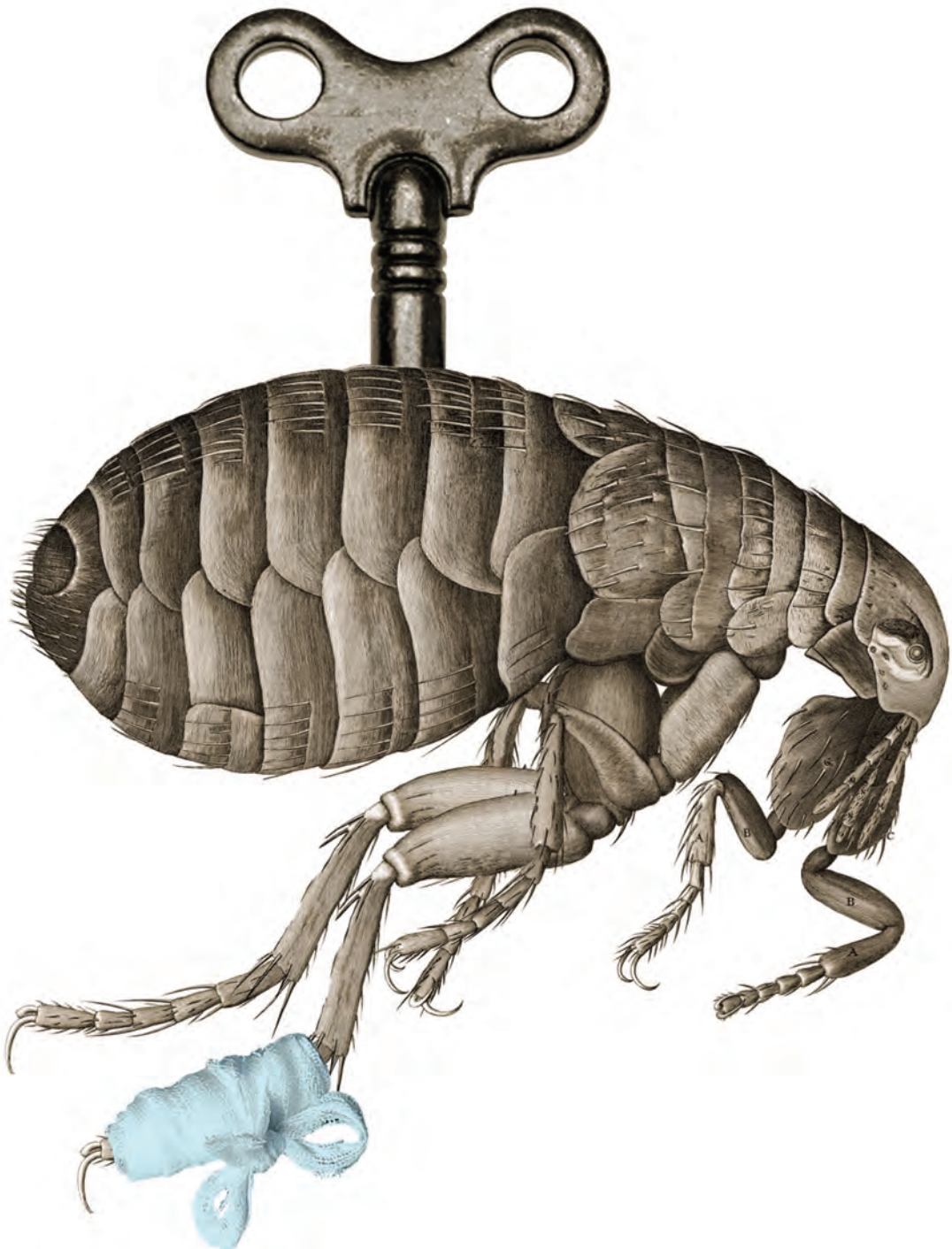
ISSN 1995-1477 (Print)
ISSN 2658-3542 (Online)

Стационарозамещающие технологии: АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ

HOSPITAL-REPLACING TECHNOLOGIES: AMBULATORY SURGERY
№3-4, 2019
STATSIONAROZAMESHCHAYUSHCHIYE TEKHNOLOGII: AMBULATORNAYA KHIRURGIYA



РЕМЕДИУМ
ГРУППА

ISSN 1995-1477 (Print)
ISSN 2658-3542 (Online)

СТАЦИОНАРОЗАМЕЩАЮЩИЕ ТЕХНОЛОГИИ. АМБУЛАТОРНАЯ ХИРУРГИЯ 16+

РОССИЙСКИЙ ЕЖЕКВАРТАЛЬНЫЙ ТЕМАТИЧЕСКИЙ РЕЦЕНЗИРУЕМЫЙ НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

№ 3–4 (75–76), 2019

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
В.Ю. БОГАЧЕВ, д.м.н., профессор

РЕДСОВЕТ:
Лебедев Н.Н., д.м.н., профессор, председатель редакционного совета (Москва)
Дибиров М.Д., д.м.н., профессор, заместитель председателя (Москва, Россия)
Воробьёв В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Горбунков В.Я., д.м.н., профессор (Ставрополь, Россия)
Ефименко Н.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Котив Б.Н., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Кульчиев А.А., д.м.н., профессор (Владикавказ, Россия)
Олейников П.Н., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Стойко Ю.М., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Фаттахов В.В., д.м.н., профессор (Казань, Россия)
Фёдоров А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДКОЛЛЕГИЯ
Безуглый А.В., к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
Благодарный Л.А., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Болдин Б.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Борсук Д.А., к.м.н., (Челябинск, Россия) (ответственный секретарь)
Бредихин Р.А., д.м.н. (Казань, Россия)
Бурлева Е.П., д.м.н., профессор (Екатеринбург, Россия)
Гужков О.Н., д.м.н. (Ярославль, Россия)
Давыденко В.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Ермаков Н.А., к.м.н. (Москва, Россия)
Каторкин С.Е., д.м.н., (Самара, Россия)
Кудыкин М.Н., д.м.н., профессор (Нижний Новгород, Россия)
Кузнецов М.Р., д.м.н., профессор (Москва, Россия) (заместитель главного редактора)
Магомадов Р.Х., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Мансилья Армандо, доктор, профессор (Порто, Португалия)
Мурашко А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Некрасов А.В., к.м.н. (Санкт-Петербург, Россия)
Решетников С.В., к.м.н. (Москва, Россия)
Рудой В.Г., к.м.н. (Воронеж, Россия)
Сахарюк А.П., д.м.н. (Благовещенск, Россия)
Сушков С.А., к.м.н. (Витебск, Беларусь)
Тимошин А.Д., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Титаренко И.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия)
Хитарьян А.Г., д.м.н., профессор (Ростов-на-Дону, Россия)
Цуканов Ю.Т., д.м.н., профессор (Омск, Россия)
Шайдаков Е.В., д.м.н., профессор (Санкт-Петербург, Россия) (заместитель главного редактора)
Шарипов А.С., к.м.н., (Алмата, Казахстан)
Шестаков А.Л., д.м.н., профессор (Москва, Россия)
Шихметов А.Н., к.м.н. (Москва, Россия)
Юрасов А.В., д.м.н., профессор (Москва, Россия)

РЕДАКЦИЯ
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ»
Выпускающий редактор: Юлия Чередниченко, e-mail: yulia_ch@remedium.ru.
Коммерческий отдел: reklama@remedium.ru.
Обложка: Владимир Цеслер©.

Тел./факс: +7 (495) 780-34-25/26/27 (многоканальный)
Для корреспонденции: Россия, 105082, Москва, а/я 8
www.remedium.ru, www.asurgery.ru

Свидетельство о регистрации средства массовой информации
ПИ № ФС77-60773 от 11 февраля 2015 г. Выдано Федеральной службой по надзору
в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций
Подписной индекс в каталоге ОАО «Роспечать» 80640.

Авторские материалы не обязательно отражают точку зрения редакции. Редколлегия оставляет за собой право вносить изменения в содержание статей. Любое воспроизведение опубликованных материалов без письменного согласия редакции не допускается. Журнал включен в перечень ведущих рецензируемых научных журналов и иных изданий, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Российской Федерации для публикации результатов диссертационных исследований.
Типография ООО «Графика»: Москва, ул. Новолесная, 5.
Дата выхода в свет: 15.11.2019. Тираж: 12 000 экз.
ООО «ГРУППА РЕМЕДИУМ», 2019

ISSN 1995-1477 (Print)
ISSN 2658-3542 (Online)

HOSPITAL-REPLACING TECHNOLOGIES: AMBULATORY SURGERY 16+

STATSIONAROZAMESHCHAYUSHCHIYE TEKHNOLOGII: AMBULATORNAYA KHIRURGIYA

THE RUSSIAN QUARTERLY THEMATIC REVIEWED SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL

No. 3–4 (75–76), 2019

EDITOR IN CHIEF
V.Yu. Bogachev, MD, Professor, Moscow

EDITORIAL BOARD
Chairman of Editorial Board
N.N. Lebedev, MD, Professor (Moscow, Russia)
Deputy Chairman of the Editorial Board
M.D. Dibirov, MD, Professor (Moscow, Russia)
V.V. Vorobiev, M.D., Professor (Saint-Petersburg, Russia)
V.Y. Gorbunkov, MD, Professor (Stavropol, Russia)
N.A. Efimenko, MD, Professor, Corr. Member of RAS, (Moscow, Russia)
B.N. Kotiv, MD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
A.A. Kulchiev, MD, Professor (Vladikavkaz, Russia)
P.N. Oleinikov, MD, Professor (Moscow, Russia)
Y.M. Stoyko, MD, Professor (Moscow, Russia),
V.V. Fattakhov, MD, Professor (Kazan, Russia)
A.V. Fedorov, MD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL TEAM
A.V. Bezugly, PhD in medicine (St. Petersburg, Russia)
L.A. Blagodarny, MD, Professor (Moscow, Russia)
B.V. Boldin, MD, Professor (Moscow, Russia)
D.A. Borsuk, PhD in medicine (Chelyabinsk, Russia) (executive Secretary)
R.A. Bredikhin, MD (Kazan, Russia)
E.P. Burleva, MD, Professor (Yekaterinburg, Russia)
O.N. Gougkov, MD (Yaroslavl, Russia)
V.V. Davydenko, MD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
N.A. Ermakov, PhD in medicne, (Moscow, Russia)
S.E. Katorkin, MD, Associate Professor (Samara, Russia)
M.N. Kudykin, MD, Professor (Nizhny Novgorod, Russia)
M.R. Kuznetsov, MD, Professor, deputy editor (Moscow, Russia)
R.Kh. Magomadov, MD, Professor (Moscow, Russia)
A. Mansilha, MD, PhD (Porto, Portugal)
A.V. Murashko, MD, Professor (Moscow, Russia)
A.V. Nekrasov, PhD in medicine (Saint-Petersburg, Russia)
S.V. Reshetnikov, PhD in medicine (Moscow, Russia)
V.G. Rudoy, PhD in medicine (Voronezh, Russia)
A.P. Sakharyuk, MD (Blagoveshchensk, Russia)
S.A. Sushkou, PhD in medicine (Vitebsk, Belarus)
A.D. Timoshin, MD, Professor, (Moscow, Russia)
I.V. Titarenko, MD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
A.G. Khitaryan, MD, Professor (Rostov-on-Don, Russia)
Y.T. Tsukanov, MD, Professor (Omsk, Russia)
A.S. Sharip MD, PhD (Almaty, Kazakhstan)
E.V. Shaydakov, MD, Professor (Saint-Petersburg, Russia)
A.L. Shestakov, MD, Professo, (Moscow, Russia)
A.N. Shikhmetov, PhD in medicine (Moscow, Russia)
A.V. Yurasov, MD, Professor (Moscow, Russia)

EDITORIAL BOARD
REMEDIUM GROUP LLC
Executive Editor: Julia Cherednichenko, e-mail: yulia_ch@remedium.ru.
Commercial Department: reklama@remedium.ru.
Cover: Vladimir Tsesler©

Tel./fax: +7(495) 780-34-25/26/27(multi-line)
Correspondence address: P.O.Box 8, Moscow, 105082
www.remedium.ru, www.asurgery.ru
E-mail: remedium-nw@mail.ru

Mass Media Registration Certificate PI No. ФС77-60773 of February 11, 2015. Issued by the Federal Service for Supervision in the Sphere of Communication, Information Technologies and Mass Communications
Subscription index in the Rospechat OJSC Catalogue: 80640.
The views and opinions of the author(s) do not necessarily reflect the views or opinions of the editorial board. The Editorial Board reserves the right to amend the contents of the articles. No reproduction of any published articles is permitted without prior, express written permission of the editorial board. The journal is included in thelist of theleading peer-reviewed scientific journals and other editions recommended by the Higher Attestation Commission (VAK) of the Russian Federation for the publication of thesis results.
Printing Firm: Grafika LLC 5 Novolesnaya Ul., Moscow
Passed for printing: 15.11.2019. Circulation: 12,000 copies
REMEDIUM GROUP LLC, 2019

СОДЕРЖАНИЕ

№ 3–4 (75–76), 2019

Календарь мероприятий 5

ЮРИДИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ АМБУЛАТОРНОЙ ПОМОЩИ

Д.С. ЗУБКОВ

Консультация юриста. Письма читателей 9

АМБУЛАТОРНАЯ ФЛЕБОЛОГИЯ

А.Ю. СЕМЁНОВ, А.М. МАЛАХОВ

Регулируемые нерастяжимые компрессионные бандажи circaid в терапии отека нижних конечностей при патологии венозной системы 12

В.Ю. БОГАЧЕВ, А. МАНСИЛЬЯ, Б.В. БОЛДИН, С.В. РОДИОНОВ, В. ДЖЕНИНА

Патогенетическое обоснование флеботропной терапии хронических заболеваний вен 19

С.Е. КАТОРКИН, П.Ф. КРАВЦОВ, М.А. МЕЛЬНИКОВ

Оценка эффективности и безопасности компрессионного трикотажа в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей 34

ЭСТЕТИЧЕСКАЯ ФЛЕБОЛОГИЯ

М.А. ПАРИКОВ, А.Г. БАГДАСАРЯН

Лечение неэстетичных ретикулярных вен на лице длинноимпульсным неодимовым лазером 42

ГНОЙНЫЕ И ТРОФИЧЕСКИЕ ПОРАЖЕНИЯ

А.В. РОДИН

Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции 47

О.В. ВЛАДИМИРОВА, П.М. ЛАВРЕШИН, В.И. ВЛАДИМИРОВ, А.Е. РЫБАЛКО, И.А. ЗЫБИНСКИЙ

Опыт применения препарата повидон-йод в лечении поверхностных и глубоких ожогов 58

А.В. РОДИН, А.А. ШИЛИНА

Выбор антибиотика для предупреждения рецидивов рожи 65

Е.Н. ДЕГОВЦОВ, Д.И. ТРУХАН, А.Ф. СУЛИМОВ

Комбинированный антибактериальный препарат в амбулаторной хирургической практике с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности 74

ОНКОЛОГИЯ

М.Ю. МЯСНЯНКИН, В.В. АНИСИМОВ

Опыт применения надропарина кальция у пациента с меланомой кожи после органосохраняющей операции с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке 83

ОБМЕН ОПЫТОМ/ПРАКТИКА

В.Ю. БОГАЧЕВ, Б.В. БОЛДИН, Н.Р. АРКАДАН, В.Н. ЛОБАНОВ

О некоторых особенностях компрессионной терапии начальных форм хронических заболеваний вен нижних конечностей 89

С.Е. КАТОРКИН, П.Н. МЫШЕНЦЕВ, О.Е. ЛИСИН, А.А. РОЗАНОВА

Сравнительная оценка клинической эффективности применения флеботоника первого поколения в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей 96

CONTENTS

№ 3–4 (75–76), 2019

Calendar of events 5

LEGAL ASPECTS OF OUTPATIENT CARE

D.S. ZUBKOV

Legal advice. Readers' letters 9

AMBULATORY PHLEBOLOGY

A.YU. SEMENOV, A.M. MALAKHOV

Circaid adjustable inelastic compression wraps for the treatment of lower limb edema in the venous system pathology 12

V.YU. BOGACHEV, A. MANSILLA, B.V. BOLDIN, S.V. RODIONOV, O.V. DZHENINA

Pathogenetic substantiation of phlebotropic therapy for chronic venous diseases 19

S.E. KATORKIN, P.F. KRAVTSOV, M.A. MELNIKOV

Evaluation of the efficacy and safety of compression garments in the treatment of patients with chronic lower limb vein diseases 34

AESTHETIC PHLEBOLOGY

M.A. PARIKOV, A.G. BAGDASARYAN

Treatment of unaesthetic facial reticular veins with long-pulsed neodymium laser 42

PURULENT AND TROPHIC LESIONS

A.V. RODIN

Selection of local antiseptic for treatment and prevention of wound infection 47

O.V. VLADIMIROVA, P.M. LAVRESHIN, V.I. VLADIMIROV, A.E. RYBALKO, I.A. ZYBINSKIY

Experience in using povidone-iodine to treat superficial and full-thickness burns 58

A.V. RODIN, A.A. SHILINA

Selection of antibiotics to prevent recurrence of erysipelas 65

E.N. DEGOVTSOV, D.I. TRUKHAN, A.F. SULIMOV

Combined antibacterial drug in ambulatory surgical practice with a position of clinical efficiency and drug safety 74

ONCOLOGY

M.YU. MYASNYANKIN, V.V. ANISIMOV

Experience of application of nadroparin calcium in a patient with melanoma after organ-preserving surgery with musculocutaneous flap-plasty on the vascular pedicle of the defect 83

EXCHANGE OF EXPERIENCE/ PRACTICE

V.YU. BOGACHEV, B.V. BOLDIN, N.R. ARKADAN, V.N. LOBANOV

Some features of compression therapy for early forms of chronic venous diseases of the lower limbs 89

S.E. KATORKIN, P.N. MYSHENTSEV, O.E. LISIN, A.A. ROZANOVA

Comparative assessment of the clinical efficacy of first-generation phlebotonics in the complex treatment of patients with chronic venous diseases of the lower limbs 96

2019
НОЯБРЬ

15

III Съезд специалистов в области эстетической флебологии

Место проведения: г. Москва, отель Hilton Leningradskaya, Каланчевская ул., 21/40.

Контакты: тел.: +7(916) 387-47-47, e-mail: sergey@ano-hmi.ru, Галустян Сергей Владимирович.

20–21

Региональная образовательная школа Ассоциации флебологов России

Место проведения: Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Достоевского, 132, ДК «Медик».

Контакты: тел.: +7 (495) 646-01-55, доб. 140, e-mail: info@phleboschool.ru, сайт: https://phleboschool.ru/ufa.

20–21

Всероссийская научно-практическая конференция с международным участием, посвященная 70-летнему юбилею профессора В.В. Плечева и Дню хирурга: «Актуальные вопросы хирургии»

Место проведения: г. Уфа, ул. Достоевского, 132, ДК «Медик».

Контакты: тел.: +7(960) 384-55-30, e-mail: ahrb@ya.ru, Тимербулатов Виль Мамилович.

21–22

III Уральский конгресс хирургов

Место проведения: г. Екатеринбург, ул. Бахчиванжи 55а, отель Angelo by Vienna House Ekaterinburg.

Контакты: тел.: +7(343) 351-16-42, e-mail: miprudkov@gmail.com, Прудков Михаил Иосифович.

Сайт: https://nmo-roh.ru/calendar/uchebnykh-meropriyatij/iii-uralskij-kongress-khirurgov-145.

22

Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы эндоскопии»

Место проведения: г. Москва, МОНИКИ им. М.Ф. Владимирского, ул. Щепкина, 61/2, корпус 9, этаж 3, конференц-зал.

Контакты: тел.: +7(968) 408-42-69, e-mail: ezv@pulsar.com, Терещенко Сергей Григорьевич.

Сайт: http://mo-endo-association.tilda.ws/seminars_and_conferences.

26

Ежегодная конференция хирургов Санкт-Петербурга «Актуальные вопросы хирургии» совместно с выездными пленумами правления РОХ и РОЭХ и 2536-м заседанием хирургического Общества Пирогова

Место проведения: г. Санкт-Петербург, Северный пр., 1; СПбГБУЗ «Городская больница Святого Великомученика Георгия», конференц-зал.

Контакты: тел.: +7(911) 814-90-96, e-mail: dr.kirill.lee@gmail.com, Ли Кирилл Челевич.

Сайт: https://nmo-roh.ru/calendar/uchebnykh-meropriyatij/ezhegodnaya-konferentsiya-khirurgov-sankt-peterburga-aktualnye-voprosy-khirurgii-sovmestno-s-vyezdnymi-plenumami-pravleniya-rokh-i-roekh-i-2536-zasedaniem-khirurgicheskogo-obshchestva-pirogova-211.

28

Мастер-класс по тазовой хирургии и онкологии

Место проведения: г. Москва, НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава России, Каширское шоссе, 23.

Контакты: тел.: +7(910) 493-51-48, e-mail: r72187@ya.ru, Мамедли Заман Заурович.

28–29

Шестой съезд амбулаторных хирургов Российской Федерации

Место проведения: г. Санкт-Петербург, ул. Клиническая, д. 8, клуб Военно-медицинской академии.

Контакты: тел.: +7(812) 667-71-47, e-mail: ambsurgery@mail.ru, Безуглый Андрей Валентинович.

Сайт: https://nmo-roh.ru/calendar/uchebnykh-meropriyatij/shestoj-s-ezd-ambulatornykh-khirurgov-rossijskoj-federatsii-204.

28–30

12-й Санкт-Петербургский венозный форум (Рождественские встречи)

Место проведения: г. Санкт-Петербург, отель «Холидей Инн Московские ворота», Московский пр., 97А.

Контакты: тел.: +7(960) 279-31-77, e-mail: venous@onlinereg.ru, Шайдаков Евгений Владимирович.

29–30

Российский конгресс по колоректальному раку – 2019

Целевая аудитория: онкология, гастроэнтерология, колопроктология, хирургия.

Место проведения: г. Москва, ул. Лесная, д. 15, конференц-зал отеля «Холидей Инн Лесная».

Контакты: тел.: +7(910) 493-51-48, e-mail: r72187@ya.ru, Мамедли Заман Заурович.

ДЕКАБРЬ

4–6

Эндовазальная термооблитерация в лечении варикозной болезни вен нижних конечностей

Место проведения: г. Москва, Городская клиническая больница №24 ДЗМ.

Контакты: тел.: +7(903) 729-12-49, e-mail: prof.edu-gkb24@mail.ru, Власкина Светлана Геннадьевна.

Сайт: http://www.gkb-24.ru/nauchno-obrasovatelniy-centr/.

5–7

Учебно-практический курс хирургии повреждений «Современные методы и алгоритмы лечения ранений и травм» (СМАРТ)

Место проведения: г. Санкт-Петербург, Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова.

Контакты: тел.: +7(921) 374-99-67, e-mail: vreva@mail.ru, Рева Виктор Александрович.

Сайт: http://www.traumasmart.ru.

9–15

VI Московский международный фестиваль эндоскопии и хирургии

Место проведения: г. Москва, ул. Большая Серпуховская, дом 27, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского».

Контакты: тел.: +7 (965) 236-11-38, e-mail: novikov@surgeons.ru, Новиков Роман Леонович.

Сайт: https://congress.surgeons.ru/endofest-2019.

2020

ЯНВАРЬ

16–17

2-й мастер-класс Европейского общества сосудистых хирургов (ESVS)

Место проведения: г. Гамбург, Германия.

Контакты: тел.: +33 5 56 49 03 07, e-mail: info@esvs.org, сайт: www.esvs.org/masterclass_old/2020-masterclass/.

МАРТ

22–24

24-й Европейский сосудистый курс

Место проведения: г. Маастрихт, Нидерланды.

Контакты: тел.: +31 43 321 8180, факс: +31 43 321 4370, e-mail: info@pauwelspco.nl, сайт: https://www.vascular-course.com.

27

14-й Международный симпозиум по эндоваскулярным вмешательствам (SITE-2020)

Место проведения: г. Барселона, Испания.

Контакты: тел.: +34 93 151 28 01, e-mail: sitesecretariat@es.kuoni.com, сайт: https://sitesymposium.com.

АПРЕЛЬ

2–3

Весенняя встреча ESVS

Место проведения: г. Стокгольм, Швеция.

Контакты: тел.: +33 5 56 49 03 07, e-mail: info@esvs.org, сайт: https://www.esvs.org/presentation/.

7–10

XIII Съезд хирургов России

Место проведения: г. Москва, просп. Мира, 150, гостиница «Космос».

Контакты: http://www.общество-хирургов.рф.

МАЙ

28–31

XIII Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы флебологии»

Место проведения: г. Ярославль, КЗЦ «Миллениум», Которосльная наб., 53.

Контакты: http://phlebology2020.ru, e-mail: info@phlebology2020.ru, Гужков Олег Николаевич.

Глубокоуважаемые читатели

Наш журнал «Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия» решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК) Министерства образования и науки РФ включен в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов и изданий, рекомендованных для публикации основных результатов диссертационных исследований на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук. Это заслуга редколлегии, редакционного совета, авторов и, конечно, читателей – практикующих врачей, для которых и создавался этот журнал. Включение журнала в список ВАК повышает требования к качеству публикаций и их актуальности, а также определяет необходимость в дополнительном авторском коллективе. В связи с этим потребовалось расширение редакционной коллегии, в том числе включение иностранных экспертов. С радостью представляем новых членов редколлегии: Армандо Мансилья, ведущий ангиолог и сосудистый хирург Португалии, главный редактор журнала International Angiology; Сергей Альбертович Сушков, проректор Витебского государственного медицинского университета и заместитель главного редактора журнала «Новости хирургии»; Асхат Шарипов, исполнительный вице-президент Казахстанского общества флебологов, и ряд других хорошо известных в России и за ее пределами специалистов. Мы верим, что политика нашего журнала приведет к значительному росту числа

оригинальных публикаций, обзоров, описаний случаев из практики, клинических обзоров, лекций и другой важной информации, актуальной для практикующих врачей разных специальностей.

Главный редактор В. Богачев

Уважаемые коллеги

Сегодня в России активно поднимаются вопросы улучшения работы первичного звена здравоохранения, в том числе и организации хирургической помощи в поликлиническом звене. Российское общество хирургов уделяет большое значение этой проблеме, поэтому на XIII Съезде хирургов России, который состоится в апреле 2020 года, будут всесторонне рассмотрены актуальные вопросы оказания амбулаторной и стационарозамещающей хирургической помощи. На первом пленарном заседании будут представлены доклады с анализом качества оказания помощи хирургическим больным в амбулаторном звене, предложения по наиболее целесообразному использованию имеющихся сил и средств за счет внедрения передовых медицинских технологий, совершенствованию кадровой структуры, мотивированности медицинских работников.

На втором пленарном заседании (круглый стол) состоится обсуждение вопросов организации амбулаторного приема врачом хирургического профиля. Для принятия на съезде реальных и жизненных рекомендаций на страницах сайта Российского общества хирургов мы открываем дискуссию по этой проблеме. Ждем ваших предложений по следующим темам:

- организация записи на прием к врачу, уровень нагрузки на специалиста;
- оптимальный состав врачебно-сестринских бригад;
- обеспечение кабинетов оборудованием и инструментарием;
- объем, сроки выполнения диагностических мероприятий;
- объем лечебных процедур, место и время их проведения, возможность выполнения их в объеме, соответствующем клиническим рекомендациям;
- профилактика гнойно-септических и тромбоэмболических осложнений при амбулаторном лечении;
- порядок направления пациентов на стационарное лечение, возможности использования в поликлинике стационарозамещающих технологий;
- принципы качественной реабилитации оперированных больных, соблюдая преемственность оказания медицинской помощи;

- последипломное обучение амбулаторных врачей-хирургов.

Ваше обоснованное мнение и продуманные предложения помогут решить задачи, поставленные перед российским здравоохранением.

Будем рады видеть вас на двух пленарных заседаниях нашей секции «Амбулаторная хирургия», которая состоится в рамках XIII Съезда хирургов России 10–12 апреля по адресу: Москва, проспект Мира, 150, гостиница «Космос». Тезисы и выступления необходимо подавать на сайт Российского общества хирургов http://www.общество-хирургов.рф.

Председатель секции
амбулаторной хирургии
Российского общества хирургов
д.м.н., профессор Н.Н. Лебедев

Консультация юриста. Письма читателей

Д.С. Зубков
Региональная общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»; 127299, г. Москва, ул. Приорова, 10

Уважаемые читатели, получая письма по волнующим вас юридическим вопросам, с которыми вы сталкиваетесь в рутинной работе и в которых сложно разобраться без компетентного мнения, мы решили выпустить цикл консультаций, подготовленных нашим экспертом, ведущим юристом Дмитрием Зубковым. Надеемся, это будет доступная и полезная информация.

Вопрос 1

Что имеет бóльшую юридическую силу – клинические рекомендации профессиональных медицинских сообществ, протоколы и стандарты региональных департаментов и министерств здравоохранения или локальные протоколы, утвержденные и финансируемые бюджетом медицинской организации?

Согласно ч. 1 ст. 37 Федерального закона от 21.11.2011 №323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан» (далее – ФЗ №323), *медицинская помощь организуется и оказывается в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения на территории Российской Федерации всеми медицинскими организациями, а также на основе стандартов медицинской помощи*. В новой редакции закона, вступающей в силу с 01.01.2022, *медицинская помощь* будет *организовываться и оказываться: 1) в соответствии с положением об организации оказания медицинской помощи по видам медицинской помощи; 2) в соответствии с порядками оказания медицинской помощи, обязательными для исполнения всеми медицинскими организациями; 3) на основе клинических рекомендаций; 4) с учетом стандартов медицинской помощи*. Кроме того, согласно ч. 2 ст. 64 того же закона *критерии качества медицинской помощи формируются на основе соответствующих порядков оказания медицинской помощи, стандартов медицинской помощи и клинических рекомендаций (протоколов лечения)*.

В ч. 5 ст. 4 Закона РФ от 07.02.1992 № 2300-1 «О защите прав потребителей» упомянуты *обязательные требования к услугам, предусмотренным законом*. Вышеприведенные правовые нормы положены в основу таких требований, одно из центральных мест среди которых отведено клиническим рекомендациям (протоколам лечения).

Теперь рассмотрим полномочия органов государственной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья. Нормотворчество региональных властей ограничено ч. 1 ст. 16 ФЗ №323 и сводится к *разработке и утверждению программ развития здравоохранения и территориальной программы государственных гарантий бесплатного оказания гражданам медицинской помощи, а также к установлению случаев и порядка организации оказания медицинской помощи вне медицинских организаций или в иных медицинских организациях и порядка организации оказания первичной медико-санитарной помощи в экстренной и неотложной формах гражданам, которые выбрали медицинскую организацию не по территориально-участковому принципу*. Очевидно, государственные органы здравоохранения регионов наделены полномочиями по изданию организационно-распорядительных документов самого общего характера без права создания каких-либо нормативно-правовых актов, касающихся правил оказания того или иного вида медицинской помощи. В такой ситуации издаваемые акты не должны противоречить порядкам оказания и стандартам медицинской помощи, а клиническим рекомендациям они противоречить не могут, так как не имеют общего предмета регулирования.

Остаются медицинские организации, в состав прав и обязанностей которых, согласно ст. 78 и 79 ФЗ №323, нормотворческая деятельность не входит вовсе. Более того, в силу п. 2 ч. 1 ст. 79 упомянутого закона *медицинская организация обязана организовывать и осуществлять медицинскую деятельность в соответствии с законодательными и иными нормативными правовыми актами Российской Федерации, в том числе порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи*. Из приведенных правовых норм можно сделать вывод о том, что медицинская организация не только не имеет полномочий по созданию каких-либо местных стандартов медицинской помощи, но и обязана строго придерживаться общепринятых правил оказания медицинских услуг, что никак не ограничивает ее в разработке алгоритмов действия врача в определенных клинических ситуациях, разработанных для детализации обязательных требований к медицинским услугам в рамках организации медицинской помощи или внутреннего контроля качества и безопасности медицинской деятельности.

Заключение

Как мы видим, клинические рекомендации широко применяются и имеют фундаментальное значение в системе российского здравоохранения, однако не являются нормативно-правовым актом прямого действия и используются правоприменителями в контексте тех или иных действий по организации и оказанию медицинской помощи, а также по экспертизе качества медицинской помощи. Нормативно-правовые акты региональных органов власти, а также локальные акты медицинских организаций могут уточнять некоторые требования к организации медицинской помощи, не вступая в противоречие с какими-либо правовыми нормами более высокого уровня.

ВОПРОС 2

Есть ли утвержденный порядок применения препаратов и технологий «off-label»?

Нормой п. 8 Приказа Минздрава РФ от 14.02.2019 № 4н «Об утверждении порядка назначения лекарственных препаратов, форм рецептурных бланков на лекарственные препараты, порядка оформления указанных бланков, их учета и хранения» *медицинским работникам запрещается оформлять рецепты при отсутствии у пациента медицинских показаний*. Более того, закон считает соблюдение инструкции по применению при назначении препарата единственно верным и добросовестным поведением, освобождая медицинские организации от ответственности даже в случае неблагоприятного исхода такого назначения. Так, в силу ч. 1 ст. 69 Федерального закона от 12.04.2010 №61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств», *если медицинская организация докажет, что лекарственный препарат применялся по назначению в соответствии с инструкцией по применению, то возместить вред, причиненный здоровью вследствие применения лекарственного препарата, будет обязан производитель*.

Таким образом, законом установлен четкий и однозначный запрет на назначение лекарственных препаратов «off-label» в рамках осуществления медицинской деятельности.

Обратимся теперь к медицинским технологиям, и в качестве примера такой технологии рассмотрим FLEBOGRIF – методику механохимической склеротерапии.

С момента вступления в силу ФЗ №323 методика осуществления медицинского вмешательства не подлежит утверждению Минздравом, а описывается в инструкции по применению или руководстве по эксплуатации соответствующего медицинского изделия. Согласно ч. 3 ст. 38 ФЗ №323, *производитель медицинского изделия разрабатывает техническую и (или) эксплуатационную документацию, в соответствии с которой осуществляются применение, эксплуатация медицинского изделия*. Как мы видим, требование соблюдения инструкции по применению медицинских изделий также установлено законодательно.

Является ли рассматриваемая методика медицинским вмешательством? Да, безусловно. Согласно определению, приведенному в ч. 5 ст. 2 ФЗ №323, *медицинское вмешательство выполняется в рамках медицинской деятельности, затрагивает физическое состояние человека и имеет диагностическую, лечебную* или иную медицинскую *направленность*. В номенклатуре медицинских услуг, утвержденной Приказом Минздрава России от 13.10.2017 № 804н «Об утверждении номенклатуры медицинских услуг», имеются такие вмешательства, как *лазерная коагуляция вен нижних конечностей (A22.12.003)*, в том числе *эндовазальная (A22.12.003.001)*, и р*адиочастотная коагуляция вен нижних конечностей (A22.12.004)*. Склеротерапия представлена в номенклатуре услугой с*клеротерапия геморроидальных узлов (A16.19.013.001)*.

Таким образом, механохимическую склеротерапию вен нижних конечностей можно отнести к медицинским вмешательствам, а инструментарий FLEBOGRIF – к медицинским изделиям.

Где можно уточнить показания к применению медицинского изделия? Согласно ч. 4 ст. 38 ФЗ №323, *на территории Российской Федерации разрешается обращение медицинских изделий, зарегистрированных в установленном порядке. Сведения о регистрации медицинских изделий внесены в государственный реестр медицинских изделий, опубликованный на официальном сайте* Росздравнадзора *в сети Интернет* в соответствии с ч. 10 той же статьи. Среди *сведений о медицинском изделии*, подлежащих опубликованию в силу *ч. 11 указанной статьи*, упоминается и *назначение медицинского изделия, установленное производителем*.

Заключение

Если медицинское изделие отсутствует в реестре, значит, оно находится в обороте с нарушением гражданского законодательства, то есть является контрафактным.

Назначать лекарственные препараты и медицинские изделия не по показаниям, равно как и оказывать медицинские услуги с применением контрафактных лекарственных препаратов и медицинских изделий запрещено законом и карается как в

административном (ст. 14.1. Кодекса РФ об административных нарушениях «Осуществление предпринимательской деятельности без государственной регистрации или без специального разрешения (лицензии)»), так и в уголовном порядке (ст. 238 Уголовного кодекса РФ «Производство, хранение, перевозка либо сбыт товаров и продукции, выполнение работ или оказание услуг, не отвечающих требованиям безопасности»).

В заключение стоит упомянуть, что исключением из вышеуказанного правила являются лишь случаи медицинской помощи в рамках клинической апробации, испытаний лекарственных препаратов и медицинских изделий, а также деятельность участников международного медицинского кластера, однако круг таких организаций строго ограничен, а их исследовательская активность осуществляется в жестких законодательных рамках.

Информация об авторе:

Зубков Дмитрий Сергеевич, ведущий юрист, Региональная общественная организация «Ассоциация травматологов-ортопедов Москвы»

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-12-16

CC BY 4.0

Обзорная статья/ Review

Регулируемые нерастяжимые компрессионные бандажи circaid в терапии отека нижних конечностей при патологии венозной системы

А.Ю. Семёнов, ORCID: 0000-0001-8816-2183, e-mail: phlebologsemenov@gmail.com
А.М. Малахов, ORCID: 0000-0002-8352-2853, e-mail: Info@phlebolog.org
Медицинский инновационный флебологический центр; 115407, Россия, Москва, ул. Якорная, д. 7, корп. 1

Резюме:

Симптомы хронической венозной недостаточности известны со времен Античности. Сообщения о распространенности хронической венозной недостаточности в Западной Европе и США варьируют от 1 до 40% у женщин и от 1 до 17% у мужчин [1]. По данным европейских авторов, в среднем распространенность хронической венозной недостаточности с классом С2-С6 по CEAP среди европейского населения достигает 30% [2]. Отечный синдром остается одним из ведущих проявлений хронических заболеваний вен. Компрессионная терапия является одним из основных способов борьбы с отеком. Арсенал средств для лечения отечного синдрома расширяется с развитием медицинской науки. Сегодня, помимо нерастяжимых компрессионных бандажей и эластичного компрессионного трикотажа, доступны принципиально новые компрессионные изделия, регулируемые нерастяжимые компрессионные бандажи circaid.

Ключевые слова: регулируемые нерастяжимые компрессионные бандажи, компрессионная терапия, нерастяжимые бандажи, отек нижних конечностей, объем нижних конечностей, давление под бандажом

Для цитирования: Семёнов А.Ю., Малахов А.М. Регулируемые нерастяжимые компрессионные бандажи circaid в терапии отека нижних конечностей при патологии венозной системы. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019;(3-4):12-16. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-12-16

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Circaid adjustable inelastic compression wraps for the treatment of lower limb edema in the venous system pathology

Artem Yu. Semenov, ORCID: 0000-0001-8816-2183, e-mail: phlebologsemenov@gmail.com
Aleksey M. Malakhov, ORCID: 0000-0002-8352-2853, e-mail: Info@phlebolog.org
Medical Innovation Phlebological Center; 7 Yakornaya St., Bldg. 1, Moscow, 115407, Russia 1

Abstract:

Symptoms of chronic venous insufficiency have been known since antiquity. The prevalence of chronic venous insufficiency in Western Europe and the USA has been reported within the range from from 1 to 40% in women and from 1 to 17% in men [1]. As reported by the European authors, the average prevalence of chronic venous insufficiency with class C2-C6 (according to the CEAP classification) among the European population reaches 30% [2]. Edema syndrome remains one of the leading manifestations of chronic venous disease. Compression therapy is one of the main ways to combat edema. The arsenal of devices for the treatment of edematous syndrome is steadily expanding with the development of medical science. Today, in addition to inelastic compression wrap and elastic compression garments, brand-new compression products, circaid adjustable inelastic compression wraps are available.

Keywords: *adjustable inelastic compression wrap, compression therapy, inelastic wrap, lower limb edema, volume of lower limbs, pressure under wrap*

For citation: Semenov A.Yu., Malakhov A.M. Circaid adjustable inelastic compression wraps for the treatment oflowerlimb edema in the venous system pathology. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):12-16. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-12-16

Conflict of interest: *The authors declare no conflict of interest.*

ВВЕДЕНИЕ

Компрессионная терапия – это очень важный компонент борьбы с отеками нижних конечностей различного генеза. На протяжении многих лет компрессионная терапия представлена двумя основными классами изделий:

- Нерастяжимые многокомпонентные компрессионные бандажи (НМКБ).
- Эластичный компрессионный трикотаж.

НМКБ применяются в начальной фазе купирования отека. Эффективность данных изделий доказана десятилетиями успешного применения в лечении отеков различного генеза. Главные минусы технологии:

- Требуется обязательное участие специально подготовленного медицинского персонала.
- Быстрое снижение эффективного давления под бандажом.
- Частая смена бандажа.

Эластичные компрессионные изделия используются в основном в фазу стабилизации отека и не требуют обязательного участия медперсонала. Минусы технологии:

- Фиксированный объем конечности для конкретного изделия. Снижение отека требует замены изделия.
- Высокая растяжимость (малая жесткость) компрессионного изделия не всегда обеспечивает необходимое давление в активном положении, ортостазе.

В конце 2017 г. компания medi GmbH (Германия) представила на российском рынке альтернативное решение в виде регулируемых нерастяжимых компрессионных бандажей (РНКБ) circaid с застежками-липучками, которые могут быть наложены и отрегулированы самими пациентами. Преимущества новой технологии:

- Регулируемый уровень терапевтического давления. При уменьшении отека нет необходимости в замене изделия или повторном наложении бандажа, достаточно изменить уровень натяжения изделия.
- Снижение зависимости от медицинского персонала. Пациенты могут самостоятельно корректировать уровень терапевтического давления.

ЛИТЕРАТУРА И ИССЛЕДОВАНИЯ

Анализ статей наиболее авторитетных авторов базы данных Национальной медицинской библиотеки США (Pubmed), международного журнала Veins and Lymphatics, данных Национального института здоровья и ухода Великобритании.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В основе научной работы «Velcro Compression Devices are More Effective than Inelastic Bandages in Reducing Venous Edema in the Initial Treatment Phase: A Randomized Controlled Trial» (Регулируемые нерастяжимые компрессионные бандажи более эффективны по сравнению с нерастяжимыми бандажами, в начальной фазе лечения венозного отека: рандомизированное контролируемое исследование) – сравнительное исследование использования многослойных нерастяжимых бандажей и РНКБ [3]. В начальной стадии лечения венозного отека общепринятой практикой считается использование нерастяжимых многослойных бандажей. Недостатком НБ является то, что после их наложения давление под ними быстро снижается и требуется их повторное накладывание специально обученным медперсоналом [4]. Доказано, что растяжимые чулки, и особенно наборы растяжимых чулок, эффективны даже в фазе уменьшения отека, позволяя достичь такого же снижения отека, как и при использовании НБ [5, 6]. Целью исследования было сравнить РНКБ с НБ с точки зрения эффективности лечения венозного отека и оценить уровень комфорта пациентов при использовании двух различных методов компрессии. Оценивался регресс отека, уровень давления под компрессионным изделием в положении пациента лежа на спине и в положении стоя, а также уровень комфорта пациентов при использовании двух различных методов компрессии. 36 пациентов (17 мужчин, 19 женщин, средний возраст 71,4 ± 10,2 года), 40 нижних конечностей, с хроническим венозным отеком, вызванным хронической венозной недостаточностью, были рандомизированы для получения в течение 1 недели лечения с использованием двух различных компрессионных изделий: нерастяжимых компрессионных бандажей и РНКБ. Применялись многослойные многокомпонентные нерастяжимые бандажи, которые накладывались при полном натяжении, чтобы обеспечить давление в положении лежа (давление покоя) около 60 мм рт. ст., которое, в соответствии с классификацией материалов Международного компрессионного клуба, классифицируется как очень сильное. РНКБ (circaid juxtafit производства компании medi GmbH, Байройт, Германия) регулировались таким образом, чтобы получить давление покоя около 40 мм рт. ст. в положении лежа (умеренное давление). Оба вида компрессионных изделий применялись хорошо обученным и опытным медперсоналом, который также измерял давление под изделиями. Пациентам группы, у которых использовались НБ, было дано указание во время использования не корректировать наложенный бандаж, а пациентам группы РНКБ, наоборот, было рекомендовано регулировать натяжение бандажей при их сползании или уменьшении компрессионного давления [3].

Пациенты заполняли анкету, в которой оценивались их субъективные ощущения, связанные с получением компрессионной терапии. Восприятие пациентом компрессионной системы оценивалось с использованием визуально-аналоговой шкалы (ВАШ) в соответствии с решениями съезда Международного компрессионного клуба в Маастрихте в 2014 г. [7]. Оценивались следующие параметры: комфортность использования компрессионных изделий (боль, ощущение тяжести, отечности, вызванный отеком дискомфорт, зуд, синдром беспокойных ног) и параметры, связанные с компрессионным изделием (сложность наложения, ухудшение симптомов, затруднения при ношении обуви, при повторном наложении, изменение внешнего вида). Все эти параметры оценивались до начала лечения, в первый день, когда НБ и РНКБ снимались, измерялся объем нижней конечности, компрессионные изделия накладывались повторно, и на 7-й день терапии с использованием шкалы ВАШ. Объем конечности вычислялся путем измерения измерительной лентой окружностей голени непосредственно над лодыжками, и через каждые 4 см для восьми сегментов конечности [8] уменьшение отека рассчитывалось путем вычитания объема нижних конечностей через 1 и 7 дней из исходного объема, который вычислялся по формуле усеченного конуса [9]. Измерения давления производились с использованием измерителя давления Picopress, датчик которого можно круглосуточно оставлять на одном и том же месте на коже пациента, являются стандартным методом в исследованиях клинической компрессии [10]. Оба компрессионных изделия позволили добиться значительного уменьшения общего объема голеней в 1-й и 7-й дни по сравнению с исходным уровнем. При сравнении действия различных компрессионных изделий эффективность РНКБ была значительно выше, чем у НБ как через 1, так и через 7 дней, при этом среднее уменьшение объема составляло соответственно 19 и 26% для РНКБ и 13 и 19% для НБ. *Давление под бандажом*. Сразу после наложения давление для НБ было значительно выше по сравнению с РНКБ как в положении пациента лежа на спине (в среднем 62,5 мм рт. ст.) по сравнению с 43,0 мм рт. ст., так и в положении пациента стоя (79,0 мм рт. ст.) по сравнению с 50,5 мм рт. ст. Давление в положении пациента стоя было значительно выше по сравнению с давлением в положении лежа для обоих компрессионных изделий. Через 24 часа давление под бандажом значительно снизилось для НБ, но не для РНКБ; результатом чего явилось значительно более низкое давление для НБ в положении пациента лежа на спине (в среднем 21,5 мм рт. ст.) по сравнению с 42,0 мм рт. ст. Соответствующие значения давления в положении пациента стоя составляли 29 мм рт. ст. и 50,5 мм рт. ст. соответственно. Аналогичные результаты наблюдались через 7 дней: после второго наложения давление для НБ снова значительно превышало давление для РНКБ как в положении пациента лежа (в среднем 62,0 мм рт. ст. по сравнению с 43,0 мм рт. ст.), так и стоя (78,5 мм рт. ст.) против 52,0 мм рт. ст. На седьмой день перед снятием бандажей давление для НБ упало до медианы 31,0 мм рт. ст. в положении пациента лежа и до медианы 40,5 мм рт. ст. в положении стоя в отличие от РНКБ, где давление поддерживалось благодаря регулировке пациентами. Вследствие этого давление под РНКБ было значительно выше как в положении пациента лежа (43 мм рт. ст.), так и в положении стоя (медиана 52,0 мм рт. ст.)

Комфорт пациентов. «Индекс комфорта», полученный суммированием оценок по ВАШ, относящихся к боли, ощущению тяжести и отечности, дискомфорту, вызванному отеком, зуду и синдрому беспокойных ног, не обнаружил статистической разницы на исходном уровне перед применением компрессии. Сумма баллов значительно снизилась для обоих компрессионных изделий: от 15 в обеих группах до 7,0 в группе нерегулируемых бандажей и до 5,5 для РНКБ в первый день лечения и, соответственно, до 2,0 на 7-й день терапии в обеих группах без какой-либо статистической разницы между двумя вариантами компрессии. Говоря о симптомах и параметрах, касающихся компрессионных изделий, в обоих случаях не отмечалось ухудшения симптомов, а наложение и повторное наложение бандажа в группе РНКБ расценивалось как довольно простое. Внешний вид оценивался лучше для РНКБ, как и легкость надевания обуви [3].

Обзор Национального института здоровья и ухода Великобритании на тему: «Регулируемая компрессионная система juxtacures для лечения венозных язв нижних конечностей», опубликованный 25 марта 2015 г., посвящен инновациям в компрессионной терапии [11]. Были представлены результаты малых несравнительных клинических исследований о применение изделий circaid juxtacures для лечения венозных трофических язв. Было обнаружено девять опубликованных исследований, в том числе отчеты о клинических случаях, аннотации и стендовые доклады. Из них в одном исследовании (Oates-2013) не указано количество включенных в исследование пациентов, а в остальных 8 исследованиях в совокупности участвовал 51 пациент. Во всех 9 исследованиях сообщается об уменьшении размера ран, улучшении процесса заживления и повышении качества жизни пациентов при использовании circaid juxtacures.

Хотя в настоящее время недостаточно убедительных доказательств, с учетом общепризнанных проблем применения традиционных компрессионных бандажей circaid juxtacures имеет хороший потенциал как для пациентов, так и для врачей. Circaid juxtacures легко вписывается в текущие алгоритмы ведения пациентов с венозными трофическими язвами. Ряд специалистов отмечают, что компрессионные бандажи часто накладываются с более низким, чем рекомендовано, давлением, что приводит к замедлению скорости заживления. Использование встроенной системы контроля давления BPS гарантирует, что уровень компрессии будет адекватным. Поскольку наложение circaid juxtacures требует, по сравнению со стандартной компрессионной терапией, меньше времени. Тот факт, что пациенты (или специалисты по уходу за больными) могут самостоятельно проводить компрессионную терапию, не обращаясь к врачу, является неоспоримым преимуществом. Выгода состоит также и в том, что пациенты активно вовлекаются в лечебный процесс, что положительно сказывается на точности соблюдения ими врачебных назначений и на клинических результатах.

Существует мнение, что, хотя результаты исследований circaid juxtacures и были положительными, количество пациентов, вовлеченных в эти исследования, делают полученные данные ненадежными. На фоне общего количества пациентов с венозными язвами есть необходимость в проведении более широких исследований [11].

Исследование коллектива авторов под руководством Giovanni Mosti, Hugo Partsch «Самостоятельное применение жестких регулируемых нерастяжимых компрессионных бандажей» заслуживает отдельного внимания [12]. Цель данной статьи – оценить, могут ли пациенты самостоятельно накладывать такие нерастяжимые бандажи и возможно ли поддержание давления под бандажами на необходимом уровне путем самостоятельной регулировки. Всего в исследовании принял участие 31 пациент (13 мужчин и 18 женщин, возраст от 40 до 81 года, средний возраст 65,5 лет). Измерялось давление под РНКБ (circaid juxtalite), которые накладывались пациентами самостоятельно после короткого инструктажа. У 23 пациентов была открытая (активная) венозная язва (C6 по CEAP), у 5 – зажившая венозная язва (C5 по CEAP), у 2 – венозный отек (C3 по CEAP), у одного пациента – язва смешанной артериовенозной этиологии. После теоретического инструктажа для каждого пациента выбиралась подходящая модель РНКБ circaid juxtalite. Далее пациентам было предложено самостоятельно наложить бандаж на ногу, после чего и измерялось давление. Пациентов просили оставить бандажи на ногах на ночь, если это не вызывало болезненных ощущений, и регулировать их при необходимости. Им было сказано, что давление должно быть сильным, но не должно вызывать боли. В случае возникновения сомнений пациенты должны были с помощью измерительной карты BPS измерить уровень давления и, если бандаж был слишком свободным, затянуть его или, наоборот, ослабить, если он был затянут слишком туго. Через 24 часа пациенты возвращались к врачу, и давление измерялось повторно. Средние значения давления после самостоятельного наложения бандажа в 1-й день составили 44,5 мм рт. ст. и 46 мм рт. ст. через 24 часа. Более высокие значения давления через 24 часа обусловлены регулировкой, произведенной пациентами. Показательно, но ни один пациент на ночь не отказался от компрессии. Пациенту с язвой смешанной артериовенозной этиологии было дано указание использовать измерительную карту и не позволять давлению увеличиваться выше 40 мм рт. ст. Он установил комфортное для себя давление 34 мм рт. ст. Ночью с компрессией никаких проблем не возникло, и на следующий день он вернулся к врачу с давлением на уровне 36 мм рт. ст. Все измеренные значения давления соответствовали запланированному целевому диапазону, что говорит о том, что отвечающее требованиям самостоятельное применение пациентами РНКБ возможно и что пациенты могут поддерживать необходимое давление путем самостоятельной регулировки бандажа. Представленные результаты также показывают, что необходимое терапевтическое давление может поддерживаться самостоятельной регулировкой пациентами. Именно в этом заключается главное отличие РНКБ от бинтов короткой растяжимости, которые в значительной степени теряют давление уже через несколько часов после наложения [12].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современном обществе наблюдается высокая распространенность патологии вен и симптомов хронической венозной недостаточности, без тенденции к снижению. Пациенты с наличием выраженного венозного отека требуют особого подхода. Раньше эффективное лечение для таких пациентов заключалось в бандажировании при помощи многослойных бинтов и частых визитов к доктору. Повышение требований к удобству и логистике процесса лечения также диктует свои правила. Для многих пациентов имеет принципиальное значение снижение зависимости от медперсонала, без потери в качестве лечения. Весомая доля больных предпочитает онлайн-контакт с лечащим

доктором очному по тем или иным причинам. Сегодня мы имеем очень хороший инструмент в форме регулируемых нерастяжимых компрессионных бандажей для борьбы с венозным отеком, особенно в условиях, когда быстро меняется объем конечности. Также РНКБ circaid может быть незаменимым вариантом помощи при невозможности частого очного контакта с лечащим врачом. Определенно концепция многоразовых компрессионных изделий с регулируемым уровнем рабочего давления – это значительный шаг вперед в развитии компрессионной терапии, и данное направление должно развиваться и совершенствоваться.

Поступила / Received 23.09.2019
Отрецензирована / Review 07.10.2019
Принята в печать / Accepted 14.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ/ REFERENCES:

1. Beebe-Dimmer J.L., Pfeifer J.R., Engle J.S., Schottenfeld D. The Epidemiology of Chronic Venous Insufficiency and Varicose Veins. *Annals of Epidemiology*. 2005;15(3):175-184. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.05.015.
2. Rabe E., Berboth G., Pannier F. Epidemiologie der chronischen Venenkrankheiten. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2016;166(9–10):260–263. Available at: https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs10354-016-0465-y.
3. Mosti G., Cavezzi A., Partsch H., Urso S., Campana F. Adjustable Velcro Compression Devices are More Effective than Inelastic Bandages in Reducing Venous Edema in the Initial Treatment Phase: A Randomized Controlled Trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(3):368-374. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.014.
4. Mosti G., Partsch H. Inelastic bandages maintain their hemodynamic effectiveness over time despite significant pressure loss. *J Vasc Surg*. 2010;(52):925-931. Available at: https://core.ac.uk/download/pdf/81120755.pdf.
5. Mosti G., Picerni P., Partsch H. Compression stockings with moderate pressure are able to reduce chronicleg oedema. *Phlebology*. 2012;(27):289-296. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22090466.
6. Mosti G., Partsch H. Bandages or double stockings for the initial therapy of venous oedema? A randomized, controlled pilot study. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2013;(46):142-148. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23683393.
7. Partsch H., Clark M., Mosti G., Steinlechner E., Schuren J., Abel M., Benigni J.-P., Coleridge-Smith P., Cornu-The´Nard A., Flour M., Hutchinson J., Gamble J., Issberner K., Juenger M., Moffatt Ch., Neumann H.A.M., Rabe E., Uhl J.F., Zimmet S. Classification of compression bandages: practical aspects. *Dermatol Surg*. 2008;(34):600-609. Available at: https://www.researchgate.net/publication/5591329_Classification_of_Compression_Bandages_Practical_Aspects.
8. Perrin M., Guex J.J. Edema andleg volume: methods of assessment. *Angiology*. 2000;(51):9-12. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10667637.
9. Karges J.R., Mark B.E., Stikeleather S.J., Worrell T.W. Concurrent validity of upper-extremity volume estimates: comparison of calculated volume derived from girth measurements and water displacement volume. *Phys Ther*. 2003;(83):134-145. Available at: https://academic.oup.com/ptj/article/83/2/134/2857530.
10. Protz K., Heyer K., Verheyen-Cronau I., Augustin M. Loss of interface pressure in various compression bandage systems over seven days. *Dermatology*. 2014;(229):343-352. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25412920.
11. Medtech innovation briefing. The Juxta CURES adjustable compression system The Juxta CURES adjustable compression system for treating v for treating venousleg ulcers. Published 2015. Available at: https://www.nice.org.uk/advice/mib25/resources/the-juxta-cures-adjustable-compression-system-for-treating-venous-leg-ulcers-pdf-63499046808517.
12. Mosti G., Partsch H. Self-management by firm, non-elastic adjustable compression wrap device. *Veins and Lymphatics*. 2017;(6):7003. doi: 10.4081/vl.2017.7003.

Информаиця об авторах:

Семёнов Артем Юрьевич, к.м.н., руководитель, Медицинский инновационный флебологический центр; 115407, Россия, Москва, ул. Якорная, д. 7, корп. 1; e-mail: phlebologsemenov@gmail.com
Малахов Алексей Михайлович, врач-хирург, флеболог, Медицинский инновационный флебологический центр,; 115407, Россия, Москва, ул. Якорная, д. 7, корп. 1; e-mail: Info@phlebolog.org

Information about the authors:

Artem Yu. Semenov, Cand. of Sci. (Med.), Head of Medical Innovation Phlebological Center; 7 Yakornaya St., Bldg. 1, Moscow, 115407, Russia 1; e-mail: phlebologsemenov@gmail.com
Aleksey M. Malakhov, Surgeon, Phlebologist, Medical Innovation Phlebological Cente; 7 Yakornaya St., Bldg. 1, Moscow, 115407, Russia 1; e-mail: Info@phlebolog.org

НОВОСТИ

НАЙДЕНА ВЗАИМОСВЯЗЬ МЕЖДУ ПРИЕМОМ ВИТАМИНА В И РИСКОМ ПЕРЕЛОМА ШЕЙКИ БЕДРА

Чтобы лучше понять, какое воздействие могут оказывать витамины B_6 и B_{12} на риск перелома шейки бедра, ученые провели анализ данных 75 864 женщин в период постменопаузы. Данные о переломе шейки бедра и возможных искажающих факторах собирали на начальном этапе исследования, а также раз в 2 года, используя опросники. Каждые 4 года ученые также получали данные с помощью опросника. Из всех участниц исследования у 2304 женщин произошел перелом шейки бедра. Исследователи пришли к выводу, что витамины B6 и B12 связаны с повышенным риском перелома шейки бедра у женщин при большом потреблении витаминов (B_6 ⩾35 мг/сут и B_{12} ⩾20 мг/сут) – риск перелома шейки бедра был выше на 50% по сравнению с риском у женщин с низкими показателями потребления витаминов (B_6 <2 мг/сут и B_{12} <10 мг/сут).

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

CC BY 4.0

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. Мансилья[2], ORCID: 0000-0002-6722-0476; e-mail: vascular.mansilha@gmail.com
Б. В. Болдин[1], ORCID: 0000-0003-4488-9123; e-mail: facultysurgery@gmail.com
С. В. Родионов[1], e-mail: facultysurgery@gmail.com
О. В. Дженина[3], 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] Pirogov 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 ХЗВ определяет классификация CEAP [3].

Базовая клиническая (C), этиологическая (E), анатомическая (A) и патофизиологическая (P) классификация (CEAP) хронических заболеваний вен (ХЗВ)

Клиника (C)

C0 нет видимых и пальпируемых проявлений ХЗВ

C0s незначительные жалобы

C1 телеангиэктазии и ретикулярные вены

C2 варикозные вены

C3 отек

C4a пигментация и /или экзема

C4b липодерматосклероз и /или белая атрофия кожи

C5 зажившая венозная язва

C активная венозная язва

S веноспецифические симптомы

A – отсутствие симптомов

Этиология (E)

Ec врожденная

Ep первичная

Es вторичная (посттромботическая)

En венозная этиология не выявлена

Анатомия (A)

As поверхностные вены

Ap перфорантные вены

Ad глубокие вены

An не выявлена локализация вен

Патофизиология (P)

Pr рефлюкс

Po окклюзия

Pr,o рефлюкс и окклюзия

Pn патофизиологический механизм не известен

При этом даже на самых ранних стадиях (класс C0) 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 CEAP позволяет конкретизировать исходный статус ХЗВ и отследить его динамику.

Распространенность ХЗВ 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 ХЗВ 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 ХЗВ (C0s или выше) примерно одинакова во всем мире и колеблется в пределах 78–87% [5].

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

эпидемиологических исследований. Интересно, что в рамках программы Vein Consult ХЗВ С1 – С3 клинических классов действительно доминировали у женщин, в то время как ХЗВ С4–С6 по CEAP не имели существенных гендерных различий [5]. В Боннском исследовании, напротив, ХЗВ 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 ХЗВ служат возраст и предшествующая беременность [4–7, 9–12]. Так, распространенность ХЗВ 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 ХЗВ 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 ХЗВ. 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 ХЗВ с повышением клинического класса по CEAP каждый год происходит у 4% больных [17, 18].

Жалобы, связанные с ХЗВ, 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 ХЗВ 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 ХЗВ [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 CEAP [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 ХЗВ и их осложненных форм. Эти тенденции определяют необходимость углубления понимания законов развития ХЗВ, 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].

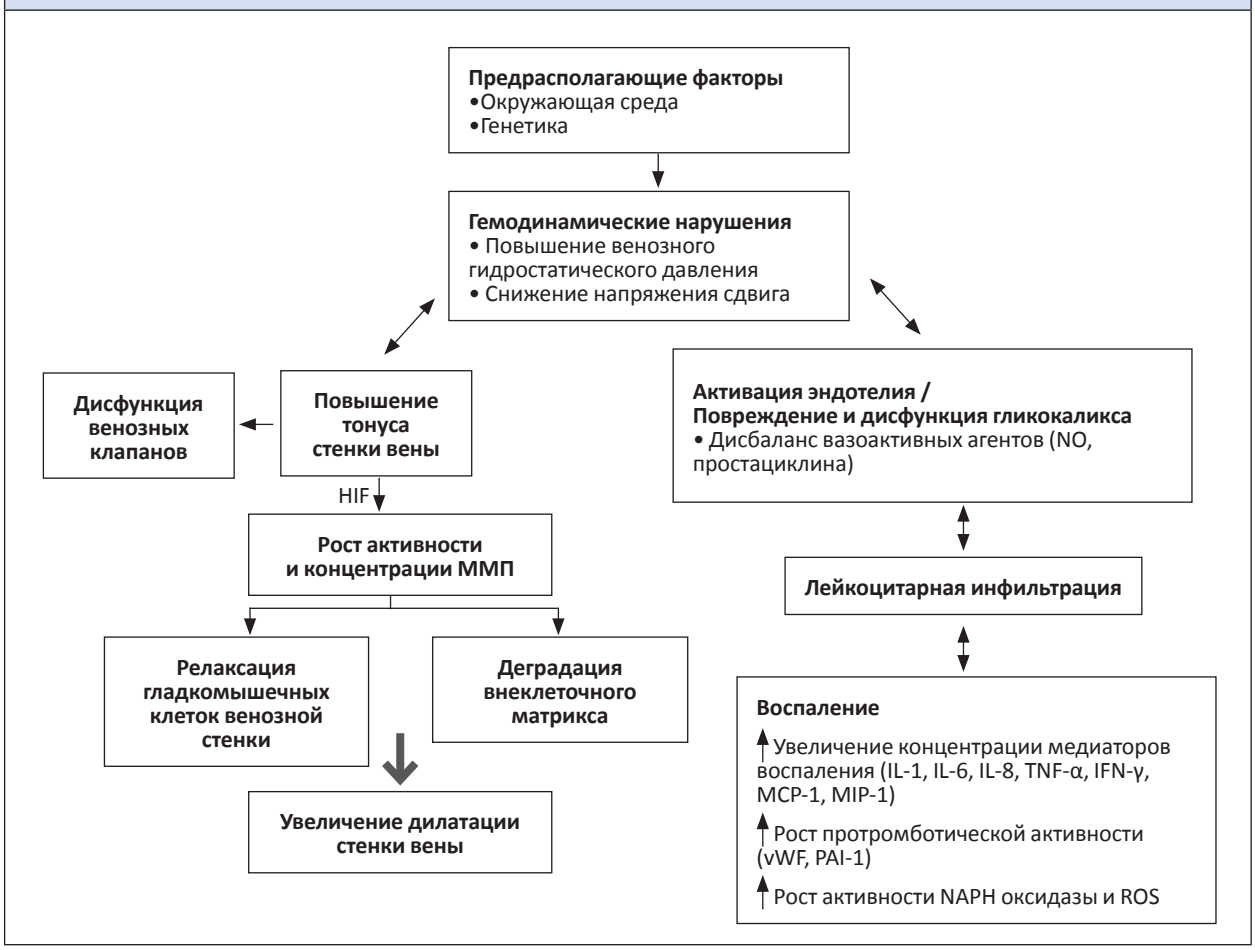
Появляется все больше свидетельств в поддержку того, что среди нескольких возможных механизмов запуска, патологических изменений в венозной стенке ключевую роль играет лейкоцитарно-эндотелиальное взаимодействие. Патофизиологические механизмы развития ХЗВ с учетом современных данных представлены на *рисунке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

РИСУНОК 1. Патофизиологические механизмы развития хронических заболеваний вен
FIGURE 1. Pathophysiological mechanisms of the development of chronic vein diseases



Повышение концентрации трансформирующего фактора роста 1 (TGF-1) расшатывает архитектонику венозной стенки за счет стимуляции высвобождения тканевых ингибиторов металлопротеиназ (MMP), 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 (MCP-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 MMP индуцирует протромботические процессы, вызывает повышенную проницаемость стенки вен, а также инициирует лейкоцитарно-эндотелиальную адгезию [47, 48].

Все эти факторы, присутствующие при ХЗВ, 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 ХЗВ [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 ХЗВ 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 ХЗВ 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 ХЗВ 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 ХЗВ.

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 ХЗВ [36, 59].

Развитие фиброза мягких тканей нижних конечностей может быть связано с TGF-1, высокий уровень которого обнаруживают в коже голеней у пациентов с ХЗВ. 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
TABLE 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 ХЗВ
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, MCP-1, IL-6, TNF-α) эффекты • Уменьшение секреции MMP-9 лейкоцитами	снижение периферического венозного давления улучшение симптомов ХЗВ 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 плацебо-контролируемых 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 ХЗВ, 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 ХЗВ 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 CEAP) 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 с ХЗВ [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 CEAP 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 CEAP 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 С3 клинического класса CEAP 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 зажывших язв был в 2 раза меньше и составил всего 11,5%. При сравнении подгрупп пациентов с трофическими язвами площадью до 10 $см^2$ 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 ХЗВ C0s–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 ХЗВ 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 ХЗВ [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 ХЗВ.

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 ХЗВ, 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 ХЗВ.

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 низкомолекулярного гепарина (80%) и дерматансульфата (20%), – компонентов гликопротеинов, формирующих гликокаликс [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 (p70), 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 MMP-9 из культивируемых лейкоцитов крови и MMP-1, MMP-9, MMP-12 из THP-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 ХЗВ лечение сулодексидом снижало в плазме исходные уровни MMP-9, IL-6 и MCP-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:

1. 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.
2. Eberhardt R.T., Raffetto J.D. Chronic venous insufficiency. *Circulation*. 2014;(130):333–346. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.113.006898.
3. 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.
4. 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.
5. 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.gov/pubmed/22466974.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Fowkes F.G., Evans C.J., Lee A.J. Prevalence and risk factors of chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2001;(52):5–15. doi: 10.1177/000331970105200 1S02.
11. Jawien A. The influence of environmental factors in chronic venous insufficiency. *Angiology*. 2003;(54):19–31. doi: 10.1177/000331970305400 1S04.
12. Ruckley C.V., Evans C.J., Allan P.L., Lee A.J., Fowkes F.G. Chronic venous 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.
13. 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.
14. 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.
16. 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.2012.012S23.
18. 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.
19. 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.
20. Van Korlaar I., Vossen C., Rosendaal F., Cameron L., Bovill E., Kaptein A. Quality oflife in venous disease. *Thromb Haemost*. 2003;(90):27–35.
21. 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.
22. 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.avsg.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 cytokine-chemokine 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 N Y 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):31128–31135.
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.
48. Mulivor A.W., Lipowsky H.H. Role of glycocalyx inleukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002;(283):H1282 – H1291. doi: 10.1152/ajpheart.00117.2002.
49. 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.
50. 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.
52. 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.
53. 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.
54. 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
55. 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.
56. 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.
57. 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.1523–1747.1998.00369.x.
58. 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 metalloproteinases in venousleg ulcers. *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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.
64. 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.
65. 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.
66. 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.gov/pubmed/3789890.
67. 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.
69. Barbe R., Amiel M. Pharmacodynamic properties and therapeutic efficacy of Daflon 500 mg. *Phlebology*. 1992;7:41–44.
70. 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.
71. 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.
72. Friesenecker B., Tsai A.G., Allegra C., Intaglietta M. Oral administration of purified micronized flavonoid fraction suppressesleukocyte 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.
73. 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.
74. 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.
75. 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.ejvs.2004.05.012.
77. 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.
78. 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.
80. 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.
81. 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.
85. 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.
86. 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-situational-great-saphenous-vein-reflux-in-daily-medical-practice/.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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 Landuyt H., Gillet-Terver M.N., Guillot B., Levesque H., Mignot J., Pillion G., Février B., Dubeaux D. Efficacy ofDaflon 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., Wa˛sik 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 double-blind, 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 oflIfe 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/KPI.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: 10.1177/026835596011002l0.
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/gfr370.
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.bbadis.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: 10.2174/157016111311030010.
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.bbadis.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.
131. 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 Haemost*. 2002;87:947–952. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12083500.
132. Scondotto G., Aloisi D., Ferrari P., Martini L. Treatment of venous leg ulcers with sulodexide. *Angiology*. 1999;50:883–889. doi: 10.1177/000331979905001102.
133. 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.
134. 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.bogachev63@gmail.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@gmail.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: facultysurgery@gmail.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 Ul'yanova 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

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-34-41

CC BY 4.0

Оригинальная статья / Original article

Оценка эффективности и безопасности компрессионного трикотажа в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

С.Е. Каторкин✉, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru
П.Ф. Кравцов, ORCID: 0000-0002-1283-5342, e-mail: kravtsovpf@mail.ru
М.А. Мельников, ORCID: 0000-0002-6759-6115, e-mail: mishafleb@mail.ru
Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

ЦЕЛЬ. Оценить клиническую эффективность, безопасность и уровень комплаентности амбулаторного применения компрессионного трикотажа «TONUS ELAST» у пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей С3-С4 клинических классов по CEAP.
МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Непрерывную компрессионную терапию в течение 6 месяцев с применением трикотажа «TONUS ELAST» получали 34 пациента (12 мужчин и 22 женщины) с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей С3-С4 клинических классов. Средний возраст составил 67 ± 3,2 лет. С варикозной болезнью – 26 (76%) пациентов, с посттромбофлебитической в стадии различной реканализации – 8 (24%). Длительность анамнеза составила 16 ± 3,9 лет. Проведен динамический анализ субъективной и объективной клинической симптоматики, результатов легометрии, волюметрии и ультразвукового исследования с регистрацией скорости кровотока в бедренной вене по разработанному протоколу.
РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ. Клиническое наблюдение в динамике исследования и инструментальные методы обследования подтверждают значимую клиническую эффективность трикотажа «TONUS ELAST» 2-го класса компрессии как средства консервативного лечения хронических заболеваний вен С3-С4 клинических классов. Выявлена положительная динамика субъективной симптоматики с достижением наиболее успешного результата по купированию судорожного (96,6%) и болевого (93,8%) синдромов. Зафиксировано уменьшение окружности голени в 100% наблюдений на левой нижней конечности и в 96,7% на правой. Статистически значимая положительная динамика параметров волюметрии достигнута через 3 мес. компрессионной терапии. Выявлена тенденция к ускорению кровотока в бедренной вене в 71,4% наблюдений. Лабораторный анализ гемостазиологических показателей демонстрировал компенсаторную нормокоагуляцию. Отсутствие случаев индивидуальной непереносимости и неблагоприятного воздействия компрессионных изделий свидетельствует об их безопасности. Зарегистрирована высокая приверженность пациенток к проводимой терапии. Врачами и пациентами дана положительная субъективная оценка в отношении эффективности и потребительских свойств исследуемого изделия.
ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Компрессионный трикотаж «TONUS ELAST» 2-го класса компрессии можно рекомендовать как безопасное, эффективное и комфортное средство амбулаторной терапии и профилактики хронических заболеваний вен нижних конечностей.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, варикозная болезнь, посттромбофлебитическая болезнь, нижние конечности, компрессионная терапия, компрессионный трикотаж «TONUS ELAST»

Для цитирования: Каторкин С.Е., Кравцов П.Ф., Мельников М.А. Оценка эффективности и безопасности компрессионного трикотажа в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия.* 2019;(3-4):34-41. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-34-41

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Evaluation of the efficacy and safety of compression garments in the treatment of patients with chronic lower limb vein diseases

Sergey E. Katorkin ✉, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru
Pavel F. Kravtsov, ORCID: 0000-0002-1283-5342, e-mail: kravtsovpf@mail.ru
Mikhail A. Melnikov, ORCID: 0000-0002-6759-6115, e-mail: mishafleb@mail.ru
Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia

Abstract

Aim. To evaluate clinical efficacy, safety and compliance level of outpatient application of "TONUS ELAST" compression garments in patients with chronic diseases of lower limbs of C3-C4 clinical classes according to CEAP.

Material and methods. Continuous compression therapy during 6 months with the use of "TONUS ELAST" garments was received by 34 patients (12 men and 22 women) with chronic diseases of the lower limbs of C3-C4 clinical classes. The average age was 67 ± 3.2 years. There were 26 (76%) patients with varicosity and 8 (24%) patients with postthrombophlebitic stage of different recanalization. Anamnesis duration was 16 ± 3.9 years. Dynamic analysis of subjective and objective clinical symptomatology, results of legometry, volumetry and ultrasound examination with registration of blood flow rate in the femoral vein according to the developed protocol was carried out.

Results of the study. Clinical observation in the dynamics of the study and instrumental methods of examination confirm the significant clinical efficacy of "TONUS ELAST" garments of the 2nd class of compression as a means of conservative treatment of chronic diseases of C3-C4 clinical classes. Positive dynamics of subjective symptomatology with the achievement of the most successful result in the management of convulsive (96.6%) and painful (93.8%) syndromes was revealed. Reduction of the shin circumference was recorded in 100% of observations on the left lower limb and in 96,7% on the right one. Statistically significant positive dynamics of volumetric parameters was achieved after 3 months of compression therapy. The tendency to acceleration of blood flow in the femoral vein in 71,4% of observations was revealed. Laboratory analysis of hemostasiological parameters demonstrated compensatory normocoagulation. Absence of cases of individual intolerance and adverse effects of compression products indicates their safety. A high level of adherence of patients to the therapy is registered. Doctors and patients gave a positive subjective assessment of the effectiveness and consumer properties of the studied product.

Conclusion. Compression garment "TONUS ELAST" of the 2nd class of compression can be recommended as a safe, effective and comfortable means of outpatient therapy and prevention of chronic diseases of lower limbs veins.

Keywords: *chronic vein diseases, varicose vein disease, postthrombophlebitic disease, lower limbs, compression therapy, compression garment «TONUS ELAST»*

For citation: Katorkin S.E., Kravtsov P.F., Mel'nikov M.A. Assessment of efficiency and safety of compression garment in the treatment of patients with chronic diseases oflowerlimbs veins. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):34-41. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-34 -41

Conflict of interest: *The authors declare that there is no conflict of interest.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен нижних конечностей – гетерогенная группа нозологических состояний, основой патогенеза которых является нарушение морфофункционального состояния сосудистой стенки, сопровождающееся дисрегуляцией гомеостаза [1–3]. В клинической практике это сопровождается обширным спектром жалоб, которые суммарно свидетельствуют о снижении качества жизни таких пациентов, а формирование трофических язв с необратимым поражением дистальных отделов нижних конечностей приводит к гипомобильности пациентов, их десоциализации [4, 5]. В особенности это актуально в отношении пациентов старшей возрастной группы ввиду коморбидности таких заболеваний, как ишемическая болезнь сердца, артериальная гипертензия, хроническая обструктивная болезнь легких, что значительно ограничивает возможности как медикаментозной терапии, так и хирургического вмешательства [6, 7].

Компрессионная терапия, применяемая самостоятельно или в дополнение к инвазивным вмешательствам, играет одну из ключевых ролей в комплексном лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей за счет повышения тканевого давления, редукции венозного рефлюкса, улучшения функции мышечно-венозной помпы, увеличения скорости венозного кровотока, снижения венозного объема, а также улучшения микроциркуляции и лимфатического дренажа [2, 8–10].

Лечебный компрессионный трикотаж имеет существенные преимущества по сравнению с традиционным эластическим бинтованием нижних конечностей за счет физиологического распределения давления вне зависимости от навыков врача или пациента, возможности использования без непосредственного участия медицинского персонала, отсутствия необходимости моделирования цилиндрического профиля конечности, создания благоприятных условий для поддержания водного и температурного баланса кожных покровов пациента, а также возможности выбора оптимального давления за счет подбора компрессионного класса [11–13]. Немалое значение играет высокая прочность компрессионного трикотажа, длительное сохранение им исходной степени компрессии и соответствие эстетическим требованиям пациентов [14, 15].

В настоящее время имеется большое разнообразие выпускаемых медицинских эластических трикотажных изделий. С профилактической целью, а также для улучшения медико-социальных последствий хронических заболеваний вен нижних конечностей было проведено исследование, в результате которого предполагалось определить эффективность

компрессионной терапии с применением трикотажа «TONUS ELAST».

Целью настоящего исследования являлось изучение безопасности и эффективности компрессионного трикотажа «TONUS ELAST» в лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование компрессионного трикотажа были включены 34 пациента (12 мужчин и 22 женщины). Возраст варьировал от 55 до 75 лет (средний возраст 67 ± 3,2 лет).

У 26 пациентов была диагностирована варикозная болезнь нижних конечностей С3-С4 класса, у 8 пациентов была диагностирована посттромботическая болезнь глубоких вен нижних конечностей различной степени реканализации С3-С4 класса. В процессе исследования 4 пациента выбыли.

На момент включения в исследование все пациенты в течение 6–12 месяцев находились под наблюдением флеболога, получали базисную лекарственную терапию диосмином курсами по 2 месяца в рекомендованных производителем дозировках. У всех пациентов был длительный анамнез хронической венозной недостаточности – 16 ± 3,9 лет. Тридцати пациентам было показано оперативное лечение, направленное на устранение вертикального рефлюкса по системе поверхностных вен и горизонтального рефлюкса по несостоятельным перфорантным венам, однако они воздерживались от хирургического лечения по разным причинам.

В процессе исследования было предусмотрено 7 визитов пациентов в центр с периодичностью 1 раз в 30 ± 3 дня. На визитах пациентам проводилась оценка визуальной объективной симптоматики, измерение сантиметровой лентой объема на уровне с/3 голени и с/3 бедра, легометрия, проводилась волюметрия и измерение скорости венозного кровотока в общей бедренной вене, проводились лабораторные обследования (РФМК, фибриноген).

В ходе исследования было исключено 4 пациента с варикозной болезнью класса С3 вследствие несоблюдения ими регламента использования изделия компрессионного трикотажа.

От каждого пациента было получено добровольное информированное согласие на включение результатов их обследования и лечения в данное исследование, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством Российской Федерации.

Критерии включения пациентов в исследование были следующие: возраст старше 18 лет; пол любой; подтвержденные хронические заболевания вен нижних конечностей клинических классов С3-С6.

Критериями исключения пациентов из исследования были следующие: наличие сочетанной патологии в стадии декомпенсации и остром периоде; наличие клинически значимой артериальной патологии нижних конечностей (лодыжечно-плечевой индекс менее 0,8); отказ пациента от участия на любом этапе лечения; невозможность сотрудничать с пациентом.

Основные этапы исследования: 1) скрининг; 2) первичный исход заболевания – субъективная оценка качества жизни, измерение исходного объема нижних конечностей, ультразвуковое исследование, лабораторная диагностика; 3) вторичные исходы исследования – ежемесячная оценка динамических изменений исследуемых параметров в процессе лечения, контрольный амбулаторный осмотр через 6 месяцев.

Исследование включало: 1) сбор медицинского анамнеза; 2) осмотр флеболога; 3) измерение объемов нижних конечностей; 4) определение ЛПИ; 5) измерение роста и массы тела; 6) ультразвуковое дуплексное сканирование (УЗДС) сосудов нижних конечностей; 7) проведение волюметрии; 8) биохимический анализ крови; 9) оценку тяжести ХЗВ с использованием шкалы VCSS (Venous Clinical Severity Score).

Оценка эффективности применения компрессионной терапии трикотажем «TONUS ELAST» проводилась на основании следующих критериев: 1) визуальной оценки симптоматики; 2) длины окружности нижних конечностей в надлодыжечной области, ср/3 голени, ср/3 бедра; 3) волюметрии; 4) линейной скорости кровотока в бедренной вене; 5) уровня РФМК и фибриногена крови; 6) субъективной оценки тяжести ХЗВ VCSS и удобства использования изделия компрессионного трикотажа.

Основным критерием эффективности была оценка длины окружности нижних конечностей.

Для статистической обработки результатов расчеты проводили с использованием методов параметрической статистики. При этом рассчитывались среднее арифметическое значение и среднее квадратичное отклонение. Данные представлены в виде M ± σ. Значимость различий количественных данных оценивали с использованием t-критерия Стьюдента, при оценке

различия долей использовали критерий χ^2. Критические значения уровня статистической значимости при проверке нулевой гипотезы принимали равными $p \leqslant 0{,}05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате аналитического исследования визуальной объективной симптоматики было выявлено клинически значимое уменьшение телеангиоэктазий, ретикулярных и варикозных подкожных вен, купирование отека у всех пациентов. Однако трофические изменения кожи, связанные с развитием хронической венозной недостаточности, не подверглись изменениям (*табл. 1*).

Метрические показатели, такие как измерение окружностей голени и бедра, в нашем исследовании выявили снижение показателей даже с учетом физиологической погрешности в изменениях (*табл. 2*).

Динамика эффективности ношения компрессионного трикотажа «TONUS ELAST», оцениваемая при помощи инструментальных методов, представлена в *таблице 3*.

При анализе лабораторных показателей мы пришли к выводу, что применение компрессионного трикотажа влияет на изменение гемостазиологического состояния крови. У всех пациентов отмечалось повышение РФМК в крови в начале исследования. К концу лечения отмечалось снижение их содержания в периферической крови. Также происходила нормализация содержания фибриногена в крови как показателя гиперкоагуляции и воспалительной реакции.

Субъективная оценка тяжести ХЗВ по шкале VCSS не выявила статистически значимых изменений за весь период наблюдения пациентов.

Комфортность и удобство одевания изделий «TONUS ELAST» для пациентов оценивались по субъективным шкалам-опросникам (*табл. 4*).

ТАБЛИЦА 1. Визуальная объективная симптоматика (баллы)
TABLE 1. Visual objective symptomatology (scores)

Параметры оценки	Конечность	До лечения (среднее значение)	После лечения (среднее значение)
Телеангиоэктазии или ретикулярные вены	L	1,4	0,03*
	R	1,4	0,03*
Варикозные подкожные вены	L	1,3	0,03*
	R	1,3	0,03*
Отек	L	0,97	0*
	R	0,97	0*
Трофические изменения кожи	L	0,3	0,27
	R	0,26	0,26

** Полученные значения t-критерия находятся в зоне значимости ($p \leqslant 0{,}05$).*

ТАБЛИЦА 2. Длина окружности нижних конечностей (см)
TABLE 2. Length of the circumference of the lower limbs (cm)

Параметры	Конечность	До лечения			После лечения		
		среднее значение	min	max	среднее значение	min	max
Окружность с/3 голени	R	37,3	27	43	34,1*	22	41
	L	36,9	31	42	34,1*	22	41
Окружность с/3 бедра	R	51,2	41	66	47,9	38	67
	L	52,6	41	66	48,1*	39	67
Легометрия	R	23,2	20	29	21,8	18	28
	L	23,4	20	28	22,4	19	26

** Полученные значения t-критерия находятся в зоне значимости ($p \leqslant 0{,}05$).*

ТАБЛИЦА 3. Волюметрия и скорость венозного кровотока
TABLE 3. Volumetry and velocity of venous blood flow

Параметры	Конечность	До лечения			После лечения		
		среднее значение	min	max	среднее значение	min	max
Волюметрия (мл)	R	2 787,4	2 624,7	2 926,3	2 514,9*	2 512,2	2 838,4
	L	2 917,5	2 865,3	3 134,3	2 736,4*	2 705,8	2 934,7
УЗДС (см/с)	R	7,87	4,0	10,2	8,7*	5,32	12,3
	L	7,9	4,1	9,97	8,7*	5,39	12,4

** Полученные значения t-критерия находятся в зоне значимости ($p \leqslant 0,05$).*

ТАБЛИЦА 4. Оценка эффективности, комфортности ношения, удобства в эксплуатации изделия компрессионного трикотажа «TONUS ELAST»
TABLE 4. Efficiency, comfort and user-friendliness of the TONUS ELAST compression garment

Параметры	Без эффекта «0»	Хорошо «1»	Очень хорошо «2»	Итого
Оценка врачом эффективности компрессионной терапии	-	11	19	30
Оценка пациентом эффективности компрессионной терапии	1	19	10	30
Оценка пациентом удобства одевания	3	21	6	30
Оценка пациентом комфортности ношения	-	17	13	30
Итого:	4	68	48	120

Среди испытуемых не было отмечено непереносимости или аллергических реакций, связанных с ношением компрессионного изделия.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

У большинства пациентов (88%) была отмечена высокая комплаентность к применению компрессионной терапии. Результаты исследования коррелируют с некоторыми зарубежными сведениями. Использование компрессионного трикотажа 20–30 мм рт. ст. способствует устранению субъективных симптомов хронических заболеваний вен и снижению отеков нижних конечностей [7]. Например, было выявлено, что компрессия значительно улучшает все параметры гемодинамики, оцениваемые при помощи плетизмографии.

Полученные в 2016 г. E. Grenier и соавт. данные показывают, что после давления, оказываемого эластичными компрессионными чулками, улучшение микроциркуляторной активности наблюдалось у 83% пациентов. Среди всего населения среднее глобальное увеличение активности микроциркуляции кожи оценивается в 7,63 ± 1,80% ($p < 0,0001$) [13].

Полученные в ходе нашего исследования данные подтверждают возможность гемодинамической корректировки с помощью использования изделий компрессионного трикотажа на уровне как микроциркуляции, так и магистральных вен нижних конечностей.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Назначение компрессионной терапии является стандартным неинвазивным методом лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. При проведении компрессионной терапии в большинстве случаев, благодаря относительной простоте и удобству применения, изготовленные фабричным способом компрессионные эластические трикотажные изделия эффективнее традиционных бандажей, формируемых из бинтов различной степени натяжения. Применение компрессионного трикотажа «TONUS ELAST» для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей оправдало ожидаемые результаты и доказало свою эффективность с учетом сохранения комфорта пациентов и улучшения их качества жизни.

Поступила / Received 23.06.2019
Отрецензирована / Review 20.07.2019
Принята в печать / Accepted 12.08.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Жуков Б.Н., Каторкин С.Е., Сизоненко Я.В., Кравцов П.Ф. Пути повышения эффективности реабилитации больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2009;(4):19–22.
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12 (3):146–240. doi: 10.17116/flebo20187031146.
3. Riebe H., Konschake W., Haase H., Jünger M. Advantages and disadvantages of graduated and inverse graduated compression hosiery in patients with chronic venous insufficiency and healthy volunteers: A prospective, mono-centric, blinded, open randomised, controlled and cross-over trial. *Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2018;33 (1):14–26. doi: 10.1177/0268355516682885.
4. Сушков С.А. Компрессионная терапия при хронической венозной недостаточности. *Новости хирургии*. 2012;20 (2):105–117. Режим доступа: http://www.surgery.by/pdf/full_text/2012_2_18_ft.pdf.
5. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Родионов С.В. Компрессионная терапия хронических отеков конечностей. *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия*. 2018;(3-4):28–35. doi: 10.21518/1995–1477–2018–3-4-28–35.
6. Котельников Г.П., Каторкин С.Е., Корымасов Е.А. Клинико-патогенетическая концепция диагностики и комплексного лечения пациентов с сочетанной патологией венозной и опорно-двигательной систем нижних конечностей. *Новости хирургии. 2018;26 (6):677–688. doi: 10.18484/2305–0047.2018.6.677*.
7. Rabe E., Partsch Y., Hafner J., Lattimer Ch., Mosti G., Neumann M., Urbanek T., Huebner M., Gaillard S., Carpentier P. Indications for medical compression stockings in venous andlymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology*. 2018;33 (3):163–184. doi: 10.1177/0268355516689631.
8. Цыплящук А.В., Стойко Ю.М., Харитонова С.Е., Вундер Е.С., Мамадалиев Д.М. Компрессионный трикотаж VENOTEKS TREND в лечении больных с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2017;23 (3):167–172. Режим доступа: http://venoteks.ru/assets/site/img/klinicheskie/Stoyko_aisx__3–2017.pdf.
9. Сапелкин С.В., Золотухин И.А. Компрессия в российской флебологической практике (Результаты опроса участников X конференции Ассоциации флебологов России). *Флебология*. 2015;9 (3):4–10. doi: 10.17116/flebo2015934–10.
10. Damstra R.J., Partsch H. Prospective, randomised controlled trial comparing the effectiveness of adjustable compression VELCRO® wraps versus inelastic multicomponent compression bandages in the initial treatment ofleglymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013;1 (1):13–19. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.05.001.
11. Жуков Б.Н., Мельников М.А. Безопасность и эффективность эластической компрессии в терапии хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011;17 (3):153–157. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id = 17012742.
12. Кудыкин М.Н. Механические способы тромбопрофилактики и лечения хронической венозной недостаточности: акцент – компрессионная терапия. *Медицинский совет*. 2017;(12):176–181. doi: 10.21518/2079-701X-2017–12–176–181.
13. Grenier E., Gehin C., McAdams E., Lun B., Gobin J.P., Uhl J.F. Effect of compression stockings on cutaneous microcirculation: Evaluation based on measurements of the skin thermal conductivity. *Phlebology*. 2016;31 (2):101–5. doi: 10.1177/0268355514564175.
14. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Капериз К.А., Туркин П.Ю. Компрессионная терапия. Новые технологии и возможности. *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия*. 2018;(1-2):32–41. doi.org/10.21518/1995–14772018–1–2–32–41.
15. Mosti G., Cavezzi A., Partsch H., Urso S., Campana F. Adjustable Velcro compression devices are more effective than inelastic bandages in reducing venous edema in the initial treatment phase: a randomised controlled trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50 (3):368–374. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.014.

REFERENCES

1. Zhukov B.N., Katorkin S.E., Sizonenko Ya.V., Kravtsov P.F. Approaches to the improvement of the efficiency of rehabilitation of patients with chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2009;(4):19–22. (In Russ.)
2. Russian Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2018;12 (3):146–240. (In Russ.) doi: 10.17116/flebo20187031146.
3. Riebe H., Konschake W., Haase H., Jünger M. Advantages and disadvantages of graduated and inverse graduated compression hosiery in patients with chronic venous insufficiency and healthy volunteers: A prospective, mono-centric, blinded, open randomised, controlled and cross-over trial. Flebologiya. *Journal of Venous Disorders*. 2018;33 (1):14–26. doi: 10.1177/0268355516682885.
4. Sushkov S.A. Compressive therapy at chronic venous insufficiency. *Novosti Khirurgii*. 2012;20 (2):105–117. (In Russ.) Available at: http://www.surgery.by/pdf/full_text/2012_2_18_ft.pdf.
5. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Rodionov S.V. Compression therapy for chronic edema of the extremities. *Stacionarozameshhajushhie tehnologii: Ambulatornaja hirurgija = Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies*. 2018;(3-4):28–35. (In Russ.) doi: 10.21518/1995–1477–2018–3-4-28–35.
6. G.P. Kotelnikov, S.E. Katorkin, E.A. Korymasov. Clinical and Pathogenetic Concept of Diagnostics and Complex Treatment of Patients with Combined Pathology of Venous and Musculoskeletal Systems of the Lower Extremities. *Novosti Khirurgii*. 2018;26(6):677-688. doi: 10.18484/2305-0047.2018.6.677.
7. Rabe E., Partsch Y., Hafner J., Lattimer Ch., Mosti G., Neumann M., Urbanek T., Huebner M., Gaillard S., Carpentier P. Indications for medical compression stockings in venous andlymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology*. 2018;33 (3):163–184. doi: 10.1177/0268355516689631.
8. Tsyplyashchuk A.V., Stoiko Yu.M., Kharitonova S.E., Vunder E.S., Mamadaliev D.M. Compression knitwear VENOTEKS TREND in treatment of patients with chronic venous diseases of thelower limbs. *Angiology and Vascular Surgery*. 2017;23 (3):167–172. Available at: http://venoteks.ru/assets/site/img/klinicheskie/Stoyko_aisx__3–2017.pdf.
9. Sapelkin S.V., Zolotukhin I.A. Compression Therapyin the Russian Phlebological Practice (Results of the Questionnaire Study Among the Participants of the Xth Conference of the Association of Phlebologists of Russia). *Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2015;9 (3):4–10. (In Russ.) doi: 10.17116/flebo2015934–10.
10. Damstra R.J., Partsch H. Prospective, randomised controlled trial comparing the effectiveness of adjustable compression VELCRO® wraps versus inelastic multicomponent compres-

sion bandages in the initial treatment ofleglymphedema. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2013;1 (1):13–19. doi: 10.1016/j.jvsv.2012.05.001.
11. Zhukov B.N., Melnikov M.A. Safety and effectiveness of elastic compression therapy in treatment of the chronic venous disease of thelegs. *Journal «Angiology and vascular surgery»* 2011;17 (3):153–157. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id = 17012742.
12. Kudykin M.N. Mechanical ways of thromboprophylaxis and therapy of chronic venous insufficiency: accent – compression therapy. *Medicinskij sovet = Medical Council*. 2017;(12):176–181. (In Russ.) doi: 10.21518/2079-701X-2017–12–176–181.
13. Grenier E., Gehin C., McAdams E., Lun B., Gobin J.P., Uhl J.F. Effect of compression stockings on cutaneous microcirculation: Evaluation based on measurements of the skin thermal conductivity. *Phlebology*. 2016;31 (2):101–5. doi: 10.1177/0268355514564175.
14. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Kaperiz K.A., Turkin P.Y. Compression therapy. New technologies and opportunities. *Stacionarozameshhajushhie tehnologii: Ambulatornaja hirurgija = Ambulatory surgery: hospital-replacing technologies*. 2018;(1-2):32–41. (In Russ.) doi.org/10.21518/1995–14772018–1–2–32–41.
15. Mosti G., Cavezzi A., Partsch H., Urso S., Campana F. Adjustable Velcro compression devices are more effective than inelastic bandages in reducing venous edema in the initial treatment phase: a randomised controlled trial. *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery*. 2015;50 (3):368–374. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.05.014.

Информация об авторах:

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: katorkinse@mail.ru
Кравцов Павел Федорович, к.м.н., врач – сосудистый хирург клиники госпитальной хирургии, ассистент кафедры госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: kravtsovpf@mail.ru
Мельников Михаил Александрович, к.м.н., заведующий сосудистым отделением клиники госпитальной хирургии, доцент кафедры госпитальной хирургии Самарского государственного медицинского университета; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: mishafleb@mail.ru

Information about the authors:

Sergey E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery of the Federal State Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; e-mail: katorkinse@mail.ru
Pavel F. Kravtsov, Cand. of Sci. (Med.), Vascular surgeon of the Hospital Surgery Clinic, Assistant of the Department of Hospital Surgery of Samara State Medical University, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; e-mail: kravtsovpf@mail.ru
Mikhail A. Melnikov, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Head of the Vascular Surgery Department of the Hospital Surgery Clinic of the Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation, 89, Chapaevskaya str., Samara, 443099, Russia; e-mail: mishafleb@mail.ru

НОВОСТИ

РАЗРАБОТАН НОВЫЙ ПРОТЕЗ НОГИ, КОТОРЫЙ ПОЗВОЛЯЕТ ПАЦИЕНТУ С АМПУТИРОВАННОЙ КОНЕЧНОСТЬЮ В РЕАЛЬНОМ ВРЕМЕНИ ЧУВСТВОВАТЬ СТУПНЮ И КОЛЕНО

Впервые два человека с ампутацией ноги выше колена чувствуют искусственный протез в реальном времени. Это стало возможным благодаря новому бионическому протезу с датчиками, соединенными с нервами бедра. Благодаря нейробиоуправлению пациенты меньше страдают от фантомной боли. Результаты клинического отчета были опубликованы в журнале Nature Medicine.

Люди с неповрежденными ногами чувствуют, когда они двигают коленями или касаются земли ногами. Нервная система постоянно использует сенсорную обратную связь, чтобы точно контролировать мышцы. Однако любой, кто носит протезную ногу, не знает точно, где протез и как он движется.

Людям с протезом трудно доверять ходьбе протеза, и они часто слишком полагаются на свою неповрежденную ногу. Поэтому их подвижность ограничена, и они быстро устают. Люди с ампутированными конечностями часто страдают от фантомных болей, которые с трудом устраняются с помощью медикаментозных средств.

Международная команда исследователей во главе со Швейцарской высшей технической школой Цюриха (Eidgenössische Technische Hochschule Zürich – ETH Zurich) и стартапом Sensars в Лозанне разработала интерфейс для соединения протезной ноги с нервами бедра пользователя и, таким образом, обеспечения сенсорной обратной связи. В исследовании, проведенном в сотрудничестве с Белградским университетом, ученые проверили систему нейробиоуправления на двух добровольцах, которым ампутировали одну ногу выше колена.

В исследовании ученые использовали коммерчески доступный протез с высокотехнологичным электронным коленным суставом. На подошве протезной стопы они прикрепили сенсорные датчики. В течение трехмесячного периода исследования хирурги помещали крошечные электроды в бедра добровольцев и соединяли их с нервами ног.

Исследовательская группа разработала алгоритмы для преобразования информации от тактильного датчика на подошве стопы и датчиков движения в электронном коленном суставе в импульсы «языка нервной системы». Электроды передавали эти импульсы нерву, и природа позаботилась обо всем остальном: нервные сигналы передавались в мозг, позволяя владельцам воспринимать протез и соответственно регулировать свою походку. Человек и протез стали единым целым.

Результаты являются оптимистичными для исследователей. Однако они указывают на то, что для более надежных выводов необходимо более длительное исследование, в котором большее количество субъектов проверят систему в повседневной жизни.

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-42-46

CC BY 4.0

Клинический пример/ Clinical example

Лечение неэстетичных ретикулярных вен на лице длинноимпульсным неодимовым лазером

М.А. Париков[✉1], ORCID: 0000-0002-3512-7955, e-mail: parikow@mail.ru
А.Г. Багдасарян[2], e-mail: in_vivo@bk.ru

[1] *Инновационный Сосудистый Центр СПБ; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Балтийская, д. 3*
[2] *Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко ОАО «РЖД»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2*

Резюме

В статье представлены различные методики лечения неэстетичных лицевых вен, таких как периорбитальные, височные, ретикулярные вены, проходящие с шеи через угол нижней челюсти и направляющиеся к височной области и др. Особое внимание уделено использованию трансдермального длинноимпульсного неодимового лазера, приведены клинические примеры с фотографиями зон интереса, выполненными до лечения и после него в сроки 1–6 мес. Приведены основные принципы работы с трансдермальными лазерами в эстетической медицине. Сделан вывод о том, что лечение нежелательных ретикулярных вен при помощи неодимового длинноимпульсного лазера имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения.

Ключевые слова: периорбитальные вены, лицевые вены, трансдермальный лазер, неодимовый лазер, клинический пример

Для цитирования: Париков М.А., Багдасарян А.Г. Лечение неэстетичных ретикулярных вен на лице длинноимпульсным неодимовым лазером. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019;(3-4):42-46. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-42-46

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of unaesthetic facial reticular veins with long-pulsed neodymium laser

Matvey A. Parikov[✉1], ORCID: 0000-0002-3512-7955, e-mail: parikow@mail.ru
Artur G. Bagdasaryan[2], e-mail: in_vivo@bk.ru

[1] *Innovative Vascular Center of St. Petersburg; 3 Baltiyskaya St., Saint Petersburg, 198095, Russia*
[2] *N.A. Semashko Central Clinical Hospital No 2 of Russian Railways JSC; 2 Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia*

Abstract

The article presents various techniques to treat unaesthetic facial veins, such as periorbital, temporal, reticular veins, which pass from the neck through the angle of the lower jaw up to the temporal region, etc. Particular attention is paid to the use of the transdermal long-pulsed neodymium laser; clinical examples with photographs of areas of interest that were taken before and after treatment within 1-6 months are presented. The authors describe in detail the basic principles on the use of transdermal lasers in aesthetic medicine. It is concluded that the treatment of unwanted reticular veins with the long-pulsed neodymium laser has a number of advantages compared to other treatment methods.

Keywords: *periorbital veins, facial veins, transdermal laser, neodymium laser, clinical example*

For citation: Parikov M.A., Bagdasaryan A.G. Treatment of unaesthetic facial reticular veins withlong-pulsed neodymiumlaser. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):42-46. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-42-46

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

ВВЕДЕНИЕ

Лицевые ретикулярные вены часто видны в височных и периорбитальных областях у пациентов с конституциональной предрасположенностью или после косметических манипуляций. Лечение таких просвечивающих вен является часто запрашиваемой косметической процедурой, однако публикации на эту тему скудны. Известно о 3 основных способах решения данной проблемы – это микрофлебэктомия, склеротерапия, лазерное лечение.

МИКРОФЛЕБЭКТОМИЯ

Микрофлебэктомия под местной анестезией – очевидное и эффективное решение [1], однако технически такая манипуляция сложна, всегда сопровождается гематомами на сроки 10–14 дней и для широкого применения ее вряд ли можно рекомендовать.

СКЛЕРОТЕРАПИЯ

Склеротерапевтическое лечение ретикулярных вен лица – несомненно, самый простой и доступный способ. Целый ряд авторов, в т. ч. отечественных, сообщает о позитивных результатах склеротерапии на лице без существенных проблем [2, 4, 5]. Однако основной минус склеротерапии – это постинъекционная гематома, которая локализована, например, в периорбитальной зоне, и не может не беспокоить пациента по социальным соображениям, в результате чего такое лечение не может быть широко используемым [3]. В «долазерную» эпоху большинство наших пациенток специально брали отпуск на период после проведения склеротерапии, чтобы не ходить на работу с «синяком под глазом».

ТРАНСДЕРМАЛЬНОЕ ЛАЗЕРНОЕ ЛЕЧЕНИЕ

Использование трансдермального лазера для лечения нежелательных лицевых вен является хорошо переносимым, эффективным, без существенных побочных эффектов лечением. В 2001 г. S. Eremia опубликовал статью, в которой были представлены 17 пациентов, прошедших успешное лечение периорбитальных вен неодимовым лазером [6]. Позже также были опубликованы сообщения на тему устранения лазером лицевых вен [7, 8]. Авторы использовали длинноимпульсный неодимовый 1064 нм лазер с длиной импульса от 15 до 50 мс, рабочим пятном 3–6 мм и флюенсом до 150 Дж/см^2. Лечение было эффективным, малоболезненным, не имело значимых побочных эффектов, не считая постпроцедурную эритему на несколько дней. Важно, что все авторы использовали криокулинг и длинный импульс не менее 15 мс [6–8].

Именно поэтому сегодня выбор тактики лечения нежелательных ретикулярных вен на лице четко определен при условии наличия длинноимпульсного неодимового лазера.

Используя трансдермальный лазер в клинической практике с 2016 г. для лечения ретикулярного варикоза, гемангиом, поверхностных венозных дисплазий, мы накопили несколько сотен кейсов по лицевым венам и некоторые из них представим в данной публикации.

ОСНОВНЫМИ ПРИНЦИПАМИ РАБОТЫ С ТРАНСДЕРМАЛЬНЫМИ ЛАЗЕРАМИ В ЭСТЕТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ ЯВЛЯЮТСЯ:

1. Фотодокументация перед каждой лечебной сессией для наиболее правильной оценки результатов. В клинических примерах, продемонстрированных в этом материале, фотографии зон интереса выполнены до лечения и после него в сроки 1–6 мес. Правильная оценка результата является важным моментом для понимания эффективности лазерного лечения. Это позволяет корректировать параметры трансдермального лазера в случае проведения повторной процедуры.

2. Во время применения трансдермального лазера для анестезии и охлаждения кожи используется воздушный кулер Cryoflow с температурой воздушного потока минус 30 градусов по Цельсию в сочетании с водорастворимым гелем. Нанесение геля и кулинг позволяют максимально эффективно понижать температуру кожи в момент вспышки, в зависимости от длительности кулинга – от 4–7 до 15–17 градусов. Именно эта техника позволяет работать без ожогов.

3. Во всех случаях мы использовали трансдермальный длинноимпульсный неодимовый лазер Harmony XL Pro (Almalasers, Израиль) с манипулой 1064 nm LP и размером рабочего пятна 6 мм, длительностью импульса 12, 15, 45 мс, флюенсом 100–130 Дж/см^2.

Основными и наиболее запрашиваемыми для лечения венами на лице являются периорбитальные вены, расположенные под глазом и идущие от виска к скуловой области (*рис. 1*). Длина такой ретикулярной вены – 3–4 см, проходит она по краю глазницы. Периорбитальные вены коммуницируют в области латерального угла глаза с височными венами, поэтому вторыми по частоте запросов на коррекцию являются вены височной области (*рис. 2*). На представленном фото височные и периорбитальная вена фактически представляют единую эстетическую проблему.

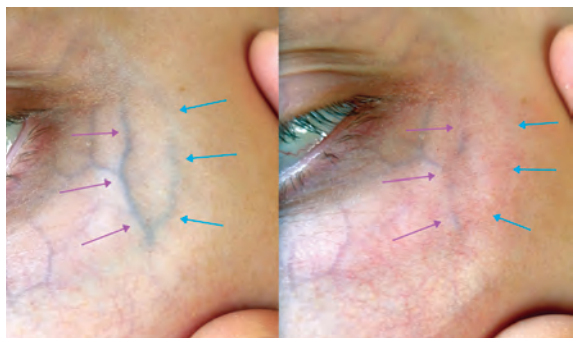
Нередко мы видим выраженные ретикулярные вены, проходящие с шеи через угол нижней челюсти и направляющиеся к височной области (*рис. 3*).

РИСУНОК 1. Типичная периорбитальная вена у женщины 24 лет
FIGURE 1. Typical periorbital vein in a 24-year-old female

РИСУНОК 2. Височные и периорбитальная вена у женщины 45 лет
FIGURE 2. Temporal and periorbital vein in a 45-year-old female

РИСУНОК 3. Ретикулярная вена, проходящая через угол нижней челюсти по щеке в височную зону у женщины 35 лет
FIGURE 3. Reticular vein passing through the angle of the lower jaw, along the cheek into the temporal region in a 35-year-old female

РИСУНОК 4. V-образная периорбитальная вена до и после обработки неодимовым лазером, пятно 6 мм, длительность импульса 15 мс, флюенс 120 Дж/см^2
FIGURE 4. V-shaped periorbital vein before and after neodymium laser treatment, 6 mm spot, pulse duration 15 ms, fluence 120 J/cm^2



При сравнении вен разных локализаций на лице совершенно очевидно, что самой тонкой и низкообъемной по скорости кровотока является периорбитальная вена, у нее самый маленький диаметр, как правило, достаточно одной обработки для получения полного результата. Как правило, используется флюенс порядка 100–120 Дж/см^2 с длительностью импульса 15 мс. Флюенс можно корригировать в зависимости от визуального изменения вены. На *рисунке 4* представлена периорбитальная V-образная вена у 35-летней пациентки. Выполнено по 3 вспышки с каждой стороны. Вена, отмеченная голубыми стрелками, полностью исчезла, и это отличный прогностический признак для дальнейшего ее полного рассасывания. После обработки венула, отмеченная стрелками цвета фуксии, частично

РИСУНОК 5. Периорбитальная вена до и после обработки (6 нед.) неодимовым лазером, пятно 6 мм, длительность импульса 15 мс, флюенс 80 Дж/см²
FIGURE 5. Periorbital vein before and after neodymium laser treatment (6 weeks), 6 mm spot, pulse duration 15 ms, fluence 80 J / cm²

РИСУНОК 6. Периорбитальная и височные вены через 1 мес. после обработки неодимовым лазером, пятно 6 мм, длительность импульса 15 мс, флюенс 120 Дж/см²
FIGURE 6. Periorbital and temporal veins at 1 month after neodymium laser treatment, 6 mm spot, pulse duration 15 ms, fluence 120 J/cm²

исчезла, а в некоторых местах просматривается, однако спастическая реакция хорошая, она также полностью рассосется.

Напротив, при недостаточном флюенсе в результате обработки можно получить недостаточные спазм и дисколорацию вены, что в будущем приведет к ее сохранению (*рис. 5*). Такой подход лежит в основе так называемой «бразильской методики», создателем которой является Касуо Мияке (Сан-Пауло, Бразилия). Используются параметры флюенса в пределах 70–90 Дж/см² в расчете на уменьшение диаметра вены от сеанса к сеансу и постепенная ее резолюция. Обычно проводится 3 сеанса на одном сосуде с перерывом в 4–8 нед. На *рисунке 5* хорошо видно, что вена через 6 нед. после первичной обработки сохранена,

РИСУНОК 7. Окклюзированная ретикулярная вена височной области через 2 нед. после обработки неодимовым лазером у женщины 46 лет, в анамнезе пластическая операция
FIGURE 7. Occlusive reticular vein of the temporal region at 2 weeks after neodymium laser treatment in a 46-year-old woman with past history of plastic surgery

но ее диаметр уменьшился по сравнению с начальным состоянием в 1,5–2 раза. Создатель метода считает, что при таком подходе меньше болезненность процедуры и количество побочных эффектов.

Тем не менее для периорбитальных вен обычно достаточно одной обработки лазером на параметрах 100–130 Дж/см² на 6 мм пятне для достижения полного результата и рассасывания целевой вены в течение 1 мес. (*рис. 6*). На этом же фото видно, что регресс височных вен неполный и сохранилась вена, идущая над бровью, хотя другие височные вены также регрессировали. Предположительно это связано с более толстой стенкой височных вен и более интенсивным кровотоком в них, что требует в случае необходимости повторных обработок.

Для височных вен также характерен регресс с формированием коагул и «жгутов», которые обычно проходят без воспаления, однако могут создать визуальный дискомфорт на несколько месяцев (*рис. 7*).

При достаточном калибре периорбитальные вены также могут быть весьма заметными коагулами, которые, однако, регрессируют быстро. На *рисунке 8* представлен случай лечения женщины 37 лет – через 1 нед. после процедуры просматривается окклюзированная вена темного цвета, которая полностью рассосалась к 4-недельному сроку.

Ретикулярные вены, проходящие из шейной области через нижнюю челюсть в височную область и к уголку рта, как правило, становятся неэстетичными после пластических операций. Такой случай представлен на *рисунке 9* – регресс вен после обработки с типовыми

РИСУНОК 8. Результат лазерного лечения периорбитальной вены крупного диаметра через 1 нед. и через 1 мес.
FIGURE 8. Outcome of laser treatment of large diameter periorbital veins at 1 week and 1 month after treatment

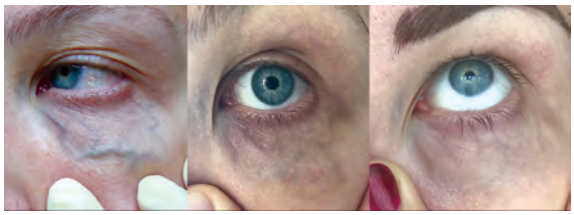


РИСУНОК 9. Вены шейной и нижнечелюстной области через 6 нед. после обработки длинноимпульсным лазером
FIGURE 9. Veins of the cervical and mandibular region at 6 weeks after long-pulsed laser treatment

терапевтическими параметрами: пятно 6 мм, длительность импульса 15 мс, флюенс 120 Дж/см^2.

ВЫВОДЫ

На сегодняшний день можно сказать, что лечение нежелательных ретикулярных вен при помощи неодимового длинноимпульсного лазера имеет целый ряд преимуществ по сравнению с другими методами лечения – отсутствие гематом, быстрые сроки регресса обработанных сосудов, высокая эффективность.

Поступила/Received 12.10.2019
Отрецензирована/Review 25.10.2019
Принята в печать/Accepted 26.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Vigo R.L., Premoli J. Removal of periocular eyelid veins by ambulatory phlebectomy with a regular crochet hook. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2012;28(3):219-220. doi: 10.1097/IOP.0b013e318249d420.
2. Green D. Removal of periocular veins by sclerotherapy. *Ophthalmology*. 2001;108(3):442-448. doi: 10.1016/s0161-6420(00)00384-5.
3. Богачев В.Ю., Груша Я.О., Лобанов В.Н. Склеротерапия расширенных вен атипичной локализации. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2018;(3-4):22-27. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-22-27.
Bogachev V.Y., Grusha Y.O., Lobanov V.N. Sclerotherapy for dilated veins of atypicallocalization. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery*. 2018;(3-4):22-27. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-22-27.
4. Богачев В.Ю., Груша Я.О. Первый опыт склерооблитерации поверхностных периорбитальных вен. *Флебология*. 2010;(2):17-22. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2010/2/031997-6976201023.
Bogachev V.Yu., Grusha Ya.O. First experience with sclerooblitera-tion of superficial periorbital veins. *Flebologia = Flebologia*. 2010;(2):17-22. (In Russ.) Available at: https://www.media-sphera.ru/issues/flebologiya/2010/2/031997-6976201023.
5. Goldman M., Weiss R., Guex J.-J., Partsch H., Perrin M., Ramelet A.-A., Ricci S., Maleti O., Lugli M. Sclerotherapy. *Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins (6th edition)*. *Elsevier* 2017. ISBN 978-0-323-37726-3. Available at: https://www.elsevier.com/books/sclerotherapy/goldman/978-0-323-37726-3.
6. Eremia S., Li C.Y. Treatment ofleg and face veins with a cryogen spray variable pulse width 1064-nm Nd:YAGlaser – a prospective study of 47 patients. *J Cosmet Laser Ther*. 2001;3(3):147-153. doi: 10.1080/147641701753414960.
7. Lai S.W., Goldman M.P. Treatment of facial reticular veins with dynamically cooled, variable spot-sized 1064 nm Nd:YAG laser. *J Cosmet Dermatol*. 2007;6(1):6-8. doi: 10.1111/j.1473-2165.2007.00256.x
8. Chen D.L., Cohen J.L. Treatment of Periorbital Veins With Long-Pulse Nd:YAG Laser. *J Drugs Dermatol*. 2015;14(11):1360-2. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26580889.

Информация об авторах

Париков Матвей Александрович, хирург-флеболог, «Инновационный Сосудистый Центр СПБ»; 198095, Россия, Санкт-Петербург, ул. Балтийская, д. 3; e-mail: parikow@mail.ru.
Багдасарян Артур Гагикович, к.м.н., сосудистый хирург, отделение сосудистой хирургии № 2, Негосударственное учреждение здравоохранения «Центральная клиническая больница № 2 им. Н.А. Семашко» открытого акционерного общества «Российские железные дороги»; 129128, Россия, Москва, ул. Будайская, д. 2; e-mail: in_vivo@bk.ru

Information about the authors:

Matvey A. Parikov, Surgeon-Phlebologist, Innovative Vascular Center of St. Petersburg; 3 Baltiyskaya St., Saint Petersburg, 198095, Russia; e-mail: parikow@mail.ru.
Artur G. Bagdasaryan, Cand. of Sci. (Med.), Vascular Surgeon, Department of Vascular Surgery No. 2, Non-governmental Health Institution "N.A. Semashko Central Clinical Hospital No 2 of Russian Railways JSC"; 2 Budayskaya St., Moscow, 129128, Russia; e-mail: in_vivo@bk.ru

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56

CC BY 4.0

Обзорная статья/ Review article

Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции

А.В. Родин✉, ORCID: 0000-0001-9046-7429, e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Смоленский государственный медицинский университет; 214018, Россия, Смоленск, пр-т Гагарина, д. 28

Резюме

В работе рассмотрены преимущества и недостатки современных антисептиков для местного лечения и профилактики раневых инфекций. На основании данных сравнительных клинических исследований показаны преимущества топических препаратов на основе октенидина дигидрохлорида в комбинации с феноксиэтанолом. Описаны преимущества октенидина дигидрохлорида/феноксиэтанола в качестве местного антисептика для лечения и профилактики раневых инфекций при раневых дефектах, ожогах.

Ключевые слова: раны, раневые инфекции, местное лечение ран, антисептики, октенидина дигидрохлорид/феноксиэтанол

Для цитирования: Родин А.В. Выбор местного антисептика для лечения и профилактики раневой инфекции. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019;(3-4):47-56. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Selection of local antiseptic for treatment and prevention of wound infection

Anton V. Rodin, ORCID: 0000-0001-9046-7429, e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Smolensk State Medical University; 28, Gagarin Avenue, Smolensk, 214018, Russia

Abstract

The advantages and disadvantages of modern antiseptics for local treatment and prevention of wound infections are considered. On the basis of data of comparative clinical studies the advantages of topical drugs based on octenidine dihydrochloride in combination with phenoxyethanol are presented. The advantages of octenidine dihydrochloride/ phenoxyethanol as a local antiseptic for treatment and prevention of wound infections in case of wound defects, burns are described.

Keywords: *wounds, wound infections, local treatment of wounds, antiseptics, octenidine dihydrochloride/ phenoxyethanol*

For citation: Rodin A.V. Choice oflocal antiseptic for treatment and prevention of wound infection. Hospital-replacing technologies. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery*. 2019;(3-4):47-56. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-47-56

Conflict of interest: *the author declares that there is no conflict of interest.*

ВВЕДЕНИЕ

Раны являются одними из самых частых травматических повреждений. Пострадавшие получают ранения в различных условиях, в т. ч. как оперативный доступ при хирургическом вмешательстве [1]. Рана может осложняться развитием вторичных инфекций кожи и мягких тканей, которые являются следствием инфицирования тканей при первичных нарушениях анатомической целостности, а также трофики и/или иннервации при системных заболеваниях (например, сахарный диабет, хроническая венозная недостаточность). Инфицированные ожоги, инфицированные травматические раны и инфекции области хирургического вмешательства своей первопричиной имеют рану, которая легко контаминируется, а затем и инфицируется как собственными микроорганизмами, так и нозокомиальными патогенами [2].

Микробный статус ран может быть классифицирован следующим образом:

1) контаминация – микроорганизмы присутствуют и фиксируются к ткани без размножения (изначально);

2) колонизация – микроорганизмы присутствуют и размножаются, клинически значимая иммунологическая реакция организма хозяина (изначально) отсутствует;

3) критическая колонизация – размножение микроорганизмов без классических признаков инфекции, но с задержкой заживления раны из-за образования токсинов или рана колонизируется резистентными к антибиотикам штаммами без признаков инфекции;

4) локальная инфекция – клинически наблюдаемая иммунологическая реакция организма хозяина с типичными признаками инфекции, включая гиперемию (эритема 1–2 см от края раны), с тенденцией к увеличению (может быть эквивалентна распространению инфекции с риском генерализации), отек, повышение локальной температуры кожи/глубжележащих тканей, боль, дисфункция, увеличение количества экссудата и его вязкости, в некоторых случаях возможно появление необычного запаха, задержка заживления раны;

5) системная инфекция – в дополнение к симптомам локальной инфекции наблюдаются признаки системной реакции организма хозяина, такие как лейкоцитоз, увеличение уровня С-реактивного белка в крови и лихорадка [3].

Присутствие в ране закрытых полостей, инородных тел, некротических тканей благоприятствует развитию раневой инфекции. Размножение патогенной микрофлоры в ране и всасывание продуктов распада нежизнеспособных тканей способствуют стимуляции клеток крови и соединительной ткани, приводя к выделению цитокинов и других медиаторов воспаления с широким спектром биологического действия [1].

ПРИНЦИПЫ МЕСТНОГО ЛЕЧЕНИЯ ИНФИЦИРОВАННЫХ РАН

При местном лечении инфицированных ран придерживаются следующей стратегии:

- выполнение хирургической обработки раны, включая некрэктомию;
- осуществление адекватного дренирования;
- ведение раны с влажной средой;
- использование оптимальных антисептиков, отказ от цитотоксических средств;
- использование современных перевязочных средств согласно стадиям раневого процесса;
- транспорт в рану необходимых веществ при помощи мазей и перевязочного материала;
- использование дополнительных средств с доказанной эффективностью для лечения ран [1, 4, 5].

Ведущая роль при воздействии на гнойный очаг принадлежит хирургической обработке. Несмотря на это, хирургическое лечение и медикаментозная терапия инфицированной раны не являются конкурирующими или взаимозаменяющими методами. Их можно рассматривать только как дополняющие друг друга компоненты комплексной терапии инфицированной раны [6].

Значительную роль в борьбе с раневой инфекцией играет топическое применение антимикробных лекарственных средств [7], среди которых одно из ведущих мест занимают антисептики [8].

ВЫБОР АНТИСЕПТИКА ДЛЯ МЕСТНОЙ ТЕРАПИИ РАН

В последние десятилетия рост антибиотикорезистентности приводит к определенным ограничениям в выборе антибиотиков. Антисептики обладают более широким спектром активности по сравнению с антибиотиками, и, в то время как механизм действия антибиотиков подразумевает влияние на определенные внутриклеточные специфические цели, антисептики имеют множество мишеней для своего воздействия как на поверхности, так и внутри бактериальных клеток. Кроме того, антисептики могут использоваться в более высоких концентрациях при нанесении непосредственно на кожные покровы, слизистые оболочки и раны, таким образом разрушая бактерии, несмотря на наличие антибиотикорезистентности. Тем не менее если антисептики местно применяются на протяжении длительного времени, то могут возникать нежелательные реакции в виде контактного дерматита и гиперчувствительности; в других случаях антисептики могут обладать высокой эффективностью по отношению к микроорганизмам, но при этом быть в значительной степени цитотоксичными [9].

Основными показаниями к применению антисептиков являются:

1. Использование для профилактики:
- при наличии неинфицированных ран с высоким риском инфицирования (пациенты с иммунодефицитом, раны в области промежности, ожоги);

2. Использование для лечения:
- местной инфекции;
- распространенной инфекции (в комбинации с системной антибактериальной терапией).

Лечение антисептиками прекращают в следующих случаях:
- при разрешении инфекции;
- при развитии нежелательных лекарственных явлений, ассоциированных с антисептиком;
- когда рана клинически начинает заживать [8].

Главная роль антисептиков – устранение или сокращение числа микроорганизмов в ране. С этой задачей справляются большинство растворов, применяемых

даже в течение многих лет. Вторичной целью является оказание положительного действия на пролиферацию и регенерацию тканей [8]. С этой задачей справляются далеко не все широко используемые в настоящее время препараты (*табл. 1*) [3].

Одним из современных высокоэффективных топических антисептиков является октенидина дигидрохлорид.

ФИЗИКО-ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

Октенидина дигидрохлорид является катионным поверхностно-активным антимикробным соединением. Октенидин отличается от четвертичных аммониевых соединений и гуанидов меньшим числом амидов и эфиров в структуре его молекулы, что делает возможным метаболизм данного вещества и, следовательно, снижает его токсичность. Октенидин остается стабильным и сохраняет антимикробную активность в широком спектре pH, что является важным свойством при лечении ран, т. к. значения pH меняются в зависимости от фазы раневого процесса. Следовательно, антимикробная эффективность октенидина не зависит от того, в какой фазе раневого процесса находится рана. Для сравнения: хлоргексидин обладает антимикробной активностью при значениях pH от 5 до 7, в то время как полигексанид наиболее активен при pH от 6 до 7. Октенидин может подвергаться стерилизации текучим паром при температуре до 130° С в водных растворах и храниться при комнатной температуре, сохраняя свои свойства на протяжении всего срока хранения [10].

АНТИМИКРОБНАЯ АКТИВНОСТЬ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

Механизм действия

Октенидин имеет два не взаимодействующих между собой катионных активных центра в его молекуле,

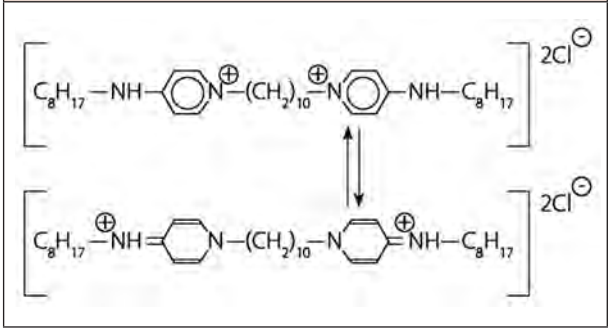
ТАБЛИЦА 1. Свойства топических антисептиков при нанесении их на раневую поверхность
TABLE 1. Properties of topical antiseptics when applied to the wound surface

Соединение	Время от нанесения на рану до развития регистрируемого антимикробного эффекта	Глубина проникновения антисептика в ткани[а]	Развитие резистентности	Влияние на заживление раны	Токсическое воздействие на хрящ	Сенсибилизация	Риск системных неаллергических нежелательных реакций
Ag+	≥24 ч	3	Есть риск	Может ингибировать	Неизвестно	Нет	Да
Хлоргексидин	3–10 ч	1	Да	Не ингибирует	Да	Редко, возможны анафилактические реакции	Теоретически возможно отделение 4-хлоранилина от молекулы хлоргексидина с его последующим попаданием в системный кровоток
Уксусная кислота	15–30 с	2	Нет	Поддерживает в концентрации 0,15%	Неизвестно	Нет	Нет
OCl-	30 с – 5 мин	2	Нет	Поддерживает	Неизвестно	Нет	Нет
Октенидин	3–10 ч	1[б]	Нет	Не ингибирует	Да	Нет	Нет
Полигексанид	3–10 ч	2	Нет	Поддерживает	В концентрации ≥0,005%	Редко, возможны анафилактические реакции	Нет
Повидон-йод	30 мин	3	Нет	Может частично ингибировать	Нет	Возможна	Да

Примечания:
[а] – 1, поверхностный эффект из-за высокой степени связывания с белками; 2, малая глубина проникновения; 3, глубина проникновения больше, чем при 2 (информация базируется на основе данных физико-химических свойств соединений и/или продемонстрированной абсорбции);
[б] – в комбинации с феноксиэтанолом глубина проникновения 2 или 3.

которые разделены длинной алифатической углеводородной цепью (*рис. 1*). В результате этого молекула легко связывается с отрицательно заряженными поверхностями, такими как микробная клетка стенки и мембраны эукариотических клеток. Эксперименты *in vitro* продемонстрировали выраженное сродство к компонентам мембран бактериальных клеток, это может объяснить то, что, несмотря на высокую антимикробную эффективность, октенидина дигидрохлорид не оказывает отрицательного воздействия на эпителиальную ткань или ткани раневого канала человека. Основной мишенью для октенидина, как и для других катионных антисептиков, таких как бензалкония хлорид, хлоргексидин и полигексанид, являются, по-видимому, глицерофосфаты мембран бактериальных клеток. При прикреплении октенидин взаимодействует с полисахаридами в клеточной стенке микроорганизмов и цитоплазматическими бактериальными ферментными системами, что приводит к разрушению цитоплазматической мембраны и гибели клеток [9].

РИСУНОК 1. Химическая структура октенидина дигидрохлорида
FIGURE 1. Chemical structure of octenidine dihydrochloride



Спектр антимикробной активности

Благодаря наличию неспецифического механизма активации, выраженной адсорбции на клеточной стенке и мембранах октенидин обладает широким спектром антимикробной активности, включая грамположительные и грамотрицательные бактерии, хламидии, микоплазмы и грибы.

Эффективность октенидина в отношении микроорганизмов *in vitro* выше в 3–10 раз по сравнению с хлоргексидином. Тем не менее данные антисептики различаются по степени воздействия на грамположительные и грамотрицательные бактерии: хлоргексидин обладает высокой активностью в отношении грамположительных микроорганизмов, в то время как октенидин сбалансированно действует на обе группы (*табл. 2*).

Минимальная бактерицидная концентрация октенидина дигидрохлорида варьирует от 1 до 32 мкг/мл и зависит от особенностей микроорганизма, на который воздействует. Результаты исследований показывают быстрое развитие антимикробного эффекта в отношении *Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus, Proteus mirabilis, Streptococcus pyogenes, Klebsiella pneumoniae, Escherichia coli, Pseudomonas aeruginosa* и *Candida albicans* после 1 мин экспозиции антисептика. На эффективность действия октенидина также оказывает влияние присутствие крови и экссудата в ране [11].

Активность в присутствии биопленок

Октенидина дигидрохлорид продемонстрировал высокую активность *in vitro* в отношении биопленок, образованных госпитальными штаммами микроорганизмов, выделенных от пациентов с катетер-ассоциированными инфекциями и инфекциями, развившимися после ортопедических операций с имплантатами. Более того, октенидин был эффективнее в отношении биопленок

ТАБЛИЦА 2. Сравнение значений минимальных ингибирующих концентраций антисептиков на бактериальный рост после экспозиции 5 мин (мкг/мл)
TABLE 2. Comparison of minimum inhibitory concentrations of antiseptics on bacterial growth after exposure for 5 min (μg/ml)

Микроорганизм	Антисептик			
	Октенидина дигидрохлорид	Хлоргексидин	Полигексанид	Триклозан
Staphylococcus aureus	1	0,2	0,1	0,1
Escherichia coli	1	0,5	5,0	0,3
Klebsiella pneumoniae	2	3,9	5,0	0,5
Proteus mirabilis	2	15,6	10,0	5,0
Pseudomonas aeruginosa	4	15,6	25,0	1000

на имплантатах по сравнению с антибиотиком гентамицином [10].

Формирование микробной устойчивости

В отношении октенидина дигидрохлорида риск формирования резистентности у микроорганизмов крайне низкий. Это связано как с неспецифическим механизмом действия октенидина, так и с высокими концентрациями препарата, используемыми в клинической практике [12, 13].

Антимикробные эффекты октенидина дигидрохлорида усиливаются при комбинации октенидина и феноксиэтанола [14].

ПРИМЕНЕНИЕ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Октенидина дигидрохлорид (в т.ч. в комбинации с феноксиэтанолом) применяется как в виде раствора, так и в лекарственной форме геля. По данным проведенных клинических исследований, препараты хорошо переносятся. В виде раствора препарат подходит для обработки ран и способствует элиминации биопленок. Октенидин в лекарственной форме геля особенно подходит для топического применения у пациентов с ожогами, при этом по эффективности превосходит широко применяемые антисептики (*табл. 3*).

Местное использование октенидина/феноксиэтанола в сочетании с локальной вакуум-терапией показало высокую эффективность в комплексном хирургическом лечении ран, полученных в результате травматических ампутаций, и при попадании инородных тел в раны, которые были колонизированы мультирезистентной микрофлорой [3].

В работе В.С. Тюрюмина в 2011 г. представлен сравнительный анализ применения октенидина в комбинации с феноксиэтанолом в комплексном лечении гнойных ран. В исследование были включены 96 пациентов с поверхностными гнойно-некротическими поражениями кожи и мягких тканей, которые были разделены на две группы. Всем пациентам проводилась хирургическая обработка ран, после чего в 1-й группе (группа сравнения, n = 45) назначалось стандартное лечение; во 2-й группе (опытная группа, n = 51), кроме традиционного лечения, после хирургической обработки проводили трансмембранный диализ мембранной повязкой, заполненной диализирующим раствором, в состав которого входили сорбент, раствор Рингера – Локка и антисептик октенидин/феноксиэтанол. По результатам исследования в опытной группе происходило более быстрое очищение раны от некрозов, быстрее разрешался отек и нормализовалась температура тела, заживление раны также происходило в более ранние сроки, чем в группе сравнения. Средняя продолжительность стационарного лечения пациентов опытной группы составила 11,4 ± 1,6 койко-дня, группы сравнения – 16,7 ± 1,2 койко-дня [23].

Октенидина дигидрохлорид показал свою эффективность в комплексном лечении протезной инфекции грудной аорты у 12 пациентов после истмопластики (5 случаев), линейного протезирования (6 случаев) и эндопротезирования (1 случай) нисходящей грудной аорты, выполненных с 2004 по 2014 г. После резекции ложной аневризмы, удаления инфицированного протеза, максимального иссечения стенки аневризмы проводилась санация полости парааортального абсцесса сильнодействующими бактерицидными средствами, включая препараты октенидина. Операции завершались дренированием плевральных полостей и оставлением микроирригаторов для введения антимикробных препаратов в послеоперационном периоде на фоне детоксикационной, антибактериальной и иммунокорригирующей терапии. Летальные исходы развились в 2 случаях (16,7%): 1 пациент умер от продолжающего исходного сепсиса в послеоперационном периоде; в другом случае смерть была обусловлена острой сердечной недостаточностью. Остальные 10 пациентов (83,3%) были выписаны из стационара в удовлетворительном состоянии, в отдаленном периоде признаков реинфекции протезов не наблюдалось [24].

Клиническое наблюдение применения комбинации октенидина и феноксиэтанола, оценка их эффективности и безопасности при топическом лечении ожогов были проведены у 46 пациентов. У пострадавших были диагностированы ожоги кистей 2 степени. Средний возраст пациентов составил 37,3±6,7 года. Пациенты с площадью ожогов более 4% (по «правилу ладони») в исследование не включались. Во всех случаях было рекомендовано использование только топической терапии, включавшей в себя поликомпонентный крем, содержащий топический глюкокортикостероид, антибактериальный и антимикотический компоненты. Далее пациенты случайным образом были разделены на две группы, одна из которых дополнительно получала раствор октенидина/феноксиэтанола в виде местных аппликаций и перевязок с данным лекарственным средством. По результатам проведенного исследования было выявлено, что эпителизация ожогового дефекта кожи в группе октенидина/феноксиэтанола происходила на 2,1±0,3 дня быстрее, чем у пациентов, не получавших данный препарат [14].

ТАБЛИЦА 3. Результаты клинических исследований местного применения октенидина дигидрохлорида
TABLE 3. Results of clinical studies of local use of octenidine dihydrochloride

Авторы	Год	Тип раны	Сравниваемые антисептики	Количество наблюдений в группах	Дизайн исследования	Результат
Sopata M. et al. [15]	2008	Неопластические язвы	Тампоны, пропитанные ОКТ/ФЭ; сравнение исходного состояния и после 3-недельного курса лечения	16	Проспективное обсервационное исследование	Эрадикация S. epidermidis и P. aeruginosa, уменьшение некроза, экссудации, эритемы, отека мягких тканей; персистенция P. aeruginosa у 1 пациента, персистенция E. coli у 1 пациента, персистенция E. faecalis у 2 пациентов
Krzeminski M. et al. [16]	2010	Инфекция костно-мышечной системы	Ирригация ОКТ и дренирование в сочетании с применением тампонов, пропитанных ОКТ	8	Проспективное обсервационное исследование	После 5–24 дней лечения эрадикация всех патогенов, не было зафиксировано нежелательных реакций
Radu C.A. et al. [17]	2011	Ожоги 2 степени	Первоначально ирригация всех ожоговых поверхностей ОКТ/ФЭ в обеих группах исследования, в последующем гель ОКТ vs. сульфадиазин серебра	30/30	Проспективное РКИ, другой участок повреждения (при возможности симметричный) у одного и того же пациента входил в группу сравнения	Менее выраженный болевой синдром в группе ОКТ, тенденция к стимулированию процессов заживления; в целом отсутствие статистически значимых различий при оценке динамики заживления раневых поверхностей в обеих группах связано, возможно, с обработкой всех ожогов ОКТ/ФЭ на начальных этапах лечения
Vanscheidt W. et al. [18]	2012	Венозные язвы голени	ОКТ/ФЭ vs. раствор Рингер лактат	60/66	Двойное слепое РКИ	Нет различий по срокам заживления; в группе ОКТ/ФЭ меньшее количество нежелательных реакций
Eisenbeiss W. et al. [19]	2012	Зона забора расщепленного аутодермотрансплантата	ОКТ-гидрогель vs. гидрогель	31/30	Двойное слепое РКИ	Статистически значимое снижение уровня микробного обсеменения ран в группе ОКТ, нет различий по срокам заживления
Sopata M. et al. [20]	2013	Неопластические язвы	Повязки, пропитанные ОКТ; сравнение исходного состояния и после 3-недельного курса лечения	30	Проспективное обсервационное исследование	Статистически значимое ускорение заживления ран, эрадикация потенциально патогенных грамположительных и грамотрицательных бактерий, не было зарегистрировано нежелательных реакций
Krasowski G. et al. [21]	2015	Венозные язвы голени	Повязки, пропитанные ОКТ vs. повязки, содержащие препараты серебра	40/40	РКИ	В группе ОКТ выявлены статистически значимые результаты: более короткие сроки заживления ран, уменьшение болевого синдрома, эрадикация микроорганизмов после 28 и 50 дней лечения
Hämmerle G. et al. [22]	2016	Венозные язвы голени	Повязки vs. повязки с ОКТ vs. гель ОКТ, не было различий в частоте развития инфекций на начало исследования	17/17/15	Проспективное открытое когортное исследование	Раневой процесс благоприятнее и сроки заживления ран меньше в 2 группах ОКТ, в группе ОКТ-геля меньше стоимость лечения

Примечания: ОКТ – октенидина дигидрохлорид; ФЭ – феноксиэтанол; РКИ – рандомизированное контролируемое исследование.

С введением новых алгоритмов лечения хронических язв голеней и стоп, в результате чего традиционные антисептики и местные антибиотики были заменены на октенидин-содержащие топические препараты, общая стоимость лечения снизилась почти в 3 раза [25].

Эффективность геля октенидина в профилактике образования гипертрофических рубцов в области операционных ран на передней брюшной стенке была оценена у 45 пациентов, перенесших или мастэктомию с использованием кожно-мышечного лоскута, выкроенного из прямой мышцы живота (Transverse Rectus Abdominis Myocutaneous flap, TRAM), или абдоминопластику. В послеоперационном периоде применялись стандартная повязка на одной стороне раны и гидрогель на основе октенидина с прозрачной повязкой на пленке, покрытой стандартной повязкой на другой стороне. Было зарегистрировано четыре случая образования гипертрофического рубца на стороне применения геля октенидина против 12 – на стороне использования стандартной повязки. Оценки боли по визуально-аналоговой шкале, полученные во время смены повязки при перевязках, выявили меньшую выраженность болевого синдрома на стороне применения геля октенидина во всех случаях. Исследования согласно Ванкуверской шкале оценки рубцов (Vancouver Scar Scale, VSS) показали лучшие результаты на стороне нанесения геля октенидина через 3, 6 и 12 мес. после операции. Измерения растяжимости кожи с помощью кутометра показали значительное улучшение показателей в области ран, обработанных гелем исследуемого препарата, причем значения показателей были сходными с показателями здоровой кожи. Оценка трансэпидермальной потери воды при теваметрии выявила улучшение значений исследуемого явления на стороне применения геля вскоре после операции, причем полная нормализация как в опытной, так и в контрольной областях наблюдалась примерно через 6 мес. после вмешательства. Применение повязок с гелем октенидина демонстрирует лучшие результаты заживления ран и, как следствие, сопровождается более низкой частотой образования гипертрофических рубцов [26].

Антисептические свойства водного раствора октенидина в комбинации с феноксиэтанолом с целью предупреждения развития инфекций в области хирургического вмешательства были исследованы по результатам блефаропластики, выполненной у 352 пациентов (средний возраст 58,3 года): оценивались частота возникновения расхождения краев операционной раны, образования гематом и развития раневой инфекции. При этом антибиотикопрофилактика не проводилась. Обработку кожных покровов лица антисептиком проводили троекратно перед операцией. Швы снимались на 6-е сут. Случаев возникновения раневой инфекции в послеоперационном периоде выявлено не было. Расхождение краев операционной раны развилось в 6,3% наблюдений. Препарат хорошо переносился пациентами [27].

Эффективность применения октенидина/феноксиэтанола для профилактики послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии была изучена в работе А.И. Мусаева и А.С. Касенова, выполненной в 2018 г. Были представлены результаты профилактики раневых осложнений при неотложных хирургических вмешательствах по поводу острого аппендицита, острого холецистита, острой кишечной непроходимости, ущемленных грыж с применением двух антисептиков: декаметоксина и октенидина/феноксиэтанола. Данные 1-й (декаметоксин, n = 100) и 2-й (октенидин/феноксиэтанол, n = 101) основных групп были сопоставлены с показателями контрольной группы (n = 52), в которой использованы традиционные меры профилактики. При этом пациентам 1-й группы проводили орошение брюшной полости раствором декаметоксина, рана брюшной стенки также обрабатывалась данным антисептиком. Пациентам 2-й группы проводили обработку раны передней брюшной стенки раствором октенидина/феноксиэтанола. По данным исследования в 1-й основной группе, в которой при деструктивных формах острого холецистита и аппендицита использовали декаметоксин, исчезновение болевого синдрома и нормализация температуры тела происходили на 2–3-и сут после операции. При сравнении результатов контрольной группы и 2-й основной, в которой с целью профилактики применялся октенидин/феноксиэтанол, статистически значимые различия выявлены в сроках исчезновения болевого синдрома (4,2 ± 0,17 против 2,1 ± 0,15 сут соответственно). Также во 2-й основной группе быстрее нормализовалась температура, статистически значимо короче были сроки стационарного лечения. Сравнительный анализ показателей двух основных групп установил, что нормализация температуры тела и исчезновение болевого синдрома в группе октенидина/феноксиэтанола происходили в более короткие сроки [28].

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ ОКТЕНИДИНА ДИГИДРОХЛОРИДА

Октенидина дигидрохлорид не следует вводить в полости суставов, т. к. даже концентрация вещества в 0,005% токсична для хрящевой ткани и,

следовательно, не должна использоваться для внутрисуставного введения. Кроме того, его нельзя вводить под давлением в раневой канал колотых ран или раневые полости, т. е. в тех ситуациях, когда нельзя гарантировать свободный отток препарата наружу. Поскольку октенидин не абсорбируется, накопление препарата в мягких тканях может привести к развитию отека и, как следствие, повреждению ткани из-за механического давления. Наконец, октенидина дигидрохлорид не следует использовать при проведении перитонеального лаважа, а также для ирригации полости мочевого пузыря или барабанной перепонки до тех пор, пока не будут предоставлены подробные данные о безопасности и эффективности применения препарата в данных областях [9].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Раневая инфекция представляет собой серьезную проблему даже на современном этапе развития медицины. Прогрессирование возникшей раневой инфекции может привести к развитию тяжелых жизнеугрожающих состояний. Лечение пациентов, у которых имеется рана, осложнившаяся развитием инфекции, часто сопровождается значительными сложностями, особенно в случаях наличия в раневой полости мультирезистентной микрофлоры [29, 30].

В лечении и профилактике раневой инфекции одну из решающих ролей играет выбор местного лекарственного средства с антимикробным действием для нанесения на рану, которое бы не только эффективно уничтожало раневую микрофлору, но и не оказывало негативного воздействия на процессы заживления. Одним из немногих антисептиков, который удовлетворяет данным критериям, является октенидина дигидрохлорид/феноксиэтанол.

Комбинация октенидина дигидрохлорид/феноксиэтанол особенно эффективна при аппликации на раны, колонизированные мультирезистентной микрофлорой, а также при лечении инфицированных ран в целом. При этом к данному лекарственному средству не отмечалось развитие резистентности микроорганизмов. Важным свойством октенидина является отсутствие ингибирующего влияния на заживление ран.

По данным анонимного анкетирования 232 хирургов России из 24 регионов страны выявлено, что октенидина дигидрохлорид/феноксиэтанол на момент проведения исследования (2015 г.) входил в группу антисептиков, применяемых в местном лечении раневой инфекции, хотя и не входил в число лидеров [31, 32]. Несмотря на это, по мере накопления опыта использования антисептических средств препараты октенидина дигидрохлорида/феноксиэтанола постепенно начинают занимать одно из ведущих мест среди топических препаратов для лечения и профилактики раневой инфекции.

Риск развития системных нежелательных реакций, как аллергических, так и неаллергического характера, при местном использовании данного средства минимальный, что делает возможным его применение у детей.

Наряду со всеми преимуществами октенидина дигидрохлорида/феноксиэтанола немаловажной характеристикой препарата является относительно невысокая стоимость, что повышает его доступность для применения и определяет его во многих клинических ситуациях препаратом выбора при лечении и профилактике раневых инфекций.

Поступила/Received 24.02.2019
Отрецензирована/Review 18.04.2019
Принята в печать/Accepted 10.05.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савельев В.С., Кириенко А.И. (ред.). *Клиническая хирургия: национальное руководство*. В 3 т. Т. 1. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2008, 864 с.
2. Гельфанд Б.Р. и др. (ред.) *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации*. Москва: Издательство МАИ; 2015, 109 с. Режим доступа: http://nasci.ru/?id=3392&download=1.
3. Kramer A., Dissemond J., Kim S., Willy C., Mayer D., Papke R., Tuchmann F., Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28-58. doi: 10.1159/000481545.
4. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. (ред.) *Хирургические инфекции*. Москва: Литтерра; 2006, 738 с. Режим доступа: https://docplayer.ru/29698047-Hirurgicheskie-infekcii.html.
5. Гостищев В.К. *Клиническая оперативная гнойная хирургия: руководство для врачей*. Москва: ГЭОТАР-Медиа; 2016, 448 с. Режим доступа: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437506.html.
6. Кузин М.И., Костюченок Б.М. (ред.) *Раны и раневая инфекция: руководство для врачей*. Москва: Медицина; 1990, 592 с. Режим доступа: http://med-books.by/hirurgiya/2948-rany-i-ranevaya-infekciya-kuzin-mi-

kostyuchenok-bm-1990-god-592-s.html.
7. Привольнев В., Родин А., Федоров Р., Хвостов Д. Перспективы использования местной антибиотикотерапии в лечении остеомиелита. *Врач*. 2016;11:12-16. Режим доступа: https://vrachjournal.ru/?q=ru/vrach-2016-11-04.
8. Привольнев В.В., Зубарева Н.А., Каракулина Е.В. Местное лечение раневой инфекции: антисептики или антибиотики? *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2017;19(2):131-138. Режим доступа: https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p131/.
9. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J Wound Care*. 2016;25(3):S3-S6. doI: 10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3.
10. Hübner N.O., Siebert J., Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(5):244-258. doi: 10.1159/000314699.
11. Koburger T., Hübner N.O., Braun M., Siebert J., Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(8):1712-1719. doi: 10.1093/jac/dkq212.
12. Wiegand C., Abel M., Ruth P., Hipler U.C. Analysis of the adaptation capacity of Staphylococcus aureus to commonly used antiseptics by microplatelaser nephelometry. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):288-297. doi: 10.1159/000341222.
13. Alvarez-Marin R., Aires-de-Sousa M., Nordmann P., Kieffer N., Poirel L. Antimicrobial activity of octenidine against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2379-2383. doi: 10.1007/s10096-017-3070-0.
14. Жучков М.В., Большакова Е.Е., Сонин Д.Б., Жучкова У.В. Место и роль топических антисептиков в терапии ожогов кожи: позиция дерматолога. *Стационарозамещающие технологии: амбулаторная хирургия*. 2018;3-4:66-71. doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-66-71.
15. Sopata M., Ciupinska M., Glowacka A., Muszyński Z., Tomaszewska E. Effect of Octenisept antiseptic on bioburden of neoplastic ulcers in patients with advanced cancer. *J Wound Care*. 2008;17(1):24-27. doi: 10.12968/jowc.2008.17.1.27975.
16. Krzeminski M., Bartoszewicz M., Czarniak E., Gregorowicz-Warpas D., Mączyńska B., Junka A. The use of octenidine dihydrochloride in the treatment of musculoskeletal infections. *Adv Clin Exp Med*. 2010;19(5):631-636.
17. Radu C.A., Gazyakan E., Germann G., Riedel K., Reichenberger M., Ryssel H. Optimizing Suprathel®-therapy by the use of Octenidine-Gel®. *Burns*. 2011;37(2):294-298. doi: 10.1016/j.burns.2010.07.001.
18. Vanscheidt W., Harding K., Téot L., Siebert J. Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venousleg ulcers with an octenidine based antiseptic – a randomized, double-blind controlled study. *Int Wound J*. 2012;9(3):316-323. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00886.x.
19. Eisenbeiss W, Siemers F., Amtsberg G., Hinz P., Hartmann B., Kohlmann T., Ekkernkamp A., Albrecht U., Assadian O., Kramer A. Prospective, double-blinded, randomised controlled trial assessing the effect of an Octenidine-based hydrogel on bacterial colonisation and epithelialization of skin graft wounds in burn patients. *Int J Burns Trauma*. 2012;2(2):71-79. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462524/.
20. Sopata M., Tomaszewska E., Muszyński Z., Ciupińska M., Kotlińska-Lemieszek A. The pilot study assessing efficacy and versatility of novel therapy for neoplastic ulceration: clinical and microbiological aspects. *Postepy Dermatol Alergo*. 2013;30(4):237-245. doi: 10.5114/pdia.2013.37034.
21. Krasowski G., Jawień A., Tukiendorf A., Rybak Z., Junka A., Olejniczak-Nowakowska M., Bartoszewicz M., Smutnicka D. A comparison of an antibacterial sandwich dressing vs dressing containing silver. *Wound Repair Regen*. 2015;23(4):525-530. doi: 10.1111/wrr.12301.
22. Hämmerle G., Strohal R. Efficacy and cost-effectiveness of octenidine wound gel in the treatment of chronic venousleg ulcers in comparison to modern wound dressings. *Int Wound J*. 2016;13(2):182-188. doi: 10.1111/iwj.12250.
23. Тюрюмин В.С. Применение сорбционного трансмембранного диализа в лечении гнойных ран. *Сибирское медицинское обозрение*. 2011;3(69):89-91. Режим доступа: https://smr.krasgmu.ru/files/31_1418029794_smo_2011,_n3_69_.pdf.
24. Аракелян В.С., Абдулгасанов Р.А., Рахимов А.А., Иванова И.Е., Гаджиев Т.Г., Султанов Э.С., Абдуллаев Ю.И., Иванов А.В. Хирургическое лечение протезной инфекции грудной аорты. *Бюллетень НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН. Сердечно-сосудистые заболевания*. 2015;16(S3):70. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23469697.
25. Krasowski G., Wajda R., Olejniczak-Nowakowska M. Economic outcomes of a new chronic wound treatment system in Poland. *EWMA J*. 2014;14(2):7-13. Available at: https://issuu.com/ewmapublications/docs/journal_2_2014_final_web.
26. Matiasek J., Kienzl P., Unger L.W., Grill C., Koller R., Turk B.R. An intra-individual surgical wound comparison shows that octenidine-based hydrogel wound dressing ameliorates scar appearance following abdominoplasty. *Int Wound J*. 2018;15(6):914-920. doi: 10.1111/iwj.12944.
27. Matiasek J., Kienzl P., Otti G.R., Turk B.R., Djedovic G., Rieger U.M. Aseptic surgical preparation for upper eyelid blepharoplasty via full-face octenidine antiseptic without antibiotic medication shows effective prophylaxis against post-surgical wound infection. *Int Wound J*. 2018;15(1):84-89. doi: 10.1111/iwj.12837.
28. Мусаев А.И., Касенов А.С. Интеграция методов профилактики послеоперационных гнойных осложнений в абдоминальной хирургии. *Анналы хирургии*. 2018;23(4):227-232. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=36449393.
29. Привольнев В.В., Даниленков Н.В. Мед в лечении инфицированных ран. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2014;16(3):219-228. Режим доступа: https://cmac-journal.ru/publication/2014/3/cmac-2014-t16-n3-p219/.
30. Привольнев В.В., Решедько Г.К., Земляной А.Б., Бублик Е.В. Лечение пациентов с синдромом диабетической стопы в г. Смоленске по результатам анкетирования врачей. *Доктор.Ру*. 2012;1:65-70. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=18236509.
31. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В., Митиш В.А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Раны и раневые инфекции*. 2016;1:19-24. doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24.
32. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(2):152-158. Режим доступа: https://antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2016.t18.n2.p152.pdf.

REFERENCES

1. Savel'ev V.S., Kirienko A.I. (ed.). *Clinical Surgery: National guidelines*. In 3 vol. V. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2008, 864 p. (In Russ.)
2. Gel'fand B.R. et al. (ed.) *Surgical skin and soft tissue infections. Russian national recommendations*. Moscow: MAI Publishing House; 2015, 109 p. (In Russ.) Available at: http://nasci.ru/?id=3392&download=1.
3. Kramer A., Dissemond J., Kim S., Willy C., Mayer D., Papke R., Tuchmann F., Assadian O. Consensus on Wound Antisepsis: Update 2018. *Skin Pharmacol Physiol*. 2018;31(1):28-58. doi: 10.1159/000481545.
4. Eryukhin I.A., Gel'fand B.R., Shlyapnikov S.A. (ed.) *Surgical infections*. Moscow: Litterra; 2006, 738 p. (In Russ.) Available at: https://docplayer.ru/29698047-Hirurgicheskie-infekcii.html.
5. Gostishchev V.K. *Clinical operative purulent surgery: A guide for physicians*. Moscow: GEOTAR-Media; 2016, 448 p. (In Russ.) Available at: http://www.rosmedlib.ru/book/ISBN9785970437506.html.
6. Kuzin M.I., Kostyuchenok B.M. (ed.) *Wounds and wound infections: A guide for physicians*. Moscow: Medicine; 1990, 592 p. (In Russ.) Available at: http://med-books.by/hirurgiya/2948-rany-i-ranevaya-infekciya-kuzin-mi-kostyuchenok-bm-1990-god-592-s.html.
7. Privolnev V., Rodin A., Fedorov R., Khvostov D. Prospects for the use oflocal antibiotic therapy in the treatment of osteomyelitis. *Vrach = The Doctor*. 2016;11:12-16. (In Russ). Available at: https://vrachjournal.ru/?q=ru/vrach-2016-11-04.
8. Privolnev V.V., Zubareva N.A., Karakulina E.V. Topical therapy of wound infections: antiseptics or antibiotics? *Kliničeskaâ mikrobiologiâ i antimikrobnaâ himioterapiâ = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2017;19(2):131-138. (In Russ) Available at: https://cmac-journal.ru/publication/2017/2/cmac-2017-t19-n2-p131/.
9. Assadian O. Octenidine dihydrochloride: chemical characteristics and antimicrobial properties. *J Wound Care*. 2016;25(3):S3-S6. doI: 10.12968/jowc.2016.25.Sup3.S3.
10. Hübner N.O., Siebert J., Kramer A. Octenidine dihydrochloride, a modern antiseptic for skin, mucous membranes and wounds. *Skin Pharmacol Physiol*. 2010;23(5):244-258. doi: 10.1159/000314699.
11. Koburger T., Hübner N.O., Braun M., Siebert J., Kramer A. Standardized comparison of antiseptic efficacy of triclosan, PVP-iodine, octenidine dihydrochloride, polyhexanide and chlorhexidine digluconate. *J Antimicrob Chemother*. 2010;65(8):1712-1719. doi: 10.1093/jac/dkq212.
12. Wiegand C., Abel M., Ruth P., Hipler U.C. Analysis of the adaptation capacity of Staphylococcus aureus to commonly used antiseptics by microplatelaser nephelometry. *Skin Pharmacol Physiol*. 2012;25(6):288-297. doi: 10.1159/000341222.
13. Alvarez-Marin R., Aires-de-Sousa M., Nordmann P., Kieffer N., Poirel L. Antimicrobial activity of octenidine against multidrug-resistant Gram-negative pathogens. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2017;36(12):2379-2383. doi: 10.1007/s10096-017-3070-0.
14. Zhuchkov M.V., Bol'shakova E.E., Sonin D.B., Zhuchkova U.V. Place and role of topical antiseptic agents in the treatment of skin burns from the standpoint of adermatologist. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery*. 2018;(3-4):66-71. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2018-3-4-66-71.
15. Sopata M., Ciupinska M., Glowacka A., Muszyński Z., Tomaszewska E. Effect of Octenisept antiseptic on bioburden of neoplastic ulcers in patients with advanced cancer. *J Wound Care*. 2008;17(1):24-27. doi: 10.12968/jowc.2008.17.1.27975.
16. Krzeminski M., Bartoszewicz M., Czarniak E., Gregorowicz-Warpas D., Mączyńska B., Junka A. The use of octenidine dihydrochloride in the treatment of musculoskeletal infections. *Adv Clin Exp Med*. 2010;19(5):631-636.
17. Radu C.A., Gazyakan E., Germann G., Riedel K., Reichenberger M., Ryssel H. Optimizing Suprathel®-therapy by the use of Octenidine-Gel®. *Burns*. 2011;37(2):294-298. doi: 10.1016/j.burns.2010.07.001.
18. Vanscheidt W., Harding K., Téot L., Siebert J. Effectiveness and tissue compatibility of a 12-week treatment of chronic venousleg ulcers with an octenidine based antiseptic – a randomized, double-blind controlled study. *Int Wound J*. 2012;9(3):316-323. doi: 10.1111/j.1742-481X.2011.00886.x.
19. Eisenbeiss W, Siemers F., Amtsberg G., Hinz P., Hartmann B., Kohlmann T., Ekkernkamp A., Albrecht U., Assadian O., Kramer A. Prospective, double-blinded, randomised controlled trial assessing the effect of an Octenidine-based hydrogel on bacterial colonisation and epithelialization of skin graft wounds in burn patients. *Int J Burns Trauma*. 2012;2(2):71-79. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3462524/.
20. Sopata M., Tomaszewska E., Muszyński Z., Ciupińska M., Kotlińska-Lemieszek A. The pilot study assessing efficacy and versatility of novel therapy for neoplastic ulceration: clinical and microbiological aspects. *Postepy Dermatol Alergo*. 2013;30(4):237-245. doi: 10.5114/pdia.2013.37034.
21. Krasowski G., Jawień A., Tukiendorf A., Rybak Z., Junka A., Olejniczak-Nowakowska M., Bartoszewicz M., Smutnicka D. A comparison of an antibacterial sandwich dressing vs dressing containing silver. *Wound Repair Regen*. 2015;23(4):525-530. doi: 10.1111/wrr.12301.
22. Hämmerle G., Strohal R. Efficacy and cost-effectiveness of octenidine wound gel in the treatment of chronic venous leg ulcers in comparison to modern wound dressings. *Int Wound J*. 2016;13(2):182-188. doi: 10.1111/iwj.12250.
23. Tyuryumin V.S. Application of sorption transmembrane hemodialisis in purulent wound treatment. *Sibirskoe meditsinskoe obozrenie = Siberian medical review*. 2011;3(69):89-91. (In Russ). Available at: https://smr.krasgmu.ru/files/31_1418029794_smo_2011,_n3_69_.pdf.
24. Arakelyan V.S., Abdulgasanov R.A., Rakhimov A.A., Ivanova I.E., Gadzhiev T.G., Sultanov Eh.S., Abdullaev Yu.I., Ivanov A.V. Surgical treatment of prosthetic infection of the thoracic aorta. *Byulleten' NTSSSKH im. A.N. Bakuleva RAMN «Serdechno-sosudistyye zabolevaniya» = The Bulletin of Bakoulev Center Cardiovascular Diseases*. 2015;16(S3):70. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=23469697.
25. Krasowski G., Wajda R., Olejniczak-Nowakowska M. Economic outcomes of a new chronic wound treatment system in Poland. *EWMA J*. 2014;14(2):7-13. Available at: https://issuu.com/ewmapublications/docs/journal_2_2014_final_web.
26. Matiasek J., Kienzl P., Unger L.W., Grill C., Koller R., Turk B.R. An intra-individual surgical wound comparison shows that octenidine-based hydrogel wound dressing ameliorates scar appearance following abdominoplasty. *Int Wound J*. 2018;15(6):914-920. doi: 10.1111/iwj.12944.

27. Matiasek J., Kienzl P., Otti G.R., Turk B.R., Djedovic G., Rieger U.M. Aseptic surgical preparation for upper eyelid blepharoplasty via full-face octenidine antiseptic without antibiotic medication shows effective prophylaxis against post-surgical wound infection. *Int Wound J*. 2018;15(1):84-89. doi: 10.1111/iwj.12837.
28. Musaev A.I., Kasenov A.S. Integrating the postoperative purulent complications preventive methods in abdominal surgery. *Annaly khirurgii = Russian Journal of Surgery Annaly Khirurgii*. 2018;23(4):227-232. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=36449393.
29. Privol'nev V.V., Danilenkov N.V. Honey in the Treatment of Infected Wounds. *Kliničeskaâ mikrobiologiâ i antimikrobnaâ himioterapiâ = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2014;16(3):219-228. (In Russ). Available at: https://cmac-journal.ru/publication/2014/3/cmac-2014-t16-n3-p219/.
30. Privolnev V.V., Reshedko G.K., Zemlyanoi A.B., Bublik E.V. Management of Patients with Diabetic Foot Syndrome: Doctors' Questionnaire Survey Results (Smolensk). *Doctor.Ru = Doctor.Ru* 2012;1:65-70. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=18236509.
31. Privol'nev V.V., Paskhalova Y.S., Rodin A.V., Mitish V.A. Local treatment for wounds and wound infection according to the results of an anonymous survey of surgeons in Russia. *Rany i ranevye infektsii = Wounds and wound infections. The prof. B.M. Kostyuchenok journal*. 2016;3(1):19-24. (In Russ.) doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24.
32. Privolnev V.V., Paskhalova Yu.S., Rodin A.V. Topical Treatment of Wounds and Wound Infection: Results of Anonymous Surgeons Questioning. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(2):152-158. (In Russ.) Available at: https://antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2016.t18.n2.p152.pdf.

Информация об авторе:

Родин Антон Викторович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий Молодежным научно-исследовательским центром, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214018, Россия, Смоленск, пр-т Гагарина, д. 28; e-mail: rodin.anton.v@gmail.com

Information about the author:

Anton V. Rodin, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of the Department of General Surgery with a course of surgery of the Faculty of Additional Professional Education, Head of the Youth Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education "Smolensk State Medical University" of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Gagarin Avenue, Smolensk, 214018, Russia

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-58-64

CC BY 4.0

Оригинальная статья/ Original article

Опыт применения препарата повидон-йод в лечении поверхностных и глубоких ожогов

О.В. Владимирова[1,2], ORCID: 0000-0002-3011-7408, e-mail: oxy_8181@mail.ru
П.М. Лаврешин[1], e-mail: gobshah@mail.ru
В.И. Владимиров[3], ORCID: 0000-0002-7375-8950, e-mail: vla3788@yandex.ru
А.Е. Рыбалко[2], ORCID: 0000-0003-3201-6050, e-mail: alexribalko@yandex.ru
И.А. Зыбинский[1], ORCID: 0000-0002-2678-6377, e-mail: ivanzybinsky@gmail.com

[1] *Ставропольский государственный медицинский университет; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310*
[2] *Городская клиническая больница №2; 355000, Россия, Ставрополь, ул. Балакирева, д. 5*
[3] *Пятигорский межрайонный онкологический диспансер; 357502, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, пр-т Калинина, д. 31*

Резюме

В настоящее время термические повреждения занимают лидирующее положение среди травм, а частота их осложнений, особенно инфекционных и гнойных, в хирургической практике не снижается, несмотря на современные методы лечения и профилактики. Гнойные осложнения приводят к снижению скорости и качества заживления ран, а также повышают количество койко-дней и затраты на лечение. При этом генерализация инфекции затрудняет лечение и увеличивает смертность и инвалидизацию пациентов с ожоговой травмой. Вопрос выбора адекватного антисептического средства при ожоговых повреждениях важен как с точки зрения эффективной локальной терапии ран и их осложнений, так и со стороны фармакоэкономических аспектов. На данный момент одним из ведущих антисептиков, применяемых на всех этапах оказания помощи ожоговым больным, является повидон-йод в форме раствора и мази. Его эффективность доказана в клинических испытаниях, а также многолетним опытом применения специалистами и пациентами. На базе ГКБ №2 г. Ставрополя нами также был получен обширный положительный опыт применения данного средства для лечения 269 пациентов с ожогами площадью от 5 до 35% п.т. и различной глубины без развития резистентности, с отсутствием болевых ощущений у пациентов при применении и с выраженным антисептическим эффектом, что еще раз доказывает высокую эффективность средства повидон-йод и целесообразность его широкого применения в практике за счет противомикробной активности, высокой биодоступности, удобства применения и экономической выгоды.

Ключевые слова: ожог, ожоговая рана, термическая травма, повидон-йод раствор, мазь, антибактериальный эффект, антисептик

Для цитирования: Владимирова О.В., Лаврешин П.М., Владимиров В.И., Рыбалко А.Е., Зыбинский И.А. Опыт применения препарата повидон-йод в лечении поверхностных и глубоких ожогов. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019;(3-4):58-64. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-58-64

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience in using povidone-iodine to treat superficial and full-thickness burns

Oksana V. Vladimirova[1,2], ORCID: 0000-0002-3011-7408, e-mail: oxy_8181@mail.ru
Petr M. Lavreshin [1], e-mail: gobshah@mail.ru
Vladimir I. Vladimirov [3], ORCID: 0000-0002-7375-8950, e-mail: vla3788@yandex.ru
Aleksandr E. Rybalko [2], ORCID: 0000-0003-3201-6050, e-mail: alexribalko@yandex.ru
Ivan A. Zybinskiy [1], ORCID: 0000-0002-2678-6377, e-mail: ivanzybinsky@gmail.com

[1] *Stavropol State Medical University; 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia*
[2] *City Clinical Hospital No 2; 5 Balakireva St., Stavropol, 355000, Russia;*
[3] *Pyatigorsk Interdistrict Oncology Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk, Stavropol Krai, 357502, Russia*

Abstract

Thermal injuries are now ranked number one among injuries, and incidence of injury-related complications, especially infectious and purulent, does not decrease in surgical practice, despite the modern methods for treatment and prevention. Purulent complications depress the speed and quality of wound healing and increase the number of bed-days and treatment costs. Moreover, infection spreading complicates treatment and increases mortality and disability of patients with burn injuries. Choosing the most effective antiseptic agent for burn injuries is crutial both from the perspective of effective local treatment of wounds and wound complications and from the perspective of pharmacoeconomic aspects. At the current time, povidone iodine solution and ointment are one of the leading antiseptics used at all

stages of care for burn patients. Its efficacy has been proven by clinical trials and many years' experience of use by specialists and patients. We have also gained extensive positive experience in using this drug to treat 269 patients with burns of 5 to 35% total body surface area (TBSA) and various thickness without development of resistance and pain in patients and with a pronounced antiseptic effect during its use on the basis of City Clinical Hospital No. 2 of Stavropol, which once again proved high efficacy and feasibility of the widespread use of povidone-iodine in practice due to antimicrobial activity, high bioavailability, ease of use and economic benefits.

Keywords: *burn, burn wound, thermal injury, povidone-iodine solution, ointment, antibacterial effect, antiseptic*

For citation: Vladimirova O.V., Lavreshin P.M., Vladimirov V.I., Rybalko A.E., Zybinskiy I.A. Experience in using povidone-iodine in the treatment of partial- and full-thickness burns. Statsionarozameshchayushchie Tekhnologii. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):58-64. (In Russ.)
doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-58-64

Conflict of interest: *The authors declare no conflict of interest.*

АКТУАЛЬНОСТЬ

Антисептика – комплекс лечебно-профилактических мероприятий, который, используя механические и физические методы воздействия, активные химические вещества и биологические факторы, направлен на уничтожение микробов в ране, другом патологическом образовании или организме в целом. Открытие антисептических средств произвело революцию в медицине. Но несмотря на активное развитие этой фармакологической отрасли, микроорганизмы развиваются и адаптируются быстрее, заставляя врачей и ученых искать все новые пути борьбы с ними, при этом не забывая о редких группах антисептиков, по-прежнему сохраняющих свою активность против вирусов и бактерий и не вызывающих резистентности у микроорганизмов [1]. Одним из таких веществ является йод. Первым антисептические свойства йода обнаружил врач Буанэ. Очень долгое время самые простые лекарственные формы йода не находили применения, однако Пирогов еще в 1865 г. начал использовать йодную настойку для успешного лечения ран, в т. ч. и ожогов [2].

Ожоговая травма на сегодняшний день является одной из значимых проблем в связи с высокой частотой возникновения как в быту, так и на производстве. Это связано с технологическим процессом и образом жизни современного населения.

Террористические акты, техногенные аварии и различные катастрофы – все эти факторы могут приводить к высокой частоте травматизма, в т. ч. и термического. В стандартных ситуациях причиной возникновения термической травмы являются пожары. Наибольшее количество пожаров, а также пострадавших в них людей происходит в городах и составляет 65,4% от общего количества пожаров на территории Российской Федерации. В среднем в России погибают на каждом тринадцатом пожаре, а в городе – на каждом шестнадцатом. Из числа обожженных, госпитализируемых в лечебные учреждения страны ежегодно, погибают около 10 тыс. человек, в длительной медицинской, социально-трудовой и психологической реабилитации нуждаются до 15 тыс. человек [2–4].

Среди всех пациентов с ожогами наибольший процент составляют больные с поверхностными поражениями, причем примерно в 90% случаев имеются незначительные по площади поверхностные ожоги, лечение которых в основном консервативное и примерно в 70% случаев проводится амбулаторно в условиях поликлиник [5–7]. Из числа обожженных, госпитализируемых в стационар (около 30% клинических наблюдений), 60–80% больных также имеют поверхностные и пограничные ожоги, которые также нуждаются в консервативном лечении [5, 6, 8–10].

На данный момент ведение больных с термическими травмами является одной из наиболее сложных, трудоемких и дорогостоящих технологий, требующей теоретических знаний и практических навыков по многим разделам хирургии, реаниматологии, травматологии, терапии, микробиологии, биохимии. При организации неотложной и специализированной помощи на этапах медицинской эвакуации и лечения требуется унификация и усовершенствование применяемых средств и материалов для временной защиты обожженной раневой поверхности [11, 12].

Наиболее часто встречаемыми повреждениями являются ожоги кипятком и горячими жидкостями, особенно в детском возрасте. В России ежегодно регистрируется более 400 тыс. пациентов с термическими ожогами. При этом только 30% необходимо госпитализировать, остальные пострадавшие получают лечение в поликлинике. Также большая часть больных с последствиями термической травмы после выписки из стационара также продолжают лечение и реабилитацию в амбулаторных условиях. Поэтому на каждом этапе лечения необходимо полноценно оказать соответственно установленный объем медицинской помощи [13].

Термическое повреждение ведет к нарушению целостности кожного покрова, а значит, и потере всех функций кожи, включая барьерную, причем

зачастую на значительной площади, приводя к нарушению гомеостаза нижележащих тканей. Ожоговая рана, даже поверхностная, за счет выделения большого количества плазмы и тканевой жидкости при первичном повреждении и продолжающейся гибели клеток является хорошей питательной средой для бактерий, и очень часто неправильная тактика ведения ожоговых ран приводит к инфицированию и серьезным осложнениям. Выбор препарата для лечения с целью предупреждения инфицирования и ускорения заживления является важнейшей задачей для локальной терапии ожоговых ран. Применение антисептиков в лечении ожоговых ран является обязательным условием для достижения быстрого и качественного заживлениям без развития инфекционных осложнений при поверхностных повреждениях и для минимизации бактериальной контаминации и развития бактериальной флоры в ранах при глубоких ожогах. Повидон-йод является универсальным антисептиком, который существует в нескольких лекарственных формах, не вызывает резистентность, проходит через биопленки и имеет низкую частоту осложнений. Возникновение инфекции в ране удлиняет сроки заживления тканевого дефекта, при неправильном лечении которого может возрасти риск сепсиса, что приведет к увеличению проведенных койко-дней и затраченных средств на лечение [21, 24].

Цели и задачи: целью проведенного наблюдения явилось получение и анализ опыта применения раствора и мази повидон-йод в лечении пациентов разных возрастных групп с ожогами 1–3-й степени глубины амбулаторно и стационарно.

Материалы и методы: под наблюдением в течение пяти лет на базе отделения гнойной хирургии и ожогов ГБУЗ СК ГКБ №2 г. Ставрополя находилось 269 пациентов с ожогами различной глубины и площадью от 5 до 35% поверхности тела (п.т.) в возрасте от 8 месяцев до 60 лет. С целью получения более информативных результатов все пациенты условно разделялись на 4 группы по возрастным параметрам и глубине ожогов (*табл.*). В первую группу включены 38 детей до 14 лет с поверхностными ожогами 1–2-й степени от 5 до 35% п.т. Вторую группу составили 27 детей до 14 лет с глубокими ожогами 3-й степени и общей площадью повреждения до 35% п.т. Третья группа включала 126 пациентов от 14 до 72 лет с ожогами 1–2-й степени 5–35% п.т. Четвертая группа составила 78 пациентов 14–60 лет с ожогами 2–3-й степени 5–35% п.т. Такое деление можно считать условным и не играющим решающего значения в анализе результатов наблюдений, т.к. основными значимыми критериями являются глубина и площадь повреждения. Сроки обращения в стационар у всех больных не превышали вторых суток с момента получения ожоговых травм. Большая часть пациентов с ожогами 1–2-й степени до 10% п.т. переводились на амбулаторное лечение.

Пациенты всех групп в рамках местного лечения применяли повидон-йод в форме раствора и мази.

В данном наблюдении применялся раствор повидон-йода, представляющий комплекс йода с поливинилпирролидоном (ПВП) и вспомогательными средствами: глицерол – 1 г; ноноксинол 9–0,25 г; лимонная кислота безводная – 0,071 г; динатрия гидрофосфат – 0,15 г; 10%-ный раствор натрия гидроксида (м/о) для установления pH; вода очищенная – до 100 мл. При контакте с тканями происходит реакции белков бактерий с йодом, что приводит к образованию йодаминов, которые оказывают коагулирующее действие на микроорганизмы (SH- и OH-группы), что приводит к их гибели.

Учитывая, что повидон-йод начал применяться в медицинской практике с 70–80-х гг. XX в., данное лекарственное средство является антисептиком местного применения с самым широким спектром действия [14, 15]. При наружном нанесении оказывает доказанное антисептическое, дезинфицирующее, бактерицидное, противогрибковое, противопротозойное и противовирусное действие. В основном это бактериальные ферменты и трансмембранные белки. При окислении изменяется их четвертичная структура и они теряют каталитическую и энзимную активность. Соединение йода с ПВП – синтетический полимер,

ТАБЛИЦА. Группы пациентов с различной степенью ожогов, наблюдавшиеся в ГБУЗ СК ГКБ № 2 г. Ставрополя
TABLE. Groups of patients with varying degrees of burns followed-up in City Clinical Hospital of Stavropol No.2

№ группы	1	2	3	4
Количество	38	27	126	78
Возраст	До 14 лет	До 14 лет	14–72	14–60
Степень ожога	1–2	3	1–2	2–3
Площадь ожога	5–25%	5–25%	5–25%	5–25%

не обладающий токсичными и антигенными свойствами, который способен обратимо присоединять другие вещества, такие как лекарственные токсины, препараты, гормоны [16].

В комплексе с ПВП йод не вызывает жжение тканей при нанесении, но поддерживает высокую бактерицидную активность, что позволяет ему расширить сферы антисептического использования. Из-за полимерной структуры молекулы йод способен проникать в рану на достаточную глубину, в воспаленные ткани и под струп. Повидон-йод оказывает широкий спектр антимикробного действия, проявляя высокую активность в отношении грамотрицательных (*E. coli, K. pneumoniae, Mycobacterium tuberculosis, Neisseria gonorrhoeae, Proteus spp., Ps. aeruginosa, Salmonella typhi, Shigella spp.*), грамположительных микроорганизмов (*Bacillus subtilis, Bacillus subtilis, Clostridium perfringens, Clostridium tetani, Propionibacterium acnes, S.aureus, Str. pyogenes)*, грибов *(Aspergillus niger, Candida albicans, Microsporum audouinii, Nocardia spp., Penicillium spp., Triphophyton spp.*), а также спорообразующей флоры, простейших, трепонем, некоторых вирусов. Исключением является *M. tuberculosis*. Одним из самых значимых плюсов данного средства является отсутствие выработки резистентности даже при длительном применении [15, 17–19, 22].

Преимущества повидон-йода в сравнении с другими антисептиками:

- Не утрачивает антисептические свойства при длительном нахождении на коже.
- Реализует антисептическое воздействие в таких средах, как кровь и плазма.
- Не вызывает развития резистентных форм микроорганизмов.
- Растворим в воде.
- Нетоксичен при длительном и частом применении.
- Редко вызывает аллергические реакции и устойчив при хранении.

Повидон-йод имеет различные лекарственные формы: препарат представлен в виде 10%-ного раствора по 30, 120 и 1000 мл (соответственно, содержит 3, 12 и 100 г комплексного соединения йода с ПВП), а также в форме 10%-ной мази по 20 г (содержит 2 г комплексного соединения йода с ПВП) [20].

Всем пациентам с ожогами 2–3-й степени выполнялась ранняя дермабразия с укрытием ран современными сетчатыми покрытиями и повязками из гигроскопической стерильной марли, пропитанной 5%-ным раствором повидон-йода (разведение 10%-ного раствора 1:1 с физиологическим раствором). Смена повязок 1 раз в 1–2 дня. Для детей до 5 лет раствор повидон-йода использовался в разведении 1:2 с нормальным физиологическим раствором. В области лица и шеи раствор и повязки в большинстве случаев нецелесообразны и заменялись на применение мазевой формы повидон-йода с нанесением 2 раза в день, за исключением детей до 8 лет [23, 25, 26].

У пациентов с поверхностными ожогами после первичной обработки зон ожоговой травмы в течение первых 3–5 суток применялись протективные сетчатые раневые покрытия в сочетании с марлевыми повязками, пропитанными раствором повидон-йода в соответствующем возрасту разведении. После снятия повязок для достижения полной эпителизации переходили на применение 10%-ной мази повидон-йода 1–2 раза в день амбулаторно или стационарно в зависимости от площади повреждения [28]. Посев раневого отделяемого не выполнялся в связи с отсутствием показаний для его проведения. При этом применение антисептических средств является обязательным для достижения эпителизации без инфекционного воспаления.

В группах пациентов с глубокими ожогами раневое отделяемое бралось на бактериологическое исследование 1 раз в 5–7 дней. Раневая флора в 90% случаев соответствовала ожидаемой при соответствующей глубине, зоне и площади повреждения, развития резистентной флоры выявлено не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Во всех случаях применения раствора и мази повидон-йода отмечена высокая антисептическая эффективность препарата. Применение при поверхностных травмах приводило к быстрому и качественному заживлению ран без значимого воспаления и инфицирования. Немаловажным фактом является то, что около 30% пациентов отметили отсутствие болевых ощущений при использовании как раствора, так и мазевой формы, 56% пациентов в специально для этого проекта созданных опросниках указали легкотерпимое жжение в течение 5–10 минут после нанесения мази или наложения повязки на открытые раны или раневых индифферентных покрытий. У 14% пациентов, согласно анализу данных заполненного пациентами опросника (в разделе, где было необходимо отметить болевые ощущения, дискомфорт или другие возникшие проблемы), отмечено более продолжительное жжение в ранах после нанесения мази или раствора, что связано, вероятнее всего, с индивидуальной лабильностью и порогом рецепторной чувствительности. При этом дополнительного обезболивания не требовалось. Оценить болевые ощущения пациентов с глубокими и поверхностными обширными ожогами затруднительно в связи

с систематическим их обезболиванием по общим показаниям. При выполнении местного лечения ран была отмечена высокая совместимость повидон-йода с большинством современных раневых покрытий, широко применяемых в комбустиологии, что также играет значимую роль в выборе лекарственного средства.

По результатам бактериологических исследований раневого отделяемого на фоне применения средств повидон-йода не отмечено сохранение или появление в микроскопическом пейзаже стойких штаммов. Также клинически наблюдалась стабилизация течения раневого процесса с удовлетворительным купированием патологического воспаления.

При анализе лабораторных данных пациентов значимого повышения уровня йода не отмечено. Напомним, что пациенты с заболеваниями щитовидной железы не включались в группы наблюдения.

Аллергических реакций выявлено не было.

При анализе полученных результатов опыта применения мы особо отметили следующие моменты, имеющие значение, с нашей точки зрения, для практикующих врачей как амбулаторий, так и стационаров:

- Доступность препарата как для самостоятельного приобретения пациентами, так и для централизованных назначений в рамках стандарта в лечебных учреждениях.
- Безопасное и удобное применение. Избыточное применение с повреждением тканей или нарушением функции органов исключено. Противопоказанием является заболевания щитовидной железы.
- Возможность открытого ведения поверхностных ожогов на некоторых участках тела, например на лице и шее, с применением мазевой формы.
- Допустимо применение в детском возрасте.
- Удобная для применения консистенция раствора и мази за счет лиганда, на котором базируются ионы йода. Применение мази на участках тела, где нецелесообразно применение повязок, показало хороший результат за счет густой консистенции, низкой растекаемости, отсутствия изменения консистенции при нагревании до температуры тела пациента. Этот фактор позволяет не использовать постоянно дополнительных средств обработки ран и исключает более частое, чем необходимо, применение мази.
- Отсутствуют данные по развитию резистентности бактерий и вирусов к йоду, что дает возможность длительного применения.
- Высокая клиническая и бактериологическая эффективность антисептических свойств препарата позволяет применять его длительно.
- Отсутствие раздражающих компонентов в препарате не требует дополнительного обезболивания при применении.
- Возможность применения на всех этапах оказания помощи, а также самостоятельного применения средства пациентами по рекомендации врача.

ВЫВОД

В настоящее время, несмотря на многообразие используемых антисептических средств, процент инфекционных и гнойных осложнений после ожоговых повреждений остается высоким. Выбор используемого антисептического средства является одним из основополагающих решений, поэтому целесообразно использовать те препараты, которые являются не только высокоэффективными и нерезистентными, но и коммерчески выгодными и доступными. К таким фармацевтическим веществам относится повидон-йод, успешно показавший себя для лечения ожоговых ран и их осложнений.

Поступила/Received 24.08.2019
Отрецензирована/Review 15.09.2019
Принята в печать/Accepted 30.09.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Петров С.В. *Общая хирургия: учебник*. 3-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2010. 113 с.
2. Мовчан К.Н., Зиновьев Е.В., Сидельников В.О., Казарьян С.М. Абдоминальные осложнения у тяжелобольных и современные подходы к их профилактике и хирургическому лечению. *Вестник Российской военно-медицинской академии*. 2007;(2):12–15.
3. Цаликов Р.Х., Пучков В.А., Чуприян А.П., Шапошников С.В., Садиков В.Г., Седельников Ю.В. и др. Государственный доклад о состоянии защиты населения и территории Российской Федерации от чрезвычайных ситуаций природного и техногенного характера в 2007 году. М.: МЧС России; ФГУ ВНИИ ГОЧС (ФЦ), 2008. 250 с. Режим доступа: http://docs.cntd.ru/document/902181800.
4. Сидельников В.О., Казарьян С.М. *Синдром полиорганной недостаточности у тяжелообожженных: учебно-методическое пособие*. СПб.: ВМедА; 2007. 26 с.
5. Вихриев Б.С., Бурмистров В.М. *Ожоги: руководство для врачей*. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Медицина; 1986. 272 с.
6. Герасимова Л.И., Жижин В.Н. *Термические и радиационные ожоги*. М.: Медицина; 1996. 244 с.
7. Hudspith J., Rayatt S. First aid and treatment of minor burns. *BMJ*. 2004;(328):1487–1489. Available at: https://pdfs.semanticscholar.org/2268/07581a0aa688c997faa49a8a61b5ca50192b.pdf.
8. Ю. Алексеев А.А., Крутиков М.Г. Современные стандарты и технологии лечения обожженных. В: *Сборник научных трудов II съезда комбустиологов России*. М., 2008:60–61. Режим доступа: http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Sbornik-2-s-ezda-kombustiologov-2008.pdf.
9. Зайцев В.М. Лифляндский В.Г., Маринкин В.И. Прикладная

медицинская статистика. СПб.: Фолиант; 2003. 430 с.
10. Крутиков М.Г., Рахаев А.М. Современные методы лечения пограничных ожогов IIIA степени и донорских ран. *Комбустиология*. 2000;(3). Режим доступа: http://combustiolog.ru/journal/sovremenny-e-metody-lecheniya-pogranichny-h-ozhogov-iiia-stepeni-i-donorskih-ran/.
11. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. Стандарты местного консервативного лечения ожоговых ран. *Скорая медицинская помощь*. 2006;7 (3):103–104.
12. Хунафин С.Н., Зинатуллин Р.М. и др. Раздел XVIII. Ожоги. Последствия воздействия высоких температур и света. *Справочник по скорой медицинской помощи*. Уфа: Информреклама; 2006:229–243.
13. Алексеев А.А., Бобровников А.Э. *Местное лечение пострадавших от ожогов в амбулаторных условиях*. 2009. Режим доступа: https://medvestnik.ru/content/news/mestnoe_lechenie_postradavshih_ot_ozhogov_v_ambulatornyh_usloviyah.html.
14. Ерюхина И.А., Гельфанда Б.Р., Шляпникова С.А. (ред.). Хирургические инфекции. М., 2003. 854 с. Режим доступа: http://kingmed.info/knigi/Hiryrgia/Gnoinaa_hiryrgia/book_1989/Hirurgicheskie_infektsii_2-e_izdanie-Eryuhin_IA_Gelfand_BR_Shlyapnikov_SA-2003-djvu.
15. Блатун Л.А. Местное медикаментозное лечение ран. Проблемы и новые возможности их решения. *Consilium Medicum. Хирургия*. 2007;9 (1):9–15. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-01–2007/mestnoe_medikamentoznoe_lechenie_ran_problemy_i_novye_vozmozhnosti_ikh_resheniya/.
16. Блатун Л.А. Современные йодофоры – эффективные препараты для профилактики и лечения инфекционных осложнений. *Consilium medicum*. 2005;7 (1):83–85. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-01–2005/sovremennye_yodofory_effektivnye_preparaty_dlya_profilaktiki_i_lecheniya_infektsionnykh_oslozhneniy/.
17. Булынин В.И., Глухов А.А., Мошуров И.П. *Лечение ран*. Воронеж: Издательство Воронежского государственного университета; 1998. 248 с.
18. Герман Г. (ред.). *Методическое руководство по лечению ран: пер. с нем*. М.: Медика; 2000. 123 с.
19. Назаренко Г.И., Сугурова И.Ю., Глянцев С.П. Рана, повязка, больной. М.: Медицина; 2002. 472 с.
20. Осипов И.С., Леонов С.В. *Использование антимикробного средства «Бетадин» в хирургической клинике*. М.: Эгис; 1990;(3):7–10. Режим доступа: http://www.rusmedserv.com/betadin/01021.htm.
21. Атясов Н.И. Лечение ран донорских участков при свободной кожной пластике у обожженных: учебное пособие. Саранск; 1989. 92 с.
22. Даценко Б.М. Дифференцированный подход к выбору лекарственных средств для местного лечения с учетом этиопатогенеза и фазности. *Материалы Всесоюзной конференции «Раны и раневая инфекция»*. М., 1977:5–9.
23. Алексеев А.А., Бобровников А.Э., Терехова Р.П., Крутиков М.Г. Микробиологическая оценка эффективности современных антимикробных препаратов для местного лечения ожоговых ран. *Комбустиология*. 2009;(37). Режим доступа: http://combustiolog.ru/journal/mikrobiologicheskaya-otsenka-e-ffektivnosti-sovremenny-h-antimikrobny-h-preparatov-dlya-mestnogo-lecheniya-ozhogovy-h-ran/.
24. Миронов П.И. К вопросу о необходимости принятия научно обоснованных клинических решений в комбустиологии. *Комбустиология*. 2006;(27):25. Режим доступа: http://combustiolog.ru/journal/k-voprosu-o-neobhodimosti-prinyatiya-nauchno-obosnovanny-h-klinicheskih-reshenij-v-kombustiologii/.
25. Назаренко Г.И., Сурурова И.Ю., Глянцев С.П. *Рана, повязка, больной: руководство для врачей и медсестер*. М.: Медицина; 2002. 472 с.
26. Марковская О.В., Салистый П.В. Современные средства защиты ожоговой раны. *Сборник научных трудов I съезда комбустиологов России*. М., 2005:140–141. Режим доступа: http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Sbornik-1-s-ezda-kombustiologov-2005.pdf.
27. Харитонов С.А., Королев В.А., Тараканов А.В. Современные методы лечения ожоговых ран. *Скорая медицинская помощь*. 2006;7 (3):133–134.
28. Парамонов Б.А., Порембский Я.О., Яблонский В.Г. *Ожоги: руководство для врачей*. СПб.: СпецЛит; 2000. 488 с.

REFERENCES

1. Petrov S.V. *General surgery: textbook*. 3rd ed., revised and enlarged. Moscow: GEOTAR-Media; 2010.113 p. (In Russ.)
2. Movchan K.N., Zinov'ev E. V., Sidel'nikov V. O., Kazar'yan S.M. Abdominal complications in critically ill patients: modern approaches to prevention and surgical treatment. Vestnik Rossiyskoy voenno-meditsinskoy akademii = Herald of the Russian Academy of Military Medicine. 2007;(2):12–15. (In Russ.)
3. Tsalikov R.Kh., Puchkov V.A., Chupriyan A.P., Shaposhnikov S.V., Sadikov V.G., Sedel'nikov Yu.V. et al. State report on the protection status of the Russian Federation population and territory from natural and man-made emergencies in 2007. Moscow: Ministry of Emergency Situations of Russia; Russian Civil Defense and Emergency Situations Research Institute, 2008. 250 p. (In Russ.) Available at: http://docs.cntd.ru/document/902181800.
4. Sidel'nikov V. O., Kazar'yan S.M. *Syndrome of multiple organ failure in severely burned patients: study guide*. St. Petersburg: VMedA; 2007.26 p. (In Russ.)
5. Vikhriev B.S., Burmistrov B.M. *Burns: guide for doctors*. 2nd ed., revised and enlarged. St. Petersburg: Medicine; 1986. 272 p.
6. Gerasimova L.I., Zhizhin V.N. *Thermal and radiation burns*. Moscow: Medicine; 1996. 244 p.
7. Hudspith J., Rayatt S. First aid and treatment of minor burns. *BMJ*. 2004;328:1487–1489. Available at: https://pdfs.semanticscholar.org/2268/07581a0aa688c997faa49a8a61b5ca50192b.pdf.
8. Alekseev Yu.A. A., Krutikov M.G. *Modern standards and technologies for the treatment of burned patients. In the book: Collection of scientific papers of the 2nd Congress of Combustiologists of Russia*. Moscow; 2008:60–61. Available at: http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Sbornik-2-s-ezda-kombustiologov-2008.pdf.
9. Zaytsev V.M., Liflyandskiy V.G., Marinkin V.I. Applied medical statistics. St. Petersburg**: Foliant;** 2003. 430 p.
10. Krutikov M.G., Rakhaev A.M. Modern methods for treating third-A degree full-thickness burns and donor wounds. *Kombustiologiya = Combustiology*. 2000;(3). (In Rus.) Available at: http://combustiolog.ru/journal/sovremenny-e-metody-lecheniya-pogranichny-h-ozhogov-iiia-stepeni-i-donorskih-ran/.
11. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.Eh. Standards forlocal conservative treatment of burn wounds. *Skoraâ medicinskaâ pomoś' = Emergency medical care*. 2006;7 (3):103–104. (In Russ.)
12. Khunafin S.N., Zinatullin P.M. et al. Section 18. Burns. Effects of high temperature and highlight exposure. *Spravochnik Po Skoroy Meditsinskoy Pomoshchi = Ambulance Handbook*. Ufa: Informreklama; 2006:229–243. (In Russ.)
13. Alekseev A.A., Bobrovnikov A.Eh. *Topical treatment of burned patients in outpatient enviroment*. (In Russ.) Available at: https://medvestnik.ru/content/news/mestnoe_lechenie_

postradavshih_ot_ozhogov_v_ambulatornyh_usloviyah.html.
14. Eryukhina I.A., Gel'fanda B. R., Shlyapnikova S.A. (eds.). Surgical infections. Moscow, 2003. 854 p. (In Russ.) Available at: http://kingmed.info/knigi/Hiryrgia/Gnoinaa_hiryrgia/book_1989/Hirurgicheskie_infektsii_2-e_izdanie-Eryuhin_IA_Gelfand_BR_Shlyapnikov_SA-2003-djvu.
15. Blatun L.A. Local drug treatment of wounds. Problems and new solutions. *Consilium Medicum*. 2007;9 (1):9–15. (In Russ) Available at: https://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-01–2007/mestnoe_medikamentoznoe_lechenie_ran_problemy_i_novye_vozmozhnosti_ikh_resheniya/.
16. Blatun L.A. Modern iodophors: effective prevention and treatment of infectious complications. *Consilium medicum*. 2005;7(1):83–85. (In Russ). Available at: https://con-med.ru/magazines/surgery/surgery-01–2005/sovremennye_yodofory_effektivnye_preparaty_dlya_profilaktiki_i_lecheniya_infektsionnykh_oslozhneniy/.
17. Bulynin V.I., Glukhov A.A., Moshurov I.P. *Treatment of wounds*. Voronezh: Publishing House of the Voronezh State University; 1998. 248 p.
18. Herman G. (Ed.). *Guidelines for the management of wounds:* translated from German. Moscow: Medica; 2000.123 p.
19. Nazarenko G.I., Sugurova I. YU., Glyantsev S.P. Wound, bandage, patient. Moscow: Medicine; 2002. 472 p.
20. Osipov I.S., Leonov S.V. *Use of Betadine antimicrobial agent in a surgical clinic*. Moscow: Egis; 1990;(3):7–10. (In Russ.) Available at: http://www.rusmedserv.com/betadin/01021.htm.
21. Atyasov N.I. Management of the donor site wounds created by free skin grafting in burned patients: textbook. Saransk; 1989. 92 p.
22. Datsenko B.M. Differentiated approach to the choice of drugs for topical treatment subject to etiopathogenesis and staging. *Proceedings of the All-Union Conference «Wounds and wound infection.»* Moscow; 1977:5–9.
23. Alekseev A.A., Bobrovnikov A. Eh, Terekhova R.P., Krutikov M.G. Microbiological evaluation of the efficacy of modern antimicrobial agents for topical treatment of burn wounds. *Kombustiologiya = Combustiology*. 2009;(37). (In Russ). Available at: http://combustiolog.ru/journal/mikrobiologicheskaya-otsenka-e-ffektivnosti-sovremenny-h-antimikrobny-h-preparatov-dlya-mestnogo-lecheniya-ozhogovy-h-ran/.
24. Mironov P.I. Revisiting the need for evidence-based clinical decisions in combustiology. *Kombustiologiya = Combustiology*. 2006;(27):25. (In Russ). Available at: http://combustiolog.ru/journal/k-voprosu-o-neobhodimosti-prinyatiya-nauchno-obosnovanny-h-klinicheskih-reshenij-v-kombustiologii/.
25. Nazarenko G.I., Sururova I.Yu., Glyantsev S.P. *Wound, bandage, patient: guide for doctors and nurses*. Moscow: Medicine; 2002. 472 p. (In Russ.)
26. Markovskaya O. V, Salistyy P.V. Modern remedies to protect burn wounds. *Collection of research papers of the 1st Congress of Combustiologists of Russia*. Moscow; 2005:140–141. (In Russ.) Available at: http://combustiolog.ru/wp-content/uploads/2013/07/Sbornik-1-s-ezda-kombustiologov-2005.pdf.
27. Kharitonov S.A., Korolev V.A., Tarakanov A.B. Modern methods for treating burn wounds. *Skoraya meditsinskaya pomoshch' = Emergency Medical Care*. 2006;7 (3):133–134. (In Russ.)
28. Paramonov B.A., Porembskiy Ya.O., Yablonskiy V.G. *Burns: guide for doctors*. Saint Petersburg. SpecLit; 2000. 488 p. (In Russ.)

Информация об авторах:

Владимирова Оксана Владимировна, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; врач-хирург отделения гнойной хирургии и ожогов, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Государственная клиническая больница № 2»; 355000, Россия, Ставрополь, ул. Балакирева, д. 5; e-mail: oxy_8181@mail.ru

Лаврешин Петр Михайлович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой общей хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: gobshah@mail.ru

Владимиров Владимир Иванович, д.м.н., врач-хирург, онколог, Государственное бюджетное учреждение Ставропольского края «Пятигорский межрайонный онкологический диспансер»; 357502, Россия, Ставропольский край, Пятигорск, пр-т Калинина, д. 31; e-mail: vla3788@yandex.ru

Рыбалко Александр Евгеньевич, к.м.н., врач-хирург, заведующий отделением гнойной хирургии, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Ставропольского края «Государственная клиническая больница № 2»; 355000, Россия, Ставрополь, ул. Балакирева, д. 5; e-mail: alexribalko@yandex.ru

Зыбинский Иван Александрович, аспирант, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ставропольский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 355017, Россия, Ставрополь, ул. Мира, д. 310; e-mail: ivanzybinsky@gmail.com

Information about the authors:

Oksana V. Vladimirova, Cand. of Sci. (Med.), Associate Professor, Chair for General Surgery, Federal State Budget Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia; Surgeon, Department of Purulent Surgery and Burns, State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Krai State Clinical Hospital No. 2; 5 Balakireva St., Stavropol, 355000, Russia; e-mail: oxy_8181@mail.ru

Petr M. Lavreshin, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for General Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: gobshah@mail.ru

Vladimir I. Vladimirov, Dr. of Sci. (Med.), Surgeon, Oncologist, State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Krai Pyatigorsk Interdistrict Oncology Dispensary; 31 Prospekt Kalinina, Pyatigorsk, Stavropol Krai, 357502, Russia; e-mail: vla3788@yandex.ru

Aleksandr E. Rybalko, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Head of Department of Purulent Surgery, State Budgetary Healthcare Institution of Stavropol Krai State Clinical Hospital No. 2; 5 Balakireva St., Stavropol, 355000, Russia; e-mail: alexribalko@yandex.ru

Ivan A. Zybinskiy, a postgraduate student, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Stavropol State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 310 Mira St., Stavropol, 355017, Russia; e-mail: ivanzybinsky@gmail.com

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-65-72

CC BY 4.0

Обзорная статья/ Review article

Выбор антибиотика для предупреждения рецидивов рожи

А.В. Родин✉, ORCID: 0000-0001-9046-7429, e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
А.А. Шилина, e-mail: a.a.shilina95@gmail.com
Молодежный научно-исследовательский центр, Смоленский государственный медицинский университет; 214018, Россия, Смоленск, пр-т Гагарина, д. 28

Резюме

Рожа является острым инфекционным заболеванием стрептококковой этиологии. В настоящее время многие люди ведут активный образ жизни, включая занятия спортом как на открытых площадках, так и в спортивных залах. При этом всегда имеется риск получения различных ран, которые являются входными воротами для инфекции, в частности Streptococcus pyogenes. Часто инфицирование происходит на фоне ослабления иммунитета. Снижение иммунных свойств организма может возникать в результате частых стрессов и развития хронической усталости от серьезных физических и психоэмоциональных нагрузок на работе. Все эти факторы в сочетании создают благоприятные условия для развития рожи. Особенностью рожистого воспаления является то, что заболевание может принимать рецидивирующее течение. Важнейшее место в комплексном лечении больных рожей занимает антибактериальная терапия. При лечении больных в условиях поликлиники возможно назначение антибиотиков перорально. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений оправданно назначение парентеральной терапии. Препаратами выбора являются пенициллины, так как до настоящего времени сохраняется практически стопроцентная активность пенициллинов в отношении Streptococcus pyogenes. При проведении антибиотикотерапии желательно сочетание таких свойств препарата, как длительно сохраняющаяся бактерицидная в отношении Streptococcus pyogenes концентрация антибиотика в тканях в течение продолжительного времени и, следовательно, значительно меньшая кратность инъекций в сравнении с бензилпенициллином. Данным требованиям отвечают бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаин. На основании результатов клинических исследований показаны преимущества применения бензатина бензилпенициллина, в том числе в комбинации с прокаином бензилпенициллином для профилактики рецидива рожи.

Ключевые слова: рожа, лечение рожи, профилактика рецидивов рожи, бензатина бензилпенициллин, прокаин бензилпенициллин, бициллинопрофилактика

Для цитирования: Родин А.В., Шилина А.А. Выбор антибиотика для предупреждения рецидивов рожи. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019;(3-4):65-72. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-65-72

Конфликт интересов: Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Selection of antibiotics to prevent recurrence of erysipelas

Anton V. Rodin✉, ORCID: 0000-0001-9046-7429, e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Anna A. Shilina, e-mail: a.a.shilina95@gmail.com
Youth Research Center, Smolensk State Medical University; 28, Gagarin Av., Smolensk, 214018, Russia

Abstract

Erysipelas is an acute infectious disease of streptococcal etiology. Currently, many people lead an active lifestyle, including sports activities both in outdoor areas and in gyms. There is always a risk of various wounds, which are the entry gate for infection, in particular Streptococcus pyogenes. Infection often occurs against the background of weakened immunity. Reduced immune properties can result from frequent stress and chronic fatigue due to severe physical and psycho-emotional stress at work. All these factors in combination create favorable conditions for the development of erysipelas. The peculiarity of face inflammation is that the disease can take a recurrent course. The most important place in the complex treatment of patients with erysipelas is taken by antibiotic therapy. In the treatment of patients in the conditions of the polyclinic it is possible to prescribe antibiotics orally. In the severe course of the disease and the development of complications it is justified to prescribe parenteral therapy. Penicillins are the drugs of choice, because until now penicillins are almost 100% active against Streptococcus pyogenes. During antibiotic therapy it is desirable to combine such properties of the preparation as long-term bactericidal concentration against Streptococcus pyogenes in tissues and, consequently, much lower multiplicity of injections in comparison with benzylpenicillin. These requirements are met by benzathine benzylpenicillin, benzylpenicillin procaine. Based on the results of clinical studies, the advantages of benzathine benzylpenicillin are shown, including in combination with benzylpenicillin procaine to prevent recurrence of erysipelas.

Keywords: *erysipelas, erysipelas treatment, prevention of recurrence of erysipelas, benzathine benzylpenicillin, procaine benzylpenicillin, bicillinoprophylaxis*

For citation: Rodin A.V., Shilina A.A.. Choice of antibiotic to prevent recurrence of erysipelas. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):65-72. (In Russ.)
doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-65-72

Conflict of interest: *The authors declare that there is no conflict of interest.*

ВВЕДЕНИЕ

Рожа – острое инфекционное заболевание стрептококковой этиологии, которое характеризуется эндогенной интоксикацией, аллергическими реакциями, а также местными воспалительными изменениями кожи и слизистых оболочек. Важной особенностью заболевания является то, что рожистое воспаление может принимать рецидивирующее течение.

Заболеваемость в различных климатических зонах составляет 1,2–2,0 случая на 1000 населения в год. Источником инфекции может стать больной любым стрептококковым заболеванием (ангиной, скарлатиной). Основным путем передачи является контактно-бытовой. Особое внимание хирургов заслуживает экзогенный путь инфицирования, когда микроорганизмы проникают через поврежденные кожные покровы, слизистые оболочки, операционные раны и распространяются лимфогенным путем [1].

Женщины болеют чаще мужчин. Более 60% больных рожей – люди старше 40 лет. В 70% случаев инфекционный процесс локализуется на нижних конечностях [2].

ЭТИОЛОГИЯ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Первичная инфекция рожи вызывается стрептококками. В большинстве случаев возбудителем является стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes)*, хотя в развитии заболевания могут играть роль стрептококки других групп А. В проспективном клиническом исследовании, проведенном в Норвегии, исследователи пришли к выводу, что βгемолитический стрептококк является основной причиной развития целлюлита и рожистого воспаления лица [3]. Осложнением рожи может быть развитие флегмоны с вовлечением в зону поражения участка от кожи до глубокой фасции. В таких ситуациях может присоединяться другая микрофлора [4].

Предрасполагающими факторами для возникновения рожистого воспаления являются:

- микозы стоп (при рожистом воспалении нижних конечностей);
- метаболический синдром (сахарный диабет, ожирение);
- поражение сосудов (хроническая венозная и лимфатическая недостаточность);
- хронические дерматозы;
- очаги хронической (стрептококковой) инфекции: тонзиллит, отит, синусит, кариес, пародонтоз (чаще при рожистом воспалении лица);
- остеомиелит, тромбофлебит, язвы (трофические) – чаще при рожистом воспалении нижних конечностей;
- хронические соматические заболевания (особенно у больных старшего и пожилого возраста), приводящие к снижению иммунитета;
- профессиональные вредности, связанные с повышенной травматизацией, загрязнением кожных покровов, ношением резиновой обуви (строители, водители, военнослужащие и пр.) [5].

Провоцирующими факторами развития данного заболевания являются:

- нарушения целостности кожных покровов (ссадины, царапины, расчесы, потертости, трещины, ушибы, травмы);
- микозы;
- резкая смена температуры (переохлаждение, перегревание);
- эмоциональные стрессы;
- повышенная инсоляция [6].

ПАТОГЕНЕЗ РОЖИ

Первым этапом патологического процесса является внедрение *Streptococcus pyogenes* в участок кожи при ее повреждении (первичная рожа) или инфицировании из очага дремлющей инфекции (рецидивирующая форма рожи) с развитием рожистого воспаления. Эндогенно инфекция может распространяться непосредственно из очага самостоятельного заболевания стрептококковой этиологии. Размножение и накопление возбудителя в лимфатических капиллярах дермы соответствует инкубационному периоду заболевания.

На следующем этапе развивается токсинемия, вызывающая интоксикацию (характерно острое начало болезни с повышения температуры и озноба).

В дальнейшем формируется местный очаг инфекционно-аллергического воспаления кожи с участием иммунных комплексов (формирование периваскулярно расположенных иммунных комплексов, содержащих

С3-фракцию комплемента), нарушается капиллярное лимфо- и кровообращение в коже с формированием лимфостаза, образованием геморрагий и пузырей с серозным и геморрагическим содержимым.

В завершающей стадии процесса происходит элиминация бактериальных форм β-гемолитического стрептококка с помощью фагоцитоза, образуются иммунные комплексы, и больной выздоравливает.

Кроме того, возможно формирование очагов хронической стрептококковой инфекции в коже и регионарных лимфатических узлах с наличием бактериальных и L-форм стрептококка, что становится причиной хронического течения рожи у части пациентов.

Важными особенностями патогенеза часто рецидивирующей рожи считают образование стойкого очага стрептококковой инфекции в организме больного (L-формы); изменение клеточного и гуморального иммунитета: высокий уровень аллергизации (гиперчувствительность IV типа) к β-гемолитическому стрептококку группы А и его клеточным и внеклеточным продуктам. Инфекционно-аллергический или иммунокомплексный механизм воспаления при роже определяет его серозный или серозно-геморрагический характер. Присоединение гнойного воспаления свидетельствует об осложненном течении болезни.

При роже (особенно при геморрагических формах) важное патогенетическое значение приобретает активация различных звеньев гемостаза (сосудисто-тромбоцитарного, прокоагулянтного, фибринолиза) и калликреин-кининовой системы. Развитие внутрисосудистого свертывания крови, наряду с повреждающим действием имеет важное протективное значение: очаг воспаления отграничивается фибриновым барьером, препятствующим дальнейшему распространению инфекции.

При гистологическом исследовании местного очага рожистого воспаления отмечают серозное или серозно-геморрагическое воспаление (отек, мелкоклеточная инфильтрация дермы, более выраженная вокруг капилляров). Экссудат содержит большое количество стрептококков, лимфоцитов, моноцитов и эритроцитов (при геморрагических формах). Морфологическим изменениям свойственна картина микрокапиллярного артериита, флебита и лимфангита.

При эритематозно-буллезной и буллезно-геморрагической формах воспаления происходит отслойка эпидермиса с образованием пузырей. При геморрагических формах рожи в местном очаге отмечают тромбоз мелких кровеносных сосудов, диапедез эритроцитов в межклеточное пространство, обильное отложение фибрина.

В периоде реконвалесценции при неосложненном течении рожи отмечают крупно- или мелкопластинчатое шелушение кожи в области очага местного воспаления. При рецидивирующем течении рожи в дерме постепенно происходит разрастание соединительной ткани, в результате чего нарушается лимфоотток и развивается стойкий лимфостаз [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КЛАССИФИКАЦИЯ РОЖИ

По характеру местных проявлений:

- эритематозная;
- эритематозно-буллезная;
- эритематозно-геморрагическая;
- буллезно-геморрагическая.
- По степени тяжести:
- легкая;
- среднетяжелая;
- тяжелая.

По кратности течения:

- первичная;
- повторная (при повторении заболевания через 2 года; иной локализации процесса);
- рецидивирующая (при наличии не менее трех рецидивов рожи в год целесообразно определение «часто рецидивирующая рожа»).

По распространенности местных проявлений:

- локализованная;
- распространенная (мигрирующая);
- метастатическая с возникновением отдаленных друг от друга очагов воспаления.

Осложнения рожи:

- местные (абсцесс, флегмона, некроз, флебит, периаденит и др.);
- общие (сепсис, инфекционно-токсический шок, тромбоэмболия легочной артерии и др.).

Последствия рожи:

- стойкий лимфостаз (лимфатический отек, лимфедема);
- вторичная слоновость (фибредема) [7].

КЛИНИЧЕСКАЯ КАРТИНА И ДИАГНОСТИКА РОЖИ

Инкубационный период заболевания длится от нескольких часов до нескольких суток. Поражаются преимущественно конечности, реже – лицо.

Первый период – начальный. Возникают симптомы общего характера: резкое повышение температуры, выраженный озноб, тошнота, рвота, умеренные боли в паховой области или жжение кожи на лице.

Второй период – разгар заболевания. Сочетание симптомов интоксикации с местными проявлениями.

При эритематозной форме – четко ограниченная гиперемия пораженного участка кожи, отек, инфильтрация,

местный жар, кожа напряжена и болезненна, приподнята в виде валика. Границы гиперемии в виде зубцов, «языков пламени», «географической карты».

При эритематозно-геморрагической форме – появление на фоне эритемы геморрагических высыпаний.

При эритематозно-буллезной форме – на фоне эритемы появляются пузыри с прозрачной жидкостью.

Буллезно-геморрагическая форма характеризуется появлением пузырей, наполненных геморрагическим экссудатом, на фоне эритемы.

Третий период – реконвалесценция. Исчезают явления общего токсикоза, наблюдается разрешение местного процесса. Как правило, общие проявления исчезают быстрее местных. Остаточные явления – шелушение, пигментация, пастозность кожи, образование корок на месте пузырей [8].

К осложнениям рожи относят: некрозы (при буллезно-геморрагической форме), абсцессы, флегмоны, флебиты, сепсис, отит, мастоидит, гнойный менингит [4].

В диагностике рожистого воспаления играют значение следующие клинические признаки, анамнестические данные, условия:

- острое начало болезни с ознобом, быстрым повышением температуры тела, развитием интоксикационного синдрома;
- раннее появление субъективных локальных ощущений (боль, зуд, жжение), с последующим развитием в этом месте воспалительных изменений;
- развитие воспалительных очаговых изменений на фоне интоксикационного синдрома;
- типичная характеристика рожистой эритемы (яркая эритема, с четкими неровными границами, краевым валиком);
- наличие регионарного лимфаденита;
- избирательная локализация процесса (голени, лицо);
- при рецидивирующей роже – наличие последствий после перенесенной рожи (лимфостазы), невыраженный интоксикационный синдром и сглаженный локальный статус;
- наличие сопутствующих заболеваний, способствующих развитию рожи;
- неблагоприятные профессиональные условия труда;
- перенесенная в прошлом рожа, с учетом ее давности, локализации, тяжести и кратности [6].

ОБЩИЕ ПРИНЦИПЫ ЛЕЧЕНИЯ РОЖИСТОГО ВОСПАЛЕНИЯ

Пациенты с легкими формами рожи могут проходить лечение амбулаторно. При развитии средней и тяжелой форм заболевания больных необходимо госпитализировать в специализированные отделения инфекционной больницы. Однако в действительности большая часть больных рожей проходит через многопрофильные стационары: неосложненные формы рожи лечат в инфекционных отделениях, при наличии осложнений – в отделениях гнойной хирургии и реанимации [1].

Общее лечение направлено на борьбу с инфекцией (антибиотикотерапия), интоксикацией и аллергическими реакциями. Хирургическое лечение показано при развитии осложнений рожи. Флегмона требует широкого вскрытия, полноценной санации и адекватного дренирования гнойника, а в случае формирования поверхностных некрозов выполняется радикальная некрэктомия [4]. После проведения некрэктомии, наряду с системной терапией, осуществляется местное воздействие на очаги инфекции согласно существующим принципам лечения ран [9–11].

Выбор антибиотика при лечении и профилактике рожи

Важнейшее место в комплексном лечении больных рожей занимает антибактериальная терапия. Интересен феномен сохранения практически 100%-ной активности пенициллинов в отношении *Streptococcus pyogenes*. При лечении больных в условиях поликлиники возможно назначение антибиотиков перорально. При тяжелом течении заболевания, развитии осложнений (абсцесс, флегмона и др.) оправданно назначение парентеральной терапии. При неосложненном течении рожи препаратами выбора являются природные пенициллины и аминопенициллины, как обладающие наиболее высокой природной активностью против *Streptococcus pyogenes*. Амоксициллин/клавуланат не имеет преимуществ при лечении стрептококковых инфекций по сравнению с ампициллином или амоксициллином. Макролидные антибиотики и линкозамиды рассматриваются как альтернативные средства, так как возможны устойчивые к ним штаммы стрептококков. Оксациллин и цефазолин характеризуются меньшей природной антистрептококковой активностью, чем пенициллины, поэтому для лечения рожи их применение является нецелесообразным [4].

Особенно важно подобрать рациональную антибиотикотерапию при рецидивах рожистого воспаления. При этом желательно сочетание таких свойств препарата, как длительно сохраняющаяся бактерицидная в отношении *Streptococcus pyogenes* концентрация антибиотика в тканях в течение продолжительного времени и, следовательно, значительно меньшая кратность инъекций в сравнении с бензилпенициллином. Данным требованиям отвечают бензатина бензилпенициллин, бензилпенициллин прокаин.

Общая характеристика бензатина бензилпенициллина и бензилпенициллин прокаина

Все пенициллины обладают бактерицидным эффектом. Мишенью их действия являются пенициллиносвязывающие белки бактерий, которые выполняют роль ферментов на завершающем этапе синтеза пептидогликана – биополимера, являющегося основным компонентом клеточной стенки бактерий. В итоге блокирование синтеза пептидогликана приводит к гибели бактерии.

Бензилпенициллин прокаин и бензатина бензилпенициллин вводятся только внутримышечно. Медленно всасываясь из места инъекции, препараты создают более низкие, по сравнению с натриевой и калиевой солями бензилпенициллина, концентрации в сыворотке крови. Оказывают пролонгированное действие (объединяются под названием «депо-пенициллины»). Терапевтические уровни бензилпенициллин прокаина в крови сохраняются в течение 18–24 часов, а бензатина бензилпенициллина – до 2–4 недель [([].

Особенностью бензатина бензилпенициллина после внутримышечной инъекции является очень медленный гидролиз соединения, который сопровождается высвобождением бензилпенициллина. Максимальная концентрация препарата в сыворотке крови достигается через 12–24 часа после инъекции. Длительный период полувыведения обеспечивает стабильную и длительную концентрацию препарата в крови: на 14-е сутки после выведения 2 400 000 МЕ препарата концентрация в сыворотке составляет 0,12 мкг/мл; на 21-е сутки после введения 1 200 000 МЕ препарата – 0,06 мкг/мл (1 МЕ = 0,6 мкг). Диффузия препарата в жидкости полная, диффузия в ткани очень слабая. Связь с белками плазмы достигает 40–60%. Бензатина бензилпенициллин проходит в небольших количествах через плацентарный барьер, а также проникает в грудное молоко матери. Биотрансформация препарата незначительная. Выводится преимущественно почками в неизменном виде. За 8 суток выделяется до 33% введенной дозы.

Соединения являются активными в отношении грамположительных микроорганизмов: *Staphylococcus spp.* (не образующих пенициллиназу), *Streptococcus spp.*, *Corynebacterium diphtheriae*, анаэробных спорообразующих палочек, *Bacillus anthracis*, *Clostridium spp.*, *Actinomyces israelii*; грамотрицательных микроорганизмов: *Neisseria gonorrhoeae*, *Neisseria meningitidis*, *Treponema spp*. Однако к действию препарата устойчивы штаммы *Staphylococcus spp.*, продуцирующие пенициллиназу[1].

Эффективность применения бензатина бензилпенициллина была доказана в клинических исследованиях при лечении пациентов, страдавших от стрептококкового фарингита, сифилиса, в том числе у ВИЧ-инфицированных, небуллезных форм импетиго, фебрильной нейтропении [13–19]. Кроме того, использование бензатина бензилпенициллина было эффективным при лечении внебольничных пневмоний у детей [20].

Комбинация бензатина бензилпенициллина и бензилпенициллин прокаина представлена в отечественном препарате Бициллин-5.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРОЛОНГИРОВАННЫХ ФОРМ БЕНЗИЛПЕНИЦИЛЛИНА ПРИ РОЖИСТОМ ВОСПАЛЕНИИ

Бензилпенициллин является одним из препаратов выбора при лечении рожи [4]. Однако значительную сложность представляет лечение и профилактика рецидивов рожистого воспаления. Большую роль в профилактике рецидивов заболевания играет применение бензатина бензилпенициллина и его комбинации с прокаином бензилпенициллином.

S. Vignes и A. Dupuy в исследовании, проведенном в 2006 г., представили результаты антибиотикопрофилактики банзатина бензилпенициллином рожистого воспаления верхней конечности на фоне лимфостаза. Пациенты с вторичной лимфедемой после мастэктомии по поводу рака молочной железы были включены в данное исследование в 1990–2003 гг. У всех пациентов было по крайней мере три рецидива рожистого воспаления. Исследуемым вводили 2,4 млн МЕ бензатина бензилпенициллина внутримышечно с 14-дневными интервалами. При среднем периоде наблюдения в 4,2 года после начала антибиотикопрофилактики у 23 из 48 женщин регистрировались рецидивы рожистого воспаления. Средняя продолжительность безрецидивного периода рожи составила 2,7 года. Частота рецидивов составила 26% через 1 год и 36% через 2 года. Побочных эффектов за время лечения не наблюдалось. Авторы делают вывод о том, что антибиотикопрофилактика с использованием бензатина бензилпенициллина предотвращает возникновения рецидивов рожистого воспаления и хорошо переносится пациентами [21].

В исследовании, выполненном А.А. Еровиченковым и соавт. в 2012 г., было показано, что бициллинопрофилактика является составной частью комплексного диспансерного лечения больных, страдающих рецидивирующей формой рожи. Профилактическое внутримышечное введение Бициллина-5 по 1,5 млн МЕ предупреждает рецидивы болезни, связанные с реинфекцией стрептококком. При сохранении очагов эндогенной

[1] *Государственный реестр лекарственных средств. Бициллин-5. ЛС-000082. Дата регистрации 30.09.2009.*

инфекции эти препараты предупреждают реверсию L-форм стрептококка в исходные бактериальные формы, что способствует предупреждению рецидивов. При этом перед введением (за час) Бициллина-5 рекомендуется назначение пациенту антигистаминных препаратов. При частых рецидивах рожи (не менее трех раз за последний год) целесообразна непрерывная (круглогодичная) бициллинопрофилактика на протяжении 1 и более лет с интервалом введения препарата в 3 недели (в первые месяцы интервал может быть сокращен до 2 недель). При сезонных рецидивах препарат начинают вводить за месяц до начала сезона заболеваемости у данного больного с интервалом в 3 недели на протяжении 3–4 месяцев ежегодно. При наличии значительных остаточных явлений после перенесенной рожи препарат вводится с интервалом в 3 недели на протяжении 4–6 месяцев [5].

В ретроспективном исследовании F. Rob и J. Hercogova, проведенном в 2017 г., в течение двух лет были проанализированы результаты лечения пациентов с зарегистрированными двумя или более эпизодами рожи, которые получали по меньшей мере одну из десяти запланированных доз бензатина бензилпенициллина 1,2 млн МЕ внутримышечно. Были проанализированы количество рецидивов в течение 30-недельной профилактики и в течение 30-недельного периода наблюдения, частота нежелательных явлений, соблюдение пациентами режима лечения и возможные факторы, способствовавшие развитию рецидивов заболевания. По данным результатов исследования, из 132 пациентов 109 (82,6%) успешно завершили 30-недельный профилактический режим. Частота рожистого воспаления составляла 8 на 100 пациенто-лет в течение профилактического периода и 28 на 100 пациенто-лет в последующий период. Согласно полученным данным, применение бензатина бензилпенициллина в дозе 1,2 млн МЕ при режиме введения один раз каждые 3 недели является эффективной и хорошо переносимой пациентом профилактикой рецидивирующего рожистого воспаления. Авторы делают вывод о том, что необходимы дальнейшие исследования для определения оптимальной продолжительности профилактического применения бензатина бензилпенициллина [22].

В Кокрейновском обзоре, опубликованном в 2017 г., были рассмотрены 5 клинических исследований, оценивающих профилактику рецидивирующих эпизодов целлюлита и рожи. Исследователи пришли к выводу, что бензатина бензилпенициллин в дозе 1,2 млн МЕ, который вводился один раз каждые 3 недели, был эффективной профилактикой рецидивирующего рожистого воспаления. Тем не менее исследователи не смогли сделать вывод о необходимой продолжительности проведения антибиотикопрофилактики [23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В современных условиях многие люди ведут активный образ жизни, включая занятия спортом как на открытых площадках, так и в спортивных залах. При этом всегда имеется риск получения различных ран, которые являются входными воротами для инфекции, в частности *Streptococcus pyogenes*. Часто инфицирование происходит на фоне ослабления иммунитета. Снижение иммунных свойств организма может возникать в результате частых стрессов и развития хронической усталости от серьезных физических и психоэмоциональных нагрузок на работе. Все эти факторы в сочетании создают благоприятные условия для развития рожи.

При развитии рожистого воспаления всегда имеется риск развития рецидива заболевания, поэтому лечение данной патологии представляет собой сложную задачу.

В целом для профилактики рецидивов болезни необходимо (амбулаторно или в специализированных отделениях) выполнение следующих мероприятий:

- своевременная и полноценная этиотропная и патогенетическая терапия первичного заболевания и рецидивов;
- лечение выраженных остаточных явлений (эрозий, сохраняющейся отечности в области местного очага), последствий рожи (стойкого лимфостаза, слоновости);
- лечение длительно и упорно протекающих хронических заболеваний кожи, приводящих к нарушению ее трофики и появлению входных ворот для инфекции;
- лечение очагов хронической стрептококковой инфекции (хронических тонзиллитов, синуситов, отитов и др.);
- лечение нарушений лимфо- и кровообращения в коже в результате первичных и вторичных лимфостазов и слоновости;
- лечение хронических заболеваний периферических сосудов, а также ожирения, сахарного диабета (частая декомпенсация которого наблюдается при роже) [3].

ВЫВОДЫ

В лечении и профилактике рожи одну из решающих ролей играет выбор системного антибиотика. Препаратами выбора являются пенициллины. При этом для профилактики рецидивов заболевания положительно себя

зарекомендовали пролонгированные формы бензилпенициллина: бензатина бензилпенициллин и его комбинация с прокаином бензилпенициллином, представленная в препарате Бициллин-5.

Результаты клинических исследований продемонстрировали высокую эффективность бензатина бензилпенициллина и его комбинации с прокаином бензилпенициллином особенно в профилактике рецидивов рожи, что делает Бициллин-5 одним из препаратов выбора для успешного решения данной задачи.

Поступила / Received 18.09.2019
Отрецензирована / Review 03.10.2019
Принята в печать / Accepted 15.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Савельев В.С., Кириенко А.И. (ред.). *Клиническая хирургия: национальное руководство*: в 3 т. Т. 1. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2008:564-565.
2. Горюнов С.В., Ромашов Д.В., Бутивщенко И.А. *Гнойная хирургия: Атлас.* Под ред. И.С. Абрамова. М.: БИНОМ. Лаборатория знаний; 2004. 391 с.
3. Rath E., Skrede S., Mylvaganam H., Bruun T. Aetiology and clinical features of facial cellulitis: a prospective study. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(1):27-34. doi: 10.1080/23744235.2017.1354130.
4. Гельфанд Б.Р. и редакционный совет. *Хирургические инфекции кожи и мягких тканей. Российские национальные рекомендации*. М.: Издательство МАИ; 2015. 109 с. Режим доступа: http://nasci.ru/?id=3392&download=1.
5. Еровиченков А.А., Потекаева С.А., Анохина Г.И., Малолетнева Н.В., Троицкий В.И. Актуальные аспекты современной клиники, лечения и реабилитации больных рожей. *Фарматека*. 2012;20(253):62-67. Режим доступа: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8686.
6. Плавунов Н.Ф., Кадышев В.А., Чернобровкина Т.Я., Проскурина Л.Н. Особенности клиники и дифференциальной диагностики рожи. Обзор. *Архивъ внутренней медицины*. 2017;5(37):327-339. doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339.
7. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:443-444.
8. Ерюхин И.А., Гельфанд Б.Р., Шляпников С.А. (ред.). *Хирургические инфекции*. М.: Литтерра; 2006. 388 с.
9. Привольнев В., Родин А., Федоров Р., Хвостов Д. Перспективы использования местной антибиотикотерапии в лечении остеомиелита. *Врач*. 2016;(11):12-16. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=27389365.
10. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В., Митиш В.А. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Раны и раневые инфекции*. 2016;3(1):19-24. doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24.
11. Привольнев В.В., Пасхалова Ю.С., Родин А.В. Местное лечение ран и раневой инфекции по результатам анонимного анкетирования хирургов России. *Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия*. 2016;18(2):152-158. Режим доступа: https://antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2016.t18.n2.p152.pdf.
12. Страчунский Л.С., Белоусов Ю.Б., Козлов С.Н. (ред.). *Практическое руководство по антиинфекционной химиотерапии*. Смоленск: МАКМАХ; 2007. 464 с. Режим доступа: https://www.antibiotic.ru/ab.
13. Eslami S.T., Nassirian A., Nassirian H., Hatami E., Sobhani E., Najibpour R. Comparing performance of amoxicillin and intramuscular benzathine penicillin in relieving manifestations of streptococcal pharyngitis in children. *Ghana Med J*. 2014;48(4):185-188. doi: 10.4314/gmj.v48i4.3.
14. Yang C.J., Lee N.Y., Chen T.C., Lin Y.H., Liang S.H., Lu P.L., Huang W.C., Tang H.J., Lee C.H., Lin H.H., Chen Y.H., Ko W.C., Hung C.C. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109667. doi: 10.1371/journal.pone.0109667.
15. Ganesan A., Mesner O., Okulicz J.F., O'Bryan T., Deiss R.G., Lalani T., Whitman T.J., Weintrob A.C., Macalino G., Agan B.K. Infectious Disease Clinical Research Program HIV/STI Working Group. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):653-660. doi: 10.1093/cid/ciu888.
16. Janier M., Libar E., Bonnet A., Meunier P., Tabet M., Mathourais M., Paterour C., Porcher R. Treatment oflate syphilis with 2,4 million units benzathine penicillin G (BPG): tolerance of single versus divided doses. *Sex Transm Dis*. 2012;39(5):359-360. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318249968c.
17. Tsai J.C., Lin Y.H., Lu P.L., Shen N.J., Yang C.J., Lee N.Y., Tang H.J., Liu Y.M., Huang W.C., Lee C.H., Ko W.C., Chen Y.H., Lin H.H., Chen T.C., Hung C.C. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109813. doi: 10.1371/journal.pone.0109813.
18. Bowen A.C., Tong S.Y., Andrews R.M., O'Meara I.M., McDonald M.I., Chatfield M.D., Currie B.J., Carapetis J.R. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9960):2132-2140. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60841-2.
19. Torfoss D., Høiby E.A., Holte H., Kvaløy S. The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review. *Acta Oncol*. 2012;51(4):433-440. doi: 10.3109/0284186X.2011.633931.
20. Amarilyo G., Glatstein M., Alper A., Scolnik D., Lavie M., Schneebaum N., Grisaru-Soen G., Assia A., Ben-Sira L., Reif S. IV Penicillin G is as effective as IV cefuroxime in treating community-acquired pneumonia in children. *Am J Ther*. 2014;21(2):81-84. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459c28.
21. Vignes S., Dupuy A. Recurrence of lymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotherapy: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):818-822. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01648.x.
22. Rob F., Hercogová J. Benzathine penicillin G once-every-3-week prophylaxis for recurrent erysipelas a retrospective study of 132 patients. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):39-43. doi: 10.1080/09546634.2017.1329507.
23. Dalal A., Eskin-Schwartz M., Mimouni D., Ray S., Days W., Hodak E., Leibovici L., Paul M. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6):CD009758. doi: 10.1002/14651858.CD009758.pub2.

REFERENCES

1. Savel'yev V.S., Kiriyenko A.I. (ed.). *Clinical Surgery: national guidelines: in 3 vol.* V. 1. Moscow: GEOTAR-Media; 2008:564-565. (In Russ.)
2. Goryunov S.V., Romashov D.V., Butivshchenko I.A. *Purulent Surgery: Atlas.* Under the editorship of I.S. Abramov. Moscow: BINOM. Laboratory of knowledge; 2004. 391 p. (In Russ.)
3. Rath E., Skrede S., Mylvaganam H., Bruun T. Aetiology and clini-

cal features of facial cellulitis: a prospective study. *Infect Dis (Lond)*. 2018;50(1):27-34. doi: 10.1080/23744235.2017.1354130.
4. Gel'fand B.R. and the editorial board. Surgical skin infections and soft tissue infections. Russian national recommendations. Moscow: MAI Publishing House; 2015. 109 p. (In Russ.) Available at: http://nasci.ru/?id=3392&download=1.
5. Erovichenkov A.A., Potekayeva S.A., Anokhina G.I., Maloletneva N.V., Troitsky V.I. Actual Aspects Of Modern Clinical Manifestations, Treatment And Rehabilitation Of Patients With Erysipelas. *Farmateka = Pharmateca*. (In Russ.) 2012;20(253):62-67. Available at: https://pharmateca.ru/ru/archive/article/8686.
6. Plavunov N.F., Kadyshev V.A., Chernobrovkina T.Y., Proskurina L.N. Characteristic of clinic and diagnostics of erysipelas. Review. *Arhiv vnutrennej mediciny = The Russian Archives of Internal Medicine*. 2017;7(5):327-339. (In Russ.) doi: 10.20514/2226-6704-2017-7-5-327-339.
7. Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я. *Инфекционные болезни: национальное руководство*. Moscow: ГЭОТАР-Медиа; 2009:443-444. (In Russ.)
8. Eryukhin I.A., Gel'fand B.R., SHlyapnikov S.A. (ed.). *Surgical infections*. Moscow: Litterra; 2006. 388 p. (In Russ.)
9. Privolnev V., Rodin A., Fedorov R., Khvostov D. Prospects for the use oflocal antibiotic therapy in the treatment of osteomyelitis. *Vrach = The Doctor*. 2016;(11):12-16. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27389365.
10. Privol'nev V.V., Paskhalova Yu.S., Rodin A.V., Mitish V.A. Local treatment for wounds and wound infection according to the results of an anonymous survey of surgeons in Russia. *Rany i ranevye infektsii = Wounds and wound infections*. 2016;3(1):19-24. (In Russ.) doi: 10.17650/2408-9613-2016-3-1-19-24.
11. Privolnev V.V., Paskhalova Yu.S., Rodin A.V. Topical Treatment of Wounds and Wound Infection: Results of Anonymous Surgeons Questioning. *Klinicheskaya mikrobiologiya i antimikrobnaya khimioterapiya = Clinical Microbiology and Antimicrobial Chemotherapy*. 2016;18(2):152-158. (In Russ.) Available at: https://antibiotic.ru/cmac/pdf/cmac.2016.t18.n2.p152.pdf.
12. Strachunskiy L.S., Belousov YU.B., Kozlov S.N. (ed.). *Practical guide to anti-infection chemotherapy*. Smolensk: IACMAC; 2007. 464 c. (In Russ.) Available at: https://www.antibiotic.ru/ab.
13. Eslami S.T., Nassirian A., Nassirian H., Hatami E., Sobhani E., Najibpour R. Comparing performance of amoxicillin and intramuscular benzathine penicillin in relieving manifestations of streptococcal pharyngitis in children. *Ghana Med J*. 2014;48(4):185-188. doi: 10.4314/gmj.v48i4.3.
14. Yang C.J., Lee N.Y., Chen T.C., Lin Y.H., Liang S.H., Lu P.L., Huang W.C., Tang H.J., Lee C.H., Lin H.H., Chen Y.H., Ko W.C., Hung C.C. One dose versus three weekly doses of benzathine penicillin G for patients co-infected with HIV and early syphilis: a multicenter, prospective observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109667. doi: 10.1371/journal.pone.0109667.
15. Ganesan A., Mesner O., Okulicz J.F., O'Bryan T., Deiss R.G., Lalani T., Whitman T.J., Weintrob A.C., Macalino G., Agan B.K. Infectious Disease Clinical Research Program HIV/STI Working Group. A single dose of benzathine penicillin G is as effective as multiple doses of benzathine penicillin G for the treatment of HIV-infected persons with early syphilis. *Clin Infect Dis*. 2015;60(4):653-660. doi: 10.1093/cid/ciu888.
16. Janier M., Libar E., Bonnet A., Meunier P., Tabet M., Mathourais M., Paterour C., Porcher R. Treatment oflate syphilis with 2,4 million units benzathine penicillin G (BPG): tolerance of single versus divided doses. *Sex Transm Dis*. 2012;39(5):359-360. doi: 10.1097/OLQ.0b013e318249968c.
17. Tsai J.C., Lin Y.H., Lu P.L., Shen N.J., Yang C.J., Lee N.Y., Tang H.J., Liu Y.M., Huang W.C., Lee C.H., Ko W.C., Chen Y.H., Lin H.H., Chen T.C., Hung C.C. Comparison of serological response to doxycycline versus benzathine penicillin G in the treatment of early syphilis in HIV-infected patients: a multi-center observational study. *PLoS One*. 2014;9(10):e109813. doi: 10.1371/journal.pone.0109813.
18. Bowen A.C., Tong S.Y., Andrews R.M., O'Meara I.M., McDonald M.I., Chatfield M.D., Currie B.J., Carapetis J.R. Short-course oral co-trimoxazole versus intramuscular benzathine benzylpenicillin for impetigo in a highly endemic region: an open-label, randomised, controlled, non-inferiority trial. *Lancet*. 2014;384(9960):2132-2140. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60841-2.
19. Torfoss D., Høiby E.A., Holte H., Kvaløy S. The Norwegian experience with penicillin G plus an aminoglycoside as initial empiric therapy in febrile neutropenia; a review. *Acta Oncol*. 2012;51(4):433-440. doi: 10.3109/0284186X.2011.633931.
20. Amarilyo G., Glatstein M., Alper A., Scolnik D., Lavie M., Schneebaum N., Grisaru-Soen G., Assia A., Ben-Sira L., Reif S. IV Penicillin G is as effective as IV cefuroxime in treating community-acquired pneumonia in children. *Am J Ther*. 2014;21(2):81-84. doi: 10.1097/MJT.0b013e3182459c28.
21. Vignes S., Dupuy A. Recurrence oflymphoedema-associated cellulitis (erysipelas) under prophylactic antibiotherapy: a retrospective cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2006;20(7):818-822. doi: 10.1111/j.1468-3083.2006.01648.x.
22. Rob F., Hercogová J. Benzathine penicillin G once-every-3-week prophylaxis for recurrent erysipelas a retrospective study of 132 patients. *J Dermatolog Treat*. 2018;29(1):39-43. doi: 10.1080/09546634.2017.1329507.
23. Dalal A., Eskin-Schwartz M., Mimouni D., Ray S., Days W., Hodak E., Leibovici L., Paul M. Interventions for the prevention of recurrent erysipelas and cellulitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017;(6):CD009758. doi: 10.1002/14651858.CD009758.pub2.

Информация об авторах:

Родин Антон Викторович, к.м.н., доцент кафедры общей хирургии с курсом хирургии факультета дополнительного профессионального образования, заведующий Молодежным научно-исследовательским центром, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214018, Россия, Смоленск, пр-т Гагарина, д. 28; e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Шилина Анна Андреевна, клинический ординатор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Смоленский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 214018, Россия, Смоленск, пр-т Гагарина, д. 28; e-mail: a.a.shilina95@gmail.com

Information about the authors:

Anton V. Rodin, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor of General Surgery with a course of surgery at the Faculty of Additional Professional Education, Head of the Youth Research Center, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Gagarin Av., Smolensk, 214018, Russia; e-mail: rodin.anton.v@gmail.com
Anna A. Shilina, Clinical resident, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Professional Education «Smolensk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 28, Gagarin Av., Smolensk, 214018, Russia; e-mail: a.a.shilina95@gmail.com

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-74-82

CC BY 4.0

Обзорная статья/ Review

Комбинированный антибактериальный препарат в амбулаторной хирургической практике с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности

Е.Н. Деговцов, e-mail: edego2001@mail.ru
Д.И. Трухан✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
А.Ф. Сулимов, e-mail: afsulimov@yandex.ru
Омский государственный медицинский университет; 644043, Россия, г. Омск, ул. Ленина, д. 12

Резюме

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемых врачом-хирургом на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам, предполагает наличие в арсенале используемых лекарственных средств эффективных и доступных антибактериальных препаратов. В обзоре рассмотрены возможности применения комбинированного антибактериального препарата ципрофлоксацин + тинидазол в амбулаторной хирургической практике с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности.

Ключевые слова: амбулаторная хирургия, хирургическая стоматология, антибактериальная терапия, лекарственная безопасность, комбинированный препарат ципрофлоксацин + тинидазол

Для цитирования: Деговцов Е.Н., Трухан Д.И., Сулимов А.Ф. Комбинированный антибактериальный препарат в амбулаторной хирургической практике с позиций клинической эффективности и лекарственной безопасности. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия.* 2019;(3-4):74-82. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-74-82

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Combined antibacterial drug in ambulatory surgical practice with a position of clinical efficiency and drug safety

Evgeny N. Degovtsov, e-mail: edego2001@mail.ru
Dmitriy I. Trukhan✉, ORCID: 0000-0002-1597-1876, e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru
Anatoly F. Sulimov, e-mail: afsulimov@yandex.ru
Omsk State Medical University; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia

Abstract

The diverse amount of therapeutic and diagnostic manipulations and the expansion of the volume of medical care provided by the surgeon at the stage of providing primary health care to patients suggests the availability of effective, safe and affordable antibacterial drugs in the arsenal of drugs used. The review considers the possibility of using the combined antibacterial drug ciprofloxacin + tinidazole in outpatient surgical practice from the standpoint of clinical efficacy and drug safety.

Key words: *outpatient surgery, surgical dentistry, antibacterial therapy, drug safety, ciprofloxacin + tinidazole combination drug*

For citation: Degovtsov E.N., Trukhan D.I., Sulimov A.F. Combined antibacterial drug cyprfloxacins + tinidazol in ambulatory surgical practice with a position of clinical efficiency and drug safety. *Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):74-82. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-74-82

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

ВВЕДЕНИЕ

Одним из приоритетных направлений деятельности Российского общества хирургов является оптимизация оказания хирургической помощи населению в различных регионах страны, улучшение ее доступности, качества и безопасности. Сегодня на территории Российской Федерации (РФ) на основании приказа Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. №922н[1] медицинская помощь по профилю «хирургия» оказывается в виде: 1) первичной медико-санитарной помощи; 2) скорой, в том числе скорой специализированной,

[1] *Приказ Министерства здравоохранения РФ от 15 ноября 2012 г. № 922н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи взрослому населению по профилю «хирургия».*

медицинской помощи; 3) специализированной, в том числе высокотехнологичной, медицинской помощи. Первичная специализированная медико-санитарная помощь может оказываться как врачом-хирургом, а при его отсутствии – врачом общей практики, согласно имеющимся профессиональным стандартам [1, 2].

Хирургическая помощь населению может оказываться в следующих условиях: амбулаторно (в условиях, не предусматривающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение); в дневном стационаре (в условиях, предусматривающих медицинское наблюдение и лечение в дневное время, не требующих круглосуточного медицинского наблюдения и лечения); стационарно (в условиях, обеспечивающих круглосуточное медицинское наблюдение и лечение).

Перспективным направлением является развитие стационарзамещающих хирургических технологий (амбулаторная хирургическая помощь, центры амбулаторной хирургии, стационары одного дня и т.п.) [3, 4].

Работа врача на хирургическом приеме больных в поликлинике характеризуется некоторыми особенностями, в значительной степени определяющими не только качество лечебно-диагностической помощи амбулаторным больным, но и многие стороны деятельности хирургического стационара. Большое место в деятельности амбулаторного хирурга занимают оперативные методы лечения. Объем и характер их зависит от категории поликлиники, опыта хирурга и условий, в которых он работает. В практической деятельности хирурга поликлиники весьма часты также операции по поводу гнойных заболеваний мягких тканей, различного рода блокады, пункции суставов конечностей [5, 6].

Разнообразный объем лечебно-диагностических манипуляций и расширение объемов медицинской помощи, оказываемых врачом-хирургом на этапе оказания первичной медико-санитарной помощи пациентам, предполагает наличие в арсенале используемых лекарственных средств эффективных и доступных антибактериальных препаратов [7–9].

В данном обзоре рассмотрим возможности применения комбинированного антибактериального препарата, представляющего собой фиксированную комбинацию ципрофлоксацина (500 мг) и тинидазола (600 мг) в виде таблеток.

Ципрофлоксацин – антибиотик широкого спектра действия, активный в отношении большинства аэробных грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов, таких как Escherichia coli, Klebsiella spp., Salmonella typhi и других штаммов Salmonella, Proteus mirabilis, Proteus vulgaris, Yersinia enterocolitica, Pseudomonas aeruginosa, Shigella flexneri, Shigella sonnei, Haemophilus ducreyi, Haemophilus influenzae, Neisseria gonorrhoeae, Moraxella catarrhalis, Vibrio cholerae, Bacteroides fragilis, Staphylococcus aureus (включая метициллин-устойчивые штаммы), Staphylococcus epidermidis, Streptococcus pyogenes, Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma, Legionella и Mycobacterium tuberculosis.

Ципрофлоксацин является «золотым стандартом» среди фторхинолонов. Наиболее активный фторхинолон в отношении большинства грамотрицательных бактерий. Превосходит другие фторхинолоны по активности в отношении P. aeruginosa. Хорошо всасывается в ЖКТ, биодоступность 80%, $T_{1/2}$ – 4–6 ч [10].

Ципрофлоксацин широко применяется при лечении больных с хирургической инфекцией, в том числе с инфекцией кожи и мягких тканей [11, 12].

Вместе с тем необходимо отметить, что ципрофлоксацин обладает довольно низкой активностью в отношении анаэробных микроорганизмов, тогда как при некоторых осложненных инфекциях мягких тканей и кожи развитие патологического процесса связано не только с традиционными аэробными возбудителями, но и с анаэробными микроорганизмами, которые наиболее клинически значимы при таких состояниях и заболеваниях, как диабетическая стопа у больных сахарным диабетом или атеросклеротическое поражение магистральных сосудов, пролежни, остеомиелит с вовлечением мягких тканей, окружающих кость. При лечении такой патологии необходимо применять препараты, проявляющие активность как в отношении аэробных, так и анаэробных микроорганизмов. При отсутствии таких лекарственных средств применяют комбинированную терапию, включающую препараты, действующие на аэробную микрофлору, и препараты с антианаэробной активностью [11, 12].

Добавление к ципрофлоксацину тинидазола – противомикробного и противопротозойного средства, производного имидазола, эффективного в отношении анаэробных микроорганизмов, таких как Clostridium difficile, Clostridium perfringens, Bacteroides fragilis, Peptococcus и Peptostreptococcus anaerobius, расширяет антимикробный спектр комбинированного препарата.

Фиксированная комбинация *ципрофлоксацин (500 мг) и тинидазол (600 мг)* используется для лечения и профилактики различных заболеваний, вызванных чувствительной к препарату микрофлорой.

В гинекологической практике продемонстрирована клиническая и микробиологическая эффективность комбинированного препарата в лечении пациенток с неосложненным сальпингоофоритом [13], латентными формами воспаления придатков матки [14, 15], бактериальным вагинозом [16, 17]. В сравнительном исследовании эффективность терапии воспалительных

заболеваний малого таза комбинацией *ципрофлоксацин + тинидазол* в течение 7 дней составила 96%, что превосходило другие комбинации антибактериальных препаратов *флуконазол + азитромицин + секнидазол* и *доксициклин + метронидазол* [18]. Отмечена эффективность применения комбинации *ципрофлоксацин + тинидазол* и в профилактике инфекционно-воспалительных осложнений внутриматочной хирургии, и в послеабортной реабилитации пациенток [19, 20].

В урологической практике отмечена клиническая эффективность комбинации *ципрофлоксацин + тинидазол* в лечении микст-инфекций урогенитальной сферы [21–23]. Однократный прием комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* рассматривается в качестве препарата выбора для профилактики инфекционных осложнений после трансректальной биопсии простаты [24, 25].

В настоящее время комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* применяется и в клинике хирургической стоматологии [26–28]. Использование комбинированного антимикробного средства в комплексной профилактике и лечении гнойных воспалительных осложнений у больных с переломами нижней челюсти обеспечивает выраженный антимикробный эффект и улучшает состояние местного и гуморального иммунитета, тем самым влияя на пусковые звенья патогенеза гнойно-воспалительного процесса в костной ткани, и обеспечивает выраженную противовоспалительную активность [29].

Одной из актуальных проблем в стоматологии является патология пародонта у пациентов с сахарным диабетом [30, 31]. При обострении воспалительного процесса в пародонте отмечена клиническая и микробиологическая эффективность комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* [32]. У пациентов с генерализованным пародонтитом и сахарным диабетом 1-го типа комбинация *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* оказывает выраженное антибактериальное действие: на 49% снижается общая микробная обсемененность полости рта, исчезают патогенные формы микроорганизмов (трихомонада, дрожжеподобные грибы и др.), восстанавливается нормальный микробиоценоз полости рта. [33]. Эффективность комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* была показана и у больных сахарным диабетом 2-го типа в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита: отмечалось значительное улучшение уровня гигиены полости рта, снижение воспаления в тканях пародонта, позитивное изменение микрофлоры пародонтального кармана [34].

Использование комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* в течение трех дней до операции обеспечивает более выраженный антимикробный эффект по сравнению с другими антибактериальными препаратами у больных со всеми формами перикоронарита, что позволяет сократить медикаментозную нагрузку на организм пациента, сроки амбулаторного лечения пациента и его стоимость [36]. В ряде исследований продемонстрирована эффективность применения комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* в комплексном лечении одонтогенных абсцессов и синуситов [36, 37].

Применение комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* используется при профилактики послеоперационных осложнений при хирургическом лечении хронических периодонтитов и пародонтитов [28, 38].

Разработаны и сформулированы показания по применению комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* в клинике хирургической стоматологии [28]. К основным показаниям для проведения антибактериальной терапии с применением комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* (по 1 таблетке 2 раза в день после еды в течение 4–7 дней) относятся: 1) наличие риска распространения локальной формы инфекции на окружающие ткани (острый гнойный периодонтит, перикоронит, периостит и др.); 2) возможный риск развития серозного воспалительного процесса, который трансформируется в гнойный (лимфаденит); 3) обострение хронического генерализованного пародонтита и других хронических заболеваний челюстно-лицевой области; 4) гнойно-воспалительные заболевания мягких тканей челюстно-лицевой области (лимфаденит, абсцесс, флегмона и др.); 5) воспалительный процесс в костной ткани (остит, остеомиелит); 6) для профилактики гнойно-воспалительных осложнений при удалении пломбировочного материала из нижнечелюстного канала и верхнечелюстного синуса [27].

Показания для проведения антибиотикопрофилактики с использованием в стоматологической практике комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* (1 таблетку за 3 ч до манипуляции и 1 таблетку через 12 ч): 1) сложное удаление зубов; 2) дентальная имплантация; 3) эндодонтические инструментальные манипуляции за пределами верхушки корня зуба; 4) первичная установка ортодонтических аппаратов, кроме использования брекетов; 5) манипуляции на пародонте, включая хирургические вмешательства, удаление назубных отложений ультразвуковым скейлером, кюретаж; 6) при профилактической чистке зубов или имплантата в случае развития кровотечения [27].

В хирургической практике эффективность применения комбинации ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг отмечена у пациентов после выполнения восстановительных операций при хирургических заболеваниях органов

брюшной полости и у пациентов с деструктивными формами острого холецистита [39]. Эффективность комбинированной терапии была показана в ряде исследований в послеоперационном периоде у пациентов с язвенным колитом после хирургического лечения, при этом клиническая и микробиологическая эффективность была выше, чем у месалазина [40, 41].

В РФ количество пациентов с сахарным диабетом, по мнению Международной диабетической федерации, составляет на начало текущего десятилетия 11,5% взрослого населения, что соответствует приблизительно 12,6 млн человек [42]. Среди больных сахарным диабетом наблюдается рост численности пациентов пожилого и старческого возраста, что приводит к ежегодному увеличению числа больных с так называемыми поздними осложнениями диабета, к которым относятся ретинопатия, нефропатия и синдром диабетической стопы [43]. Главными патогенетическими факторами, приводящими к поражению стоп при сахарном диабете, являются периферическая нейропатия и поражение магистральных артерий нижних конечностей, на фоне которых развивается инфекция [44, 45].

Самым частым проявлением синдрома диабетической стопы являются язвенные дефекты, представляющие собой хронические раны, наличие которых определяет течение сахарного диабета, качество жизни и ее продолжительность. Частота их возникновения у пациентов с сахарным диабетом достигает 25%, предполагает возможную ампутацию нижней конечности, которая существенно изменяет и сокращает жизнь больного. В настоящее время доказано, что своевременная и адекватная консервативная терапия синдрома диабетической стопы в большинстве случаев позволяет предотвратить обширное повреждение тканей, заживить рану, снизить риск ампутации нижней конечности и развитие рецидива после заживления [46, 47].

Микробиологические исследования раневого отделяемого у пациентов с синдромом диабетической стопы [48–51] позволяют рассматривать комбинацию *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг,* благодаря ее широкому антибактериальному спектру, в качестве препарата для эффективной борьбы с инфекционными осложнениями при синдроме диабетической стопы.

Клинико-лабораторное изучение эффективности препарата комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг,* проведенное в институте хирургии им. А.В. Вишневского РАМН, продемонстрировало эффективность комбинированного препарата при лечении гнойных ран кожи и мягких тканей различного происхождения и локализаций, осложненных аэробной или анаэробной (неклостридиальной) инфекцией.

Распространение гнойного процесса и наличие интоксикации являлись основанием выполнения у всех больных экстренного оперативного вмешательства. После удаления всех девитализированных тканей, промывания послеоперационной раны раствором антисептиков и ее дренирования больным назначали дезинтоксикационную терапию и комбинацию *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* в суточной дозе 2 таблетки, назначаемых с интервалом 12 ч.

Эффективность препарата комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* была отмечена во всех выделенных клинических группах: 1) при острых гнойных заболеваниях мягких тканей (фурункулы, карбункулы, флегмоны); 2) послеоперационных гнойных ранах мягких тканей; 3) посттравматических гнойных ранах с повреждением и без повреждения костей; 4) хронических гнойных процессах мягких тканей (трофические язвы, пролежни); 5) синдроме «диабетической стопы».

Проведенные авторами клинико-лабораторные исследования показали, что комбинированный препарат, состоящий из *ципрофлоксацина 500 мг и тинидазола 600 мг,* проявляет высокую клиническую и бактериологическую эффективность при лечении больных гнойными ранами кожи и мягких тканей аэробной и анаэробной этиологии. При применении комбинированного препарата в комплексном лечении клинический эффект наблюдался в 97,5% случаев, а бактериологическая эффективность – в 75% случаев. Благоприятное клиническое течение раневого процесса позволило у большинства больных успешно выполнить основные этапы хирургического лечения: первичную хирургическую обработку гнойного очага с наложением швов на раны, закрытие раны свободными перфорированными кожными лоскутами.

КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР

Приведем клинический пример из нашей практики. Пациентка Т., бухгалтер 52 лет, перед корпоративным мероприятием выдавила фурункул в подбородочной области. Через 3 дня отметила появление болезненности в этой области, появилась гиперемия, напряженный отек, местная гипертермия. Лечилась самостоятельно, применяла повязки с мазью Вишневского. Через 3 дня повысилась температура до 38,2 °С, увеличилась гиперемия, боли, отек в подбородочной области. К хирургу поликлиники обратилась через 6 дней. При осмотре в центре на месте бывшего фурункула, участок грязно-серого цвета 2 х 2 см. Отмечается флуктуация. Пальпируются подчелюстные лимфоузлы до 1,0 $см^2$, чувствительные при пальпации и не спаянные с окружающей тканью. Общий анализ крови по cito: Нв-128 г/л, лейкоциты – 11,2 х 10^9, СОЭ – 31 мм/ч, в лейкоцитарной формуле: нейтрофилы 45%,

палочкоядерные 10%, лимфоциты – 35%, моноциты – 9%, эозинофилы – 1%.

Пациентке поставлен диагноз: ф*легмона подбородочной области*. Под внутривенным наркозом проведено вскрытие флегмоны широким разрезом с иссечением некротических тканей, дренирование раны. Назначены комбинация *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* 2 раза в день, санация раны перекисью водорода, ежедневные перевязки с антисептиками и мазями на гидрофильной основе, применение протеолитических ферментов, физиотерапия местно. От госпитализации отказалась по семейным обстоятельствам, одна ухаживает за парализованным отцом. Температура вечером 37,2 °С после вскрытия флегмоны.

В послеоперационном периоде наблюдалась хирургом поликлиники, отмечена положительная динамика состояния пациентки: на 3-и сутки болезненность, гиперемия и инфильтрация окружающих рану тканей уменьшились, отделяемое из раны заметно стало меньше, нормализовалась температура; на 7-е сутки инфильтрация тканей незначительная, гиперемии и болезненности практически нет, отделяемое из раны скудное. Назначено дополнительно физиолечение. Рекомендовано продолжить прием комбинации *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* по 1 таблетке 2 раза в день до 10 дней. Через 10 дней контроль общего анализа крови: Нв – 126 г/л, лейкоциты – 8,2 х 10^9, СОЭ – 13 мм/ч, в лейкоцитарной формуле: нейтрофилы 48%, палочкоядерные 2%, лимфоциты – 38%, моноциты- 10%, базофилы – 1%, эозинофилы – 1%. Трудоспособность восстановлена на 13-е сутки.

Результаты клинических исследований свидетельствуют, что наличие в арсенале хирурга поликлиники комбинированного антибактериального препарата *ципрофлоксацин 500 мг + тинидазол 600 мг* позволяет оптимизировать лекарственную терапию у пациентов с хирургической инфекцией и повысить ее клиническую и микробиологическую эффективность.

Вместе с тем при выборе лекарственного препарата, наряду с его клинической эффективностью [52], надо учитывать и его безопасность [53, 54].

Одним из компонентов комбинации *ципрофлоксацин + тинидазол* является ципрофлоксацин, относящийся к группе фторхинолонов.

В клинических исследованиях ципрофлоксацина отмечены его основные побочные эффекты и их частота. Так, наиболее часто (≥1%, <10%) у пациентов отмечались тошнота, диарея, кожная сыпь. Реже (≥ 0,1%,< 1%) встречались: астения, боли в области живота; рвота; анорексия; изменение показателей печеночных тестов – АЛАТ и АСАТ, ЩФ; гипербилирубинемия; эозинофилия, лейкопения; повышение уровня креатинина и азота мочевины; артралгии; головная боль, головокружение, расстройства сна, ажитация, беспокойство, спутанность сознания. Другие побочные эффекты встречались еще реже (< 0,1%)[2, 3].

Изучение побочных эффектов ципрофлоксацина и других фторхинолонов постоянно продолжается [55–59]. В частности, обращается внимание на необходимость их осторожного применения у пожилых пациентов, ввиду наличия неблагоприятных реакций со стороны ЦНС и удлинения интервала QT на ЭКГ [55].

В марте 2018 г. были опубликованы результаты исследования шведских ученых, которые изучили истории болезни более 360 тыс. пациентов, принимавших фторхинолоны (в 78% случаев это был ципрофлоксацин), и пришли к выводу, что фторхинолоны на 66% увеличивают риск аневризмы и расслоения аорты. Частота таких случаев составила 1,2 на 1000 человек против 0,7 на 1000 больных, принимавших другие антибиотики [60].

В октябре 2018 г. Комитет по оценке рисков в сфере фармаконадзора (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC), входящий в состав Европейского агентства лекарственных средств (European Medicines Agency, EMA), рекомендовал ограничить применение фторхинолонов. В соответствии с его рекомендациями европейским врачам не следует назначать препараты для лечения нетяжелых инфекций, а также использовать фторхинолоны для профилактики диареи и рецидива инфекций нижних мочевых путей[4].

Министерство здравоохранения Российской Федерации в ноябре 2018 г. опубликовало информационное письмо[5] с требованием для производителей внести изменения в инструкции по применению антимикробных препаратов, относящихся к фторхинолонам системного действия. Это же относится и к препаратам, в составе которых фторхинолоны идут в комбинации с другими действующими веществами.

В соответствии с этим письмом[6] в разделе инструкции «Показания к применению» производителям необходимо указать, что фторхинолоны могут применяться только в качестве альтернативы другим противомикробным препаратам, если речь идет о лечении инфекционно-воспалительных заболеваний, таких как острый синусит; обострение хронического бронхита; неосложненные инфекции мочевыводящих путей.

---

[2] *Ciprofloxacin (Ципрофлоксацин) инструкция по применению. https://www.vidal.ru/drugs/molecule/236.*
[3] *Ципробай® (Ciprobay®) инструкция по применению. https://www.vidal.ru/drugs/ciprobay__39852.*
[4] *Fluoroquinolone and quinolone antibiotics: PRAC recommends new restrictions on use following review of disabling and potentially long-lasting side effects.*
[5] *Министерство здравоохранения Российской Федерации. Информационное письмо №20-3/2114 от 12.11.2018.*
[6] *Министерство здравоохранения Российской Федерации. Информационное письмо №20-3/2114 от 12.11.2018.*

В раздел «Побочные действия» необходимо добавить следующую информацию: в подраздел «Нарушения со стороны обмена веществ и питания»: «тяжелая гипогликемия, вплоть до развития гипогликемической комы, особенно у пожилых пациентов, пациентов с сахарным диабетом, принимающих пероральные гипогликемические препараты или инсулин»; в подраздел «Нарушения психики»: «нарушения внимания, дезориентация, ажитация, нервозность, нарушения памяти, делирий». Кроме этого, предостережения о потенциальных рисках гипогликемии и психических побочных реакций необходимо добавить в раздел «Особые указания». Также этот раздел инструкции должен быть дополнен информацией о немедленном прекращении лечения фторхинолонами, если пациент сообщает о любых побочных эффектах со стороны центральной нервной системы.

Эти рекомендации[7], относящиеся к антибактериальным препаратам группы фторхинолонов, в том числе и их комбинаций, таких как *ципрофлоксацин + тинидазол,* необходимо учитывать при выборе антибактериальной терапии у пациентов с хирургической инфекцией в амбулаторно-поликлинической практике для обеспечения не только клинической эффективности терапии, но и лекарственной безопасности.

Поступила/Received 14.10.2019
Отрецензирована/Review 28.10.2019
Принята в печать/Accepted 04.11.2019

[7] *Министерство здравоохранения Российской Федерации. Информационное письмо №20-3/2114 от 12.11.2018.*

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Калининская А.А., Сон И.М., Обухова О.В., Бальзамова Л.А., Терентьева Д.С. Совершенствование организационных форм работы городской медицинской организации, оказывающей медицинскую помощь в амбулаторных условиях. *Вестник Авиценны*. 2017;(2):209-13. doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-2-209-213.
2. Совцов С.А., Федоров А.В., Таривердиев М.Л. Пути оптимизации организации хирургической помощи населению Российской Федерации. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2018;(1):93-4. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=32698215.
3. Кулинский А.Н., Осинцев Е.Ю., Андриянова Е.А., Мельситов В.А. Амбулаторная хирургия - вчера, сегодня, завтра. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2011;(5):24-8. Режим доступа: http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2011-05.pdf.
4. Ревишвили А.Ш. Амбулаторная хирургия учит самостоятельности. *Журнал им. Н.В. Склифосовского Неотложная медицинская помощь*. 2018;7(1):9-12. Режим доступа: https://www.jnmp.ru/jour/article/view/431.
5. Белевитин А.Б., Воробьев В.В., Безуглый А.В., Давыдов Д.В., Овчинников Д.В. Возможности амбулаторной хирургии. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2010;(3):49-53. Режим доступа: https://mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/3/030023-12072010310/annotation.
6. Азизов Г.А., Муха А.В., Трухманов С.Б. Зарубежный опыт амбулаторной хирургии - достижения и перспективы. *Хирургическая практика*. 2012;(2):34-8. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=20332665.
7. Шаталова О.В. Основные принципы антибактериальной терапии в хирургической практике. *Лекарственный вестник*. 2011;(1):3-9. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=22505798.
8. Тараско А.Д., Мальцева Н.В., Воробьева О.Н. Раны в амбулаторной практике хирурга. Руководство для врачей. Кемерово, 2016.305с. https://elibrary.ru/item.asp?id=30061805.
9. Пасечник И.Н., Рыбинцев В.Ю. Хирургические инфекции кожи и мягких тканей: каковы возможности фармакотерапии? *Гастроэнтерология. Хирургия. Интенсивная терапия. Consilium Medicum*. 2019;(2):48–52. doi: 10.26442/26583739.2019.2.190421.
10. Козлов С.Н., Козлов Р.С. Современная антимикробная химиотерапия: Руководство для врачей. Москва, ООО «Медицинское информационное агентство», 2017. 400 с. Режим доступа: https://search.rsl.ru/ru/record/01008929859.
11. Яковлев В.П., Блатун Л.А., Терехова Р.П. Клиническая эффективность нового комбинированного антимикробного препарата (ципрофлоксацин + тинидазол) при лечении больных с инфекциями кожи и мягких тканей. *Антибиотики и химиотерапия*. 2005;50(2-3):48-51. Режим доступа: https://medi.ru/info/12421/.
12. Яковлев В.П., Падейская Е.Н., Яковлев С.В. Ципрофлоксацин в клинической практике. Москва, Вузовская книга, 2015. 320 с. Режим доступа: http://shkola2018.download/tsiprofloksatsin_v_klinicheskoy_praktike_vp_yakovlev_en_padeyskaya_sv_yakovlev_3_e_izd/.
13. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И. Современные подходы к лечению больных острым сальпингоофоритом с неосложненным течением. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2005;(2):30-3. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9571627.
14. Герасимова Т.В., Суханова А.А., Гончук Е.Н. Эффективность комбинированных антибактериальных средств фторхинолонового ряда в практике гинеколога. *Здоровье женщины*. 2012;(8):81-4. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%968_2012/.
15. Гончук Е.Н. Воспалительные заболевания органов малого таза. *Здоровье женщины*. 2015;(8):159-61. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%968_2015/.
16. Вдовиченко Ю.П., Гончук Е.Н. Бактериальный вагиноз – монотерапия комбинированными препаратами. *Здоровье женщины*. 2016;(1):132-6. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_№01_2016/.
17. Прилуцкая А.Б., Кущ В.Н., Ляненко Л.А., Алексеенко Н.В. Современные тенденции в лечении бактериального вагиноза. *Здоровье женщины*. 2016;(5):65-6. https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%9605_2016/.
18. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Arora R, Sharma S. Ciprofloxacin-tinidazole combination, fluconazole-azithromicin-secnidazole-kit and doxycycline- metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: a prospective randomized controlled trial. *Indian J Med Sci*. 2003;57(12):549-55. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701947.
19. Стрижаков А.Н., Давыдов А.И., Буданов П.В. Профилактика и превентивная терапия инфекционно-воспалительных осложнений внутриматочной хирургии. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2003;(4):5-7. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9550986.
20. Гончук Е.Н., Герасимова Т.В. Профилактика осложнений и постабортная реабилитация женщин репродуктивного возраста. *Здоровье женщины*. 2014;(10):164-8. Режим доступа: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%9610_2014/.
21. Горпинченко И.И., Гурженко Ю.Н. Исследование клинической эффективности комплексного препарата ципролет а в лечении микст-инфекции урогенитальной сферы у мужчин. *Здоровье мужчины*. 2012;(3):99-104. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2012_3_23.
22. Корниенко А.М., Романюк М.Г., Гурженко Ю.Н., Мельников С.Н., Щербак М.А. Эффективность препарата ципролет а при лечении неспецифических воспалительных заболеваний урогенитальной сферы у супружеских пар. *Здоровье мужчины*. 2014;3(50):94-8. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2014_3_23.
23. Корниенко А.М., Романюк М.Г., Гурженко Ю.Н., Аксенов П.В. Эффективность препарата ципролет а у мужчин со смешанной инфекцией мочеполового тракта. *Здоровье мужчины*. 2014;(2):72-4. Режим доступа: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2014_2_18.
24. Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000;85(6):682-5. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00576.x.
25. Singh P., Kumar A., Yadav S. Prakash L., Nayak B., Kumar R., Kapil A., Dogra P.N. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Investig Clin Urol*. 2017;58(5):365-370. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.365.

26. Безрукова И.В., Дмитриева Н.А., Герчиков А.Н. Клинико-лабораторная оценка эффективности применения в комплексной терапии воспалительных заболеваний пародонта комбинированного препарата Цифран СТ. *Стоматология*. 2005;84(1):13-5. Режим доступа: https://medi.ru/info/4061.
27. Григорьянц Л.А., Герчиков Л.Н., Бадалян В.А., Сирак С.В., Григорьянц А.Г. Использование препарата Цифран СТ в хирургической стоматологии для лечения и профилактики послеоперационных воспалительных осложнений. *Стоматология для всех*. 2006;(2):14-6. Режим доступа: https://medi.ru/info/1135/.
28. Михальченко В.Ф., Антипова О.А. *Эффективность применения антибиотика «Цифран-СТ» при лечении заболеваний пародонта. Инструктивно-методическое письмо для врачей*. Волгоград; 2007. 13 с. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21985031.
29. Идашкина Н.Г., Гударьян А.А., Юнкин Я.О. Эффективность использования комбинированного антибиотика «цифран-СТ®» у больных с осложненным течением переломов нижней челюсти. *Современная стоматология*. 2016;(4):40-4. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=27335580.
30. Трухан Д.И., Голошубина В.В., Трухан Л.Ю. Изменения верхних отделов желудочно-кишечного тракта у пациентов с сахарным диабетом: актуальные вопросы диагностики, лечения и контроля. *Справочник поликлинического врача*. 2014;(11):40-3. Режим доступа: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-ingibitora-protonnoy-pompy-s-uchetom-multimorbidnosti-fokus-na-rabeprazol.
31. Гришечкина И.А., Трухан Л.Ю., Трухан Д.И., Коншу Н.В. Оценка состояния гигиены полости рта и тканей пародонта у больных сахарным диабетом II типа. *Dental Forum*. 2014;(3):45-50. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957.
32. Орехова Л.Ю., Прохорова О.В., Осипова М.В., Мошкевич И.Р. Комплексная оценка эффективности применения препарата «Цифран СТ» при обострении воспаления в пародонте. *Пародонтология*. 2006;(2):61-3. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=9305336.
33. Сидельникова Л.Ф., Дикова И.Г., Захарова С.М. Обоснование выбора антибактериальной терапии на этапах лечения генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом. *Современная стоматология*. 2016;(1):24-7. Режим доступа: http://www.dentalexpert.com.ua/journal/modern_stomatology/2016/SS_01_2016/SS_01_2016/assets/basic-html/index.html#I.
34. Мороз Б.Т., Жаворонкова Н.В., Хромова Е.А. Эффективность применения антибактериальной терапии в комплексном лечении хронического генерализованного пародонтита у пациентов с сахарным диабетом 2 типа. *Институт стоматологии*. 2015;(1):72-3. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=23236739.
35. Идашкина Н.Г., Гударьян А.А., Неханевич Ж..М. Эффективное лечение больных перикоронаритом в условиях амбулаторной практики. *Современная стоматология*. 2017;(2):52-7. Режим доступа: http://www.dentalexpert.com.ua/journal/modern_stomatology/2017/SS_02_2017/SS_02_2017/assets/basic-html/index.html#I.
36. Тимофеев А.А., Витковская С.В. Особенности комплексного лечения больных с одонтогенными абсцессами. *Современная стоматология*. 2008;(3):106-17. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=25815543.
37. Александров А.Н., Шахназаров А.Э. Сравнительная оценка эффективности применения фторхинолонов в лечении одонтогенных синуситов. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2012;(3):58-64. Режим доступа: http://foliaopr.spb.ru/archive/.
38. Максимова Н. Антибактериальная профилактика послеоперационных осложнений при хирургическом лечении хронических периодонтитов с применением препарата «Цифран СТ». *Кафедра: стоматологическое образование*. 2008;(3):42-3. Режим доступа: http://www.e-stomatology.ru/pressa/periodika/cathedra/2008-3/.
39. Nichitaβo M.E., Bulik L.M. Application of combined antibacterial preparations in the treatment of surgical intra-abdominal infections. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2013;(1):37-9. (In Russ.) Available at: https://www.researchgate.net/publication/282015189_Application_of_combined_antibacterial_preparations_in_the_treatment_of_surgical_intra-abdominal_infections.
40. Shen B., Goldblum J.R., Hull T.L., Remzi F.H., Bennett A.E., Fazio V.W. Clostridium difficile-associated pouchitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2361-4. doi:10.1007/s10620-006-9172-7.
41. Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H., Bennett A.E., Lopez R., Brzezinski A., Oikonomou I., Sherman K.K., Lashner B.A. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):498-508. doi: 10.1007/s10350-006-0828-3.
42. Шестакова М.В., Викулова О.К., Железнякова А.В., Исаков М.А., Дедов И.И. Эпидемиология сахарного диабета в Российской Федерации: что изменилось за последнее десятилетие? *Терапевтический архив*. 2019;91(10):4–13. doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
43. Шестакова М.В. Интервью. Обновленные клинические рекомендации «Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом», 9-й выпуск. На что обратить внимание. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):9–13. doi: 10.26442/20751753.2019.4.190378.
44. Трухан Д.И., Викторова И.А. *Нефрология. Эндокринология. Гематология*. СПб.: СпецЛит; 2017. 253 с. Режим доступа: https://craterbook.xyz/books/nefrologiya-endokrinologiya-ge.
45. Бельская Г.Н., Сергиенко Д.А., Павлов Ю.И., Крочек И.В. Мультидисциплинарное ведение пациентов с синдромом диабетической стопы. *Медицинский совет*. 2018;(1):70-6. doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-70-76.
46. Рябов А.Л., Пасечник И.Н. Антибактериальная терапия инфекций области хирургического вмешательства у больных сахарным диабетом. *Доктор.Ру*. 2016;12-1:49-52. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=26192124.
47. Максимова Н. Синдром диабетической стопы: проблемы лечения и возможные пути решения. *Актуальная эндокринология*. 2016;(3):53-70. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=35280604.
48. Батурин В.А., Болатчиев А.Д., Зинченко О.В., Батурина М.В., Куницина Е.А. Изменение чувствительности микроорганизмов к антибактериальным средствам у больных с синдромом диабетической стопы за последние 10 лет. *Вестник современной клинической медицины*. 2017;5:12-5. doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).12-15.
49. Есергенева Р.Т., Акышбаева К.С., Ахмеджанова Г.А., Гайсин Р.Р., Махмудов Р.М., Семенов А.С. Микробный пейзаж при синдроме диабетической стопы. *Вестник Казахского Национального медицинского университета*. 2017;3-2:156-8. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=32360742.
50. Авдеева Е.Ю., Довнар И.С. Микрофлора гнойных очагов и применение антибактериальных препаратов при гнойно-некротических осложнениях диабетической стопы. *Молодежный инновационный вестник*. 2018;S1;4. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=32870432.
51. Соколова В.И., Сычев Д.А., Бабарина М.Б., Васильева Е.И. Диабетическая стопа: возможности антибактериальной и антиоксидантной терапии. *Антибиотики и химиотерапия*. 2018;5-6:10-5 Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=35405369.
52. Трухан Д.И., Тарасова Л.В. К вопросу выбора антибиотика для госпитального формуляра. *Consilium Medicum*. 2013;(12):18-23. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2013/k_voprosu_vybora_antibiotika_dlya_gospitalnogo_formulyara/.
53. Трухан Д.И, Тарасова Л.В. Лекарственная безопасность и рациональная фармакотерапия в гастроэнтерологической практике. *Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии*. 2013;(5):9-16. Режим доступа: http://www.m-vesti.ru/kpg/kp5-13.html.
54. Трухан Д.И., Коншу Н.В. Рациональная фармакотерапия в клинике внутренних болезней сквозь призму мультиморбидности и лекарственной безопасности. *Справочник поликлинического врача*. 2019;02:10-8. Режим доступа: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/
55. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010;27(3):193-209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000.
56. Gutiérrez-Castrellón P., Díaz-García L., de Colsa-Ranero A., Cuevas-Alpuche J., Jiménez-Escobar I. Efficacy and safety of ciprofloxacin treatment in urinary tract infections (UTIs) in adults: a systematic review with meta-analysis. *Gac Med Mex*. 2015;151(2):225-44. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946534.
57. Bourgeois T., Delezoide A.L., Zhao W., Guimiot F., Adle-Biassette H., Durand E., Ringot M., Gallego J., Storme T., Le Guellec C., Kassaï B., Turner M.A., Jacqz-Aigrain E., Matrot B. Safety study of Ciprofloxacin in newborn mice. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;74:161-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.11.002.
58. Jackson M.A., Schutze G.E.; Committee on infectious diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):pii:e20162706. doi:10.1542/peds.2016-2706.
59. Spektor Z., Pumarola F., Ismail K., Lanier B., Hussain I., Ansley J., Butehorn H..F 3rd, Esterhuizen K., Byers J., Douglis F., Lansford B., Hernández F.J. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluocinolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(4):341-349. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3537.
60. Pasternak B., Inghammar M., Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678. doi: 10.1136/bmj.k678.

REFERENCES

1. Kalininskaya A.A., Son I.M., Obukhova O.V., Bal'zamova L.A., Terent'eva D.S. Improvement of organizational forms of work of the local medical organization providing outpatient medical care. *Vestnik Avitsenny = Avicenna Bulletin*. 2017;(2):209-13. (In Russ). doi: 10.25005/2074-0581-2017-19-2-209-213.
2. Sovtsov S.A., Fedorov A.V., Tariverdiev M.L. Ways to optimize the organization of surgical care for the population of the Russian Federation. *Tikhookeanskiy meditsinskiy zhurnal = Pacific Medical Journal*. 2018;(1):93-4. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=32698215.
3. Kulinskiy A.N., Osintsev E.YU., Andriyanova E.A., Mel'sitov V.A. Outpatient surgery - yesterday, today, tomorrow. *Byulleten' meditsinskikh internet-konferentsiy = Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2011;(5):24-8. (In Russ). Available at: http://medconfer.com/files/archive/Bulletin-of-MIC-2011-05.pdf.
4. Revishvili A.SH. Outpatient surgery teaches to be self-reliant. *Zhurnal im. N.V. Sklifosovskogo Neotlozhnaya meditsinskaya pomoshch' = Russian Sklifosovsky Journal "Emergency Medical Care"*. 2018;7(1):9-12. (in Russ). Available at: https://www.jnmp.ru/jour/article/view/431.
5. Belevitin A.B., Vorob'ev V.V., Bezuglyy A.V., Davydov D.V., Ovchinnikov D.V. Possibilities of outpatient surgery. *Pirogov Russian Journal of Surgery = Khirurgiya. Zhurnal imeni N.I. Pirogova*. 2010;(3):49-53. (In Russ). Available at: https://mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2010/3/030023-12072010310/annotation.
6. Azizov G. A., Mukha A.V., Trukhmanov S.B. Foreign experience in ambulatory surgery – achievements and perspective. *Khirurgicheskaya praktika = Surgical practice*. 2012;(2):34-8. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=20332665.
7. Shatalova O.V. Basic principles of antibacterial therapy in surgical practice. *Lekarstvennyy vestnik = Herald of Medicine*. 2011;(1):3-9. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=22505798.
8. Tarasko A.D., Mal'tseva N.V., Vorob'eva O.N. *Wounds in ambulatory practice of surgery. Manual for doctors*. Kemerovo; 2016. 305 c. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=30061805.
9. Pasechnik I. N., Rybintsev V.Iu. Surgical infections of the skin and soft tissues: what are the opportunities of pharmacotherapy? *Gastroehnterologiya. Khirurgiya. Intensivnaya terapiya. Consilium Medicum = Gastroenterology. Surgery. Intensive care. Consilium Medicum*. 2019;(2):48–52. (In Russ). doi: 10.26442/26583739.2019.2.190421.
10. Kozlov S.N., Kozlov R.S. Modern Antimicrobial Chemotherapy: A Guide for Physicians. Moskva, OOO «Medicinskoe informacionnoe agentstvo», 2017. 400 s. (In Russ). Available at: https://search.rsl.ru/ru/record/01008929859.
11. Yakovlev V.P., Blatun L.A., Terekhova R.P. Clinical efficacy of a new combined antimicrobial agent (ciprofloxacin + tinidazole) in the treatment of patients with skin and soft tissue infections. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2005;50(2-3):48-51. (In Russ). Available at: https://medi.ru/info/12421/.
12. Yakovlev V.P., Padeyskaya E.N., Yakovlev S.V. *Ciprofloxacin in clinical practice*. Moscow: University book; 2015. 320 p. Available at: http://shkola2018.download/tsiprofloksatsin_v_klinicheskoy_praktike_vp_yakovlev_en_padeyskaya_sv_yakovlev_3_e_izd/.
13. Strizhakov A.N., Davydov A.I. Modern approaches to treatment of patients with non-complicated acute salpingo-oophoritis. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2005;(2):30-3. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9571627.
14. Gerasimova T.V., Sukhanova A.A., Gopchuk E.N. The effectiveness of combined antibacterial preparation of ftorhinolone in the practice of gynecologist. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of Woman*. 2012;(8):81-4. (In Russ). Available at: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%968_2012/.
15. Gopchuk E.N. Inflammatory diseases of the pelvic organs. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of Woman*. 2015;(8):159-61. (In Russ). Available at: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%968_2015/.
16. Vdovichenko YU.P., Gopchuk E.N. Bacterial vaginosis – compliant therapy with the combined preparations. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of Woman*. 2016;(1):132-6. (In Russ). Available at: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_№01_2016/.
17. Prilutskaya A.B., Kushch V.N., Lyanenko L.A., Alekseenko N.V. Bacterial vaginosis – compliant therapy with the combined preparations. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of Woman*. 2016;(5):65-6. (In Russ). Available at:https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%9605_2016/.
18. Malhotra M, Sharma JB, Batra S, Arora R, Sharma S. Ciprofloxacin-tinidazole combination, fluconazole-azithromicin-secnidazole-kit and doxycycline- metronidazole combination therapy in syndromic management of pelvic inflammatory disease: a prospective randomized controlled trial. Indian J Med Sci. 2003;57(12):549-55. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14701947.
19. Strizhakov A.N., Davydov A.I., Budanov P.V. Prophylaxis and Preventive Therapy of Infectious and Inflammatory Complications of Intrauterine Surgery. *Voprosy ginekologii, akusherstva i perinatologii = Gynecology, Obstetrics and Perinatology*. 2003;(4):5-7. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9550986.
20. Gopchuk E.N., Gerasimova T.V. Prevention of complications and post-abortion rehabilitation of women of reproductive age. *Zdorov'e zhenshchiny = Health of Woman*. 2014;(10):164-8. (In Russ). Available at: https://med-expert.com.ua/publishing-activity/zdorove-zhenshchiny/zdorove-zhenshhiny-wh_%e2%84%9610_2014/.
21. Gorpinchenko I.I., Gurzhenko Yu.N. Study of clinical efficacy of the complex ciprolet A drug in the treatment of urogenital tract infection in men. *Zdorov'e muzhchiny = Health of Man*. 2012;(3):99-104. (In Russ). Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2012_3_23.
22. Kornienko A.M., Romanyuk M.G., Gurzhenko YU.N., Mel'nikov S.N., Shcherbak M.A. The efficacy of Ciprolet A in the treatment of nonspecific inflammatory diseases of the urogenital sphere married couples. *Zdorov'e muzhchiny = Health of Man*. 2014;3(50):94-8. (In Russ). Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2014_3_23.
23. Kornienko A.M., Romanyuk M.G., Gurzhenko YU.N., Aksenov P.V. Efficacy of the drug ciprolet A in men with mixed infection of the urogenital tract. *Zdorov'e muzhchiny = Health of Man*. 2014;3(50):94-8. (In Russ). Available at: http://nbuv.gov.ua/UJRN/Zdmu_2014_2_18.
24. Aron M., Rajeev T.P., Gupta N.P. Antibiotic prophylaxis for transrectal needle biopsy of the prostate: a randomized controlled study. *BJU Int*. 2000;85(6):682-5. doi: 10.1046/j.1464-410x.2000.00576.x.
25. Singh P., Kumar A., Yadav S. Prakash L., Nayak B., Kumar R., Kapil A., Dogra P.N. "Targeted" prophylaxis: Impact of rectal swab culture-directed prophylaxis on infectious complications after transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Investig Clin Urol*. 2017;58(5):365-370. doi: 10.4111/icu.2017.58.5.365.
26. Bezrukova I.V., Dmitrieva N.A., Gerchikov L.N. Clinical-laboratory study of the efficacy of combined drug Cifran CT in complex therapy of inflammatory periodontal disease. *Stomatologiya = Stomatology*. 2005;84(1):13-5. (In Russ). Available at: https://medi.ru/info/4061.
27. Grigor'yants L.A., Gerchikov L.N., Badalyan V.A., Sirak S.V., Grigor'yants A.G. Use of Cifran CT in surgical dentistry for treatment and prevention of postoperative inflammatory complications. *Stomatologiya dlya vsekh = International Dental Review*. 2006;(2):14-6. (In Russ). Available at: https://medi.ru/info/1135/.
28. Mikhal'chenko V.F., Antipova O.A. *Efficacy of the application of the antibiotic "Cifran-CT" in the treatment of periodontal disease. Instructive-methodical letter for doctors*. Volgograd; 2007. 13 p. Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21985031.
29. Idashkina N., Gudar'yan O., Yunkin Y. Efficiency of combined antibiotic Cyfran CT® in patients with complicated mandibular fractures. *Sovremennaya stomatologiya = International Dental Review*. 2016;(4):40-4. (In Ukr). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=27335580.
30. Trukhan D.I., Goloshubina V.V., Trukhan L.YU. Changes in the upper gastrointestinal tract in patients with diabetes mellitus: topical issues of diagnosis, treatment and control. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for polyclinic physicians*. 2014;(11):40-3. (In Russ). Available at: https://cyberleninka.ru/article/n/vybor-ingibitora-protonnoy-pompy-s-uchetom-multimorbidnosti-fokus-na-rabeprazol.
31. Grishechkina I.A., Trukhan L.YU., Trukhan D.I., Konshu N.V. Evaluation of oral hygiene and periodontal status in patients with type II diabetes. *Dental Forum*. 2014;(3):45-50. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=21615957.
32. Orekhova L.Yu., Prokhorova O.V., Osipova M.V., Moshkevich I.R. PRP application for healing optimization after vestibuloplasty operation. *Parodontologiya = Periodontology*. 2006;(2):61-3. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=9305336.
33. Sidelnikova, I. Dikova, S. Zakharova. Ground of choice of antibacterial therapy on the stages of treatment of generalized periodontitis in patients with diabetes mellitus. *Sovremennaya stomatologiya = Modern dentistry*. 2016;(1):24-7. (In Russ). Available at: http://www.dentalexpert.com.ua/journal/modern_stomatology/2016/SS_01_2016/SS_01_2016/assets/basic-html/index.html#I.
34. Moroz B.T., Gavoroncova N.V., Kromova E.A. The effectiveness of application antibacterial therapy in complex treatment of periodontitis the heavy degree in patients with diabetes mellitus. *Institut stomatologii = The Dental Institute*. 2015;(1):72-3. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=23236739.
35. Idashkina N., Gudar'yan O., Nekhanevich Zh. Effective treatment of pericoronitis conditions in ambulatory practice. *Sovremennaya stomatologiya = Modern dentistry*. 2017;(2):52-7. (In Russ). Available at: http://www.dentalexpert.com.ua/journal/modern_stomatology/2017/SS_02_2017/SS_02_2017/assets/basic-html/index.html#I.
36. Timofeev A.A., Vitkovskaya S.V. Features of complex treatment of patients with odontogenic abscesses. *Sovremennaya stomatologiya = Modern dentistry*. 2008;(3):106-17. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=25815543.

37. Aleksandrov A.N., Shakhnazarov A.Eh. Comparative assessment of the efficiency of fluoroquinolones in the treatment of odontogenic sinusitis. *Folia Otorhinolaryngologiae et Pathologiae Respiratoriae*. 2012;(3):58-64. (In Russ). Available at: http://foliaopr.spb.ru/archive/.
38. Maksimova N. Antibacterial prophylaxis of postoperative complications in the surgical treatment of chronic periodontitis with the use of the drug "Cifran CT". *Kafedra: stomatologicheskoe obrazovanie = Department: Dental Education*. 2008;(3):42-3. (In Russ). Available at: http://www.e-stomatology.ru/pressa/periodika/cathedra/2008-3/.
39. Nichitaĭlo M.E., Bulik L.M. Application of combined antibacterial preparations in the treatment of surgical intra-abdominal infections. *Klinicheskaia khirurgiia*. 2013;(1):37-9. (In Russ). Available at: https://www.researchgate.net/publication/282015189_Application_of_combined_antibacterial_preparations_in_the_treatment_of_surgical_intra-abdominal_infections.
40. Shen B., Goldblum J.R., Hull T.L., Remzi F.H., Bennett A.E., Fazio V.W. Clostridium difficile-associated pouchitis. *Dig Dis Sci*. 2006;51(12):2361-4. doi:10.1007/s10620-006-9172-7.
41. Shen B., Fazio V.W., Remzi F.H., Bennett A.E., Lopez R., Brzezinski A., Oikonomou I., Sherman K.K., Lashner B.A. Combined ciprofloxacin and tinidazole therapy in the treatment of chronic refractory pouchitis. *Dis Colon Rectum*. 2007;50(4):498-508. doi: 10.1007/s10350-006-0828-3.
42. Shestakova M.V., Vikulova O.K., Zheleznyakova A.V., Isakov M.A., Dedov I.I. Diabetes epidemiology in Russia: what has changed over the decade? *Terapevticheskiy arkhiv = Therapeutic Archive*. 2019;91(10):4–13. (In Russ). doi: 10.26442/00403660.2019.10.000364.
43. Shestakova M.V. Interview. Updated clinical guidelines "Standards of specialized diabetes care", 9th Edition. What is important. *Consilium Medicum*. 2019;21(4):9–13. (In Russ). doi: 10.26442/20751753.2019.4.190378.
44. Trukhan D.I., Viktorova I.A. *Nephrology. Endocrinology. Hematology*. St. Petersburg: SpetsLit; 2017. 253 p. Available at: https://craterbook.xyz/books/nefrologiya-endokrinologiya-ge.
45. Belskaya G.N., Sergienko D.A., Pavlov Y.I., Krochek I.V. Multidisciplinary management of patients with diabetic foot syndrome. *Meditsinskiy sovet = Medical Council*. 2018;(1):70-76. (In Russ). doi: 10.21518/2079-701X-2018-1-70-76.
46. Ryabov A.L., Pasechnik I.N. Antibacterial Treatment for Surgical-Wound Infection in Diabetes Patients. *Doktor.Ru. = Doctor.Ru* 2016;12-1:49-52. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=26192124.
47. Maksimova N. Diabetic foot syndrome: treatment problems and possible solutions. *Aktual'naya ehndokrinologiya = Actual endocrinology*. 2016;(3):53-70. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=35280604.
48. Baturin V.A., Bolatchiev A.D., Zinchenko O.V., Baturina M.V., Kunitsina E.A. Change in microorganism sensitivity to antibacterial agents in patients with diabetic foot syndrome over the past 10 years. *Vestnik sovremennoy klinicheskoy meditsiny = The Bulletin of Contemporary Clinical Medicine*. 2017;10(5):12—15. (In Russ). doi: 10.20969/VSKM.2017.10(5).12-15.
49. Yessergeneva R., Akyshbayeva K., Ahmedzhanova G., Gaisin R., Mahmudov R., Semenov A. Microbiallandscape with diabetic foot syndrome. *Vestnik Kazakhskogo Natsional'nogo meditsinskogo universiteta = Bulletin of the Kazakh National Medical University*. 2017;3-2:156-8. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=32360742.
50. Avdeeva E.YU., Dovnar I.S. Microflora of purulent foci and application of antibacterial preparations in purulent-necrotic complications of diabetic foot. *Molodezhnyy innovatsionnyy vestnik = Youth innovative herald*. 2018;S1;4. (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=32870432.
51. Sokolova V.I., Sychev D.A., Babarina M.B., Vasilyeva E.I. Diabetic Foot: The Possibilities of Antibacterial and Antioxidant Therapy. *Antibiotiki i khimioterapiya = Antibiotics and chemotherapy*. 2018;5-6:10-5 (In Russ). Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=35405369.
52. Trukhan D.I, Tarasova L.V. To the question of choosing an antibiotic for a hospital form. *Consilium Medicum*. 2013;(12):18-23. (In Russ). Available at: https://con-med.ru/magazines/consilium_medicum/consilium_medicum-12-2013/k_voprosu_vybora_antibiotika_dlya_gospitalnogo_formulyara/.
53. Trukhan D.I, Tarasova L.V. Drug safety and rational pharmacotherapy in gastroenterological practice. *Klinicheskie perspektivy gastroehnterologii, gepatologii = Clinical perspectives of gastroenterology, hepatology*. 2013;(5):9-16. (In Russ). Available at: http://www.m-vesti.ru/kpg/kp5-13.html.
54. Trukhan D.I., Konshu N.V. Rational pharmacotherapy in internal diseases clinic through the prism of multimorbidity and drug safety. *Spravochnik poliklinicheskogo vracha = Handbook for polyclinic physicians*. 2019;02:10-8 (In Russ.) Available at: https://con-med.ru/magazines/physician/physician-01-2015/ratsionalnaya_farmakoterapiya_v_kardiologii_skvoz_prizmu_komorbidnosti_i_lekarstvennoy_bezopasnosti/.
55. Stahlmann R., Lode H. Safety considerations of fluoroquinolones in the elderly: an update. *Drugs Aging*. 2010;27(3):193-209. doi: 10.2165/11531490-000000000-00000.
56. Gutiérrez-Castrellón P., Díaz-García L., de Colsa-Ranero A., Cuevas-Alpuche J., Jiménez-Escobar I. Efficacy and safety of ciprofloxacin treatment in urinary tract infections (UTIs) in adults: a systematic review with meta-analysis. *Gac Med Mex*. 2015;151(2):225-44. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25946534.
57. Bourgeois T., Delezoide A.L., Zhao W., Guimiot F., Adle-Biassette H., Durand E., Ringot M., Gallego J., Storme T., Le Guellec C., Kassaï B., Turner M.A., Jacqz-Aigrain E., Matrot B. Safety study of Ciprofloxacin in newborn mice. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2016;74:161-9. doi: 10.1016/j.yrtph.2015.11.002.
58. Jackson M.A., Schutze G.E.; Committee on infectious diseases. The Use of Systemic and Topical Fluoroquinolones. *Pediatrics*. 2016;138(5):pii:e20162706. doi:10.1542/peds.2016-2706.
59. Spektor Z., Pumarola F., Ismail K., Lanier B., Hussain I., Ansley J., Butehorn H..F 3rd, Esterhuizen K., Byers J., Douglis F., Lansford B., Hernández F.J. Efficacy and Safety of Ciprofloxacin Plus Fluocinolone in Otitis Media With Tympanostomy Tubes in Pediatric Patients: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(4):341-349. doi: 10.1001/jamaoto.2016.3537.
60. Pasternak B., Inghammar M., Svanström H. Fluoroquinolone use and risk of aortic aneurysm and dissection: nationwide cohort study. *BMJ*. 2018;360:k678. doi: 10.1136/bmj.k678.

Информация об авторах:

Деговцов Евгений Николаевич, д.м.н., заведующий кафедрой госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: edego2001@mail.ru

Трухан Дмитрий Иванович, д.м.н., профессор кафедры внутренних болезней и поликлинической терапии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Сулимов Анатолий Филиппович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой челюстно-лицевой хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 644043, Россия, Омск, ул. Ленина, д. 12; e-mail: afsulimov@yandex.ru

Information about the authors

Evgeny N. Degovtsov, Dr. of Sci. (Med.), Head of Chair for Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; e-mail: edego2001@mail.ru

Dmitriy I. Trukhan, Dr. of Sci. (Med.), Associate Professor, Professor of Chair for Internal Diseases and Outpatient Therapy, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; e-mail: dmitry_trukhan@mail.ru

Anatoly F. Sulimov, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of Chair for Maxillo-Facial Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Omsk State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 12, Lenina Street, Omsk, 644043, Russia; e-mail: afsulimov@yandex.ru

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-83-88

CC BY 4.0

Оригинальная статья/Original article

Опыт применения надропарина кальция у пациента с меланомой кожи после органосохраняющей операции с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке

М. Ю. Мяснянкин[1]✉, ORCID: 0000-0003-3085–7569, e-mail: onco1ogmisha@gmail.com
В. В. Анисимов[2], ORCID: 0000-0003-2015–9713, e-mail: anisimov.doctor@gmail.com

[1]Медицинский центр «Медика»; 194767, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 6
[2]Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68

Резюме:

Больные злокачественными заболеваниями относятся к группе высокого риска по развитию тромбозов и тромбоэмболии легочной артерии [1–3]. Любая реконструктивно-пластическая операция у таких пациентов имеет потенциальные осложнения, которые могут свести все усилия на нет [4–6]. Антитромботическая терапия представляет собой сложную проблему современной онкологии [7–9]. В течение длительного времени всем больным подногтевой меланомой выполнялся только один вид операции – ампутация [10, 11]. С целью избежания калечащей хирургии и сохранения максимальной функциональности конечности нами разработана и предложена органосохраняющая операция с оптимальным антитромботическим подходом в послеоперационном периоде. В настоящей научно-практической статье представлено клиническое наблюдение пациента после удаления подногтевой меланомы (ПМ) с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке с разработанным оптимальным подходом профилактики тромбоза и тромбоэмболии с применением фраксипарина. При сонодоплерографической визуализации сосудов I пальца левой кисти произведена маркировка прохождения a. digitalis palmaris proprius. Выполнена диссекция сосудистой ножки, содержащая a. digitalis palmaris proprius, фрагмент m. interosseus dorsalis I, подкожно-жировую клетчатку с ветвями подкожной венозной системы вдоль боковой поверхности I пальца левой кисти до проекции фалангового сустава. Мобилизованный кожно-мышечный лоскут уложен на дефект, фиксирован к краям раны. Выполнен контроль проходимости сосудистой ножки посредством цветового и энергетического картирования кровотока. Контроль лоскута осуществлялся на 7-, 15-, 21-е сутки [12, 13]. Приживление лоскута 100%. Пациентка на 7–10-е сутки могла уже писать ручкой и резать ножницами бумагу. На настоящий момент пациентка находится в полной клинической ремиссии, и она полностью вернулась в рабочую деятельность. Без должной профилактики тромбозов невозможно было бы сохранение функциональности сосудистой ножки, а учитывая природу злокачественного новообразования, и снижение риска тромбоэмболии [14–17]. Приведенный опыт антитромботической терапии открывает новые возможности хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом у больных злокачественными новообразованиями.

Ключевые слова: онкологические больные, антитромботические средства, реконструктивная хирургия

Для цитирования: Мяснянкин М. Ю., Анисимов В. В. Опыт применения надропарина кальция у пациента с меланомой кожи после органосохраняющей операции с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия.* 2019; (3-4):83-88. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-83-88

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Experience of application of nadroparin calcium in a patient with melanoma after organ-preserving surgery with musculocutaneous flap-plasty on the vascular pedicle of the defect

Mikhail YU. Myasnyankin[1]✉, ORCID: 0000-0003-3085–7569, e-mail: onco1ogmisha@gmail.com
Valentin V. Anisimov[2], ORCID: 0000-0003-2015–9713, e-mail: anisimov.doctor@gmail.com

[1]Medical Center «Medica»; 6, Badaeva Str., Saint-Petersburg, 194767, Russia
[2]N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology; 68, Leningradskaya Street, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia

Abstract:

Patients with malignant diseases belong to the high risk group for thrombosis and pulmonary embolism development [1-3]. Any reconstructive plastic surgery in such patients has potential complications that can reduce all efforts to zero [4-6]. Antithrombotic therapy is a complex problem of modern oncology [7-9]. For a long time, all patients with subungual melanoma underwent only one type of operation – amputation [10, 11]. In order to avoid mutilating surgery and preserve the maximum functionality of the limb, we have developed and proposed an organ-preserving operation with an optimal antithrombotic approach in the postoperative period. In the present scientific-practical article the clinical observation of the patient after removal of subungual melanoma (SM) with musculocutaneous flap-plasty on the vascular pedicle of the defect with the developed optimal approach of thrombosis and thromboembolism prophylaxis with the use of fraxyparine is presented. In the case of sonodoplerographic imaging of vessels of the I finger of the left hand, the passage of a. digitalis palmaris proprius is marked. A dissection of the vascular pedicle containing a. digitalis palmaris proprius, a fragment of m. interosseus dorsalis I, subcutaneous adipose tissue with subcutaneous venous system branches along the side surface of the I finger of the left hand to the projection of the phalangeal joint was performed. Mobilized musculocutaneous flap was placed on the defect and was fixed to the wound edges. The control of the vascular pedicle permeability by means of color and energy mapping of the blood flow was performed. The control of the flap was carried out on the 7th, 15th, 21st day [12, 13]. The flap engraftment is 100%. The patient could already write with a pen and cut paper with scissors on the 7-10th day. She is currently in full clinical remission and has returned to her working life. Without proper thrombosis prophylaxis, it would be impossible to maintain the functionality of the vascular stem and, given the nature of malignant neoplasms, to reduce the risk of thromboembolism [14-17]. Presented experience of antithrombotic therapy opens new possibilities of surgical treatment with reconstructive-plastic component in patients with malignant neoplasms.

Keywords: *oncological patients, antithrombotic agents, reconstructive surgery*

For citation: Myasnyankin M. YU., Anisimov V. V. Experience of application of nadroparin calcium in a patient with melanoma after organ-preserving surgery with musculocutaneous flap-plasty on the vascular pedicle of the defect. Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery 2019; (3-4):83-88. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-83-88

Conflict of interest: *the authors declare that there is no conflict of interest.*

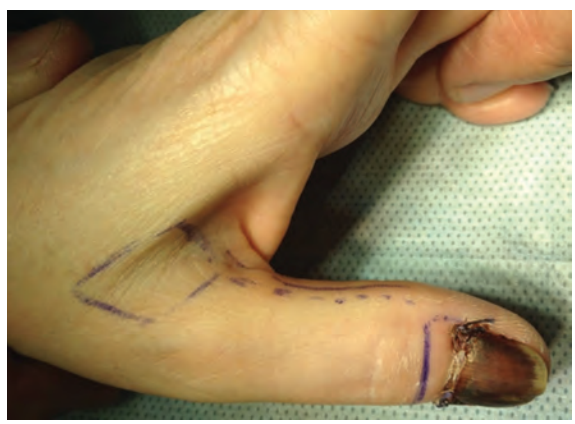
АКТУАЛЬНОСТЬ ПРОБЛЕМЫ

У пациентов на начальной стадии подногтевой меланомы (ПМ) «золотым стандартом» является радикальное хирургическое удаление первичной опухоли. Операцией выбора при локализованной ПМ является ампутации на уровне средней трети средней фаланги пальца [10, 11]. Однако необходимость максимизации функциональной способности конечности и улучшение тем самым качества жизни пациента определяет совершенствование хирургических методов лечения пациентов с данной онкопатологией кожи. Такой операцией может являться предложенное и проведенное нами удаление подногтевой меланомы с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке. При данном хирургическом вмешательстве необходима оптимальная тактика антитромботической профилактики, ведь она у пациентов со злокачественными новообразованиями имеет свои особенности, поскольку у этих больных высокий риск тромбоза сочетается с высоким риском выраженных кровотечений [10, 18, 19].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Вашему вниманию представляем наш опыт выполнения у больной подногтевой меланомой органосохраняющей операции I пальца левой кисти с пластикой дефекта кожно-мышечным лоскутом на сосудистой ножке с разработанным оптимальным подходом к профилактике тромбоза и тромбоэмболии. Пациентка 59 лет, в апреле 2017 г. обратилась в НИИО им. Н.Н. Петрова МЗ РФ с пигментным образованием подногтевого ложа I пальца левой кисти (*рис. 1*). Отмечала появление под ногтем линейной полоски темно-коричневой окраски 4 года тому назад. С травмой не связывала. Лечения по данному заболеванию не получала. На догоспитальном этапе выполнена дерматоскопия. После чего принято решение о биопсии подногтевого образования

РИСУНОК 1. Подногтевая меланома I пальца левой кисти
FIGURE 1. Subungual melanoma of the I finger of the left hand



с дальнейшей цитологической и гистологической верификацией процесса в условиях клиники НИИО.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На догоспитальном этапе при эксцизионной биопсии подногтевого образования выполнена нативная дерматоскопическая картина (без ногтя) ПМ (продольные неоднородной окраски линии от светло-коричневого до черного цвета, ширина полосы линий у дистального ногтевого валика больше, чем у проксимального валика, несколько линий обрываются в с/3 ногтевого ложа, края линий неровные). Патоморфологической картина подтверждения диагноза: акрально-лентигиозная меланома in situ. После чего проведено органосохраняющее большой палец удаление подногтевой меланомы под общим наркозом. В связи с целью профилактики тромбозов и тромбоэмболий выбрана тактика как для операции с повышенным тромбогенным риском для сохранения как во время, так и после функциональности сосудистой ножки. Вводился фраксипарин 1 раз в сутки из расчета 38 МЕ анти-Ха факторной активности/кг до операции за 12 часов, начиная с 12 ч после окончания операции, затем в сутки, до третьего дня после операции, включительно 57 МЕ анти-Ха факторной активности/кг, начиная с четвертого дня после операции. Такая тактика была выбрана до 10 суток после операции при должном приживлении лоскута, возможна и до 7 суток. В том случае если есть вероятность плохого приживления, то допустимо продолжение профилактического лечения, прежде всего с помощью пероральных антикоагулянтов [4, 20, 21]. Дозы фраксипарина из расчета веса при высоком тромбогенном риске приведены в *таблице 1*. Согласно меткам, установленным при сонодоплерографической визуализации сосудов I пальца левой кисти, произведено определение и маркировка прохождений a. digitalis palmaris proprius (*рис. 1*). Выполнены окаймляющие разрезы кожи ногтевой фаланги I пальца левой кисти, отступая от боковых валиков ногтевого ложа не менее 5 мм, дистального валика – 5 мм, проксимального валика – 1,0 мм (NCCN guidelines version 2.2017 Melanoma). Удален блок тканей (*рис. 2*). Гемостаз. Для забора кожно-мышечного лоскута в области пястно-фалангового сустава на ульнарной поверхности проведена маркировка по размерам относительно дефекта (с учетом возможного

ТАБЛИЦА 1. Дозы фраксипарина, применяемые у больных, в зависимости от массы тела при высоком тромбогенном риске
TABLE 1. Raxiparine doses used in patients depending on body weight at high thrombogenic risk

Масса тела больного, кг	Объем Фраксипарина, вводимого 1 раз в сутки до операции и до третьего дня после операции, мл	Объем Фраксипарина, вводимого 1 раз в сутки, начиная с четвертого дня после операции, мл
<51	0,2	0,3
51–70	0,3	0,4
≥70	0,4	0,6

РИСУНОК 2. Ложе опухоли с «безопасными» отступами
FIGURE 2. Tumors with «safe» indentations

РИСУНОК 3. Кожно-мышечный лоскут на сосудистой ножке: a. digitalis palmaris proprius, фрагмент m. interosseus dorsalis
FIGURE 3. Musculocutaneous flap on the vascular pedicle: a. digitalis palmaris proprius, fragment of m. interosseus dorsalis

РИСУНОК 4. a. digitalis palmaris proprius (DPP), кожа, подкожно-жировая клетчатка, мышечная фасция с фрагментом m. interosseus dorsalis I (ID) в центральной части лоскута
FIGURE 4. a. digitalis palmaris proprius (DPP), skin, subcutaneous adipose tissue, muscle fascia with a fragment of m. interosseus dorsalis I (ID) in the central part of the flap

сокращения кожного лоскута, 19 х 22 мм, ромбовидной формы). Рассечена кожа, подкожно-жировая клетчатка, мышечная фасция с фрагментом m. interosseus dorsalis I в центральной части лоскута. Выполнена диссекция сосудистой ножки, содержащая a. digitalis palmaris proprius, фрагмент m. interosseus dorsalis I, подкожно-жировую клетчатку с ветвями подкожной венозной системы вдоль боковой поверхности I пальца левой кисти до проекции фалангового сустава (*рис. 3, 4*). После проведения сопоставления

РИСУНОК 5. 7-е сутки после операции. Полное приживление лоскута
FIGURE 5. 7th day after surgery. Full engraftment of the flap

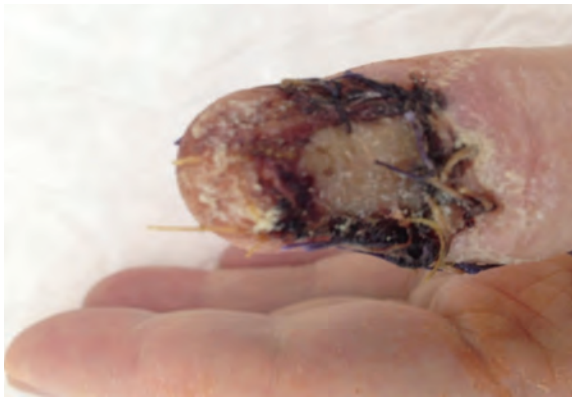
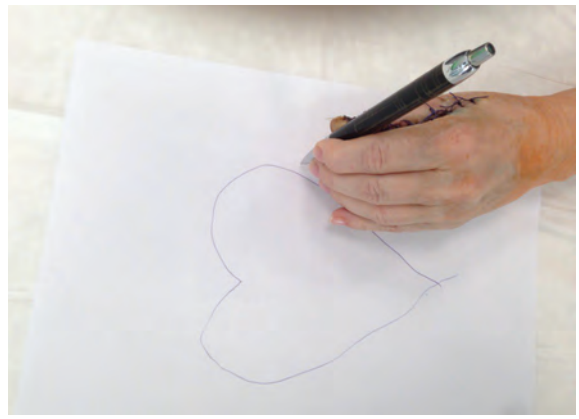


РИСУНОК 6. 10-е сутки после операции. Полное приживление лоскута
FIGURE 6. The 10th day after surgery. Full engraftment of the flap



дефекта и лоскута завершена диссекция последнего. Выполнен контроль проходимости сосудистой ножки посредством цветового и энергетического картирования кровотока. Мобилизованный кожно-мышечный лоскут уложен на дефект, фиксирован к краям раны. В течение всего срока наблюдения обезболивающая терапия не требовалась. Контроль лоскута осуществлялся на 7-, 15-, 21-е сутки (*рис. 5*). Приживление лоскута 100%. Пациентка на 7–10-е сутки могла уже писать ручкой и резать ножницами бумагу (*рис. 6*). После 2-годичного наблюдения за пациентом в области первичной локализации опухоли послеоперационный дефект практически не заметен (*рис. 7*). По результатам клинико-лучевых методов исследования данных за локорегионарный рецидив или отдаленные метастазы не получено.

РИСУНОК 7. Область операции через 24 месяца
FIGURE 7. Area of operation in 24 months

ВЫВОДЫ

Самый «умный» палец на руке – большой. При помощи большого пальца человек поднимает предметы, собирает модели, создает орудия труда и проектирует изобретения. Если задуматься, то именно благодаря противопоставленному большому пальцу (в сочетании с другими пальцами) была построена человеческая цивилизация, и именно благодаря ему она сейчас развивается. На настоящий момент пациентка находится в полной клинической ремиссии, и она полностью вернулась в рабочую деятельность. Без должной профилактики тромбозов невозможно было бы сохранение функциональности сосудистой ножки, а учитывая природу злокачественного новообразования, и снижение риска тромбоэмболии. Приведенный опыт антитромботической терапии открывает новые возможности хирургического лечения с реконструктивно-пластическим компонентом у больных злокачественными новообразованиями.

Поступила/Received 13.08.2019
Отрецензирована/Review 28.08.2019
Принята в печать/Accepted 10.09.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES:

1. Prandoni P. Antithrombotic strategies in patients with cancer. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 1997;78:141-144. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9198144.
2. Prandoni P., Lensing A.W., Piccioli A., Bernardi E., Simioni P., Girolami B. Recurrent venous thromboembolism and bleeding complications during anticoagulant treatment in patients with cancer and venous thrombosis. *Blood*. 2002;100(10):3484–3488. doi: 10.1182/blood 2002–01–0108.
3. Blom J.W., Doggen C. J., Osanto S., Rosendaal F.R. Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA*. 2005;293(6):715–722. doi: 10.1001/jama.293.6.715.
4. Mismetti P., Laporte S., Darmon J.-Y., Buchmüller A., Decousus. Meta-analysis oflow molecular weight heparin in the prevention of venous thromboembolism in general surgery. Thromb. *Haemost. Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2001;88(11):913-930. doi: 10.1046/j.0007-1323.2001.01800.x.
5. Gavriel H., Thompson E., Kleid S., Chan S., Sizeland A. Safety of thromboprophylaxis after oncologic head and neck surgery. Study of 1018 patients. *Head Neck*. 2013;35(10):1410–1414. doi: 10.1002/hed.23158.
6. Clayburgh D.R., Stott W., Cordiero T., Park R., Detwiller K., Buniel M., Paul Flint; Joshua Schindler; Peter Andersen; Mark K. Wax; Neil Grossl. Prospective study of venous thromboembolism in patients with head and neck cancer after surgery. *JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery*. 2013;139(11):1143–1150. doi: 10.1001/jamaoto.2013.4911.
7. Ходоренко С. А., Шилова А. Н., Баркаган З. С., Лазарев А. Ф., Котовщикова Е. Ф., Буевич, Е.И. Тромбоэмболические осложнения у больных с различными злокачественными новообразованиями в послеоперационном периоде. *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. 2008;19(2):69–71. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id=11672730. Khodorenko S. A., Shilova A. N., Barkagan Z. S., Lazarev A. F., Kotovschikova E. F., Buevich E. I. Postoperative thromboembolic complications in patients with various cancer types. *Vestnik RONTS im. N. N. Blokhina RAMN = Journal of N.N. Blokhin RCRC*. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id=11672730.
8. Francis C.W. Prevention of venous thromboembolism in hospitalized patients with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(29):4874–4880. doi: 10.1200/jco.2009.22.3644.
9. Khorana A.A., Connolly G.C. Assessing risk of venous thromboembolism in the patient with cancer. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(29):4839–4847. doi: 10.1200/jco.2009.22.3271.
10. Гафтон Г.И., Мяснянкин М.Ю., Анисимов В.В., Мацко Д.Е., Иванцов А.О., Гафтон И.Г. Отдаленные результаты лечения больных подногтевой меланомой. *Вопросы онкологии*. 2017,63(3):479–486. Режим доступа: https://elibrary.ru/download/elibrary_29435738_47181527.pdf. Gafton G.I., Myasnyankin M.Yu., Anisimov V.V., Matsko D.E., Ivantsov A.O., Gafton I.G. Long-term results of treatment of patients with subungual melanoma. *Voprosy onkologii = Problems in oncology*. 2017,63(3):479–486. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/download/elibrary_29435738_47181527.pdf.
11. Nguyen J., Bakri K., Nguyen E. Surgical management of subungual melanoma: mayo clinic experience of 124 cases. *Annals of Plastic Surgery*. 2013;71(4):346–354. doi: 10.1097/SAP.0b013e3182a0df64.
12. Falanga A., Marchetti M., Russo L. The mechanisms of cancer-associated thrombosis. *Thromb Research*. 2015;135(1):S8 S11. doi: 10.1016/s0049– 3848 (15)50432–5.
13. Horsted F., West J., Grainge M. J. Risk of venous thromboembolism in patients with cancer: a systematic review and meta-analysis. *Plos Medicine*. 2012;9(7):e1001275. doi: 10.1371/journal.pmed.1001275.
14. Donnellan E., Kevane B., Bird B.R., Ainle F.N. Cancer and venous thromboembolic disease: from molecular mechanisms to clinical management. *Current Oncology*. 2014;21(3):134–143. doi: 10.3747/co.21.1864.
15. Falanga A., Russo L. Epidemiology, risk and outcomes of venous thromboembolism in cancer. *Hamostaseologie*. 2012;32(2):115–125. doi: 10.5482/ha 1170.
16. Timp J.F., Braekkan S.K., Versteeg H.H., Cannegieter S.C. Epidemiology of cancer-associated venous thrombosis. *Blood*. 2013;122(10):1712–1723. doi: 10.1182/blood 2013–04–460121.
17. Ay C., Pabinger I. Tests predictive of thrombosis in cancer. *Thromb Research*. 2010; 125(2):S12–5. doi: 10.1016/s0049–3848 (10)70005–0.
18. Lyman G.H., Khorana A.A., Kuderer N.M., Lee A.Y., Arcelus J. I., Balaban E.P, et al. Venous thromboembolism prophylaxis and treatment in patient with cancer: American Society of Clinical Oncology practice guideline update. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(17):2189–2204. doi: 10.1200/jco.2013.49.1118.
19. Bauersachs R.M. LMWH in cancer patients with renal impairment – better than warfarin? *Thromb Research*. 2016;140(1):S160–4. doi: 10.1016/s0049–3848 (16)30116–5.
20. Schmid P., Brodmann D., Fischer A.G., Wuillemin W.A. Study of bioaccumulation of dalteparin at a prophylactic dose in patients with various degrees of impaired renal function. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2009;7(4):552–558. doi: 10.1111/j.1538–7836.2009.03292.x.
21. Atiq F., van den Bemt P.M., Leebeek F.W., van Gelder T., Versmissen J. A systematic review on the accumulation of prophylactic dosages oflow-molecular-weight heparins (LMWHs) in patients with renal insufficiency. *European Journal of Clinical Pharmacology*. 2015;71(8):921–929. doi: 10.1007/s00228–015–1880-5.

Информация об авторах:

Мяснянкин Михаил Юрьевич, к.м.н., Медицинский центр «Медика»; 194767, Россия, Санкт-Петербург, ул. Бадаева, д. 6; e-mail: onco1ogmisha@gmail.com
Анисимов Валентин Вадимович, д.м.н., ведущий научный сотрудник научного отделения общей онкологии и урологии, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 197758, Россия, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 68; e-mail: anisimov.doctor@gmail.com

Information about the authors:

Mikhail YU. Myasnyankin, Cand. of Sci. (Med), Medical Center «Medica»; 6, Badaeva Str., Saint-Petersburg, 194767, Russia; e-mail: onco1ogmisha@gmail.com
Valentin V. Anisimov, Dr. of Sci. (Med), Leading Researcher of the Department of General Oncology and Urology, Federal State Budget Institution «N.N. Petrov National Medical Research Center of Oncology» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 68, Leningradskaya Street, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia; e-mail: anisimov.doctor@gmail.com

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-89-94

CC BY 4.0

Оригинальная статья/Original article

О некоторых особенностях компрессионной терапии начальных форм хронических заболеваний вен нижних конечностей

В.Ю. Богачев[1,2] ✉, ORCID: 0000-0002-3940-0787, e-mai: vadim.bogachev63@gmail.com
Б.В. Болдин[1], ORCID: 0000-0003-4488-9123, e-mail: facultysurgery@gmail.com
Н.Р. Аркадан [2], e-mail: arkadan@mail.ru
В.Н. Лобанов [2], e-mail:lobanovic@yandex.ru

[1] *Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1*
[2] *Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31*

Резюме:

Существующий регламент подбора компрессионного трикотажа ориентирован на исходный клинический класс хронического заболевания вен (ХЗВ) и по умолчанию предполагает, что повышение класса компрессии улучшает функцию мышечно-венозной помпы голени – основного механизма возврата крови к сердцу.

Цель исследования: оценить функцию мышечно-венозной помпы голени у пациентов с начальными формами ХЗВ при использовании разных классов компрессионного трикотажа.

Материал и методы: в исследование было включено 30 пациенток (45 нижних конечностей) с ХЗВ C1s-клинического класса по CEAP. Оценку функции мышечно-венозной помпы голени проводили во время ношения компрессионного трикотажа с помощью дистанционной беспроводной фотоплетизмографии с использованием аппарата Bodytronic (Bauerfeind, Германия) с автоматической обработкой полученных данных. Измеряли время возвратного кровенаполнения (T_0) и мощность помпы (V_0) без надевания компрессионного трикотажа, а также через надетый компрессионный трикотаж нулевого, 1-го и 2-го классов (RAL-стандарт, гольфы Venotrain micro, Bauerfeind). Все измерения проводили трижды с интервалом между ними 30 минут. Итоговые значения T_0 и V_0 вычисляли как средние.

Результаты и их обсуждение: при измерении без компрессии и с нулевой компрессией T_0 составило 26,7 ± 1,2 сек и 25,4 ± 1,1 сек ($p = 0,56$); V_0 – 8,6 ± 0,7% и 8,0 ± 0,4% ($p = 0,47$). При использовании трикотажа 1-го компрессионного класса зафиксировано улучшение показателей работы мышечно-венозной помпы голени. Так, T_0 и V_0 значимо ($p<0,01$) возросли до 38,9 ± 2,1 сек и 12,9 ± 1,4% соответственно. После надевания компрессионного трикотажа 2-го класса T_0 и V_0 составили 38,1 ± 1,6 сек и 8,1 ± 0,6%. Таким образом, использование компрессионного трикотажа 1-го класса значимо улучшило функцию мышечно-венозной помпы голени у пациентов с начальными проявлениями ХЗВ. Увеличение компрессии до 2-го класса не привело к улучшению T_0 и ухудшило показатель V_0. Данный факт можно объяснить избыточной компрессией мышечных венозных синусов при использовании компрессионного трикотажа второго класса, что, по-видимому, ухудшило пропульсивную способность помпы голени.

Вывод: для коррекции гемодинамических нарушений у пациентов с начальными формами хронических заболеваний вен (С1 по CEAP) оптимальным является использование компрессионного трикотажа 1-го класса. Увеличение класса компрессии не приводит к улучшению гемодинамических параметров работы мышечно-венозной помпы голени.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, ХЗВ, компрессионный трикотаж

Для цитирования: Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Аркадан Н.Р., Лобанов В.Н. О некоторых особенностях компрессионной терапии начальных форм хронических заболеваний вен нижних конечностей. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия*. 2019;(3-4):89-94. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-89-94

Конфликт интересов: данное исследование проведено при поддержке ООО «НИКАМЕД», которое предоставило компрессионный трикотаж и фотоплетизмограф, но не оказывало влияния на конечные результаты исследования.

Some features of compression therapy for early forms of chronic venous diseases of the lower limbs

Vadim Yu. Bogachev [1,2] ✉, ORCID: 0000-0002-3940-0787, e-mai: vadim.bogachev63@gmail.com
Boris V. Boldin [1], ORCID: 0000-0003-4488-9123, e-mail: facultysurgery@gmail.com
Natal'ya R. Arkadan [2], e-mail: arkadan@mail.ru
Viktor N. Lobanov [2], e-mail:lobanovic@yandex.ru

[1] *Pirogov Russian National Research Medical University; 1 Ostrovityanova St., Moscow, 117997, Russia*
[2] *First Phlebological Center; 31 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117447, Russia*

Abstract:

The current compression garment selection guide is targeted at the earliest clinical stages of chronic venous disease (CVD) and assumes a priori that application of a higher class of compression improves the calf muscle pump function, which is the major mechanism promoting venous return from thelowerlimb to the heart.

Objective of the study: to evaluate the calf muscle pump function in patients with the early forms of CVD using different classes of compression garments.

Material and methods: A total of 30 patients (45lowerlimbs) with Class 1 CVD (CEAP classification) were enrolled in the study. The **c**alf muscle pump function was evaluated during wearing compression garments using remote cableless photoplethysmography of Bodytronic measurement system (Bauerfeind, Germany) with automatic data processing. The investigators measured venous refilling time (T_0) and pump capacity (V_0) in patients without compression garments and also in those wearing classes 0, I and II compression garments (RAL standard, Venotrain micro, Bauerfiend socks). All indicators were measured three times with an interval of 30 minutes. The final values of T_0 and V_0 were calculated as average.

Results and discussion: when the indicators were measured without compression and with zero compression, T_0 was 26.7 ± 1.2 sec and 25.4 ± 1.1 sec (p = 0.56); V_0 - 8.6 ± 0.7% and 8.0 ± 0.4% (p = 0.47). When the calf muscle pump function indicators were measured using class I compression garments, its performance was improved. Thus, T_0 and V_0 (p <0.01) increased significantly to 38.9 ± 2.1 sec and 12.9 ± 1.4%, respectively. When the calf muscle pump function indicators were measured using class II compression garments, T_0 and V_0 were 38.1 ± 1.6 sec and 8.1 ± 0.6%. Thus, the use of class I compression garments significantly improved the calf muscle pump function in patients with early manifestations of CVD. The higherlevel of compression (class II) did not improve T_0 and worsened V_0. This fact can be explained by excessive compression of the muscular venous sinuses caused by wearing class 2 compression garments, which, apparently, worsened the propulsive ability of the calf pump.

Conclusion: the use of class I compression garments is optimal for the management of hemodynamic disorders in patients with early forms of chronic venous diseases (C1 according to CEAP). The higher class of compression does not improve the hemodynamic parameters of the **c**alf muscle pump.

Key words: *chronic vein diseases, CVD, compression garment*

For citation: Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Arkadan N.R., Lobanov V.N. Some features of compression therapy for early forms of chronic venous disorders of thelowerlimbs. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019;(3-4):89-94. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-89-94

Conflict of interest: *this study was supported by NIKAMED LLC, which provided compression garments and photoplethysmograph, but did not affect the final results of the study.*

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ), относящиеся к С1-клиническому классу по международной классификации CEAP, встречаются более чем у 20% женщин молодого возраста. Факторами риска выступают беременность и роды, прием препаратов женских половых гормонов, инсоляция, регулярное механическое или термическое повреждение кожи при эпиляции и многое другое. Ранние формы ХЗВ, как правило, рассматривают в качестве косметического дефекта, не вызывающего региональных гемодинамических нарушений и не требующего специфического лечения, за исключением склеротерапии и/или чрескожной термокоагуляции, выполняемых по эстетическим показаниям [1].

Между тем доказано, что ранние появления ХЗВ свидетельствуют о компрометации венозной системы нижних конечностей и служат предикторами развития

клинически значимых форм заболевания. То есть даже на ранних стадиях целесообразно проведение комплекса консервативных мероприятий, направленных на профилактику прогрессирования ХЗВ [2].

Многочисленные исследования свидетельствуют, что регулярное ношение компрессионного трикотажа не только устраняет веноспецифические жалобы, но и препятствует дальнейшему развитию ХЗВ. Международный компрессионный клуб (ICC) с уровнем рекомендаций «В» предлагает при ХЗВ С1-клинического класса по CEAP использовать компрессионный трикотаж профилактического (10–14 мм рт. ст.) или начального лечебного (10–21 мм рт. ст.) уровня. Вместе с тем среди профессионального российского врачебного сообщества прочно бытует мнение, что компрессионный трикотаж более высокого, второго класса лучше корригирует венозный отток при всех формах поражения поверхностных вен [3–6].

Целью данной работы была сравнительная гемодинамическая оценка эффективности компрессионного трикотажа первого и второго классов (RAL-стандарт) у пациентов с ХЗВ С1s по CEAP.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование было включено 30 пациенток (45 нижних конечностей) с ХЗВ С1s-клинического класса по CEAP. Диагноз был поставлен на основании клинического осмотра, данных анамнеза, анализа веноспецифичности предъявляемых жалоб, а также результатов ультразвукового обследования венозной системы нижних конечностей (УЗИ). В исследование не включали пациентов, у которых при УЗИ был обнаружен рефлюкс по большой или малой подкожным венам, их притокам и перфорантам. Оценку функции мышечно-венозной помпы голени проводили с помощью дистанционной беспроводной фотоплетизмографии с использованием аппарата BodyTronic (Bauerfeind, Германия) с автоматической обработкой полученных данных (*рис. 1*). Основные гемодинамические показатели «время возвратного кровенаполнения (T_0)» и «мощность помпы (V_0)» измеряли без надевания компрессионного трикотажа, а также через надетый компрессионный трикотаж нулевого, 1-го и 2-го классов (RAL-стандарт, гольфы Venotrain micro, Bauerfeind, Германия), а не по стандартной методике, когда датчик аппарата крепится непосредственно к коже голени (*рис. 2*). В качестве трикотажа с нулевым уровнем компрессии использовали компрессионные чулки первого класса заведомо большего размера. Индивидуальный подбор лечебного компрессионного трикотажа с учетом всех анатомических особенностей пациента проводил опытный специалист. Все измерения проводили трижды с интервалом между ними 30 минут. Итоговые значения времени

РИСУНОК 1. Рапорт фотоплетизмографа по результатам исследования.
FIGURE 1. PPG device report based on the research findings.

РИСУНОК 2. Фотоплетизмография через надетый на ногу компрессионный гольф с помощью беспроводного датчика.
FIGURE 2. Photoplethysmography through a compression stocking put on the leg using a wireless sensor.

возвратного кровенаполнения и силы помпы вычисляли как средние.

Статистическая обработка результатов проведена с помощью пакета SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 23.0, Armok, NewYork, USA). Были использованы непараметрические статистические критерии Уилкоксона и Фридмана для зависимых и U-тест Манна – Уитни для независимых выборок с поправками Бонферрони и Шеффе, которые позволили скорректировать погрешности, связанные с относительно малой выборкой.

РЕЗУЛЬТАТЫ

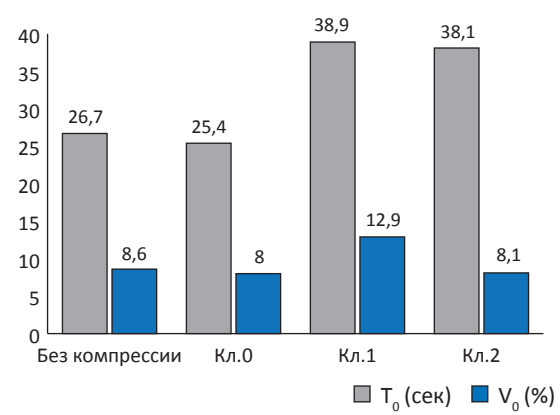
Измерение T_0 и V_0 без компрессии и с нулевой компрессией не выявило статистически значимых различий и составило соответственно 26,7 ± 1,2 сек и 25,4 ± 1,1 сек (p = 0,56); 8,6 ± 0,7% и 8,0 ± 0,4% (p = 0,47). При использовании трикотажа первого компрессионного класса зафиксировано значимое увеличение T_0 и V_0 до 38,9 ± 2,1 сек и 12,9 ± 1,4% (p<0,01). После надевания компрессионного трикотажа второго класса T_0 и V_0 составили 38,1 ± 1,6 сек и 8,1 ± 0,6%. То есть при сохранении T_0 на уровне, достигнутом на фоне первого класса компрессии, было отмечено существенное падение V_0 (*рис. 2*).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Фотоплетизмография служит неинвазивным методом, позволяющим объективно оценить функцию мышечно-венозной помпы голени по таким критериям, как время возвратного кровенаполнения (T_0) и мощность (V_0). Первый показатель характеризует скорость заполнения подкожных венозных сплетений естественным путем: через сосуды микроциркуляторного русла или за счет патологического ретроградного кровотока. Нормальное значение T_0 более 25 сек. V_0 позволяет оценить эффективность работы мышечно-венозной помпы голени по «откачиванию» крови из подкожных венозных сплетений. Поскольку эвакуация венозной крови осуществляется через мышечные венозные синусы голени, то показатель V_0 отражает полезную мощность мышечно-венозной помпы [7].

Проведенное исследование свидетельствует об отсутствии патологических отклонений в работе мышечно-венозной помпы голени у пациентов с ХЗВ С1-клинического класса CEAP. Несмотря на это, использование трикотажа первого компрессионного класса значимо улучшило показатели работы мышечно-венозной помпы голени. Сюрпризом стал тот факт, что увеличение компрессии до 2-го класса не привело к росту T_0 и снизило V_0. Если отсутствие реакции времени возвратного кровенаполнения на увеличение

РИСУНОК 3. Динамика времени возвратного кровенаполнения (T0) и мощности помпы голени (V0) в зависимости от компрессионного класса
FIGURE 3. Dynamics of venous refilling time (T_0) and calf pump output (V_0) depending on the compression class



компрессионного класса можно объяснить достижением максимально возможного увеличения этого показателя при использовании компрессионного трикотажа первого класса, то снижение мощности мышечно-венозной помпы голени до бескомпрессионных значений является загадкой. Последние данные свидетельствуют, что независимо от класса компрессии градуированного трикотажа его использование в первую очередь приводит к уменьшению калибра глубоких вен [8, 9]. Вот почему можно предположить, что у пациентов с С1 по CEAP при отсутствии варикозного синдрома с увеличением патологической венозной емкости компрессионный трикотаж второго класса приводит к избыточному сдавливанию мышечных венозных синусов, что проявляется снижением мощности помпы по сравнению с компрессионным трикотажем первого класса. Для проверки или опровержения этой гипотезы необходимы дальнейшие исследования.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Большая доказательная база свидетельствует, что компрессионная терапия с использованием современного градуированного трикотажа служит эффективным методом улучшения венозного оттока из нижних конечностей у пациентов с различными формами и стадиями хронических заболеваний вен [10]. Вместе с тем четкие и объективные критерии, позволяющие сделать оптимальный выбор типа и класса компрессионного трикотажа, отсутствуют [11–13]. Более того, эффективность компрессионной терапии начальных форм хронических заболеваний вен обычно оценивают лишь на основании субъективных ощущений пациента, которые могут быть ошибочны. Данное клиническое исследование с привлечением фотоплетизмографии показывает, что сформировавшаяся на протяжении многих лет парадигма большей гемодинамической эффективности градуированного трикотажа высоких степеней компрессии у пациентов с ранними проявлениями хронических заболеваний вен может быть гемодинамически неправильной. То есть проблема максимально индивидуализированного подбора компрессионного трикотажа в каждом конкретном случае сохраняет свою актуальность.

Не менее актуальным пациент-ориентированным подходом может быть мониторинг достигнутого результата с использованием инструментальных методов, таких как ультразвуковое исследование и различные варианты плетизмографии.

ВЫВОДЫ

Гемодинамический эффект градуированного компрессионного трикотажа можно контролировать с помощью фотоплетизмографии, выполняемой через надетый компрессионный трикотаж.

Использование компрессионного трикотажа первого класса (Bauerfeind, Германия, RAL-стандарт) значительно улучшает функцию мышечно-венозной помпы голени у пациентов с хроническими заболеваниями вен С1-клинического класса по CEAP.

Увеличение класса компрессии до второго у пациентов с хроническими заболеваниями вен С1-клинического класса по CEAP не приводит к дальнейшему улучшению функции мышечно-венозной помпы голени, а, напротив, снижает ее мощность до исходного уровня.

Поступила / Received 03.10.2019
Отрецензирована / Review 18.10.2019
Принята в печать / Accepted 24.10.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rabe E., Guex J.J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F.; VCP Coordinators. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int. Angiol*. 2012;31 (2):105–115. Available at: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22466974.
2. Perrin M., Bo Eklof Bo., Andre Van Rij A., Labropoulos N. Venous symptoms: the SYM Vein Consensus statement developed under the auspices of the European Venous Forum. *International Angiology*. 2016;35 (4):374–398. Available at: https://www.researchgate.net/publication/306214734_Venous_symptoms_The_SYM_Vein_Consensus_statement_developed_under_the_auspices_of_the_European_Venous_Forum.
3. Palfreyman S.J., Michaels J.A. A systematic review of compression hosiery for uncomplicated varicose veins. *Phlebology*. 2009;24 (1):13–33. doi: 10.1258/phleb.2009.09s003.
4. Shingler S., Robertson L., Boghossian S., Stewart M. Compression stockings for the initial treatment of varicose veins in patients without venous ulceration. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;9 (11):CD008819. doi: 10.1002/14651858. CD008819.pub^2.
5. Rabe E., Partsch H., Hafner J, et. al. Indications for medical compression stockings in venous andlymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology*. 2018;33 (3):163–184. doi: 10.1177/0268355516689631.
6. Uhl J.-F., Benigni J.-P., Chahim M., Frederic D. Prospective randomized controlled study of patient compliance in using a compression stocking: Importance of recommendations of the practitioner as a factor for better compliance. *Phlebology*. 2018;33 (1): 36–43. doi: 10.1177/0268355516682886.
7. Allen J. Photoplethysmography and its application in clinical physiological measurement. *Physiological Measurement*. 2007;28 (3):R1 – R39. doi:10.1088/0967–3334/28/3/r01.
8. Uhl J.-F., Benigni J.-P., Cornu-Thenard A., Fournier J., Blin E. Relationship between medical compression and intramuscular pressure as an explanation of a compression paradox. *Phlebology*. 2015;30 (5):331–338. doi: 10.1177/0268355514527442.
9. Szary C., Wilczko J., Grzela T., Partsch H. Which pressure of

adjustable compression wrap system is necessary to reduce deep vein cross section area in post-thrombotic patients? A proof-of-concept study. *Phlebology*. 2019;0 (0):1–8. doi: 10.1177/0268355519873808.
10. Attaran R., Ochoa Chaar C. Compression therapy for venous disease. *Phlebology*. 2017;32 (2):81–88. doi: 10.1177/0268355516633382.
11. Ziaja D., Kocełak P., Chudek J., Ziaja K. Compliance with compression stockings in patients with chronic venous disorders. *Phlebology*. 2011;(26):353–360. doi: 10.1258/phleb.2010.010086.
12. Wittens C., Davies A.H., Baekgaard N., Broholm R., Cavezzi A., Chastanet S., de Wolf M., Eggen C., Giannoukas A., Gohel M., Kakkos S., Lawson J., Noppeney T., Onida S., Pittaluga P., Thomis S., Toonder I., Vuylsteke M., Esvs Guidelines Committee, Kolh P., de Borst G.J., Chakfé N., Debus S., Hinchliffe R., Koncar I., Lindholt J., de Ceniga M.V., Vermassen F., Verzini F., Document Reviewers, De Maeseneer M.G., Blomgren L., Hartung O., Kalodiki E., Korten E., Lugli M., Naylor R., Nicolini P., Rosales A. Management of chronic venous disease: clinical practice guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;(49):678–737. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.02.007.
13. Gianesini S., Obi A., Onida S. et al. Global guidelines trends and controversies inlowerlimb venous andlymphatic disease: Narrativeliterature revision and experts' opinions following the vWINter international meeting in Phlebology, Lymphology & Aesthetics, 23–25 January 2019. *Phlebology*. 2019;34 (1S):4–66. doi: 10.1177/0268355519870690.

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.bogachev63@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@gmail.com
Аркадан Наталья Руслановна, врач-флеболог, общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mail: arkadan@mail.ru
Лобанов Виктор Николаевич, врач-флеболог, руководитель клиники, общество с ограниченной ответственностью «Первый флебологический центр»; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; e-mail:lobanovic@yandex.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 Ul'yanova St., Moscow, 117447, Russia; e-mail:vadim.bogachev63@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
Natal'ya R. Arkadan, Phlebologist, First Phlebological Center Limited Liability Company; 31 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117447, Russia; e-mail: arkadan@mail.ru
Viktor N. Lobanov, Phlebologist, Head of Clinic, First Phlebological Center Limited Liability Company; 31 Dmitriya Ul'yanova St., Moscow, 117447, Russia; e-mail:lobanovic@yandex.ru

doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-96-103

CC BY 4.0

Оригинальная статья/Original article

Сравнительная оценка клинической эффективности применения флеботоника первого поколения в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей

С.Е. Каторкин ✉, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru
П.Н. Мышенцев, ORCID: 0000-0001-7564-8168, e-mail: pnmy@rambler.ru
О.Е. Лисин, e-mail: ipad2lisin@gmail.com
А.А. Розанова, e-mail: sapfira_1993@mail.ru
Самарский государственный медицинский университет; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89

Резюме

ЦЕЛЬ. Сравнительная оценка клинической эффективности применения флеботоника I поколения Эскузан в комплексном лечении пациентов с ХЗВ.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ. Проведен анализ лечения 380 пациентов, обратившихся на флебологический прием в поликлиническое отделение Клиник СамГМУ за период с сентября 2017 г. по март 2019 г.

В I группу (n = 104) были включены пациенты с четными номерами амбулаторных карт, которым в качестве флеботоника I поколения назначался препарат Троксевазин по схеме, рекомендуемой производителями. Во II группу (n = 276) были включены пациенты с нечетными номерами амбулаторных карт, которым в качестве флеботоника I поколения назначался препарат Эскузан (экстракт семян конского каштана Aesculus hippocastanum, действующим веществом которого является аэсцин) по схеме, рекомендуемой производителями. Все пациенты обследовались при обращении на прием к флебологу до назначения терапии и после 1 курса лечения. Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась по выраженности болевого синдрома, ощущению тяжести, отечности и судорог с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Кроме того, оценка эффективности консервативной терапии осуществлялась методом интервьюирования, а также анкетирования. Для сравнительной оценки выраженности отечного синдрома проводили измерение окружности нижней конечности на уровне лодыжек при помощи градуированной ленты.

РЕЗУЛЬТАТЫ. При проведении клинического наблюдения побочных эффектов при применении препаратов выявлено не было. После проведенного курса лечения в большинстве наблюдений отмечалась положительная динамика. Изменения клинических симптомов (боль, судороги, тяжесть в ногах) в I группе оказались статистически недостоверными (p>0,05). Во II группе отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома на 73,2%, уменьшение судорог – на 63,5%, снижение чувства тяжести – на 73,7%.

В ходе опроса 272 пациента (98,5%) II группы оценили результаты лечения как хорошие, 4 пациента (1,5%) не заметили какого-либо результата от лечения.

В ходе повторного обследования после проведенного лечения 96,5% врачей отметили результат во II группе как хороший, 3,5% – как удовлетворительный.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ. Таким образом, результаты комплексного лечения пациентов с ХЗВ показали, что применение флеботоников I поколения следует рассматривать не только как патогенетически обоснованное, но и эффективное с клинической точки зрения. Применение препарата Эскузан приводит к статистически значимому уменьшению проявления клинических симптомов (субъективных и объективных) ХЗВ нижних конечностей.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, флеботоники, аэсцин, конский каштан, Эскузан

Для цитирования: Каторкин С.Е., Мышенцев П.Н., Лисин О.Е., Розанова А.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения флеботоника первого поколения в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Стационарозамещающие технологии. Амбулаторная хирургия.* 2019; (3-4):96-103. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-96-103

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Comparative assessment of the clinical efficacy of first-generation phlebotonics in the complex treatment of patients with chronic venous diseases of the lower limbs

Sergey E. Katorkin, ORCID: 0000-0001-7473-6692, e-mail: katorkinse@mail.ru
Pavel N. Myshentsev, ORCID: 0000-0001-7564-8168, e-mail: pnmy@rambler.ru
Oleg E. Lisin, e-mail: ipad2lisin@gmail.com
Anastasia A. Rozanova, e-mail: sapfira_1993@mail.ru
Samara State Medical University; 89, Chapaevskaya Street, Samara, 443099, Russia

Abstract

Target. Comparative assessment of the clinical efficacy of Aescusan I generation phlebotonics application in the complex treatment of patients with CVD.

Material and methods. Analysis of treatment of 380 patients who applied for a phlebological appointment at the polyclinic department of SamSMU Clinics for the period from September 2017 to March 2019 was conducted. Group I (n = 104) included patients with even outpatient card numbers who were prescribed Troxevasin as a first-generation phlebotonic according to the scheme recommended by manufacturers Group II (n = 276) included patients with odd outpatient card numbers who were prescribed Aescusan (an extract of horse chestnut seeds Aesculus hippocastanum, active ingredient of which is aescin) as phlebotonics of the first generation according to the scheme recommended by the manufacturers. All patients were examined by a phlebologist before and after 1 course of treatment. Clinical efficacy of the therapy was assessed by the severity of the pain syndrome, feeling of heaviness, swelling and seizures using visual analogue scale (VAS). In addition, the effectiveness of conservative therapy was assessed through interviews and questionnaires. For a comparative assessment of the severity of edema syndrome, the lower limb circumference was measured at ankle level using a graduated tape.

Results. No side effects were detected during clinical observation of the use of drugs. After the course of treatment, most of the observations showed positive dynamics. Changes in clinical symptoms (pain, seizures, heavy legs) in Group I were statistically unreliable (p>0.05). In the second group there was a decrease of pain syndrome intensity by 73,2%, a decrease of convulsions - by 63,5%, a decrease of heaviness feeling – by 73,7%.

In the course of the survey, 272 patients (98.5%) of Group II evaluated the treatment results as good, 4 patients (1.5%) did not notice any treatment results.

In the course of repeated examination after the treatment 96,5% of doctors noted the result in Group II as good, 3,5% - as satisfactory.

Conclusion. Thus, the results of complex treatment of patients with CVD showed that the use of 1st generation phlebotonics should be considered not only as pathogenetically justified, but also effective from the clinical point of view. Application of Aescusan drug leads to statistically significant reduction of clinical symptoms (subjective and objective) of lower limbs CVD.

Keywords: *chronic venous diseases, phlebotonics, aescin, horse chestnut, Aescusan*

For citing: Katorkin S. E., Myshentsev P. N., Lisin O. E., Rozanova A. A. Comparative assessment of the clinical efficacy of first-generation phlebotonics in the complex treatment of patients with chronic venous diseases of thelowerlimbs. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies: Ambulatory surgery.* 2019; (3-4):96-103. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4- 96-103

Conflict of interest: *The author declare no conflict of interest.*

ВВЕДЕНИЕ

Одной из актуальных проблем современной сосудистой хирургии является лечение пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ) нижних конечностей. ХЗВ – термин, используемый для обозначения всех функциональных и морфологических нарушений венозной системы нижних конечностей, проявляющихся на протяжении длительного времени характерным симптомокомплексом и требующих проведения лечебных мероприятий с целью предотвращения развития осложнений [1]. Данная патология выявляется у 25% населения индустриально развитых стран [2]. Причем если несколько десятилетий назад данную патологию относили

к заболеваниям старшей возрастной группы (возраст более 50 лет), то в настоящее время с первыми признаками ХЗВ на прием к врачу обращаются совсем молодые пациенты – у 10–15% школьников в возрасте 12–13 лет определяются первые признаки венозного рефлюкса [3]. Ежегодные расходы на лечение пациентов с ХВЗ и их осложнений в странах Европы составляют около 2% всего бюджета здравоохранения, в США – около 2,5 млрд долларов. Все это делает ХЗВ важной медико-социальной проблемой [4].

Клиническое проявление хронических заболеваний вен включает в себя целый спектр жалоб и внешних симптомов: дискомфорт, боли, ощущение тяжести, периодические отеки нижних конечностей (отмечаются у 76,1% пациентов с ХЗВ), парестезии, судороги, чувство распирания и жжения в области икроножных мышц. Данные симптомы наиболее выражены после длительной статической нагрузки и в вечернее время. Регрессия вышеперечисленных симптомов отмечается после отдыха в горизонтальном положении, после ходьбы и при использовании различных медицинских изделий для компрессии нижних конечностей. Наиболее частым проявлением ХЗВ является расширение подкожных вен нижних конечностей, которое хорошо визуализируется при первичном осмотре пациента. На ранних стадиях пациенты отмечают косметические дефекты кожи – телеангиэктазии и ретикулярный варикоз, которые доставляют пациентам дискомфорт с эстетической точки зрения и заставляют обратиться к врачам. На более поздних стадиях у пациентов отмечается варикозная (узловая) трансформация подкожных вен (отмечается у 34,8% пациентов с ХЗВ), распространяющаяся по голени и бедру [5]. Постепенно развиваются трофические нарушения с гипо- и гиперпигментацией кожных покровов голени и липодерматосклерозом (отмечаются у 40,9% пациентов). Без должного лечения у 12–13% пациентов с ХЗВ впоследствии появляются венозные трофические язвы, которые с трудом поддаются лечению [6]. Это приводит к значительному снижению качества жизни и инвалидизации пациентов с ХЗВ и требует специализированного лечения [7].

Комплексное лечение ХЗВ включает в себя фармакотерапию, компрессионную терапию, а также физиотерапевтическое и хирургическое лечение [1, 8–10, 12].

Основной группой препаратов для лечения пациентов с ХЗВ являются флеботоники, представляющие собой обширную группу медикаментозных средств растительного и синтетического происхождения, основным действием которых является повышение тонуса венозной стенки [1]. Прием флеботоников уменьшает венозное сопротивление, ускоряет венозный возврат, снижает капиллярную фильтрацию [1, 11].

Основными целями консервативного медикаментозного лечения при ХЗВ являются:

- Купирование основных симптомов заболевания (снижение болевого синдрома, уменьшение отеков, утомляемости, чувства тяжести в ногах, профилактика судорог и парестезий).
- Предотвращение развития осложнений ХЗВ (трофические расстройства, трофические язвы).
- Предоперационная подготовка, а также послеоперационная реабилитация пациентов.
- Профилактика развития ХЗВ у пациентов, входящих в группу риска по данному заболеванию.

На данный момент в аптечной сети встречаются флеботоники I и II поколения. Их эффективность наглядно продемонстрирована в научных работах многих авторов [4, 11, 13]. Но стоит рассмотреть вопрос выбора препаратов для терапии ХЗВ, в т. ч. с экономической точки зрения. Препараты II поколения имеют довольно высокую цену, а стоимость 1 курса лечения этими препаратами составляет в среднем от 2500 до 6000 руб. Учитывая тот факт, что консервативное медикаментозное лечение часто назначается пациентам старшей возрастной группы (преимущественно пенсионного возраста), стоимость даже 1 курса лечения не всегда по средствам пациенту, что снижает его приверженность лечению. Препараты I поколения также показали высокую эффективность в лечении ХЗВ, однако стоимость 1 курса лечения препаратами этой группы составляет от 1500 до 2500 руб., что является более приемлемым для пациентов.

Эскузан® представляет собой комбинированный препарат, включающий в себя экстракт семян конского каштана и тиамин (витамин B_1). В обосновании предложенных терапевтических показаний к применению этого препарата у пациентов с ХЗВ лежит несколько базовых механизмов [11]. Препарат обладает выраженными венотонизирующими свойствами благодаря сенсибилизации кальциевых каналов и повышению сократимости гладкомышечных элементов сосудистой стенки. Кроме этого, Эскузан® оказывает антигипоксическое действие на эндотелий, блокируя синтез фосфолипазы А2 и тромбоцит-активирующего фактора (PAF), тем самым препятствуя развитию воспаления и отека. Препарат

подавляет активность лейкоцитов, ферменты которых могут вызвать повреждение наружной стенки вен и стимулировать фактор роста фибробластов, приводящий к варикозной трансформации. Основным действующим веществом Эскузана является аэсцин, относящийся к группе тритерпеновых гликозидов и входящий в экстракт семян конского каштана – *Aesculus hippocastanum*. Семена *A. hippocastanum* содержат смесь сапонинов, из которой можно выделить два кристаллизирующихся вещества: аэсци» (гемолитический) и просапогенин (негемолитический), а также большое количество других фармакологически активных веществ (кверцетин, кэмпферол и их дигликозильные производные, проантоцианидин А2, эскулин, фраксин). Но противоотечное, антиэкссудативное и ангиопротекторное действие экстракта конского каштана обусловлено в основном аэсцином. Три основных фармакологических действия – противоотечное, противовоспалительное и венотонизирующее – реализуются через базовый молекулярный механизм, идентифицированный как избирательная проницаемость клеточных мембран, обеспечивающая более высокую чувствительность кальциевых каналов к ионам кальция, что, в свою очередь, приводит к повышению венозного и артериального тонуса. Это сенсибилизирующее воздействие на ионы и другие молекулы способствует усилению сократительной активности венозной стенки и, как следствие, уменьшению отека.

Целью данного клинического наблюдения является сравнительная оценка клинической эффективности применения флеботоника I поколения Эскузан® в комплексном лечении пациентов с ХЗВ нижних конечностей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Нами проведен анализ 380 пациентов, обратившихся на прием к флебологу в поликлиническое отделение Клиник СамГМУ за период с сентября 2017 г. по март 2019 г. От каждого пациента было получено информированное согласие на участие в клиническом наблюдении, которое проводилось в соответствии с утвержденным протоколом, этическими принципами Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (Сеул, 2008), трехсторонним Соглашением по надлежащей клинической практике (ICH GCP) и действующим законодательством РФ.

Критериями включения были: возраст пациентов от 18 до 85 лет, наличие у пациентов ХЗВ в анамнезе или впервые выявленная патология венозного русла.

Критериями исключения были: возраст пациентов меньше 18 лет и старше 85 лет; сопутствующие онкологические заболевания; гормонотерапия и химиотерапия в анамнезе; наркомания, токсикомания; иммунодепрессивные состояния, в т. ч. ВИЧ-инфекция; отягощенный преморбидный фон (патологии сердца, легких, печени, почек в стадии декомпенсации, органическая патология ЦНС), наличие декомпенсированного сахарного диабета в анамнезе, септические состояния, наличие аллергических реакций на основные компоненты препаратов, применяемых для терапии.

Согласно классификации ХЗВ по CEAP у пациентов были выявлены следующие клинические классы заболевания: у 8 пациентов – С1 класс, у 246 пациентов – С2 класс, у 38 пациентов – С3 класс, у 50 пациентов – С4 класс, у 20 пациентов – С5 и у 26 пациентов – С6 клинический класс.

Все пациенты были разделены на 2 группы методом случайной выборки. В I группу (n = 104) были включены пациенты с четными номерами амбулаторных карт, которым в качестве флеботоника I поколения назначался препарат Троксевазин по схеме, рекомендуемой производителями (по 2 капсулы в сутки). Суточная дозировка препарата составила 600 мг.

Во II группу (n = 276) были включены пациенты с нечетными номерами амбулаторных карт, которым в качестве флеботоника I поколения назначался препарат Экскузан® по схеме, рекомендуемой производителями (по 15 капель 3 р/сут).

Все пациенты стандартно обследовались при обращении на прием к флебологу до назначения терапии и после 1 курса лечения. Клиническая эффективность проводимой терапии оценивалась по выраженности болевого синдрома, ощущению тяжести, отечности и судорог с применением визуально-аналоговой шкалы (ВАШ). Оценка эффективности консервативной терапии осуществлялась методом интервьюирования, а также анкетирования. Для сравнительной оценки выраженности отечного синдрома проводили измерения окружности нижней конечности на уровне лодыжек при помощи градуированной ленты.

Статистическая обработка полученных данных проводилась при помощи стандартных пакетов прикладных программ Statistica 6.0. Данные исследования представлены в виде M (среднее значение), m (стандартная ошибка). Достоверность различий между исследуемыми группами определялась путем расчета t-критерия Стьюдента. Статистически значимые различия регистрировались при $p<0,05$.

РИСУНОК 1. Клинические проявления ХЗВ до начала терапии
FIGURE 1. Clinical manifestations of CVD before treatment begins

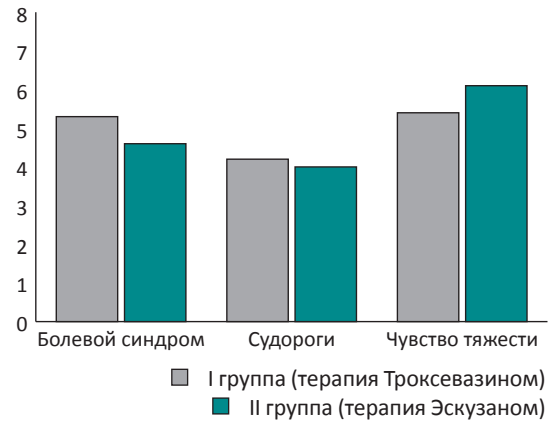
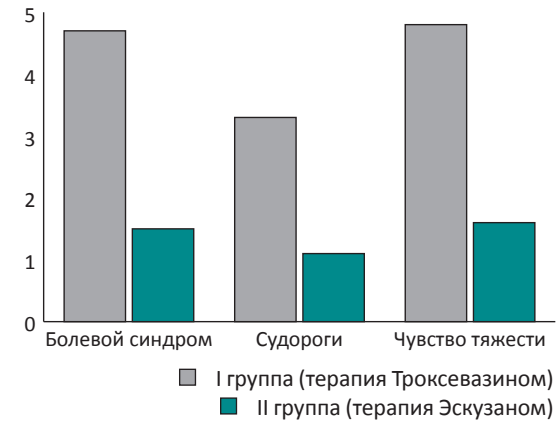


РИСУНОК 2. Клинические проявления ХЗВ после 1 курса терапии
FIGURE 2. Clinical manifestations of CVD after 1 course of therapy



РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении клинического наблюдения побочных эффектов применения препаратов выявлено не было. У пациентов II группы отмечалось достоверное снижение интенсивности клинических проявлений по сравнению с пациентами I группы. Динамика снижения болевого синдрома, отечности, чувства тяжести и судорог статистически значимо отличалась в I и II группах наблюдения (*рис. 1 и 2*).

При первичном обращении к флебологу основными субъективными симптомами у пациентов были:

- болевой синдром – 4,06 ± 1,1 балла;
- чувство тяжести в нижних конечностях – 6,1 ± 1,4 балла.

Данные клинические проявления встречались у абсолютного большинства пациентов. После проведенного курса лечения в большинстве наблюдений отмечалась положительная динамика. Изменения клинических симптомов (боль, судороги, тяжесть в ногах) в I группе оказались статистически не значимыми (p>0,05). Во II группе отмечалось снижение интенсивности болевого синдрома на 73,2%, уменьшение судорог – на 63,5%, а снижение чувства тяжести – на 73,7%. Показатели эффективности применения препарата Экскузан® у пациентов II группы (*табл. 1*) были статистически значимыми (p<0,05).

После завершения клинического наблюдения уменьшение объема нижней конечности было отмечено у пациентов обеих клинических групп. Однако у пациентов I группы динамические изменения этого показателя оказались статистически не значимыми, а во II группе уменьшение объема нижней конечности отмечалось на 18,5% (p<0,05).

В ходе опроса 272 пациентов (98,5%) II группы отмечены результаты лечения как хорошие, 4 пациента (1,5%) не заметили какого-либо результата от лечения.

В ходе повторного обследования после лечения 96,5% врачей отметили результат во II группе как хороший, 3,5% – как удовлетворительный.

ТАБЛИЦА 1. Показания эффективности лечения пациентов (n = 380) с ХЗВ нижних конечностей (M ± m)
TABLE 1. Indications of efficacy of treatment of patients (n = 380) with CVD of lower limbs (M ± m)

Клинические симптомы ХЗВ	Группа I (n = 104)		Группа II (n = 276)	
	До лечения	После 1 курса лечения	До лечения	После 1 курса лечения
Болевой синдром	5,3 ± 1,3	4,7 ± 0,9	4,6 ± 1,1	1,5 ± 0,3
Судороги	4,2 ± 0,9	3,3 ± 0,6	4,0 ± 0,8	1,1 ± 0,2
Чувство тяжести в нижних конечностях	5,4 ± 1,2	4,8 ± 0,6	6,1 ± 1,4	1,6 ± 0,3

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное клиническое наблюдение подтвердило эффективность применения Эскузана в купировании отека нижних конечностей у пациентов с ХЗВ. По данным В.Ю. Богачева (2019) и C.R. Sirtori (2001), препарат эффективен в профилактике отека на моделях, которые воспроизводят начальную экссудативную фазу воспаления, но не влияет на отек поздней, пролиферативной фазы воспаления [11, 13]. Механизм противоотечного действия препарата объясняется стабилизацией сосудистой стенки и снижением индуцированной гипоксией активации эндотелиальных клеток. Эскузан® противодействует уменьшению содержания АТФ и увеличению уровня фосфолипазы А2, ответственной за высвобождение предшественников медиаторов воспаления. Кроме того, препарат подавляет активацию и адгезию нейтрофилов. Все эти механизмы в комплексе приводят к защите венозной стенки и уменьшению отека [13].

Эскузан® обладает выраженными противовоспалительными свойствами благодаря содержанию аэсцина. В частности, в исследованиях J.J. Naoum и G.C. Hunter в 2007 г. продемонстрировано, что аэсцин в эксперименте влиял на уменьшение размеров воспалительной гранулемы [14]. Результаты исследования с измерением плотности лейкоцитов, нейтрофилов и макрофагов в воспалительном экссудате пациентов с хронической венозной недостаточностью при внутривенном введении 5 мг аэсцина каждые 12 ч в течение 7 сут зафиксировали снижение плотности лейкоцитов на 33% в единице поверхности. Плотность макрофагов уменьшилась примерно на 50%. Они были замещены нейтрофилами, плотность которых увеличилась на 46% при сохранении их фагоцитарной активности. Это свидетельствует о том, что аэсцин способен эффективно влиять на клеточную фазу воспалительного процесса, т.е. на активацию лейкоцитов. Противоотечный эффект препарата Эскузан® находится в прямой зависимости от концентрации и чистоты действующего вещества – аэсцина [11, 13, 14].

В эксперименте Эскузан® на 50% повышал сократимость изолированных вен под действием норадреналина с поддержкой этого эффекта в течение 5 ч. Для изолированных подкожных вен человека дозозависимые венотонизирующие свойства были убедительно подтверждены при введении очищенного β-эсцина. Увеличение на 10–20% венозного тонуса было достигнуто при относительно небольших концентрациях аэсцина, которые могут быть легко и безопасно достигнуты при пероральном приеме Эскузана. Механизм повышения венозного тонуса на фоне приема препарата четко связан с усилением образования простагландина F2 α в венах [11].

По данным ряда исследований можно сделать вывод об эффективном купировании симптомов и отека при ХЗВ за счет приема Эскузана, который продемонстрировал сравнимый с компрессионной терапией результат при более высокой приверженности лечению. На основании полученных данных аэсцин с уровнем доказательств А рекомендован для лечения связанных с ХЗВ болевого и отечного синдромов [2, 12]. Выпуск препарата Эскузан® в форме раствора обеспечивает хорошую биодоступность, небольшой размер упаковки обеспечивает удобство его ношения с собой, а наличие капельницы позволяет дозированно и экономно расходовать раствор.

Клинический пример

Пациентка К., 58 лет, обратилась на прием к флебологу в Клиники СамГМУ в октябре 2018 г. с жалобами на периодические боли в нижних конечностях распирающего характера после длительной физической нагрузки, симметричный отек в области н/3 голеней, усиливающийся в вечернее и ночное время, чувство тяжести в нижних конечностях. Данная симптоматика уменьшалась после длительного отдыха в горизонтальном положении. При осмотре нижних конечностей имеются варикозно измененные подкожные вены. Трофических изменений кожных покровов и подкожной клетчатки не выявлено. При ультразвуковой диагностике – типичная картина варикозной болезни нижних конечностей. Пациентке был поставлен диагноз: «Варикозная болезнь нижних конечностей, клинический класс С3» и назначена стандартная комплексная терапия. В качестве флеботоника пациентке назначен Эскузан® по 15 капель 3 р./сут курсом 60 дней. На повторном приеме через 65 дней пациентка отметила значительное улучшение состояния: боли и тяжесть в нижних конечностях практически не беспокоили, отеки стали появляться значительно реже и были менее выраженными. Пациентка отметила высокую эффективность назначенного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, результаты комплексного лечения пациентов с ХЗВ показали, что применение флеботоников I поколения следует рассматривать не только как патогенетически обоснованное,

но и эффективное с клинической точки зрения. Эскузан® является эффективным лекарственным препаратом на натуральной основе, который выгодно использовать с фармакоэкономической точки зрения. Применение Эскузана приводит к статистически значимому уменьшению клинических симптомов (субъективных и объективных) ХЗВ нижних конечностей. Благодаря относительно низкой стоимости курса терапии пациенты демонстрируют высокую приверженность лечению данным препаратом.

Поступила / Received 01.07.2019
Отрецензирована / Review 02.09.2019
Принята в печать / Accepted 19.09.2019

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2018;12 (3):146–240. doi: 10.17116/flebo20187031146.
2. Gloviczki P. (eds.). *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 4th edition. 2017.
3. Савельев В.С., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. *Флебология*. 2010;4 (3):9–12. Режим доступа: https://elibrary.ru/item.asp?id = 15626130.
4. Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W., Uriona Tuma S.M., Stein A.T., Moreno R.M., Vargas E., Capellà D., Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016;(4):269. doi: 10.1002/14651858. CD003229. pub[3].
5. Dudek-Makuch M., Studzinska-Spoka E. Horse chestnul – efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2015;(25):533–541. doi. 10.1016/j.bjp.2015.05.009.
6. Каторкин С.Е., Мельников М.А., Кравцов П.Ф., Жуков А.А. Эффективность применения послойной дерматолипэктомии (shave therapy) в комплексном лечении пациентов с венозными трофическими язвами нижних конечностей. *Новости хирургии*. 2016;24 (3):255–264. doi: 10.18484/2305–0047.2016.3.255.
7. Жуков Б.Н., Каторкин С.Е., Сизоненко Я.В., Кравцов П.Ф. Пути повышения эффективности реабилитации больных хронической венозной недостаточностью нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2009;(4):19–22. Режим доступа: https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id = 7707.
8. Михайлов И.Б. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: выбор лекарственных препаратов. СПб.: Адаманть; 2012. 16 с.
9. Жуков Б.Н., Каторкин С.Е., Кравцов П.С., Исаева Е.С. Биомеханические методики в диагностике и лечении хронических заболеваний вен. *Флебология*. 2010;4 (2):53–124. Режим доступа: https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2010/2/031997–69762010210.
10. Асхадулин Е.В., Кончугова Т.В., Москвин С.В. Комбинированная лазерная терапия в лечении пациентов с трофическими язвами нижних конечностей. *Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры*. 2018;95 (6):27–33. doi: 10.17116/kurort20189506127.
11. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Дженина О.В. Эскузан: фармакология, фармакокинетика и терапевтические характеристики. *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия*. 2019;(1-2):19–25. doi: 10.21518/1995–1477–2019–1-2-19–25.
12. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B., Giannoukas A.D., Lugli M., Maleti O., Myers K., Nelzén O., Partsch H., Perrin M. Management of chronic venous disorders of thelowerlimbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *International Angiology*. 2018;37 (3):181–254. doi: 10.23736/S0392–9590.18.03999–8.
13. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001;(44):183–193. doi: 10.1006/phrs.2001.0847.
14. Naoum J.J., Hunter G.C. Pathogenesis of Varicose Veins and Implications for Clinical Management. *Vascular*. 2007;15 (5):242–249. doi: 10.2310/6670.2007.00069.

REFERENCES

1. Russian Clinical Guidelines for the Diagnostics and Treatment of Chronic Venous Diseases. *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2018;12(3):146-240 (In Russ.) doi: 10.17116/flebo20187031146.
2. Gloviczki P. (eds.). *Handbook of venous disorders: Guidelines of the American Venous Forum*. 4th edition. 2017.
3. Savel'ev V.S., Kirienko A.I., Bogachev V.Iu. Chronic venous diseases in the Russian Federation. Results of VEIN CONSULT international research program. *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2010;4(3):9-12. (In Russ.) Available at: https://elibrary.ru/item.asp?id = 15626130.
4. Martinez-Zapata M.J., Vernooij R.W., Uriona Tuma S.M., Stein A.T., Moreno R.M., Vargas E., Capellà D., Bonfill Cosp X. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2016;(4):269. doi: 10.1002/14651858.CD003229.pub3.
5. Dudek-Makuch M., Studzinska-Spoka E. Horse chestnul – efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 2015;(25):533-541. doi. 10.1016/j.bjp.2015.05.009.
6. Katorkin S.E., Melnikov M.A., Kravtsov P.F., Zhukov A.A. Efficiency of Layer Dermatolipectomy (Shave Therapy) in Complex Treatment of Patients with Lower Limbs Venous Trophic Ulcers. *Novosti Khirurgii = Novosti Khirurgii* (In Russ.) 2016;24(3):255-264. doi: 10.18484/2305-0047.2016.3.255.
7. Zhukov B.N., Katorkin S.E., Sizonenko Ya.V., Kravtsov P.F. Approaches to the improvement of the efficiency of rehabilitation of patients with chronic venous insufficiency of thelower extremities. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2009;(4):19-22. Available at: https://elibrary.ru/title_about_new.asp?id = 7707.
8. Mikhaylov I.B. Chronic venous insufficiency of thelowerlimbs: choice of drugs. St. Petersburg: Adamant; 2012. 16 c. (In Russ.)
9. Zhukov B.N., Katorkin S.E., Kravtsov P.S., Isaeva E.S. Biomechanical methods in the diagnosis and treatment of chronic vein diseases. *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2010;4(2):53-124. Available at: https://www.mediasphera.ru/issues/flebologiya/2010/2/031997-69762010210.
10. Askhadulin E. V., Lazarev E.G., Konchugova T. V., Moskvin S. V. The application of combinedlow-intensitylaser therapy for the treatment of the patients presenting with trophic ulcers associated with chronic venous insufficiency of the

lower extremities. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoi fizicheskoi kul'tury. = Problems of Balneology, Physiotherapy, and Exercise Therapy*. 2018;95(6):27-33. (In Russ.) doi: 10.17116/kurort20189506127.
11. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Dzhenina O.V. Aescusan: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic characteristics. *Statsionarozameshchayushchie tekhnologii: Ambulatornaya khirurgiya = Hospital-replacing technologies:Ambulatory surgery*. 2019;(1-2):19-25. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2019-1-2-19-25.
12. Nicolaides A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., Eklof B., Giannoukas A.D., Lugli M., Maleti O., Myers K., Nelzén O., Partsch H., Perrin M. Management of chronic venous disorders of thelowerlimbs. Guidelines according to scientific evidence. Part I. *International Angiology*. 2018;37(3):181-254. doi: 10.23736/S0392-9590.18.03999-8.
13. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res*. 2001;(44):183–193. doi: 10.1006/phrs.2001.0847.
14. Naoum J.J., Hunter G.C. Pathogenesis of Varicose Veins and Implications for Clinical Management. *Vascular*. 2007;15(5):242–249. doi: 10.2310/6670.2007.00069.

Информация об авторах:

Каторкин Сергей Евгеньевич, д.м.н., доцент, заведующий кафедрой и клиникой госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: katorkinse@mail.ru
Мышенцев Павел Николаевич, к.м.н., доцент кафедры и клиники госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: pnmy@rambler.ru
Лисин Олег Евгеньевич, ординатор кафедры и клиники госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: ipad²lisin@gmail.com
Розанова Анастасия Андреевна, ординатор кафедры и клиники госпитальной хирургии, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации; 443099, Россия, Самара, ул. Чапаевская, д. 89; e-mail: sapfira_1993@mail.ru

Author information:

Sergey E. Katorkin, Dr. of Sci. (Med), Associate Professor, Head of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Federal State Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya Street, Samara, 443099, Russia; e-mail: katorkinse@mail.ru
Pavel N. Myshentsev, Cand. of Sci. (Med), Associate Professor, Department and Clinic of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya Street, Samara, 443099, Russia; e-mail: pnmy@rambler.ru
Oleg E. Lisin, Resident of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya Street, Samara, 443099, Russia; e-mail: ipad²lisin@gmail.com
Anastasia A. Rozanova, Resident of the Department and Clinic of Hospital Surgery, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education «Samara State Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation; 89, Chapaevskaya Street, Samara, 443099, Russia; e-mail: sapfira_1993@mail.ru