

Оригинальная статья/Original article

# Плейотропная терапия начальных стадий хронической венозной недостаточности при посттромботической болезни

**М.Р. Кузнецов**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6926-6809, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru  
**В.Ю. Богачев**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3940-0787, e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com  
**С.В. Сапелкин**<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-3610-8382, e-mail: ssapelkin@yandex.ru  
**И.П. Марченко**<sup>4</sup>, e-mail: dr.marchello64@mail.ru  
**Л.А. Несходимов**<sup>5</sup>, e-mail: doc.leonid@yandex.ru  
**А.А. Хотинский**<sup>2</sup>, e-mail: Andrej.khotinscij@yandex.ru

<sup>1</sup> Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1

<sup>2</sup> Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

<sup>3</sup> Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

<sup>4</sup> Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2

<sup>5</sup> Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 27

## Резюме

**Введение.** Существующие в настоящее время методы хирургического лечения посттромботической болезни находятся на этапах разработки, выполняются в единичных случаях, не всегда с однозначным результатом и не могут глобально решить эту сложную клиническую проблему. Перспективным представляется применение препаратов, обладающих плейотропным механизмом действия, воздействующие на разные звенья патогенеза хронической венозной недостаточности.

**Цель исследования.** Оценить клиническую эффективность использования препарата на основе депротеинизированного гемодеривата крови телят при начальных проявлениях хронической венозной недостаточности на фоне посттромботической болезни.

**Материалы и методы исследования.** Результаты обследования и лечения 64 пациентов (30 мужчин, 34 женщины) с посттромботической болезнью нижних конечностей с начальными проявлениями хронической венозной недостаточности (С1-С3). Лечение в течение 10 суток препаратом на основе депротеинизированного гемодеривата крови телят в дозировке 1200 мг в сутки (внутривенно капельно по 30 мл препарата, разведенных на 400 мл физиологического раствора). Далее на амбулаторном этапе per os в дозе 1200 мг в сутки (по 2 табл. 3 раза в день) в течение 30 дней. Проводилась монотерапия без добавления флеботоников.

**Результаты.** На фоне проводимой терапии было получено достоверное снижение отеочного синдрома в области лодыжек. Данный показатель уменьшился с  $27,12 \pm 0,41$  см до  $24,95 \pm 0,38$  см ( $p < 0,05$ ). Жалобы пациентов на покалывания уменьшились с  $5,76 \pm 0,81$  до  $2,31 \pm 0,65$  балла ( $p < 0,05$ ), частота и интенсивность судорог снизилась с  $6,53 \pm 1,40$  до  $3,19 \pm 0,94$  балла ( $p < 0,05$ ). Интенсивность отеочного синдрома достоверно снизилась с  $8,13 \pm 1,73$  до  $4,31 \pm 1,19$  баллов ( $p < 0,05$ ), болевой синдром – с  $7,94 \pm 1,86$  до  $3,11 \pm 1,44$  балла ( $p < 0,05$ ), ощущение тяжести в нижних конечностях – с  $8,54 \pm 1,72$  до  $3,90 \pm 1,46$  балла ( $p < 0,05$ ), зарегистрировано улучшение общего качества жизни пациентов (интегральный показатель уменьшился с  $63,29 \pm 1,84$  до  $44,31 \pm 1,18$  балла,  $p < 0,05$ ).

**Выводы.** На ранних стадиях хронической венозной недостаточности у пациентов с посттромботической болезнью оправдано применение плейотропных препаратов, позволяющих комплексно воздействовать на микроциркуляторное русло, метаболические процессы в тканях и на реологические свойства крови.

**Ключевые слова:** хроническая венозная недостаточность, посттромботическая болезнь, консервативная терапия, плейотропные препараты

**Для цитирования:** Кузнецов М.Р., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В., Марченко И.П., Несходимов Л.А., Хотинский А.А. Плейотропная терапия начальных стадий хронической венозной недостаточности при посттромботической болезни. *Амбулаторная хирургия*. 2020;(3-4):20-26. doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-20-26.

**Конфликт интересов:** авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

## Pleiotropic therapy for the initial stages of chronic venous insufficiency in post-thrombotic disease

**Maxim R. Kuznetsov**<sup>1</sup>, ORCID: 0000-0001-6926-6809, e-mail: mrkuznetsov@mail.ru  
**Vadim Yu. Bogachev**<sup>2</sup>, ORCID: 0000-0002-3940-0787, e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

Sergey V. Sapelkin<sup>3</sup>, ORCID: 0000-0003-3610-8382, e-mail: ssapelkin@yandex.ru

Igor P. Marchenko<sup>4</sup>, e-mail: dr.marchello64@mail.ru

Leonid A. Neskhodimov<sup>5</sup>, e-mail: doc.leonid@yandex.ru

Andrey A. Khotinskiy<sup>2</sup>, e-mail: Andrej.khotinscij@yandex.ru

<sup>1</sup> Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia

<sup>2</sup> Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia

<sup>3</sup> Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

<sup>4</sup> Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Health; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia

<sup>5</sup> Central Clinical Hospital of the Metropolitan Alexius of Moscow at the Moscow Patriarchy of the Russian Orthodox Church; 27, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia

## Abstract

**Introduction.** The current surgical techniques for the treatment of post-thrombotic disease are at the design phase, are performed in individual cases, not always result in an unambiguous outcome, and cannot completely solve this complex clinical problem. The use of drugs with a pleiotropic mechanism of action that act on various links in the pathogenesis of chronic venous insufficiency show promise.

**Objective of the study.** Assess the clinical efficacy of a drug based on deproteinized hemoderivative obtained from calf blood used to treat the initial manifestations of chronic venous insufficiency affected by post-thrombotic disease.

**Materials and methods.** Results of examination and treatment of 64 patients (30 men, 34 women) with lower extremity post-thrombotic disease and initial manifestations of chronic venous insufficiency (C1-C3). Treatment with a drug based on deproteinized hemoderivative obtained from calf blood at a dosage of 1200 mg per day (intravenous infusion, 30 ml of the drug diluted with 400 ml of Normal Saline) for 10 days. Then, per os at a dose of 1200 mg per day (2 tablets t.i.d.) for 30 days at the outpatient stage. Monotherapy was carried out without the addition of phlebotonics.

**Results.** The therapy resulted in a significant edema syndrome decrease in the ankle area. This indicator decreased from  $27.12 \pm 0.41$  cm to  $24.95 \pm 0.38$  cm ( $p < 0.05$ ). Patients' complaints about pins and needles decreased from  $5.76 \pm 0.81$  to  $2.31 \pm 0.65$  points ( $p < 0.05$ ), the frequency and intensity of seizures decreased from  $6.53 \pm 1.40$  to  $3.19 \pm 0.94$  points ( $p < 0.05$ ). The intensity of the edema syndrome significantly decreased from  $8.13 \pm 1.73$  to  $4.31 \pm 1.19$  points ( $p < 0.05$ ), pain syndrome – from  $7.94 \pm 1.86$  to  $3.11 \pm 1.44$  points ( $p < 0.05$ ), heaviness in the lower extremities – from  $8.54 \pm 1.72$  to  $3.90 \pm 1.46$  points ( $p < 0.05$ ), the overall patients' quality of life improved (the integral indicator decreased from  $63.29 \pm 1.84$  to  $44.31 \pm 1.18$  points,  $p < 0.05$ ).

**Conclusions.** The use of pleiotropic drugs is justified in the early stages of chronic venous insufficiency in patients with post-thrombotic disease, as the therapy produces a complex effect on the microcirculatory bloodstream, metabolic processes in tissues and the rheological properties of blood.

**Keywords:** chronic venous insufficiency, post-thrombotic disease, conservative therapy, pleiotropic drugs

**For citation:** Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Marchenko I.P., Neskhodimov L.A., Khotinskiy A.A. Pleiotropic therapy for the initial stages of chronic venous insufficiency in post-thrombotic disease. *Ambulatornaya khirurgiya = Ambulatory Surgery (Russia)*. 2020;(3-4):20-26. (In Russ.) doi: 10.21518/1995-1477-2020-3-4-20-26.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Одним из основных осложнений острого тромбоза глубоких вен нижних конечностей (ОГВТ) является пост-тромботическая болезнь (ПТБ), которая представляет собой наиболее тяжелую и трудно поддающуюся лечению хроническую венозную недостаточность (ХВН) [1]. Если ХВН, развивающаяся на фоне варикозной болезни, обычно поддается хирургическому (условно-радикальному) лечению, то пациенты с ПТБ в подавляющем большинстве случаев лечатся консервативно и, как правило, не всегда успешно. Существующие в настоящее время методы хирургического лечения данной патологии находятся на этапах разработки (стентирование вен, эндофлебэктомия, создание нового клапанного аппарата и др.), выполняются в единичных случаях, не всегда с однозначным результатом и не могут глобально решить эту сложную клиническую проблему.

Частота встречаемости ПТБ может быть значительно больше, поскольку нередко ОГВТ протекает

субклинически. В то же время после подтвержденного венозного тромбоза нижних конечностей, по данным некоторых авторов, частота развития в дальнейшем ПТБ может достигать 1/3 [2], а другие вообще считают возможность ее развития в 100% случаев. В таких случаях тяжесть ХВН во многом зависит от локализации первичного поражения тромботических масс (вены голени, подвздошно-бедренный сегмент) и степени наступившей реканализации [3]. С другой стороны, сама по себе хорошая реканализация глубоких вен нижних конечностей не всегда полностью решает проблему, поскольку остаточные фиброзные изменения нарушают работу клапанного аппарата, замедляют ток крови, что может привести к рецидиву ОГВТ, тромбоэмболии легочных артерий, прогрессированию ХВН [4].

Степень реканализации зависит от многих составляющих и ее не всегда можно заранее спрогнозировать. Во многом она связана с собственной тромболитической системой, а также адекватностью и длительностью

проводимой во время строго эпизода тромбоза глубоких вен антикоагулянтной терапии [5]. Как правило, принято считать, что основные процессы в венах заканчиваются в первые 3–6 месяцев после ОВТ, а полностью формируются и перестают подвергаться динамике к концу 2-го года [6]. На данном этапе какие-либо консервативные мероприятия, как правило, уже не способны изменить морфологическую составляющую глубоких вен и их клапанного аппарата.

Тем не менее даже на этом этапе лечения возможно применение лекарственных средств, способных уменьшить клинические проявления ХВН и улучшить качество жизни пациентов. Обычно в таких случаях речь идет о флеботониках, основной точкой приложения их механизма действия принято считать сосуды микроциркуляторного русла, в первую очередь венулы и лимфотические капилляры. Подобное лечение способно уменьшить отечность нижних конечностей, снизить некоторые другие проявления флебопатии. Однако следует сказать, что в появлении трофических расстройств при ХВН, и в первую очередь при ПТБ, огромное значение имеют и другие патологические механизмы, связанные с замедлением капиллярного артериального кровотока на фоне венозной гипертензии, нарушениями метаболизма мягких тканей конечности, повышением оксидантного стресса в них и др., что ведет к неуклонному прогрессированию ХВН.

В связи с этим перспективным представляется применение препаратов, обладающих так называемым плейотропным механизмом действия, т.е. способных воздействовать на разные звенья патогенеза ХВН. Одним из таких препаратов является препарат на основе депротеинизированного гемодеривата крови телят (Актовегин) [7, 8] который известен как высокоочищенный, лишенный белковой части ультрафильтрат крови телят. В состав препарата входит большое количество (более 200) биологически активных компонентов, усиливающих взаимное влияние друг на друга. Особенности Актовегина заключаются и в том, что молекулярные массы органических соединений, входящих в его состав, не превышают 5000 дальтон. Это исключает попадание опасных частиц, в частности прионов, которые могут встречаться у телят. Основными преимуществами данного препарата следует считать увеличение потребления кислорода, повышения поступления глюкозы в клетки, усиление энергетического метаболизма, возрастание образования АТФ [9]. Важными представляются возможности Актовегина в препятствии образования свободных радикалов, блокировании процессов апоптоза и гибели клеток в условиях гипоксии

и ишемии [10]. Кроме этого, Актовегин благоприятно влияет на эндотелий микрососудов как венозного, так и артериального звена [11].

В многочисленных исследованиях были показаны возможности Актовегина в репарации тканей и ранозаживлении как при местном, так и при системном применении, особенно при осложненных формах ХВН. В частности, отмечалось сокращение сроков лечения венозных трофических язв независимо от стадий течения раневого процесса, происходило более быстрое купирование отеочно-болевого синдрома [12–15]. Несмотря на вышеописанные терапевтические эффекты, существует единое мнение, что при лечении ХВН, и особенно ПТБ, лечение должно быть комплексным и начинаться как можно раньше. Речь идет и о своевременной начатой адекватной антикоагулянтной терапии, и о назначении препаратов, воздействующих на разные звенья патогенеза заболевания, о которых уже говорилось выше. При этом наиболее оправданно более раннее назначение этих, в том числе плейотропных, препаратов еще до развития тяжелых трофических расстройств, что позволяет стабилизировать течение ХВН [16]. Следует, однако, сказать, что опыт применения плейотропных препаратов, и в том числе Актовегина, на ранних стадиях ХВН в настоящее время очень небольшой, что и обусловило актуальность проведения нашей работы.

## ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить клиническую эффективность использования препарата Актовегин при начальных проявлениях хронической венозной недостаточности на фоне посттромботической болезни.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа основана на результатах обследования и лечения 64 пациентов с ПТБ нижних конечностей с начальными проявлениями ХВН (С1-С3 по классификации CEAP). Причиной заболевания стал перенесенный в анамнезе илеофemorальный флеботромбоз (ИФФТ). Венозный тромбогенный анамнез составил от 1 до 10 лет. Среди больных было 30 мужчин и 34 женщины. В процессе лечения в динамике мы анализировали различные клинические симптомы: тяжесть в ногах, вечерние отеки, парестезии, боль, ночные судороги, зуд, маллеолярный объем. Данные проявления ХВН мы оценивали по визуальной аналоговой шкале (ВАШ). 1 балл соответствовал наименьшим проявлениям симптома, 10 баллов – наибольшим. Для оценки качества жизни мы применяли шкалу CIVIQ-2.

Все больные, участвовавшие в нашем исследовании, лечились в течение 10 суток Актовегином в дозировке

1200 мг/сут (внутривенно капельно по 30 мл препарата, разведенных на 400 мл физиологического раствора). Далее, на амбулаторном этапе они принимали этот препарат per os также в дозе 1200 мг/сут (по 2 табл. 3 раза в день) в течение 30 дней. Проводилась монотерапия Актовегином без добавления флеботоников, однако все пациенты на протяжении всего срока наблюдения в обязательном порядке носили в течение дня высокие эластические чулки 2-го класса компрессии. На ночь их разрешалось снимать. Обследование больных проводили до начала лечения и после его окончания.

Обработку данных производили с применением программы Statistica 12.0. StatSoft Inc. Для проверки нормальности распределения в совокупности использовали тест Шапиро – Уилка. Сравнение количественных показателей из совокупностей с нормальным распределением выполняли при помощи t-теста Стьюдента для двух зависимых и независимых выборок. Количественные данные представлены в виде средних значений и ошибки среднего ( $M \pm m$ ). При отличном от нормального распределения данных для проверки статистических гипотез при сравнении числовых данных для двух независимых групп применяли U-критерий Манна – Уитни. Различия между группами считали значимыми при  $p \leq 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Как показали результаты нашего исследования, мы получили достоверное снижение отека нижних конечностей в области лодыжек (рис. 1). Было выявлено его снижение с  $27,12 \pm 0,41$  см до  $24,95 \pm 0,38$  см ( $p < 0,05$ ).

Кроме маллеолярного объема, мы выявили изменения и в других клинических проявлениях ХВН.

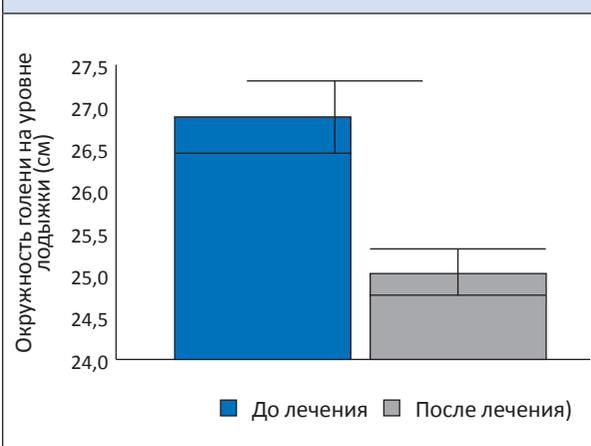
На рис. 2 представлены жалобы пациентов на покалывания в нижних конечностях. Как видно из представленных данных, появление их в течение дня уменьшилось с  $5,76 \pm 0,81$  до  $2,31 \pm 0,65$  балла ( $p < 0,05$ ). Все это сопровождалось снижением частоты и интенсивности судорог (с  $6,53 \pm 1,40$  до  $3,19 \pm 0,94$  балла ( $p < 0,05$ )), которые возникали обычно в ночное время.

Отечный синдром оценивался не только по маллеолярному объему, но и по субъективным ощущениям пациентов, также определяемым по ВАШ. Это показатель достоверно снизился с  $8,13 \pm 1,73$  до  $4,31 \pm 1,19$  балла ( $p < 0,05$ ). Вышеуказанные изменения сопровождались положительной динамикой и других показателей, в частности боль в нижних конечностях уменьшилась с  $7,94 \pm 1,86$  до  $3,11 \pm 1,44$  балла ( $p < 0,05$ ).

Исходя из патогенеза заболевания и согласно многочисленным литературным данным, ощущение

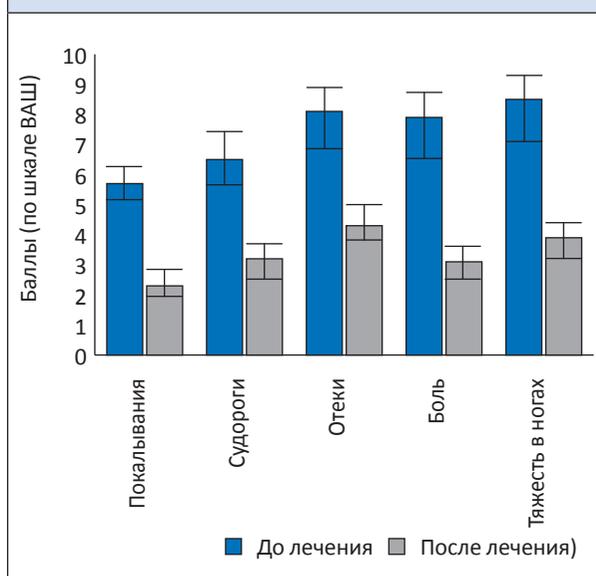
**РИСУНОК 1. Динамика маллеолярного объема на фоне лечения**

**FIGURE 1. Change in malleolar circumference measurements during treatment**



**РИСУНОК 2. Выраженность клинических симптомов до и после лечения**

**FIGURE 2. Clinical symptom severity before and after treatment**



тяжести в ногах следует считать одним из главных клинических проявлений ХВН. Следует сказать, что при ПТБ этот симптом является основным за счет нарушения оттока крови из нижних конечностей в независимости от степени наступившей реканализации. Наибольшее значение он приобретает у пациентов, перенесших ИФФТ, поскольку гемодинамика у них страдает наиболее сильно. В нашем исследовании мы выявили значительную достоверную положительную динамику этого показателя на фоне

проводимой терапии с  $8,54 \pm 1,72$  до  $3,90 \pm 1,46$  балла ( $p < 0,05$ ).

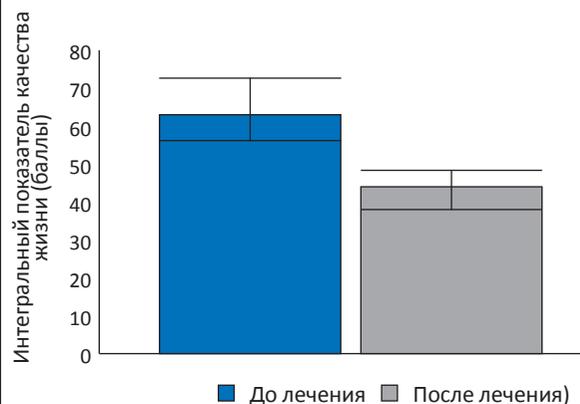
Как уже было сказано выше, для оценки динамики качества жизни пациентов на фоне лечения Актовегином мы применили высокоспецифичный для заболеваний вен опросник CIVIQ-2, содержащий 20 вопросов. Каждый ответ в нем оценивается от 1 до 5 баллов, а суммарный балл по шкале от 20 (максимальное здоровье) до 100 (максимально сниженное качество жизни). Основные параметры, представленные в опроснике, были следующими: болевой фактор – 1 вопрос, физический фактор – 6 вопросов, психологический фактор – 8 вопросов, социальный фактор – 5 вопросов.

За время проведенного лечения Актовегином мы обнаружили достоверное улучшение общего качества жизни пациентов (рис. 3). При этом интегральный показатель качества жизни снизился с  $63,29 \pm 1,84$  до  $44,31 \pm 1,18$  балла ( $p < 0,05$ ). Разумеется, мы не могли ожидать приближение этого показателя к 20-балльному уровню, которое соответствует полному здоровью, что связано с сохраняющимися морфологическими нарушениями в клапанном аппарате глубоких вен нижних конечностей и затруднением оттока венозной крови. С другой стороны, мы получили почти 1,5-кратное улучшение общего качества жизни пациентов. Это может свидетельствовать о перспективности применения Актовегина в лечении начальных форм ХВН при ПТБ и предотвращении более тяжелых стадий заболевания. Полученный нами сочетанный терапевтический эффект в объективных и субъективных показателях, несомненно, может быть обусловлен комплексным или плейотропным механизмом действия Актовегина.

## Выводы

На ранних стадиях ХВН у пациентов с ПТБ для профилактики развития более тяжелых трофических расстройств

**РИСУНОК 3. Качество жизни по шкале CIVIQ-20**  
**FIGURE 3. Quality of life according to the CIVIQ-20 scale**



Максимальные цифры – наихудший результат, минимальные – наилучший. Уровень в 20 баллов соответствует максимальному здоровью, 100 баллов соответствует наихудшему здоровью

необходимо проводить терапию, направленную на самые разные звенья патологического процесса, что способствует не только снижению интенсивности симптомов, но и нормализации гемодинамики в нижних конечностях. Наиболее оправданно применение плейотропных препаратов, позволяющих комплексно воздействовать и на микроциркуляторное русло, и на метаболические процессы в тканях, и на реологические свойства крови. Одним из таких препаратов может быть препарат на основе депротенинизированного гемодеривата крови телят.

Поступила/Received 10.04.2020

Поступила после рецензирования/Revised 27.04.2020

Принята в печать/Accepted 05.06.2020

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бокерия Л.А., Затевахин И.И., Кириенко А.И. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозомболических осложнений (ВТЭО). *Флебология*. 2015;4(2):3–52. Режим доступа: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
2. Kachroo S., Boyd D., Bookhart B.K. LaMori J., Schein J.R., Rosenberg D.J., Reynolds M.W. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(7):567–572. doi: 10.2146/ajhp110241.
3. Савельев В.С. (ред.), Гологорский В.А., Кириенко А.И. *Флебология: руководство для врачей*. М.: Медицина; 2001. 664 с. Режим доступа: <https://booksmed.com/hirurgiya/1298-flebologiya-savelev-rukovodstvo-dlya-vrachej.html>.
4. Yoo T., Aggarwal R., Wang T.F., Satiani B., Haurani M.J. Presence and degree of residual venous obstruction on serial duplex imaging is associated with increased risk of recurrence and progression of infrainguinal lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(5):575–583. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.12.059.
5. Кузнецов М.Р., Сапелкин С.В., Болдин Б.В., Леонтьев С.Г., Несходимов Л.А. Реканализация глубоких вен нижних конечностей как показатель эффективности лечения острого венозного тромбоза. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):82–87. Режим доступа: <http://angiolsurgery.org/magazine/2016/3/11.htm>.

6. Яблоков Е.Г., Кириенко А.И., Богачев В.Ю. *Хроническая венозная недостаточность*. М.: Берг; 1997. 127 с.
7. Шилов А.М., Князева Л.В. Плейотропные эффекты Актовегина и его кардиопротективное действие у больных с ишемической болезнью сердца. *Лечебное дело*. 2012;(4):64–73. Режим доступа: [http://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld\\_4\\_2012\\_63.pdf](http://atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2012_63.pdf).
8. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):222–227. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069.
9. Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161(3–4):80–88. doi: 10.1007/s10354-011-0865-y.
10. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*. 2011;13(4):266–274. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7.
11. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*. 2012;84:86–93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011.
12. Biland L., Hürlimann F., Goor W., Körner W.F., Kündig A., Madar G. Treatment of venous ulcers. A multi-center randomized double-blind study. *VASA*. 1985;14:383–389. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4072377>.
13. Stein R., Seuser J. Local use of Actovegin ampoule solution in crural ulcer. *Med Welt*. 1986;37:173–176.
14. Учкин И.Г., Мосесов А.Г., Цырульников А.А. Актовегин как компонент комплексной терапии осложненных форм хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *PMЖ*. 2007;12(15):981–985. Режим доступа: [https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin\\_kak\\_komponent\\_kompleksnoy\\_terapii\\_oslozhnennyh\\_form\\_hronicheskoy\\_venoznoy\\_nedostatochnosti\\_nighnih\\_konechnostey/](https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin_kak_komponent_kompleksnoy_terapii_oslozhnennyh_form_hronicheskoy_venoznoy_nedostatochnosti_nighnih_konechnostey/)[https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin\\_kak\\_komponent\\_kompleksnoy\\_terapii\\_oslozhnennyh\\_form\\_hronicheskoy\\_venoznoy\\_nedostatochnosti\\_nighnih\\_konechnostey/](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin_kak_komponent_kompleksnoy_terapii_oslozhnennyh_form_hronicheskoy_venoznoy_nedostatochnosti_nighnih_konechnostey/).
15. Хисматов Р.Р., Трухова В.В., Макарова Н.Н., Гусева С.Л. Актовегин в лечении трофических язв нижних конечностей венозной этиологии. *PMЖ*. 2008;30(16):2022–2024. Режим доступа: [https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin\\_v\\_lechenii\\_troficheskikh\\_yazv\\_nighnih\\_konechnostey\\_venoznoy\\_etiologii/](https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin_v_lechenii_troficheskikh_yazv_nighnih_konechnostey_venoznoy_etiologii/).
16. Raposio E., Bertozzi N., Moretti R., Grignaffini E., Grieco M.P. Laser Doppler Flowmetry and Transcutaneous Oximetry in Chronic Skin Ulcers: A Comparative Evaluation. *Wounds*. 2017;29(7):190–195. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28762949>.

## REFERENCES

1. Bokeriya L.A., Zatevakhin I.I., Kirienko A.I. Russian clinical guidelines for the diagnosis, treatment and prevention of venous thromboembolic complications (VTEC). *Flebologiya = Flebologiya. Journal of Venous Disorders*. 2015;4(2):3–52. (In Russ.) Available at: <http://webmed.irkutsk.ru/doc/pdf/pe2015.pdf>.
2. Kachroo S., Boyd D., Bookhart B.K., LaMori J., Schein J.R., Rosenberg D.J., Reynolds M.W. Quality of life and economic costs associated with postthrombotic syndrome. *Am J Health Syst Pharm*. 2012;69(7):567–572. doi: 10.2146/ajhp110241.
3. Savelev V.S. (ed.), Gologorskiy V.A., Kirienko A.I. *Phlebology: guidelines for physicians*. Moscow: Meditsina; 2001. 664 p. (In Russ.) Available at: <https://booksmed.com/hirurgiya/1298-flebologiya-savelev-rukovodstvo-dlya-vrachej.html>.
4. Yoo T., Aggarwal R., Wang T.F., Satiani B., Haurani M.J. Presence and degree of residual venous obstruction on serial duplex imaging is associated with increased risk of recurrence and progression of infrainguinal lower extremity deep venous thrombosis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2018;6(5):575–583. doi: 10.1016/j.jvsv.2017.12.059.
5. Kuznetsov M.R., Sapelkin S.V., Boldin B.V., Leontiev S.G., Neskhodimov L.A. Recanalization of lower-limb deep veins as an index of efficacy of treatment for acute venous thrombosis. *Angiologiya I Sosudistaya Khirurgiya = Angiology and Vascular Surgery*. 2016;22(3):82–87. (In Russ.) Available at: <http://www.angiologysurgery.org/magazine/2016/3/11.htm>.
6. Yablokov E.G., Kirienko A.I., Bogachev V.Yu. *Chronic venous insufficiency*. Moscow: Berg; 1997. 127 p. (In Russ.)
7. Shilov A.M., Knyazeva L.V. Pleiotropic Effects and Cardioprotective Action of Actovegin in Patients with Coronary Heart Disease. *Lechebnoe delo = General Medicine*. 2012;(4):64–73. (In Russ.) Available at: [http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld\\_4\\_2012\\_63.pdf](http://www.atmosphere-ph.ru/modules/Magazines/articles/delo/ld_4_2012_63.pdf).
8. Machicao F., Muresanu D.F., Hundsberger H., Pflüger M., Guekht A. Pleiotropic neuroprotective and metabolic effects of Actovegin's mode of action. *J Neurol Sci*. 2012;322(1–2):222–227. doi: 10.1016/j.jns.2012.07.069.
9. Buchmayer F., Pleiner J., Elminger M.W., Lauer G., Nell G., Sitte H.H. Actovegin: a biological drug for more than 5 decades. *Wien Med Wochenschr*. 2011;161(3–4):80–88. doi: 10.1007/s10354-011-0865-y.
10. Elmlinger M.W., Kriebel M., Ziegler D. Neuroprotective and Anti-Oxidative Effects of the Hemodialysate Actovegin on Primary Rat Neurons in Vitro. *Neuromolecular Med*. 2011;13(4):266–274. doi: 10.1007/s12017-011-8157-7.
11. Fedorovich A.A. Non-invasive evaluation of vasomotor and metabolic functions of microvascular endothelium in human skin. *Microvasc Res*. 2012;84:86–93. doi: 10.1016/j.mvr.2012.03.011.
12. Biland L., Hürlimann F., Goor W., Körner W.F., Kündig A., Madar G. Treatment of venous ulcers. A multi-center randomized double-blind study. *VASA*. 1985;14:383–389. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4072377>.
13. Stein R., Seuser J. Local use of Actovegin ampoule solution in crural ulcer. *Med Welt*. 1986;37:173–176.
14. Uchkin I.G., Mosesov A.G., Tsyrunnikov A.A. Actovegin as a part of combination therapy for complicated forms of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *RMZH = RMJ*. 2007;12(15):981–985. (In Russ.) Available at: [https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin\\_kak\\_komponent\\_kompleksnoy\\_terapii\\_oslozhnennyh\\_form\\_hronicheskoy\\_venoznoy\\_nedostatochnosti\\_nighnih\\_konechnostey/](https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin_kak_komponent_kompleksnoy_terapii_oslozhnennyh_form_hronicheskoy_venoznoy_nedostatochnosti_nighnih_konechnostey/)[https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin\\_kak\\_komponent\\_kompleksnoy\\_terapii\\_oslozhnennyh\\_form\\_hronicheskoy\\_venoznoy\\_nedostatochnosti\\_nighnih\\_konechnostey/](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin_kak_komponent_kompleksnoy_terapii_oslozhnennyh_form_hronicheskoy_venoznoy_nedostatochnosti_nighnih_konechnostey/).
15. Khismatov R.R., Trukhova V.V., Makarova N.N., Guseva S.L. Actovegin in the treatment of lower extremity trophic ulcers of venous etiology. *RMZH = RMJ*. 2008;30(16):2022–2024. (In Russ.) Available at: [https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin\\_v\\_lechenii\\_troficheskikh\\_yazv\\_nighnih\\_konechnostey\\_venoznoy\\_etiologii/](https://rmj.ru/articles/khirurgiya/Aktovegin_v_lechenii_troficheskikh_yazv_nighnih_konechnostey_venoznoy_etiologii/).
16. Raposio E., Bertozzi N., Moretti R., Grignaffini E., Grieco M.P. Laser Doppler Flowmetry and Transcutaneous Oximetry in Chronic Skin Ulcers: A Comparative Evaluation. *Wounds*. 2017;29(7):190–195. Available at: <https://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28762949>.

**Информация об авторах:**

**Кузнецов Максим Робертович**, д.м.н., профессор РАН, заместитель директора по клинической работе, Институт кластерной онкологии им. Л.Л. Левшина, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Б. Пироговская, д. 6, стр. 1; e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

**Богачев Вадим Юрьевич**, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

**Сапелкин Сергей Викторович**, д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения сосудистой хирургии, Национальный медицинский исследовательский центр хирургии им. А.В. Вишневского; 117997, Россия, Москва, ул. Большая Серпуховская, д. 27

**Марченко Игорь Петрович**, к.м.н., врач-хирург, заместитель главного врача по хирургии, Городская клиническая больница №29 им. Н.Э. Баумана; 111020, Россия, Москва, Госпитальная площадь, д. 2; e-mail: dr.marchello64@mail.ru

**Несходимов Леонид Анатольевич**, врач-эндоскопист, заведующий центром эндоскопии консультационно-диагностического отделения, Центральная клиническая больница Святителя Алексия Митрополита Московского Московской Патриархии Русской Православной Церкви; 119071, Россия, Москва, Ленинский проспект, д. 27; e-mail: doc.leonid@yandex.ru

**Хотинский Андрей Анатольевич**, аспирант кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; e-mail: Andrej.khotinscij@yandex.ru

**Information about the authors:**

**Maxim R. Kuznetsov**, Dr. of Sci. (Med.), Professor of RAS, Deputy Director for Clinical Affairs, Institute of Cluster Oncology named after L.L. Levshin, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 6, Bldg. 1, B. Pirogovskaya St., Moscow, 119991, Russia; e-mail: mrkuznetsov@mail.ru

**Vadim Yu. Bogachev**, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Intermediate Level Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: vadim.bogachev63@gmail.com

**Sergey V. Sapelkin**, Dr. of Sci. (Med.), Leading Research Associate, Department of Vascular Surgery, Vishnevsky National Medical Research Center of Surgery; 27, Bolshaya Serpukhovskaya St., Moscow, 117997, Russia

**Igor P. Marchenko**, Cand. of Sci. (Med.), Surgeon, Deputy Chief Physician for Surgery, Bauman City Clinical Hospital No. 29 of the Moscow Department of Health; 2, Gospitalnaya Square, Moscow, 111020, Russia; e-mail: dr.marchello64@mail.ru

**Leonid A. Neskhodimov**, Endoscopist, Head of Endoscopy Center, Consulting-Diagnostic Department, Central Clinical Hospital of the Metropolitan Alexius of Moscow at the Moscow Patriarchy of the Russian Orthodox Church; 27, Lenin Ave., Moscow, 119071, Russia; e-mail: doc.leonid@yandex.ru

**Andrey A. Khotinskiy**, Postgraduate Student, Department of Intermediate Level Surgery No. 1, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; e-mail: Andrej.khotinscij@yandex.ru