg. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35:102–110. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.08.011.
- 76. Takase S., Pascarella L., Lerond L., Bergan J.J., Schmid-Schonbein

- G.W. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2004;28:484–493. doi: 10.1016/j.eivs.2004.05.012.
- Das Gracas C.D.S.M., Cyrino F.Z., de Carvalho J.J., Blanc-Guillemaud V., Bouskela E. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2018;55:694–702. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.009.
- Bogachev V.Y., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol*. 2018;37:71–78. doi: 10.23736/S0392–9590.17.03868–8.
- 79. Pietrzycka A., Kozka M., Urbanek T., Stpniewski M., Kucharzewski M. Effect of Micronized Purified Flavonoid Fraction Therapy on Endothelin-1 and TNF-alpha Levels in Relation to Antioxidant Enzyme Balance in the Peripheral Blood of Women with Varicose Veins. *Curr Vasc Pharmacol*. 2015; 13:801–808. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26311575.
- Wali M.A., Suleiman S.A., Kadoumi O.F., Nasr M.A. Superoxide radical concentration and superoxide dismutase (SOD) enzyme activity in varicose veins. *Ann Thorac Cardiovasc Surg*. 2002;8:286–290. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?filters=&orig_db=PubMed&cmd=Search&term=Ann%20Thorac%20Cardiovasc%20Surg%5Bjour%5D%20AND%208%5Bvolume%5D%20AND%20286%5Bpage%5D.
- Shoab S.S., Porter J., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D. Endothelial activation response to oral micronized flavonoid therapy in patients with chronic venous diseasea prospective study. *Eur J Vasc. Endovasc Surg.*, 1999;17:313–318. doi: 10.1053/ejvs.1998.0751.
- 82. Shoab S.S., Scurr J.H., Coleridge-Smith P.D. Plasma VEGF as a marker of therapy in patients with chronic venous disease treated with oral micronised flavonoid fraction A pilot study. *Eur J Vasc. Endovasc Surg.* 1999;18:334–338. doi: 10.1053/ejvs.1999.0890.
- 83. Laurent R., Gilly R., Frileux C. Clinical evaluation of a venotropic drug in man. Example of Daflon 500 mg. *Int Angiol*. 1988;7:39–43. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3053942.
- 84. Blume J., Langenbahn H., Champvallins M. Quantification of edema using the volometer technique; therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 1992;7:37–40.
- Allaert F.A. Meta-analysis of the impact of the principal venoactive drugs agents on malleolar venous edema. *Int Angiol*. 2012;31:310–315. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/22801396.
- Tsukanov Y.T., Nikolaichuk A.I. Orthostatic-loading-induced transient venous refluxes (day orthostaticloading test), and remedial effect of micronized purified flavonoid fraction in patients with telangiectasia and reticular vein. *Int Angiol*. 2017;36:189–196. doi: 10.23736/S0392-9590.16.03708-1.
- 87. Tsukanov Y.T., Tsukanov A.Y. Diagnosis and treatment of situational great saphenous vein reflux in daily medical practice. *Phlebolymphology*. 2017; 24:144–151. Available at: https://www. phlebolymphology.org/diagnosis-and-treatment-of-situationalgreat-saphenous-vein-reflux-in-daily-medical-practice/.
- Behar A., Lagrue G., Cohen-Boulakia F., Baillet J. Study of capillary filtration by doublelabelling I131-albumin and Tc99m red cells. Application to the pharmacodynamic activity of Daflon 500 mg. *Int Angiol.* 1988;7:35–38. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/3053941.
- Belcaro G., Cesarone M.R., de Sanctis M.T., Incandela L., Laurora G., Fevrier B., Wargon C., De Gregoris P. Laser Doppler and transcutaneous oximetry: Modern investigations to assess drug efficacy in chronic venous insufficiency. *Int J Microcirc Clin Exp.* 1995;15:45– 49. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8748889.
- Galley P., Thiollet M. A double-blind, placebo-controlled trial of a new veno-active flavonoid fraction (S 5682) in the treatment of symptomatic capillary fragility. *Int Angiol.* 1993;12:69–72. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8376915.
- Paysant J., Sansilvestri-Morel P., Bouskela E., Verbeuren T.J. Different flavonoids present in the micronized purified flavonoid fraction (Daflon 500 mg) contribute to its anti-hyperpermeability effect in the hamster cheek pouch microcirculation. *Int Angiol.* 2008;27:81–



- 85. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18277344. 92. De Souza M., Cyrino F.Z., Mayall M.R., Virgini-Magalhaes C.E., Sicuro
- F.L., de Carvalho J.J., Verbeuren T.J., Bouskela E. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon®500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. Phlebology. 2016;31:50-56. doi: 10.1177/0268355514564414.
- 93. Guilhou J.J., Dereure O., Marzin L., Ouvry P., Zuccarelli F., Debure C., Van Landuvt H., Gillet-Terver M.N., Guillot B., Levesque H., Mignot J., Pillion G., Février B., Dubeaux D. Efficacy of Daflon 500mg in venousleg ulcer healing: Adouble-blind, randomized, controlled versus placebo trial in 107 patients. Angiology. 1997;48:77-85. doi: 10.1177/000331979704800113.
- 94. Glinski W., Chodynicka B., Roszkiewicz J., Bogdanowski T., Lecewicz-Torun B., Kaszuba A., Bowszyc J., Nowak A., Wnorowski J., Wasik F., M. Glińska-Ferenz., M. Błaszczyk, P. Strzyga, R. Pachocki. The Beneficial Augmentative Effect of Micronised Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on the Healing of Leg Ulcers: An Open, Multicentre, Controlled, Randomised Study. Phlebology. 1999;14:151-157. doi: 10.1177/026835559901400405.
- 95. Roztocil K., Stvrtinova V., Strejcek J. Efficacy of a 6-month treatment with Daflon 500 mg in patients with venousleg ulcers associated with chronic venous insufficiency. Int Angiol. 2003;22:24-31. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12771852.
- 96. Fermoso J., Legido A., Del Pino J., Valiente, R. Therapeutic value of hidrosmin in the treatment of venous disorders of thelowerlimbs. Curr Ther Res Clin Exp. 1992;52:124-134. doi: 10.1016/S0011-393X (05) 80444-8.
- 97. Planchon B. Insuffisance veineuse et Daflon 500 mg [Venous insufficiency and Daflon 500 mg]. Artères Veines. 2016;9:376-380.
- 98. Gilly R., Pillion G., Frileux C. Evaluation of a new venoactive micronized flavonoid fraction (S 5682) in symptomatic disturbances of the venolymphatic circulation of thelowerlimb: A doubleblind, placebo-controlled study. Phlebology. 1994;9:67-70. doi: 10.1177/026835559400900206.
- 99. Jantet G. Chronic venous insufficiency: Worldwide results of the RELIEF study. Reflux assEssment and quality of life improvement with micronized Flavonoids. Angiology. 2002;53:245-256. doi: 10.1177/000331970205300301.
- 100. Rabe E., Agus G.B., Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality oflife in patients suffering from chronic venous disease: From a prospective randomized trial. Int Angiol. 2015;34:428-436. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25972136.
- 101. Kauss T., Moynet D., Rambert J., Al-Kharrat A., Brajot S., Thiolat D., Ennemany R., Fawaz F., Mossalayi M.D. Rutoside decreases human macrophage-derived inflammatory mediators and improves clinical signs in adjuvant-induced arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10: R19. doi: 10.1186/ar2372.
- 102. Nikfarjam B.A., Adineh M., Hajiali F., Nassiri-Asl M. Treatment with Rutin-A Therapeutic Strategy for Neutrophil-Mediated Inflammatory and Autoimmune Diseases-Anti-inflammatory Effects of Rutin on Neutrophils. J Pharmacopunct. 2017;20:52-56. doi: 10.3831/KPT.2017.20.003.
- 103. Cloarec M., Clément R., Griton P. A double-blind clinical trial of hydroxyethylrutosides in the treatment of the symptoms and signs of chronic venous insufficiency. *Phlebology*. 1996;11:76–82. doi: 10.1177/026835559601100210.
- 104. Kriner E., Braun R., Hirche H., Van Laak H. Treatment of venous insufficiency. A double-blind trial with Phlebodril. Z Allg. 1985;61:309-313.
- 105. MacLennan W.J., Wilson J., Rattenhuber V., Dikland W.J., Vanderdonckt J., Moriau M. Hydroxyethylrutosides in elderly patients with chronic venous insufficiency: Its efficacy and tolerability. Gerontology. 1994;40:45-52. doi: 10.1159/000213574.
- 106. Vanscheidt W., Rabe E., Naser-Hijazi B., Ramelet A.A., Partsch H., Diehm C., Schultz-Ehrenburg U., Spengel F., Wirsching M., Gotz V., et al. The efficacy and safety of a coumarin-/troxerutin-combination (SB-LOT) in patients with chronic venous insufficiency: A double blind placebo-controlled randomized study. VASA. 2002;31:185-190. doi: 10.1024/0301-1526.31.3.185.
- 107. Balmer A., Limoni C. Clinical, placebo-controlled double-blind study

- of venoruton in the treatment of chronic venous insufficiency. Importance of the selection of patients. VASA. 1980;9:76-82. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7368843.
- 108. Beyer J., Meissner K.O., Happ J., Cordes U. Effect of calcium dobesilate on permeation of plasma proteins in diabetic patients. Dtsch Med Wochenschr. 1980;105:1604-1608. doi: 10.1055/s-2008-1070921.
- 109. Heidrich H., Gerke E., Nekarda H. Platelet aggregation inhibition with calcium dobesilate. Arzneim Forsch. 1983;33:580-582. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6683538.
- 110. Benarroch I.S., Brodsky M., Rubinstein A., Viggiano C., Salama E.A. Treatment of blood hyperviscosity with calcium dobesilate in patients with diabetic retinopathy. Ophthalmic Res. 1985;17:131-138. doi: 10.1159/000265364.
- 111. Suschek C., Kolb H., Kolb-Bachofen V. Dobesilate enhances endothelial nitric oxide synthase-activity in macro- and microvascular endothelial cells. Br J Pharmacol. 1997;122:1502-1508. doi: 10.1038/sj.bjp.0701512.
- 112. Falkay G., Kovacs L.; Koltringer P., Eber O., Rothlauer W., Klima G., Lind P., Langsteger W., Wakonig P. Calcium dobesilate (Doxium) as a prostaglandin synthetase inhibitor in pregnant human myometrium in vitro Calcium dobesilate and its effects on hemorheology and microcirculation. Experientia. 1984;40:190-191. doi: 10.1007/bf01963593.
- 113. Casley-Smith J.R. A double-blind trial of calcium dobesilate in chronic venous insufficiency. Angiology. 1988;39:853-857. doi: 10.1177/000331978803901001.
- 114. Rabe E., Jaeger K.A., Bulitta M., Pannier F. Calcium dobesilate in patients suffering from chronic venous insufficiency: A double-blind placebo-controlled, clinical trial. Phlebology. 2011;26:162–168. doi: 10.1258/phleb.2010.010051.
- 115. Widmer L., Biland L., Barras J.P. Doxium 500 in chronic venous insufficiency: A double-blind placebo controlled multicentre study. Int Angiol. 1990;9:105–110. Available at: https://www.ncbi.nlm. nih.gov/pubmed/2254672.
- 116. Martinez-Zapata M.J., Moreno R.M., Gich I., Urrutia G., Bonfill X. A randomized double-blind multicenter clinical trial comparing the efficacy of calcium dobesilate with placebo in the treatment of chronic venous disease. Eur J Vasc Endovasc Surg. 2008;35:358-365. doi: 10.1016/j.ejvs.2007.08.012.
- 117. Coccheri S., Mannello F. Development and use of sulodexide in vascular diseases: Implications for treatment. Drug Des Dev Ther. 2013;8:49-65. doi: 10.2147/DDDT.S6762.
- 118. Broekhuizen L.N., Lemkes B.A., Mooij H.L., Meuwese M.C., Verberne H., Holleman F., Schlingemann R.O., Nieuwdorp M., Stroes E.S., Vink H. Effect of sulodexide on endothelial glycocalyx and vascular permeability in patients with type 2 diabetes mellitus. Diabetologia. 2010;53:2646-2655. doi: 10.1007/s00125-010-1910-x.
- 119. Mannello F., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide modulates inflammatory pathways in chronic venous disease. Int Angiol. 2014;33:236-242. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/24936532.
- 120. Fracasso A., Baggio B., Masiero M., Bonfante L., Bazzato G., Feriani M., Gambaro G. Effect of oral treatment with the glycosaminoglycan sulodexide on peritoneal transport in CAPD patients. Perit Dial Int. 2003;23:595-599. Available at: http://www.pdiconnect.com/content/23/6/595.extract.
- 121. Ciszewicz M., Polubinska A., Antoniewicz A., Suminska-Jasinska K., Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in human endothelial cells and prevents glucose cytotoxicity. Transl Res. 2009;153:118-123. doi: 10.1016/j.trsl.2008.12.007.
- 122. Pletinck A., Van Landschoot M., Steppan S., Laukens D., Passlick-Deetjen J., Vanholder R., van Biesen W. Oral supplementation with sulodexide inhibits neo-angiogenesis in a rat model of peritoneal perfusion. Nephrol Dial Transplant. 2012;27:548-556. doi: 10.1093/ndt/afr370.
- 123. Karon J., Polubinska A., Antoniewicz A.A., Suminska-Jasinska K., Breborowicz A. Anti-inflammatory effect of sulodexide during acute peritonitis in rats. Blood Purif. 2007;25:510-514.
- 124. Mannello F., Ligi D., Canale M., Raffetto J.D. Sulodexide down-regulates the release of cytokines, chemokines, andleukocyte colony



- stimulating factors fromhumanmacrophages: Role of glycosaminoglycans in inflammatory pathways of chronic venous disease. *Curr Vasc Pharmacol*. 2014;12:173–185. doi: 10.2174/15701611116661311 26144025.
- 125. Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous disease Part I: Inflammatory biomarkers in wound healing. *Biochim Biophys Acta*. 2016;1862:1964–1974. doi: 10.1016/j.bba-dis.2016.07.018.
- 126. Mannello F., Medda V., Ligi D., Raffetto J.D. Glycosaminoglycan sulodexide inhibition of MMP-9 gelatinase secretion and activity: Possible pharmacological role against collagen degradation in vascular chronic diseases. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:354–365. doi: 10.2174/1570161111311030010.
- 127. Ligi D., Mosti G., Croce L., Raffetto J.D., Mannello F. Chronic venous disease-Part II: Proteolytic biomarkers in wound healing. *Biochim Biophy. Acta*. 2016;1862:1900–1908. doi: 10.1016/j.bba-dis.2016.07.011.
- 128. Urbanek T., Zbigniew K., Begier-Krasinska B., Baum E., Breborowicz A. Sulodexide suppresses inflammation in patients with chronic venous insufficiency. *Int Angiol*. 2015;34:589–596. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26044841.
- 129. Saviano M., Maleti O., Liguori L. Double-blind, double-dummy, randomized, multi-centre clinical assessment of the efficacy, tolerability and dose-effect relationship of sulodexide in chronic venous insufficiency. Curr Med Res Opin. 1993;13: 96–108. doi: 10.1185/03007999309111538.
- 130. Elleuch N., Zidi H., Bellamine Z., Hamdane A., Guerchi M., Jellazi N. Sulodexide in Patients with Chronic Venous Disease of the Lower Limbs: Clinical Efficacy and Impact on Quality of Life. Adv Ther. 2016;33:1536–1549. doi: 10.1007/s12325-016-0359-9.
- Coccheri S., Scondotto G., Agnelli G., Aloisi D., Palazzini E., Zamboni V. Randomised, double blind, multicentre, placebo controlled study of sulodexide in the treatment of venousleg ulcers. *Thromb Hae-*

- most. 2002;87:947-952. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. qov/pubmed/12083500.
- Scondotto G., Aloisi D., Ferrari P., Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*. 1999;50:883–889. doi: 10.1177/000331979905001102.
- Gonzalez Ochoa A. Sulodexide and phlebotonics in the treatment of venous ulcer. *Int Angiol*. 2017;36:82–87. doi: 10.23736/S0392– 9590.16.03718–4.
- Wu B., Lu J., Yang M., Xu T. Sulodexide for treating venousleg ulcers. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;2 (6):CD010694. doi: 10.1002/14651858. CD010694.pub2.
- 135. Lee B.B., Nicolaides A.N., Myers K., Meissner M., Kalodiki E., Allegra C., Antignani P.L., Baekgaard N., Beach K., Belcaro G., et al. Venous hemodynamic changes in lower limb venous disease: The UIP consensus according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2016;35:236–352. Available at: https://www.researchgate.net/publication/299432655_Venous_hemodynamic_changes_in_lower_limb_venous_disease_The_UIP_consensus_according_to_scientific_evidence.
- 136. Nicolaides A., Kakkos S., Eklof B., Perrin M., Nelzen O., Neglen P., Partsch H., Rybak Z. Management of chronic venous disorders of the lower limbs – guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol*. 2014;33:87–208. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih. gov/pubmed/24780922.
- 137. Gloviczki P., Comerota A.J., Dalsing M.C., Eklof B.G., Gillespie D.L., Gloviczki M.L., Lohr J.M., McLafferty R.B., Meissner M.H., Murad M.H., Padberg F.T., Pappas P. J., Passman M.A., Raffetto J.D., Vasquez M.A., Wakefield T.W. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: Clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum. *J Vasc Surg*. 2011;53:2S 48S. doi: 10.1016/j. jvs.2011.01.079.

Информация об авторах:

Богачев Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; Общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mai: vadim. boqachev63@qmail.com

Мансилья Армандо, доктор, профессор, директор отдела ангиологии и сосудистой хирургии медицинского факультета, Университет Порто; Португалия, Порто, ул. Хулио Диниса, 826, 5; e-mail: vascular.mansilha@gmail.com

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: facultysurgery@qmail.com

Родионов Сергей Васильевич, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии № 2, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: faculty-surgery@qmail.com

Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, Общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mail: dzhenina@rambler.ru

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Surgery No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; First Phlebological Center Limited Liability Company, 31 Dmitriya Ulyanova St., Moscow, 117447, Russia; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Armando Mansilla, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Director of Department of Angiology and Vascular Surgery, Faculty of Medicine, University of Porto; 5, 826 Julio Diniz St., Porto, Portugal; e-mail: vascular.mansilha@gmail.com

Boris V. Boldin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Intermediate Level Surgery No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Sergey V. Rodionov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Chair for Intermediate Level Surgery No. 2, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Pirogov Russian National Research Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: facultysurgery@gmail.com

Ol'ga V. Dzhenina, Cand. of Sci. (Med.), Phlebologist, First Phlebological Center Limited Liability Company; 31 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117447, Russia; e-mail: dzhenina@rambler.ru