

Обзорная статья / Review article

# Современные принципы симптоматического лечения лимфо-венозной недостаточности

С.С. Дунаевская, <https://orcid.org/0000-0003-2820-4737>, [Vikto-potapenk@yandex.ru](mailto:Vikto-potapenk@yandex.ru)  
Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1

## Резюме

В данной статье приведен обзор литературы, посвященный современным принципам симптоматического лечения лимфо-венозной недостаточности. Лимфо-венозная недостаточность является актуальной проблемой флебологии, распространенность данной патологии достигает 50% среди населения земного шара. В основе патогенеза находится венозная гипертензия, которая вызвана недостаточностью венозного клапана, обструкцией венозного оттока или комбинированными причинами. Важными составляющими при начальных стадиях заболевания являются применение компрессионного белья и симптоматическая терапия лимфо-венозной недостаточности – фармакотерапия, основанная на применении веноактивных препаратов. Наиболее перспективными на сегодняшний день являются препараты группы микронизированной очищенной фракции флавоноидов, которые состоят из микронизированного диосмина и флавоноидов. Использование препаратов микронизированной очищенной фракции флавоноидов снижает венозную гипертензию за счет повышения венозного тонуса, уменьшения венозной емкости, растяжимости стенки сосуда. Также препараты микронизированной очищенной фракции флавоноидов улучшают лимфообращение за счет увеличения сократимости лимфатических капилляров и оказывают влияние на микроциркуляцию сосудов нижних конечностей, оказывая действие на резистентность и проницаемость капилляров. Таким образом, применение препаратов группы микронизированной очищенной фракции флавоноидов оказывает более выраженное воздействие на этиологию и патогенез заболевания, повышая тем самым клиническое действие и приводя к более эффективному результату лечения венозно-лимфатической недостаточности. И как представлено в данном обзоре, препараты на основе микронизированной очищенной фракции флавоноидов являются отличными кандидатами для дальнейшего изучения в качестве терапевтического средства для лечения лимфо-венозной недостаточности, поскольку механизм действия микронизированной очищенной фракции флавоноидов напрямую связан с его патофизиологией и высокой клинической эффективностью.

**Ключевые слова:** лимфо-венозная недостаточность, венозная гипертензия, симптоматическое лечение, микронизированная очищенная фракция флавоноидов, компрессия

**Для цитирования:** Дунаевская С.С. Современные принципы симптоматического лечения лимфо-венозной недостаточности. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(1):44–49. <https://doi.org/10.21518/akh2022-004>.

**Конфликт интересов:** автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

# Current principles of symptomatic treatment of lymphovenous insufficiency

Svetlana S. Dunaevskaya, <https://orcid.org/0000-0003-2820-4737>, [Vikto-potapenk@yandex.ru](mailto:Vikto-potapenk@yandex.ru)  
Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St, Krasnoyarsk, 660022, Russia

## Abstract

This article provides a review of the current literature on the current principles of symptomatic treatment of lymphovenous insufficiency. Lymphovenous insufficiency is an urgent problem of modern phlebology, the prevalence of this pathology reaches 50% among the world population. Underlying the pathogenesis is venous hypertension, which is caused by venous valve insufficiency, venous outflow obstruction, or combined causes. The use of compression knitwear and symptomatic therapy for lymphovenous insufficiency is an important component of the treatment at the initial stages of the disease — pharmacotherapy based on the use of venoactive drugs. The most promising to date are preparations of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF) group which consist of micronized diosmin and flavonoides. The use of MPFF drugs reduces venous hypertension by increasing venous tone, reducing venous capacity, and extensibility of the vessel wall. MPFF also improves lymph conversion by increasing the contractility of the lymphatic capillaries and has an effect on the microcirculation of the vessels of the lower extremities, having an effect on the resistance and permeability of the capillaries. Thus, the use of preparations of the micronized purified fraction of flavonoides has a more pronounced effect on the etiology and pathogenesis of the disease, thereby increasing the clinical effect and leading to a more effective result in the treatment of lymphovenous insufficiency. And as presented in this review, drugs containing micronized purified flavonoid fraction are an excellent candidate to be further studied as therapeutic agents for the treatment of lymphovenous insufficiency, because the mechanism of action of the micronized purified flavonoid fraction is directly connected with its pathophysiology and high clinical efficacy.

**Keywords:** venouslymphatic insufficiency, venous hypertension, symptomatic treatment, micronized purified flavonide fraction, compression

**For citation:** Dunaevskaya S.S. Current principles of symptomatic treatment of lymphovenous insufficiency. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(1):44–49. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2022-004>.

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

## ВВЕДЕНИЕ

Лимфо-венозная недостаточность является актуальной проблемой современной флебологии, распространенность данной патологии достигает 50% среди населения земного шара. Данная цифра обусловлена широким клиническим спектром возникновения, а также выраженностью проявлений от бессимптомных до тяжелого проявления симптомокомплекса. Также недооценка масштабов и последствий данной проблемы обусловлена неполным распознаванием различных клинических проявлений первичных и вторичных венозных и лимфатических заболеваний. Основными проявлениями данного симптомокомплекса являются телеангиэктазии, ретикулярные вены, варикозное расширение вен, отек, пигментация, экзема, липодерматосклероз, трофические язвы нижних конечностей. Основными факторами риска, согласно литературным данным, являются пожилой возраст, семейный анамнез, длительное стояние, ожирение, курение, малоподвижный образ жизни, травмы нижних конечностей в анамнезе, наличие артериовенозного шунта, высокий уровень эстрогенов, беременность [1–3].

## ПАТОГЕНЕЗ И СИМПТОМЫ ЛИМФО-ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

В основе патогенеза лимфо-венозной недостаточности находится венозная гипертензия, которая вызвана недостаточностью венозного клапана, обструкцией венозного оттока или комбинированными причинами. В покое венозное давление в области стопы может достигать 80–90 мм рт. ст. и снижаться до 30 мм рт. ст. при ходьбе, однако при наличии венозной недостаточности выраженного снижения давления не происходит. Таким образом, высокое давление, создаваемое в глубокой венозной системе, передается на поверхностную венозную систему и на систему микроциркуляции, что и приводит к венозной гипертензии. Посттромбофлебический синдром также приводит к формированию венозной гипертензии за счет сохраняющейся обструкции венозного оттока [4–6].

Одним из клинических симптомов лимфо-венозной недостаточности является дискомфорт или чувство боли в нижних конечностях. Проявления его могут быть различны: от ощущения давления после длительного

стояния до тупой боли в нижних конечностях, купируемой возвышенным положением нижних конечностей, ношением компрессионного белья, ходьбой или плаванием. Однако данный клинический симптом присутствует всего у 20% пациентов, у 10% отмечается как единственное клиническое проявление [7].

Одним из первых проявлений венозной гипертензии является наличие варикозно-расширенных вен в области нижних конечностей. Вначале заболевания это незначительно расширенные вены и при более тяжелых формах становятся извилистыми с диаметром более 1 см. По типу расширения может быть ретикулярный или стволовой варикоз. Трофические изменения формируются в виде гиперпигментации кожи, застойного дерматита и изъязвлений кожного покрова. Гиперпигментация вызвана отложением гемосидерина. В этом случае необходимо дифференцировать черный акантоз или гемосидероз, однако они носят более диффузный характер. Зстойный дерматит необходимо дифференцировать с псориазом, периартериитом или аллергическим дерматитом [8, 9].

Отек в области нижних конечностей является наиболее распространенным симптомом, вначале заболевания выраженность которого зависит от времени суток и ортостаза. Отек формируется в области стопы и затем распространяется вверх по нижней конечности. Двусторонний отек чаще вызван другими причинами, такими как сердечная недостаточность, гипоальбуминемия, микседема и другими. В 30% случаев развитие лимфо-венозной недостаточности приводит к вторичной лимфедеме (флеболимфедеме), которая является результатом гемодинамических нарушений между венозной и лимфатической системой. Несмотря на то что эти две системы основаны на разных принципах гемодинамики, они являются взаимозависимыми системами крово- и лимфообращения. Функциональная перегрузка одной из систем гемодинамики нижних конечностей (хроническая венозная гипертензия или лимфедема) приводит к перегрузке другой и формированию недостаточности венозной и лимфатической систем и развитию флеболимфедемы. Так, при развитии хронической венозной недостаточности происходит экстравазация жидкости в тканевые структуры, тем самым нарушая микроциркуляцию и оказывая нагрузку

на лимфатическую систему. Нарастание отека приводит к превышению компенсационной возможности лимфатической системы, повреждению лимфатических сосудов и развитию лимфостаза и хронической лимфатической недостаточности. Формируется флеболимфатическая недостаточность с признаками фиброза интерстициальной ткани. Повышение концентрации белка в тканях приводит к развитию трофических нарушений, язв и кожных инфекций [10, 11].

## ТЕРАПИЯ

Лечение пациентов с флеболимфатической недостаточностью должно начинаться с устранения факторов риска. Снижение веса у пациентов с ожирением, отказ от курения, регулярные физические упражнения благоприятно влияют на течение заболевания. При начальных стадиях заболевания основным является консервативная симптоматическая терапия. Применение компрессионного белья является основой консервативной терапии [12, 13].

Цель использования компрессионного белья – обеспечить равномерное внешнее сжатие нижней конечности и компенсировать гидростатическими силами венозную гипертензию. Предпочтительно применение чулок с градуированной компрессией. При формировании отеков рекомендуется использование компрессионного белья с давлением сжатия от 20 до 30 мм рт. ст., прогрессирование трофических изменений кожи диктует необходимость применения компрессии от 30 до 40 мм рт. ст., у пациентов с рецидивирующей язвой необходимо использовать чулки с компрессией от 40 до 50 мм рт. ст. [14–18].

Вторым важным составляющим компонентом в симптоматической терапии венозно-лимфатической недостаточности является фармакотерапия, основанная на применении веноактивных препаратов. Веноактивные препараты представлены гетерогенным фармакологическим классом, включающим как синтетические, так и растительные соединения. Наиболее перспективными группами препаратов являются сапонины (экстракт семян конского каштана), гамма-бензопироны или флавоноиды (рутозиды, диосмин, гесперидин), микронизированная очищенная фракция флавоноидов (МОФФ) и другие растительные экстракты (экстракт коры французской морской сосны). Флавоноиды представляют собой класс полифенольных соединений, содержащихся в растениях. Основной принцип действия флавоноидов заключается в усилении венозного тонуса путем модуляции норадренергической сигнализации и проницаемости капилляров. Природным флавоноидным гликозидом, выделенным из различных растительных источников

или гесперидина, является диосмин. Наиболее перспективными на сегодняшний день являются препараты группы МОФФ, которые состоят из микронизированного диосмина и флавоноидов. Микронизация – это механический процесс, который позволяет уменьшить средний диаметр твердых частиц для улучшения всасывания в кишечнике. Флавоноидная фракция может принимать различные формы, включая гесперидин, диосмин и линарин. Соотношение микронизированного диосмина и флавоноидов в препарате может быть различным, однако чаще применяется 9 : 1 [19–25].

## ДОКАЗАТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ МИКРОНИЗИРОВАННОЙ ОЧИЩЕННОЙ ФРАКЦИИ ФЛАВОНОИДОВ

Доказана эффективность применения данной группы препаратов при посттромбофлебитическом синдроме: комплексное использование МОФФ с антикоагулянтами усилило реканализацию на 15–20% в сравнении с группой пациентов, не получавших МОФФ [26–28].

В экспериментальной работе на крысах линии Вистар было доказано купирование венозной гипертензии при использовании препаратов МОФФ. Венозная гипертензия была создана путем моделирования артериально-венозной фистулы, в дальнейшем животные получали препарат МОФФ, а венозную гипертензию оценивали путем дуплексного сканирования. В группе крыс, получавших данный препарат, было зарегистрировано снижение венозного рефлюкса и отсутствие клапанной недостаточности, что клинически проявлялось снижением отека [29].

Также применение препаратов группы МОФФ снижало воспалительную реакцию в области сосудистой стенки венозной и капиллярной системы, что было доказано в экспериментальных работах. Использование препарата при моделировании венозной гипертензии у крыс снизило инфильтрацию в области венозных клапанов гранулоцитами и макрофагами. В ходе проведения обсервационного исследования у пациентов с хронической венозной недостаточностью было зарегистрировано уменьшение экспрессии молекул адгезии нейтрофилами и моноцитами, а также ингибирование взаимодействия лейкоцитов с эндотелием венозной стенки, что в свою очередь снижало выделение медиаторов воспаления [30].

В ходе проведения двойных слепых плацебо-контролируемых исследований у пациентов с ХВН было доказано, что использование препаратов МОФФ снижает венозную гипертензию за счет повышения венозного тонуса, уменьшения венозной емкости, растяжимости стенки сосуда [31, 32].

Также МОФФ улучшает лимфообращения за счет увеличения сократимости лимфатических капилляров. В проспективном обсервационном исследовании у пациентов с ХВН было диагностировано улучшение лимфатической микроангиопатии за счет увеличения количества функциональных лимфатических капилляров [33].

МОФФ оказывала влияние на микроциркуляцию сосудов нижних конечностей, действуя на резистентность и проницаемость капилляров. В ходе проведения экспериментального исследования, основанного на моделировании повышенной микрососудистой проницаемости у самцов хомяков, было доказано, что применение препарата в течение 10 дней привело к снижению макромолекулярной проницаемости, снижению адгезии лейкоцитов к эндотелию сосудов. При проведении двойного слепого исследования у пациентов с ХВН наблюдалось снижение выраженности отечного синдрома, что связано со снижением повышенной проницаемости капилляров. Улучшение микроциркуляторного русла положительно сказывается на оксигенации тканей, что было доказано при проведении чрескожной оксиметрии у пациентов с ХВН. Было зарегистрировано увеличение скорости эритроцитов в капиллярах по сравнению с исходным уровнем, что в свою очередь уменьшило капиллярный застой и улучшило венозную микроангиопатию [32, 34].

Доказана клиническая эффективность применения МОФФ при посттромбофлебитическом синдроме, основанная на усилении венозной реканализации и снижении венозного рефлюкса, что купирует венозную гипертензию. Противовоспалительное действие препарата предотвращает дальнейшую обструкцию и венозный рефлюкс, возникающие в результате воспалительных реакций в венозной стенке при остром тромбозе. Повышение венозного тонуса, снижение венозного застоя и капиллярной проницаемости, улучшение лимфообращения уменьшают гипоксию тканей и оказывают положительное действие в комплексной терапии ПТФС [35].

Положительное влияние МОФФ при венозно-лимфатической недостаточности было объективно доказано по изменению показателей венозной гемодинамики таких как, диаметр конечности, плетизмографические параметры, проницаемость капилляров, упругость и емкость вен, венозный отток и тонус, растяжимость вен и другие. При анализе данных 7 обсервационных исследований, включающих 288 пациентов, сообщается об улучшении объективных показателей венозной гемодинамики при использовании МОФФ.

Однако в одном исследовании, несмотря на клиническое положительное влияние препарата, сообщалось об отсутствии значительных изменений в индексе венозного наполнения, фракции выброса и остаточной объемной фракции [36].

В ходе проведенных исследований было выявлено, что применение МОФФ значительно повлияло на следующие клинические симптомы: боль в нижних конечностях, чувство тяжести, отеки, судороги, парестезии, ощущение жжения и зуда и гиперемия. При количественном анализе в сравнении с группой плацебо боль в нижних конечностях уменьшилась в 4 раза, чувство тяжести – в 2 раза, отеки – в 3 раза, судороги – в 4 раза, парестезии – в 3 раза, функциональный дискомфорт – в 3 раза [32, 37].

В ходе проведенных исследований, направленных на сравнение эффективности лечения немикронизированным и микронизированным диосмином, было выявлено улучшение показателей функциональных симптомов (тяжесть в ногах, парестезии и отеки) при использовании препаратов МОФФ. В ходе анкетирования пациентов, получавших 2 группы препаратов, было выявлено улучшение симптоматики у пациентов, получавших МОФФ, что соответствовало 50% снижению интенсивности основных симптомов [38].

В международном консенсусном заявлении 2005 г. были опубликованы данные по клинической эффективности препаратов, согласно доказательной базе:

- к классу А были отнесены препараты МОФФ, добезилат кальция, гидроксизтил-рутозид;
- классу В – экстракт рускуса;
- классу С – полусинтетический диосмин.

В 2014 г. рекомендации были обновлены, так препараты МОФФ получили степень 1В, немикронизированный диосмин – 2С, экстракты рутозидов и рускуса – 2В [39].

Во всех проведенных исследованиях отслеживались побочные явления, связанные с применением веноактивных препаратов, наиболее частыми побочными реакциями, о которых сообщалось, были желудочно-кишечные расстройства. Отличий в частоте возникновения побочных реакций в зависимости от препарата не было выявлено, и их возникновение объясняется длительной продолжительностью лечения (более 6 мес.) [34, 40].

Появление на фармакологическом рынке препаратов группы МОФФ оказывает более выраженное воздействие на этиологию и патогенез заболевания, повышая тем самым клиническое действие и приводя к более эффективному результату лечения венозно-лимфатической недостаточности.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, коррекция лимфо-венозная недостаточности носит многокомпонентный характер, включая согласно современным клиническим рекомендациям применение веноактивных препаратов в сочетании с компрессией. Как представлено в этом обзоре, МОФФ является отличным кандидатом для дальнейшего изучения в качестве терапевтического

средства для лечения лимфо-венозной недостаточности, поскольку механизм действия МОФФ напрямую связан с его патофизиологией и высокой клинической эффективностью.

Поступила / Received 15.10.2022

Поступила после рецензирования / Revised 10.11.2022

Принята в печать / Accepted 25.12.2022

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES**

1. Rasmussen J.C., Zhu B., Morrow J.R., Aldrich M.B., Sahihi A., Harlin S.A. et al. Degradation of lymphatic anatomy and function in early venous insufficiency. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(3):720–730.e2. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.09.007>.
2. Cires-Drouet R.S., Fangyang L., Rosenberger S., Startzel M., Kidwell M., Yokemick J. et al. High prevalence of chronic venous disease among health care workers in the United States. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(2):224–230. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.10.017>.
3. Lee B.V. Phlebolympheoedema: Neglected Outcome of Combined Venous and Lymphatic Insufficiency. *Vasc Specialist Int.* 2020;36(1):1–3. <https://doi.org/10.5758/vsi.2020.36.1.1>.
4. Serra R., Ssempijja L., Provenzano M., Andreucci M. Genetic biomarkers in chronic venous disease. *Biomark Med.* 2020;14(2):75–80. <https://doi.org/10.2217/bmm-2019-0408>.
5. Азизов Г.А., Козлов В.И. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей: особенности микроциркуляции. *Вестник РУДН: Серия Медицина.* 2003;(3):117–120. Режим доступа: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-venoznaya-nedostatochnost-nizhnih-konechnostey-osobennosti-mikrotsirkulyatsii>.  
Azizov G.A., Kozlov V.I. Chronic venous insufficiency of lower limbs: features of microcirculation. *RUDN Journal of Medicine.* 2003;(3):117–120. (In Russ.) Available at: <https://cyberleninka.ru/article/n/hronicheskaya-venoznaya-nedostatochnost-nizhnih-konechnostey-osobennosti-mikrotsirkulyatsii>.
6. Baliyan V., Tajmir S., Hedgire S.S., Ganguli S., Prabhakar A.M. Lower extremity venous reflux. *Cardiovasc Diagn Ther.* 2016;(6):533–543. <https://doi.org/10.21037/cdt.2016.11.14>.
7. Золотухин И.А., Кириенко А.И. Функциональная венозная недостаточность (флебопатия) нижних конечностей: клиника, диагностика, лечение. *Флебология.* 2009;3(3):3–9. Режим доступа: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15235416>.  
Zolotukhin I.A., Kirienko A.I. Functional venous insufficiency (phlebopathy) of the lower extremities: clinical, features, diagnosis and treatment. *Flebologiya.* 2009;3(3):3–9. (In Russ.) Available at: <https://www.elibrary.ru/item.asp?id=15235416>.
8. Malkani R.H., Karia R., Thadani S. A Study of Risk Factors of Chronic Venous Insufficiency and its Association with Features Suggestive of Preceding or Present Deep Venous Thrombosis. *Indian J Dermatol.* 2019;64(5):366–371. [https://doi.org/10.4103/ijd.IJD\\_271\\_18](https://doi.org/10.4103/ijd.IJD_271_18).
9. Youn Y.J., Lee J. Chronic venous insufficiency and varicose veins of the lower extremities. *Korean J Intern Med.* 2019;34(2):269–283. <https://doi.org/10.3904/kjim.2018.230>.
10. Berti-Hearn L., Elliott B. Chronic venous insufficiency: A review for nurses. *Nursing.* 2019;49(12):24–30. <https://doi.org/10.1097/01.NURSE.0000604688.03299.aa>.
11. Dahm K.T., Myrhaug H.T., Strømme H., Fure B., Brurberg K.G. Effects of preventive use of compression stockings for elderly with chronic venous insufficiency and swollen legs: a systematic review and meta-analysis. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):76. <https://doi.org/10.1186/s12877-019-1087-1>.
12. Грязев С.М., Петров С.В., Бубнова Н.А., Варзин С.А. Динамика изменения микроциркуляции при различных методах лечения больных с хронической венозной недостаточностью. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция.* 2008;4(28):42–46. Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13013545>.  
Gryazev S.M., Petrov S.V., Bubnova N.A., Varzin S.A. Dynamics of microcirculation change in different methods of treatment of patients with chronic venous insufficiency. *Regional Blood Circulation and Microcirculation.* 2008;4(28):42–46. (In Russ.) Режим доступа: <https://elibrary.ru/item.asp?id=13013545>.
13. Love S., White J.R., Vestal B. Using compression therapy in a primary care setting to treat complications of chronic venous insufficiency. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2019;33(6):484–490. <https://doi.org/10.1097/JXX.0000000000000350>.
14. Folguera-Álvarez C., Garrido-Elustondo S., Rico-Blázquez M., Esparza-Garrido M.I., Verdú-Soriano J. Effectiveness of double-layered compression therapy against crepe bandage for healing venous ulcers in primary care. Randomized clinical trial. *Aten Primaria.* 2020;52(10):712–721. <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2020.01.010>.
15. Phillips N., Lawrence S. Haddenham Comfiwave: a unique compression device for lymphoedema treatment. *Br J Community Nurs.* 2020;25(Suppl. 4):S23–S30. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2020.25.Sup4.S23>.
16. Campbell J. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Br J Community Nurs.* 2020;25(4):202–203. <https://doi.org/10.12968/bjcn.2020.25.4.202>.
17. Westphal T., Korschake W., Haase H., Vollmer M., Jünger M., Riebe H. Medical compression stockings on the skin moisture in patients with chronic venous disease. *Vasa.* 2019;48(6):502–508. <https://doi.org/10.1024/0301-1526/a000812>.
18. Riebe H., Korschake W., Westphal T., Jünger M. Innovations in medical compression therapy. *Hautarzt.* 2020;71(1):24–31. <https://doi.org/10.1007/s00105-019-04516-y>.
19. Carman T.L., Al-Omari A. Evaluation and Management of Chronic Venous Disease Using the Foundation of CEAP. *Curr Cardiol Rep.* 2019;21(10):114. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1201-1>.
20. Darwin E., Liu G., Kirsner R.S., Lev-Tov H. Examining risk factors and preventive treatments for first venous leg ulceration: A cohort study. *J Am Acad Dermatol.* 2019;84(1):76–85. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2019.12.046>.
21. Kirkilesis G., Kakkos S.K., Bicknell C., Salim S., Kakavia K. Treatment of distal deep vein thrombosis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;4(4):CD013422. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD013422.pub2>.

22. Javier J.J., Ortiz P. Treatment of chronic venous insufficiency in Latin America. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(4):667–675. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2020.01.012>.
23. Makedonov I., Kahn S.R., Galanaud J.P. Prevention and Management of the Post-Thrombotic Syndrome. *J Clin Med.* 2020;9(4):923. <https://doi.org/10.3390/jcm9040923>.
24. Dini V., Janowska A., Oranges T., De Pascalis A., Iannone M., Romanelli M. Surrounding skin management in venous leg ulcers: A systematic review. *J Tissue Viability.* 2020;29(3):169–175. <https://doi.org/10.1016/j.jtv.2020.02.004>.
25. Черных К.П., Кубачев К.Г., Семенов А.Ю., Малышев К.В. Лечение больных с варикозным расширением вен нижних конечностей. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2019;(5):88–93. <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905188>.  
Chernykh K.P., Kubachev K.G., Semenov A.Yu., Malyshev K.V. Treatment of patients with varicose veins of the lower extremities. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2019;(5):88–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/hirurgia201905188>.
26. Роднянский Д.В., Фокин А.А. Диосминсодержащие флеботропные препараты при варикозной экземе. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(3):88–92. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019303>.  
Rodnyanskiy D.V., Fokin A.A. Diosmine-containing flebotropic preparations in varicose eczema. *Angiology and Vascular Surgery.* 2019;25(3):88–92. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019303>.
27. Черняков А.В. Современные принципы лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *РМЖ.* 2017;8(25):543–547. Режим доступа: [https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye\\_principiy\\_lecheniya\\_pacientov\\_s\\_hronicheskimi\\_zabolevaniyami\\_ven\\_nizhnih\\_konechnostey/](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_principiy_lecheniya_pacientov_s_hronicheskimi_zabolevaniyami_ven_nizhnih_konechnostey/).  
Chernyakov A.V. Modern principles of treatment of patients with chronic lower limb vein diseases. *RMJ.* 2017;8(25):543–547. (In Russ.) Available at: [https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye\\_principiy\\_lecheniya\\_pacientov\\_s\\_hronicheskimi\\_zabolevaniyami\\_ven\\_nizhnih\\_konechnostey/](https://www.rmj.ru/articles/khirurgiya/Sovremennye_principiy_lecheniya_pacientov_s_hronicheskimi_zabolevaniyami_ven_nizhnih_konechnostey/).
28. Paranhos T., Paiva C.S.B., Cardoso F.C.I., Apolinário P.P., Figueiredo Azevedo F., Saidel M.G.B. et al. Assessment of the use of Unna boot in the treatment of chronic venous leg ulcers in adults: systematic review protocol. *BMJ Open.* 2019;9(12):e032091. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-032091>.
29. Azirar S., Appelen D., Prins M.H., Neumann M.H., de Feiter A.N., Kolbach D.N. Compression therapy for treating post-thrombotic syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019;9(9):CD004177. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004177.pub2>.
30. Магомедов М.М., Ахмедов И.Г., Магомедов А.А., Магомедов М.А. Комплексное лечение индолентных трофических язв венозной этиологии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(1):62–68. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020101>.  
Magomedov M.M., Akhmedov I.G., Magomedov A.A., Magomedov M.A. Complex treatment of indolent trophic ulcers of venous etiology. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(1):62–68. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020101>.
31. Кузнецов М.Р., Богачев В.И., Сапелкин С.В., Папышева О.В., Несходимов Л.А., Хотинский А.А., Мазитова М.И. Дополнительные возможности консервативного лечения пациентов с посттромботической болезнью нижних конечностей. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2020;26(1):31–36. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020115>.  
Kuznetsov M.R., Bogachev V.I., Sapelkin S.V., Papyshva O.V., Neskhodimov L.A., Khotinskiy A.A., Mazitova M.I. Additional possibilities for conservative treatment of patients with postthrombotic lower limb disease. *Angiology and Vascular Surgery.* 2020;26(1):31–36. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020115>.
32. Wu X., Liu R., Lao T.T. Therapeutic compression materials and wound dressings for chronic venous insufficiency: A comprehensive review. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater.* 2020;108(3):892–909. <https://doi.org/10.1002/jbm.b.34443>.
33. Kakkos S.K., Nicolaidis A.N. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) on improving individual symptoms, signs and quality of life in patients with chronic venous disease: a systematic review and meta-analysis of randomized double-blind placebo-controlled trials. *Int Angiol.* 2018;37(2):143–154. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>.
34. Li K.X., Dienderé G., Galanaud J.P., Mahjoub N., Kahn S.R. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative review. *Res Pract Thromb Haemost.* 2021;5(4):e12527. <https://doi.org/10.1002/rth2.12527>.
35. Ulloa J.H. Micronized Purified Flavonoid Fraction (МФФ) for Patients Suffering from Chronic Venous Disease: A Review of New Evidence. *Adv Ther.* 2019;36(1 Suppl.):20–25. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-0884-4>.
36. Cazaubon M., Benigni J.P., Steinbruch M., Jabbour V., Gouhier-Kodas C. Is There a Difference in the Clinical Efficacy of Diosmin and Micronized Purified Flavonoid Fraction for the Treatment of Chronic Venous Disorders? Review of Available Evidence. *Vasc Health Risk Manag.* 2021;(17):591–600. <https://doi.org/10.2147/VHRM.S324112>.
37. Bogachev V.I., Boldin B.V., Turkin P.I., Samenkov A.I. Efficacy of micronized purified flavonoid fraction in treatment of chronic venous oedema. *Angiol Sosud Khir.* 2020;26(2):86–94. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2020211>.
38. Khrushchanovich V.Y., Nebylitsin Y.S., Kosinets V.A. Efficacy of Micronized Purified Flavonoid Fraction-Based Venoactive Therapy After Endovenous Mechanochemical Obliteration: Prospective Comparative Study. *Drugs Real World Outcomes.* 2021;8(3):349–358. <https://doi.org/10.1007/s40801-021-00249-4>.
39. Nicolaidis A.N. The Benefits of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) Throughout the Progression of Chronic Venous Disease. *Adv Ther.* 2020;37(Suppl 1):1–5. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01218-8>.
40. Bogachev V.I., Boldin B.V., Turkin P.I. Perioperative administration of micronized purified flavonoid fraction in endovascular treatment of varicose disease. *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(2):88–95. <https://doi.org/10.33529/angio2019214>.

### Информация об авторе:

**Дунаевская Светлана Сергеевна**, д.м.н., профессор, профессор кафедры общей хирургии имени профессора М.И. Гульмана, Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого; 660022, Россия, Красноярск, ул. Партизана Железняка, д. 1; [Vikto-potapenk@yandex.ru](mailto:Vikto-potapenk@yandex.ru)

### Information about the author:

**Svetlana S. Dunaevskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of Department of General Surgery named after Prof. M.I. Gulman, Krasnoyarsk State Medical University named after Professor V.F. Voino-Yasenetsky; 1, Partizan Zheleznyak St, Krasnoyarsk, 660022, Russia; [Vikto-potapenk@yandex.ru](mailto:Vikto-potapenk@yandex.ru)