



Обзорная статья / Review article

Гиперпигментация после склеротерапии: современные возможности профилактики и лечения

В.Ю. Богачев^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com**Б.В. Болдин**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>, bvb195411@mail.ru**О.А. Алуханян**², <https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>, alovik@yandex.ru**П.Ю. Туркин**¹, <https://orcid.org/0000-0002-6262-4770>, pavelturkin@gmail.com**В.Н. Лобанов**³, <https://orcid.org/0009-0003-1541-3027>, lobanovic@yandex.ru¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1² Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4³ Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

Резюме

Склеротерапия служит одним из самых популярных и наиболее часто используемых методов удаления расширенных ретикулярных вен и телеангиэктазий нижних конечностей. Несмотря на огромный коллективный опыт, эта процедура может сопровождаться рядом нежелательных побочных явлений, самым неприятным из которых выступает постинъекционная гиперпигментация, частота которой достигает 80%. Развитие гиперпигментации после склеротерапии (ГПС) связано с экстравазацией и разрушением эритроцитов, в результате которого гемоглобин трансформируется в пигмент гемосидерин. По своей сути ГПС служит вариантом посттравматической гемосидериновой пигментации. Вероятность возникновения и стойкость ГПС определяются рядом трудно контролируемых факторов, среди которых калибр и локализация целевой вены, вид, концентрация и агрегатное состояние склерозирующего вещества, техника склеротерапии, способ и длительность постпроцедурной компрессии, этническая принадлежность пациента, нарушения метаболизма железа, сопутствующий прием ряда лекарственных препаратов, фаза менструального цикла у женщин и т. д. Гиперпигментация значительно снижает качество жизни пациентов, что определяет необходимость профилактики и лечения этого нежелательного побочного явления флебосклерозирующего лечения. С целью профилактики ГПС рекомендован тщательный сбор анамнеза, направленный на выявление возможных факторов риска, при наличии которых в постпроцедурном периоде целесообразно использовать различные системные и местные лекарственные препараты, препятствующие отложению гемосидерина в коже, а также применять режим пролонгированной компрессии. В случае развития ГПС могут быть реализованы процедуры, направленные на разрушение и утилизацию гемосидерина, такие как лазер Q-Switched и IPL-терапия, а также различные варианты пилинга, призванные ускорить замещение пигментированной кожи на нормальную. В отношении профилактики и лечения ГПС вызывает интерес использование препарата Контрактубекс, представляющего собой комбинацию экстракта лука – цепалина, аллантиина и гепарина. Контрактубекс – препарат, изначально предназначенный для оптимизации заживления ран и профилактики образования гипертрофических рубцов. Вместе с тем существует большое количество публикаций, в которых обсуждаются возможности этого препарата для коррекции посттравматической гиперпигментации за счет сочетанного действия компонентов. Наш клинический опыт подтверждает эффективность Контрактубекса при лечении ГПС, что определяет целесообразность проведения полноценных клинических исследований и накопления большего коллективного опыта в этом направлении.

Ключевые слова: постинъекционная гиперпигментация, практика, Контрактубекс, цепалин, аллантиин

Для цитирования: Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Алуханян О.А., Туркин П.Ю., Лобанов В.Н. Гиперпигментация после склеротерапии: современные возможности профилактики и лечения. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(1):81–93. <https://doi.org/10.21518/akh2023-012>.

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Hyperpigmentation after sclerotherapy: modern possibilities for prevention and treatment

Vadim Yu. Bogachev^{1✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com**Boris V. Boldin**¹, <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>, bvb195411@mail.ru**Ovik A. Alukhanyan**², <https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>, alovik@yandex.ru**Pavel Yu. Turkin**¹, <https://orcid.org/0000-0002-6262-4770>, pavelturkin@gmail.com**Victor N. Lobanov**³, <https://orcid.org/0009-0003-1541-3027>, lobanovic@yandex.ru¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia² Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia³ First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia

Abstract

Sclerotherapy is one of the most popular and most common techniques for the removal of dilated reticular veins and telangiectasias on the lower limbs. Despite the vast pooled experience, this procedure can be accompanied by a number of undesirable side effects, of which post-injection hyperpigmentation, which frequency reaches 80%, is the most unpleasant one. The development of post-sclerotherapy hyperpigmentation (PSHP) is associated with extravasation and destruction of red blood cells, which results in transformation of haemoglobin into hemosiderin pigment. PSHP is, by definition, a variant of post-traumatic hemosiderin pigmentation. The likelihood of occurrence and persistence of PSHP is determined by a number of hard controllable factors, including the calibre and location of the target veins, the type, concentration and physical form of the sclerosing agent, the sclerotherapy technique, the method and duration of post-procedural compression, patients' ethnicity, iron metabolism disorders, concomitant use of a number of drugs, a menstrual cycle phase in women, etc. Hyperpigmentation significantly decreases the patients' quality of life, which determines the need for the prevention and treatment of this undesirable side effect of phlebosclerosing treatment. Recommendations for prevention of PSHP include a detailed history taking aimed at identifying potential risk factors, in the presence of which it is advisable to use various systemic and topical drugs in the post-procedural period in order to prevent the skin hemosiderin deposition, as well as to apply the extended-cycle compression. In the case of PSHP, procedures aimed at the destruction and utilization of hemosiderin, such as Q-Switched laser and IPL therapy, as well as various peeling options intended to speed up the replacement of pigmented skin with normal, can be applied. For the PSHP prevention and treatment, the use of Contractubex containing cepalin onion extract in combination with allantoin and heparin is a matter of interest. Contractubex is a drug originally intended to optimize wound healing and prevent the formation of hypertrophic scars. At the same time, there is ample publications discussing the possible use of this drug for the management of post-traumatic hyperpigmentation due to the combined action of its components. Our clinical experience confirms the effectiveness of Contractubex in the treatment of PSHP, which determines the feasibility of conducting full-fledged clinical trials and accumulating more pooled experience in this area.

Keywords: post-injection hyperpigmentation, practice, Contractubex, cepalin, allantoin

For citation: Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Alukhanyan O.A., Turkin P.Yu., Lobanov V.N. Hyperpigmentation after sclerotherapy: modern possibilities for prevention and treatment. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(1):81–93. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-012>.

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

ВВЕДЕНИЕ

Клинически гиперпигментация (пигментация) после склеротерапии (ГПС) представляет собой временное коричнево-черное окрашивание кожи в проекции вены, подвергшейся данной процедуре. Частота ГПС варьирует от 5 до 80%. В 1–2% наблюдений ГПС может носить стойкий характер и персистировать в течение 12 и более месяцев [1, 2]. Данный вид пигментации обусловлен накоплением в различных слоях кожи гемосидерина – пигмента, образующегося в результате экстравазации и разрушения эритроцитов с распадом гемоглобина, сопровождающимся денатурацией и депротеинизацией белка ферритина – физиологического депо железа в организме. В физико-химическом отношении гемосидерин представляет собой соединение коллоидной гидроокиси трехвалентного железа с белками, гликопротеидами и липидами клетки, а визуально это темно-желтый пигмент, основу которого составляет оксид железа, придающий коже характерное коричнево-черное окрашивание [3, 4]. Гемосидерин расщепляют и утилизируют макрофаги, данная активность которых в условиях сопутствующего воспаления (флебита и перифлебита) значительно снижается. По меткому определению американского специалиста М. Goldman пигментация по ходу склерозированной вены может расцениваться как ее «призрак» [5].

Осмотические склерозирующие препараты (концентрированная глюкоза или декстроза) в дополнение к линейной могут вызывать точечную пигментацию в местах инъекций. Это связано с их механизмом действия через осмотический градиент, когда максимальная осмолярность, а следовательно, и деструкция стенки вены происходит в месте инъекции [6]. Флебосклерозирующие растворы детергентного типа, напротив, разрушают целевой сосуд на несколько сантиметров по его длине, придавая пигментации линейный золотисто-коричневый цвет. Следует помнить, что пигментацию может вызвать любой флебосклерозирующий препарат независимо от его концентрации. Так, при использовании тетрадецилсульфата натрия в концентрации от 0,1 до 3% частота пигментации варьирует от 11 до 80% соответственно, для полидоканола в концентрации 0,25–3% клинически выраженную гиперпигментацию обнаруживают у 7–35% пациентов [7–12]. Даже при использовании 75%-й декстрозы в 15,7% случаев возникает гиперпигментация [13].

ЭТИОЛОГИЧЕСКИЕ ФАКТОРЫ

ГПС носит комбинированный характер и формируется в результате сочетания отложения гемосидерина с поствоспалительным нарушением меланогенеза. В ряде случаев у пациентов со стойкой пигментацией обнаруживают дефекты в механизмах метаболизма

железа [14]. Отложение гемосидерина в результате разрушения эритроцитов и деградации гемоглобина происходит преимущественно в поверхностной дерме, но может присутствовать в периаднексальных и срединных отделах кожи, особенно вблизи лодыжки [15]. Эритроциты могут попадать в дерму после механического повреждения стенки вены или в результате диапедеза. Механическое повреждение стенки вены возникает в результате ее грубой пункции, использования игл большого диаметра, а также в случае гидравлического разрыва сосуда при форсированном введении склерозирующего препарата, особенно в виде пены. Диапедез эритроцитов происходит при воспалении вены и часто наблюдается после тромбофлебита [16, 17]. Экстравазация воспаления стимулирует дегрануляцию тучных клеток (мастоцитов), находящихся вокруг склерозированной вены, а высвобождающийся гистамин приводит к сокращению эндотелиальных клеток, что вызывает расширение промежутков между ними, через которые и осуществляется экстравазация эритроцитов [18, 19].

Макрофаги фагоцитируют в паравазальном пространстве интактные эритроциты и их фрагменты с формированием в цитоплазме гемоглобинсодержащих сфер, которые называют вторичными лизосомами. Поскольку гемосидерин является неперевариваемым остатком распада гемоглобина, то он может проявляться в виде агрегатов диаметром до 100 мкм, концентрация железа в которых варьирует от 24 до 36% [20–22].

Гемосидерин нерастворим в воде и может оказывать цитотоксическое действие. В частности, в коже, окружающей венозные трофические язвы, выявлено превышение среднего уровня железа, сопоставимое с таковым после склеротерапии. Локальное накопление железа в коже стимулирует образование свободных радикалов, приводящее к активации меланоцитов и усилению пигментации. Кроме того, ускорение синтеза меланина вызывает стаз венозной крови, особенно в нижней трети голени и области лодыжек. Стимуляция меланоцитов может способствовать раннему появлению ГПС и ее сохранению у некоторых пациентов, особенно с V и VI фенотипом кожи по Фитцпатрику [23].

Независимо от причины частота ГПС обусловлена множеством факторов, включая:

- тип и концентрацию склерозирующего препарата;
- метод склеротерапии;
- гравитационное и другие внутрисосудистые давления;
- врожденную склонность к пигментации кожи (общие запасы железа в организме и особенности его метаболизма, усиленное высвобождение гистамина или гиперчувствительность, хрупкость сосудов и т. д.);

- наличие компрессии после процедуры;
- склонность к поствоспалительной гиперпигментации;
- калибр сосудов;
- сопутствующее лечение и др.

◆ ТИП И КОНЦЕНТРАЦИЯ РАСТВОРА

Тип и концентрация склерозирующего препарата влияют на степень разрушения эндотелия, которое с последующим воспалением и экстравазацией эритроцитов вызывает развитие гиперпигментации. Отмечено, что частота развития ГПС находится в прямой зависимости от концентрации склерозанта и в случае использования детергентов (тетрадецилсульфата натрия и полидоканола) может достигать 20% и более. Этот факт можно объяснить более выраженной воспалительной реакцией стенки вены и паравазальных тканей в результате склерозантов высокой концентрации. Очевидно, что одним из важнейших мероприятий, направленных на профилактику ГПС, служит минимизация воспалительной реакции, в том числе и с помощью подбора оптимальной концентрации склерозирующего препарата [24].

Пенные формы склерозирующих препаратов одинаковой концентрации значительно сильнее жидких. Поэтому при использовании склерозирующей пены особое внимание следует уделять как исходной концентрации жидкого препарата, так и прочности целевой вены. Это особенно важно при удалении ретикулярных вен и телеангиэктазов, когда при исходно низких концентрациях склерозирующих препаратов их пенная форма вызывает пигментацию в 30% случаев и более [25–27].

◆ ТЕХНИКА СКЛЕРОТЕРАПИИ

Важную роль играет последовательность склеротерапии варикозных вен, так как одной из причин развития ГПС служит сохраняющееся высокое интравенозное давление, приводящее к диапедезу эритроцитов. Вот почему первоначально необходимо устранить крупные питающие варикозные вены и источники рефлюкса высокого давления. С высоким интравенозным давлением, в частности, связывают более частое развитие ГПС при склеротерапии вен голени, особенно в области лодыжек.

Не менее важно давление, с которым флосклерозирующий препарат вводят в целевую вену. Дело в том, что стенка телеангиэктазий и ретикулярных вен состоит в основном из эндотелиальных клеток с тонкими, если таковые имеются, мышечной оболочкой и базальной мембраной. Поэтому чрезмерное внутрисосудистое давление при инъекции может привести к разрыву сосуда. Кроме того, эндотелиальные поры (фенестры) и промежутки между клетками

сосудистой стенки расширяются в ответ на давление, что приводит к экстравазации эритроцитов. В связи с вышеизложенным склерозирующий препарат следует вводить в телеангиэктазы и ретикулярные вены с минимальным давлением. Поскольку давление впрыска обратно пропорционально квадрату радиуса поршня, шприц с большим радиусом вызывает меньшее давление, что снижает риск пигментации. Так, средний радиус поршня для шприцов объемом 2 и 1 мл равен 8 и 5 мм соответственно. Расчетное давление впрыска с предполагаемым стандартным усилием 250 г для шприца 2 мл составляет 180 мм рт. ст., а для шприца объемом 1 мл – более 300 мм рт. ст. Поэтому с точки зрения профилактики гиперпигментации при склеротерапии внутрикожных вен использовать инсулиновые шприцы не следует [28].

◆ ДИАМЕТР СОСУДА

Склеротерапия телеангиэктазий диаметром от 0,6 до 1,2 мм и ретикулярных вен сопровождается наиболее высокой склонностью к гиперпигментации, что обусловлено высокой частотой образования микротромбов в этих сосудах. Интересно, что наиболее часто пигментация возникает при склеротерапии синих венулоэктазий и казуистически редко – при удалении красных телеангиэктазов. Причина этого факта не ясна и, вероятно, связана с большим диаметром синих венулоэктазий и более медленной скоростью кровотока в них, а следовательно, с более высокой склонностью к тромбообразованию [29].

◆ ПРЕДРАСПОЛОЖЕННОСТЬ К ПИГМЕНТАЦИИ

Существует генетически детерминированная предрасположенность к развитию пигментации. Так, в группу риска входят люди с темными волосами и смуглой кожей, а также пациенты азиатского происхождения. Доказано, что пигментация исчезает в результате постепенной утилизации ферритина макрофагами. Очевидно, что индивидуальные особенности метаболизма железа у пациента могут влиять на скорость выведения кожного гемосидерина и исчезновения пигментации. Доказано, что пациенты с высоким уровнем ферритина в сыворотке крови более склонны к развитию стойкой ГПС. Вместе с тем уровень сывороточного ферритина не является абсолютным предиктором развития гиперпигментации. Этот факт подтверждает опыт флебосклерозирующего лечения пациентов с гемохроматозом, когда корректная техника и оптимальная концентрация склерозирующего препарата позволили избежать экстравазации эритроцитов и ожидаемой пигментации [30–32].

Тем не менее определение уровня ферритина в сыворотке крови может быть использовано для выявления пациентов с высоким риском пигментации, для которых может потребоваться особое внимание, тщательная микротромбэктомия и пролонгированная компрессионная терапия [33].

Как уже отмечалось выше, увеличение промежутков между эндотелиоцитами, вызванное гистамином, способствует экстравазации эритроцитов и отложению гемосидерина. Вот почему пациентам, у которых после предыдущих склеротерапий было зафиксировано возникновение гиперпигментации, может быть назначен превентивный прием антагонистов гистамина или использование местных кортикостероидов, а также их комбинация [34].

Еще одним фактором, влияющим на развитие пигментации, выступает врожденная или приобретенная хрупкость стенки сосудов. В частности, у женщин прочность капилляров связана как с менструальными циклами, так и с циркулирующим эстрогеном. Снижение прочности капилляров происходит за 3–5 суток до и через 2 суток после менструации, а также во время овуляции [35, 36].

Повышенный риск развития ГПС отмечен у пациентов, принимающих антибиотики тетрациклинового ряда. При этом пигментация может быть не темно-коричневого, а сине-серого цвета, что связано с образованием комплекса «гемосидерин – меланин – метаболит антибиотика» [37]. Предполагается, что антибиотик или его метаболит тормозит активность макрофагов, препятствуя деградации гемосидерина и создавая предпосылки для персистирующей гиперпигментации. Очевидно, что лучшим средством профилактики такой разновидности ГПС служит прекращение приема производных тетрациклина [38, 39].

◆ НЕОРГАНИЗОВАННЫЙ ТРОМБ (КОАГУЛА) ПОСЛЕ СКЛЕРОТЕРАПИИ

Удаление коагулы после склеротерапии уменьшает частоту развития и выраженность пигментации. Доказано, что из-за невозможности полностью перекрыть просвет вены с помощью компрессии коагулы после склеротерапии могут образовываться и длительно сохраняться в просвете сосуда любого калибра, вызывая и поддерживая паравазальное воспаление, которое, в свою очередь, способствует экстравазации эритроцитов через поврежденный эндотелий. Наряду с этим происходит внутрисосудистое образование и фиксация гемосидерина. Таким образом, целесообразно как можно более раннее удаление коагул. Оптимальным сроком считают 2–4 нед. после склеротерапии. Коагулы

удаляют путем мягкого выдавливания через небольшой разрез кожи, сделанный иглой 21 g или колющим скальпелем. При этой процедуре обезболивание, как правило, не требуется. В редких случаях возможно использование топических анестетиков или криоанестезии. После удаления всей коагулы на 2–3-и сутки накладывают компрессионный бандаж для предотвращения повторного тромбообразования и создания условий для облитерации целевой вены [40, 41].

◆ ДЛИТЕЛЬНОСТЬ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ

Несмотря на попытки лечения, пигментация часто длится от 6 до 12 мес., более года по разным наблюдениям сохраняется в 1–10% случаев. Необходимо учитывать тот факт, что стойкая пигментация может быть вызвана другими факторами, помимо самой склеротерапии. Так, у некоторых пациентов пигментация может уже присутствовать в проекции варикозных и ретикулярных вен до проведения склеротерапии. Гиперпигментация в результате диапедеза эритроцитов через истонченную стенку сосудов часто встречается в нижней трети голени у пациентов с магистральным варикозом и тотальным рефлюксом в системах большой и малой подкожной вены. Вот почему перед проведением флебосклерозирующего лечения необходима тщательная фотодокументация исходного статуса [42–44].

◆ ПРОФИЛАКТИКА ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ

Для того чтобы свести к минимуму риски развития пигментации, склеротерапия должна вызывать ограниченный эндотелиальный некроз, а не полное разрушение сосудистой стенки с последующим диапедезом эритроцитов. Этого можно достичь, тщательно используя технику, избегая чрезмерного давления при инъекции, выбирая соответствующую концентрацию раствора и предварительно устраняя проксимальный рефлюкс крови [45, 46].

Кроме этого, для снижения уровня ферритина крови пациентам на период лечения и в течение месяца после него рекомендуют отказаться от приема всех биологически активных добавок, включающих железо. Пациентам с известной склонностью к гиперпигментации и высоким уровнем ферритина на период лечения можно назначить хелаторы железа [47, 48].

Еще одним направлением в снижении риска ГПС выступает предотвращение образования и быстрое устранение экхимозов, которые способствуют отложению гемосидерина в коже. С этой целью может быть использована локальная криотерапия [49], а также системные и местные лекарственные препараты. Многочисленные исследования свидетельствуют, что

микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) в суточной дозе 1000 мг снижает выраженность посттравматических экхимозов и частоту развития ГПС. Механизм действия МОФФ заключается в подавлении и ограничении экстравазации воспаления сосудистой стенки, вызванного флебосклерозирующим препаратом. Кроме того, диосмин, входящий в состав МОФФ, выступает как хелатор железа [50–52].

Более быстрому рассасыванию экхимозов способствуют различные местные лекарственные препараты, включающие гепарин, экстракт конского каштана (эсцин), арнику горную, цепалин, аллантоин и др. [53–56].

Одним из важнейших способов профилактики нежелательных побочных явлений после склеротерапии, включая гиперпигментацию, выступает градуированная компрессия. Ряд исследований по использованию компрессионных чулок с давлением от 20–30 мм рт. ст. после склеротерапии телеангиэктазов и ретикулярных вен диаметром 0,4–3 мм демонстрируют прямую зависимость снижения частоты пигментации от длительности компрессии. Так, если при трехдневной компрессии ГПС была обнаружена в 80% наблюдений, то ношение градуированного трикотажа в течение 3 нед. снизило количество случаев гиперпигментации до 20% [57, 58]. Профилактическое действие компрессии в отношении ГПС можно объяснить снижением давления в целевой вене, предупреждением паравазального диапедеза эритроцитов, улучшением микроциркуляции и противовоспалительным эффектом [59].

◆ ЛЕЧЕНИЕ ГИПЕРПИГМЕНТАЦИИ ПОСЛЕ СКЛЕРОТЕРАПИИ

Обычно ГПС с течением времени проходит самостоятельно. Через полгода она присутствует у 30% пациентов, а через год – у 1–2%. Как уже отмечалось выше, удаление коагул и устранение питающих вен могут снизить частоту возникновения и длительность существования гиперпигментации.

Вместе с тем длительная персистенция гиперпигментации нередко снижает качество жизни пациента и требует дополнительного лечения. Поскольку рассматриваемый тип пигментации представляет собой отложение гемосидерина в коже вследствие экстравазации и разрушения эритроцитов, то различные осветляющие препараты, влияющие на синтез меланина, как правило, малоэффективны. Тем не менее гемосидерин растворим в различных кислотах. Вот почему для его элиминации могут быть использованы эксфолианты, содержащие трихлоруксусную, меркаптоуксусную и ретиноевую кислоту [60, 61].

Еще одним направлением в устранении выраженного гемосидероза может стать подкожное введение хелаторов железа, таких как дефероксамина мезилат. Вместе с тем высокая стоимость препаратов и болезненность процедуры делают этот вид лечения малоприменимым в реальной практике [62].

Наиболее высокую эффективность при удалении ГПС демонстрируют различные лазеры, в особенности работающие в наносекундном диапазоне (Q-switched) и используемые, в частности, для удаления татуировок. Высокая эффективность и безопасность подтверждены и для лазера Nd:YAG с длинами волн 532/1064 нм, проникающими в глубокие слои дермы и позволяющие обрабатывать более темную кожу [63–66].

Еще одним способом лечения ГПС выступает компрессионная терапия, эффект которой может быть потенцирован использованием различных системных и местных лекарственных препаратов [67–69]. Длительная градуированная компрессия сама по себе улучшает состояние кожи и ускоряет утилизацию гемосидерина за счет снижения интравенозного давления, стимуляции микроциркуляции и активации локального фибринолиза [70–73].

Кроме этого, достаточно высокую эффективность демонстрируют некоторые местные лекарственные формы, использование которых возможно в домашних условиях пациентами самостоятельно.

КОНТРАКТУБЕКС В ПРОФИЛАКТИКЕ И ЛЕЧЕНИЕ ПИГМЕНТАЦИИ ПОСЛЕ СКЛЕРОТЕРАПИИ

Контрактубекс – гель для наружного применения, 1 г которого содержит 100 мг жидкого экстракта лука-виц лука репчатого, 50 МЕ гепарина натрия и 10 мг аллантина.

Экстракт лука, цепапин, включает биофлавоноиды кверцетин и кемпферол, которые обладают флебопротективными и противовоспалительными свойствами. Несколько исследований продемонстрировали, что цепапин ингибирует ряд сигнальных белков SMAD и опосредованно подавляет синтез ряда ключевых ростовых факторов, таких как сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF) и трансформирующий фактор роста-β (TGF-β1, TGF-2). Воздействие цепапина на культуру фибробластов, полученных из келоидного рубца, приводит к снижению базальной экспрессии и активации нескольких ключевых белков в сигнальных путях IGF-1 (инсулиноподобный фактор роста 1), ингибированию продукции фибронектина и других компонентов экстрацеллюлярного матрикса. Таким образом, цепапин оказывает противовоспалительное и фибринолитическое действие [74–77].

Аллантин – вещество, экстрагированное из различных растений (корни окопника лекарственного, аденокалима, корнеплоды ямс и др.), а также получаемое путем химического синтеза. По классификации Всемирной организации здравоохранения включен в список местных анестетиков, вяжущих и противовоспалительных препаратов. Аллантин смягчает роговой слой кожи, способствует отделению отмерших клеток и стимулирует регенерацию тканей. Благодаря этим свойствам аллантин широко используют в косметической промышленности в составе различных кремов, предназначенных для anti-age-терапии [78].

В экспериментальных исследованиях было показано, что в комбинации с цепапином и аллантином гепарин в течение 4 ч в терапевтически достаточном количестве проникает в глубокие слои дермы. Данный эффект получил название трансэпидермальной гепаринизации.

Контрактубекс не является классическим препаратом для профилактики и лечения гемосидериновой гиперпигментации. Вместе с тем ряд исследований свидетельствуют о достаточно высокой эффективности этого препарата при различных посттравматических диспигментациях.

В Китае комбинированный гель на основе цепапина был использован для профилактики нежелательных побочных явлений после лазерного удаления татуировок. В общей сложности 120 субъектов со 144 профессиональными сине-черными татуировками были рандомизированы в группу местной терапии или контрольную группу. Пациенты основной группы наносили профилактический гель на обработанные лазером участки кожи два раза в день между процедурами. В контрольной группе местной терапии не было. После подведения итогов оказалось, что в основной группе у 7,7% развилась стойкая депигментация, а у 5,8% – гиперпигментация. В контрольной группе диспигментация развилась в 16,2% наблюдений [79].

О возможности использования геля Контрактубекс для профилактики и лечения гемосидериновой пигментации свидетельствует сравнительное исследование, в которое были включены 165 пациентов, оперированных по поводу наружной брюшной грыжи и неосложненных форм острого аппендицита. Участники исследования были разделены на две группы случайным образом. В основной группе (83 пациента) был использован гель Контрактубекс, который пациенты наносили в проекции рубца дважды в сутки в течение 90 дней. Группа контроля включала 82 пациента, у которых формирование послеоперационного

рубца происходило самостоятельно. Оценка состояния послеоперационных рубцов была проведена с помощью Ванкуверской шкалы. По окончании исследования выраженность пигментации послеоперационных рубцов в основной группе оказалась более чем в 2 раза ниже, чем в контрольной ($0,1 \pm 0,04$ против $0,26 \pm 0,1$ балла; $p = 0,13$) [80].

В проведенном нами наблюдательном пилотном исследовании Контрактубекс был использован у 32 пациенток, у которых через 2 нед. после флебосклерозирующего лечения ретикулярных вен и телеангиэктазов развилась гиперпигментация. Для ее лечения было рекомендовано пролонгировать компрессионную терапию и начать использовать Контрактубекс. Пациентки два раза в сутки самостоятельно наносили препарат в проекции пигментированной кожи и втирали его круговыми движениями в течение 2–3 мин. Во всех наблюдениях зафиксировано уменьшение или полное исчезновение ГПС в течение 3–4 нед. после начала лечения. Для иллюстрации эффективности Контрактубекса приводим клинические примеры.

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 1

Пациентка М., 35 лет, обратилась с жалобами на наличие расширенных ретикулярных вен и телеангиэктазий на бедрах и голенях обеих нижних конечностей без активного вено-венозного сброса (рис. 1). Из факторов, предрасполагающих к пигментации кожи, выявлен постоянный прием препаратов железа в связи с железодефицитной анемией. Пациентка была предупреждена о вероятном риске развития стойкой пигментации, но тем не менее настояла на проведении склеротерапии. Была выполнена жидкостная склеротерапия 0,75%-м и 0,5%-м этоксисклеролом ретикулярных вен и телеангиэктазов соответственно с последующей компрессией (чулки 2-го класса компрессии RAL стандарт). При контрольном осмотре через 2 нед. обнаружена гиперпигментация в проекции всех сосудистых кластеров, подвергшихся склеротерапии (рис. 2). С целью ускорения разрешения гиперпигментации назначен Контрактубекс с пролонгацией компрессионной терапии. При контрольном осмотре через 3 нед. отмечено практически полное исчезновение гиперпигментации (рис. 3).

Рисунок 1. Исходный флебологический статус нижних конечностей перед склеротерапией
Figure 1. Initial phlebological status of lower extremities before sclerotherapy



Рисунок 2. Гиперпигментация кожи в проекции всех сосудистых кластеров через 2 недели после склеротерапии
Figure 2. Cutaneous hyperpigmentation in the projection of all vascular clusters 2 weeks after sclerotherapy



Рисунок 3. Исчезновение гиперпигментации через 3 недели от начала применения Контрактубекса
Figure 3. Disappearance of hyperpigmentation 3 weeks after starting Contractubex application



Рисунок 4. Исходный флебологический статус нижних конечностей
Figure 4. Initial phlebological status of lower extremities



Рисунок 5. Две недели после проведенной склеротерапии
Figure 5. Two weeks after sclerotherapy



Рисунок 6. Четыре недели после начала применения Контрактубекса
Figure 6. Four weeks after starting Contractubex application



Из побочных эффектов при использовании Контрактубекса после второй недели отмечен легкий зуд и покраснение кожи, а также ее повышенное шелушение. Для восстановления состояния кожи был назначен декспантенол.

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 2

Пациентка С., 27 лет, обратилась с жалобами на наличие расширенных ретикулярных вен и телеангиэктазий на бедрах и голених обеих нижних конечностей без активного вено-венозного сброса (рис. 4). Из факторов, предрасполагающих к пигментации кожи, выявлен терапевтический прием комбинации эстрогена/гестагена по поводу эндометриоза. Пациентка была предупреждена о вероятном риске развития стойкой пигментации, но тем не менее настояла на проведении склеротерапии. Была выполнена жидкостная склеротерапия 0,5%-м и 0,2%-м Фибро-Вейном ретикулярных вен и телеангиэктазов соответственно с последующей компрессией (чулки 2-го класса компрессии RAL стандарт). При контрольном осмотре через 2 нед. обнаружена гиперпигментация в проекции всех сосудистых

кластеров, подвергшихся склеротерапии (рис. 5). С целью ускорения разрешения гиперпигментации назначен Контрактубекс с пролонгацией компрессионной терапии. При контрольном осмотре через 4 нед. отмечено практически полное исчезновение гиперпигментации (рис. 6). Побочных эффектов при использовании Контрактубекса не было.

◆ КЛИНИЧЕСКИЙ ПРИМЕР 3

Пациентка Н., 38 лет, обратилась с жалобами на наличие расширенных ретикулярных вен и телеангиэктазий на бедрах, голених и в области лодыжек обеих нижних конечностей (рис. 7). В анамнезе у пациентки был негативный опыт склеротерапии, которая привела к выраженной пигментации кожи, сохраняющейся в течение 5 лет. Название препарата, которым была проведена склеротерапия, пациентка не помнит. Отмечает склонность к пигментации после различных инъекционных косметологических процедур. Тем не менее прогрессирующий сосудистый дефект послужил поводом для обращения в клинику. С целью оптимального выбора склерозирующего препарата

Рисунок 7. Исходный флебологический статус
Figure 7. Initial phlebological status



Рисунок 8. Четыре недели после пилотной склеротерапии
Figure 8. Four weeks after pilot sclerotherapy



Рисунок 9. Восемь недель после пилотной склеротерапии и четыре недели после начала применения Контрактубекса
Figure 9. Eight weeks after pilot sclerotherapy and four weeks after starting Contractubex application



и его концентрации пациентке была проведена пилотная процедура с использованием в разных зонах 0,1%-го, 0,2%-го и 0,5%-го Фибро-Вейна, 0,5%-го и 0,75%-го этоксисклерола с последующей компрессией (чулки 2-го класса компрессии RAL стандарт). При контрольном осмотре через 4 нед. после склеротерапии отмечена гиперпигментация кожи разной степени выраженности в проекции всех сосудистых кластеров, особенно в области лодыжек (рис. 8). С целью ускорения разрешения гиперпигментации был назначен Контрактубекс с пролонгацией компрессионной терапии. При контрольном осмотре еще через 4 нед. отмечено практически полное исчезновение гиперпигментации (рис. 9). Из побочных эффектов использования Контрактубекса пациентка отметила жжение, пощипывание и шелушение кожи через неделю после регулярного использования препарата. От продолжения флебосклерозирующего лечения пациентка отказалась.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проблема профилактики и лечения ГПС остается актуальной и требующей дальнейших клинических исследований. Данные литературы и результаты собственного пилотного исследования свидетельствуют, что пролонгированная компрессионная терапия в сочетании с применением препарата Контрактубекс может снизить частоту развития стойкой пигментации кожи, вызванной флебосклерозирующим удалением расширенных ретикулярных вен и телеангиэктазий. Вместе с тем уточнение регламента использования Контрактубекса, оценка его эффективности и безопасности у этой категории пациентов определяют необходимость проведения расширенных клинических и мультицентровых исследований.

Поступила / Received 25.03.2023
Поступила после рецензирования / Revised 03.04.2023
Принята в печать / Accepted 25.04.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Izzo M., Mariani F., Binaghi F., Amitrano M. Postsclerotherapy Hyperpigmentation: Incidence, Clinical Features and Therapy. In: Negus D., Jantet G., Coleridge-Smith P.D. (eds.). *Phlebology '95*. London: Springer; 1995, pp. 550–551. https://doi.org/10.1007/978-1-4471-3095-6_255.
2. Munavalli G.S., Weiss R.A. Complications of sclerotherapy. *Semin Cutan Med Surg.* 2007;26(1):22–28. <https://doi.org/10.1016/j.sder.2006.12.009>.
3. Бутов Ю.С., Ахтямов С.Н., Жукова И.К., Васенова В.Ю. *Практическая косметология*. М.: МИА; 2013. 400 с.
4. Butov Yu.S., Akhtyamov S.N., Zhukova I.K., Vasenova V.Yu. *Practical cosmetology*. Moscow: MIA; 2013. 400 p. (In Russ.)
5. Ахтямов С.Н., Бутов Ю.С. *Практическая дерматокосметология*. М.: Медицина; 2008. 400 с.
6. Akhtyamov S.N., Butov Yu.S. *Practical dermatocosmetology*. Moscow: Meditsina; 2008. 400 p. (In Russ.)
7. Goldman M.P., Bennett R.G. Treatment of telangiectasia: a review. *J Am Acad Dermatol.* 1987;17(2 Pt 1):167–182. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(87\)70187-x](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(87)70187-x).
8. Weiss R.A., Weiss M.A. Incidence of side effects in the treatment of telangiectasias by compression sclerotherapy: hypertonic saline vs. polidocanol. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(9):800–804. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1990.tb01563.x>.
9. Georgiev M. Postsclerotherapy hyperpigmentations: a one-year follow-up. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(7):608–610. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1990.tb00088.x>.
10. Georgiev M. Postsclerotherapy hyperpigmentations. Chromated glycerin as a screen for patients at risk (a retrospective study). *J Dermatol Surg Oncol.* 1993;19(7):649–652. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1993.tb00405.x>.
11. McCoy S., Evans A., Spurrier N. Sclerotherapy for leg telangiectasia – a blinded comparative trial of polidocanol and hypertonic saline. *Dermatol Surg.* 1999;25(5):381–385. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29148.x>.
12. Goldman M.P. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: double-blind prospective comparative trial between aethoxyskerol and sotradecol. *Dermatol Surg.* 2002;28(1):52–55. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2002.01190.x>.
13. Leach B.C., Goldman M.P. Comparative trial between sodium tetradecyl sulfate and glycerin in the treatment of telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg.* 2003;29(6):612–614. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2003.29148.x>.
14. Kern P., Ramelet A.A., Wutschert R., Bounameaux H., Hayoz D. Single-blind, randomized study comparing chromated glycerin, polidocanol solution, and polidocanol foam for treatment of telangiectatic leg veins. *Dermatol Surg.* 2004;30(3):367–372. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2004.30102.x>.
15. Santoro P., Blandamura M., Chiti D., Scaramuzzino L. Postsclerotherapy occurrence of hyperpigmentation and other local and systemic signs in the treatment of small vessels varices with different sclerotherapeutic agents. Preliminary report. *Acta Phlebologica.* 2001;2(1):43–49. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/acta-phlebologica/article.php?cod=R43Y2001N01A0043>.
16. Chatard H., Dufour H. Note sur la nature mixte, hématisque et mélanique, des pigmentsations en phlébologie. *Phlebologie.* 1983;36(4):303–306. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6657746/>.
17. Goldman M.P., Kaplan R.P., Duffy D.M. Postsclerotherapy hyperpigmentation: a histologic evaluation. *J Dermatol Surg Oncol.* 1987;13(5):547–550. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1987.tb00940.x>.
18. Chatard H. Pigmentations post-sclérothérapiques. *Phlebologie.* 1976;29(3–4):211–216. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1005503/>.
19. Cuttell P.J., Fox J.A. The aetiology and treatment of varicose pigmentation. *Phlebologie.* 1982;35(1):381–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7071186/>.
20. Majno G., Palade G.E., Schoeff G.I. Studies on inflammation. II. The site of action of histamine and serotonin along the vascular tree: a topographic study. *J Biophys Biochem Cytol.* 1961;11(3):607–626. <https://doi.org/10.1083/jcb.11.3.607>.
21. Grega G.J., Svensjö E., Haddy F.J. Macromolecular permeability of the micro-vascular membrane-physiological and pharmacological regulation. *Microcirculation.* 1982;1(4):325–341.
22. Bessis M. *Living blood cells and their ultrastructure*. Berlin: Springer-Verlag; 1973. 767 p.
23. Leu H.J., Wenner A., Spycher M.A., Brunner U. Veränderungen der transendothelialen Permeabilität als Ursache des Odems bei der chronisch-venösen Insuffizienz. *Med Welt.* 1980;31(21):781–785. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6993840/>.
24. Bessis M., Lessin L.S., Beutler E. Morphology of the erythron. In: Williams W.J., Beutler E., Erslev A.J., Lichtman M.A. (eds.). *Hematology*. 3rd ed. New York, St. Louis, San Francisco: McGraw-Hill; 1983, pp. 257–279.
25. Goldman M.P., Bergan J.B., Guex J.J. *Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins: diagnosis and treatment*. 4th ed. London: Mosby Elsevier; 2007.
26. Rabe E., Breu F.X., Flessenkämper I., Gerlach H., Guggenbichler S., Kahle B. et al. Leitlinie Sklerosierungsbehandlung der Varikose: S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Phlebologie (DGP) in Kooperation mit folgenden Fachgesellschaften: DDG, DGA, DGG, BVP. *Hautarzt.* 2021;72(1):50–64. <https://doi.org/10.1007/s00105-020-04707-y>.
27. Alòs J., Carreño P., López J.A., Estadella B., Serra-Prat M., Marinell-Lo J. Efficacy and safety of sclerotherapy using polidocanol foam: a controlled clinical trial. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006;31(1):101–107. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2005.08.018>.
28. Jia X., Mowatt G., Burr J.M., Cassar K., Cook J., Fraser C. Systematic review of foam sclerotherapy for varicose veins. *Br J Surg.* 2007;94(8):925–936. <https://doi.org/10.1002/bjs.5891>.
29. Brunken A., Rabe E., Pannier F. Changes in venous function after foam sclerotherapy of varicose veins. *Phlebologie.* 2009;24(4):145–150. <https://doi.org/10.1258/phleb.2009.008068>.
30. Goldman M.P., Guex J.J., Weiss R.A. *Sclerotherapy. Treatment of varicose and telangiectatic leg veins*. 5th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2011.
31. Yiannakopoulou E. Safety Concerns for Sclerotherapy of Telangiectases, Reticular and Varicose Veins. *Pharmacology.* 2016;98(1-2):62–69. <https://doi.org/10.1159/000445436>.
32. 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(9):1376–1378. <https://doi.org/10.1001/archderm.1988.01670090032006>.
33. Thibault P.K., Wlodarczyk J. Correlation of serum ferritin levels and postsclerotherapy pigmentation. A prospective study. *J Dermatol Surg Oncol.* 1994;20(10):684–686. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1994.tb00453.x>.
34. Scott C., Seiger E. Postsclerotherapy pigmentation. Is serum ferritin level an accurate indicator? *Dermatol Surg.* 1997;23(4):281–282. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1997.tb00044.x>.
35. Scutetetus A.H., Villavicencio J.L., Kao T.C., Gillespie D.L., Ketron G.D., Iafrati M.D. et al. Microthrombectomy reduces postsclerotherapy pigmentation: multicenter randomized trial. *J Vasc Surg.* 2003;38(5):896–903. [https://doi.org/10.1016/s0741-5214\(03\)00920-0](https://doi.org/10.1016/s0741-5214(03)00920-0).
36. Björk J., Goldschmidt T., Smedegård G., Arfors K.E. Methylprednisolone acts at the endothelial cell level reducing inflammatory responses. *Acta Physiol Scand.* 1985;123(2):221–224. <https://doi.org/10.1111/j.1748-1716.1985.tb07581.x>.

35. Clemetson C.A., Blair L., Brown A.B. Capillary strength and the menstrual cycle. *Ann N Y Acad Sci.* 1962;93:279–299. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1962.tb30520.x>.
36. Diaz A., Laufer M.R., Breech L.L. Menstruation in girls and adolescents: using the menstrual cycle as a vital sign. *Pediatrics.* 2006;118(5):2245–2250. <https://doi.org/10.1542/peds.2006-2481>.
37. Bowen A.R., McCalmont T.H. The histopathology of subcutaneous minocycline pigmentation. *J Am Acad Dermatol.* 2007;57(5):836–839. <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2007.04.028>.
38. White S.W., Besanceney C. Systemic pigmentation from tetracycline and minocycline therapy. *Arch Dermatol.* 1983;119(1):1–2. <https://doi.org/10.1001/archderm.119.1.1>.
39. Madan V., Lear J.T. Minocycline-induced pigmentation of pre-existing capillaritis. *Br J Dermatol.* 2007;156(3):590–591. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2133.2007.07680.x>.
40. Goldman M.P. My sclerotherapy technique for telangiectasia and reticular veins. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl. 2):1040–1045. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2009.01408.x>.
41. Weiss M.A., Hsu J.T., Neuhaus I., Sadick N.S., Duffy D.M. Consensus for sclerotherapy. *Dermatol Surg.* 2014;40(12):1309–1318. <https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000225>.
42. Wu A., Mansfield A.O. The morphological changes of the endothelium to venous stasis as observed under the scanning electron microscope. *J Cardiovasc Surg (Torino).* 1980;21(2):193–202. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7364863/>.
43. Leu H.J., Wenner A., Spycher M.A. Erythrocyte diapedesis in venous stasis syndrome. (Electron microscopic examinations). *Vasa.* 1981;10(1):17–23. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7234118/>.
44. Durán W., Pappas P.J., Schmid-Schönbein G.W. Microcirculatory inflammation in chronic venous insufficiency: current status and future directions. *Microcirculation.* 2000;7(6 Pt 2):S49–58. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11151972/>.
45. Goldman M.P., Sadick N.S., Weiss R.A. Cutaneous necrosis, telangiectatic matting, and hyperpigmentation following sclerotherapy. Etiology, prevention, and treatment. *Dermatol Surg.* 1995;21(1):19–29. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1995.tb00107.x>.
46. Mlosek R.K., Woźniak W., Malinowska S., Migda B., Serafin-Król M., Mitek T. The removal of post-sclerotherapy pigmentation following sclerotherapy alone or in combination with crosssectomy. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2012;43(1):100–105. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2011.10.005>.
47. Bissett D.L., Oelrich D.M., Hannon D.P. Evaluation of a topical iron chelator in animals and in human beings: short-term photoprotection by 2-furildioxime. *J Am Acad Dermatol.* 1994;31(4):572–578. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(94\)70218-7](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(94)70218-7).
48. Bissett D.L., McBride J.F. Synergistic topical photoprotection by a combination of the iron chelator 2-furildioxime and sunscreen. *J Am Acad Dermatol.* 1996;35(4):546–549. [https://doi.org/10.1016/s0190-9622\(96\)90677-5](https://doi.org/10.1016/s0190-9622(96)90677-5).
49. Богачев В.Ю., Кузнецов М.Р., Лобанов В.Н., Туркин П.Ю. Криокомпрессионная склеротерапия ретикулярных вен и телеангиоэктазов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2018;24(3):92–98. Режим доступа: <https://www.angiolog.ru/patrn/pdf/2018/angiolog-2018-3.pdf>.
50. Bogachev V.Yu., Kuznetsov M.R., Lobanov V.N., Turkin P.Yu. Cryocompression sclerotherapy of reticular veins and telangiectasias. *Angiology and Vascular Surgery.* 2018;24(3):92–98. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolog.ru/patrn/pdf/2018/angiolog-2018-3.pdf>.
51. De Souza M. das G.C., Cyrino F.Z., Mayall M.R., Virgini-Magalhães C.E., Sicuro F.L., de Carvalho J.J. et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology.* 2016;31(1):50–56. <https://doi.org/10.1177/0268355514564414>.
52. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol.* 2018;37(1):71–78. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.17.03868-8>.
53. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu. Administration of Micronized Purified Flavonoid Fraction During Sclerotherapy of Reticular Veins and Telangiectasias: Results of the National, Multicenter, Observational Program VEIN ACT PROLONGED-C1. *Adv Ther.* 2018;35(7):1001–1008. <https://doi.org/10.1007/s12325-018-0731-z>.
54. Seeley B.M., Denton A.B., Ahn M.S., Maas C.S. Effect of homeopathic Arnica montana on bruising in face-lifts: results of a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Arch Facial Plast Surg.* 2006;8(1):54–59. <https://doi.org/10.1001/archfaci.8.1.54>.
55. Iannitti T., Morales-Medina J.C., Bellavite P., Rottigni V., Palmieri B. Effectiveness and Safety of Arnica montana in Post-Surgical Setting, Pain and Inflammation. *Am J Ther.* 2016;23(1):e184–197. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000036>.
56. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю., Лобанов В.Н. Местные препараты в лечении и снижении частоты развития нежелательных реакций после склеротерапии телеангиоэктазов. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2019;25(4):102–107. <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019405>.
57. Богачев В.Ю., Болдин Б.В., Туркин П.Ю., Лобанов В.Н. Local drugs in treating and decreasing the incidence of adverse reactions after sclerotherapy of telangiectasia. *Angiology and Vascular Surgery.* 2019;25(4):102–107. (In Russ.) <https://doi.org/10.33529/ANGIO2019405>.
58. Богачев В.Ю., Росуховский Д.А., Бурсук Д.А., Шонов О.А., Манджикян О.П., Лобастов К.В. и др. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению C1 клинического класса хронических заболеваний вен (ретикулярный варикоз и телеангиоэктазии). *Амбулаторная хирургия.* 2020;(3-4):140–206. <https://doi.org/10.21518/18/1995-1477-2020-3-4-140-206>.
59. Bogachev V.Yu., Rosukhovskiy D.A., Borsuk D.A., Shonov O.A., Mandzhikyan O.P., Lobastov K.V. et al. Russian clinical practice guidelines for the management of C1 clinical class of chronic venous disorders (reticular veins and telangiectasias). *Ambulatoynaya Khirurgiya.* 2020;(3-4):140–206. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/18/1995-1477-2020-3-4-140-206>.
60. Goldman M.P., Beaudoin D., Marley W., Lopez L., Butie A. Compression in the treatment of leg telangiectasia: a preliminary report. *J Dermatol Surg Oncol.* 1990;16(4):322–325. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.1990.tb00042.x>.
61. Weiss R.A., Sadick N.S., Goldman M.P., Weiss M.A. Post-sclerotherapy compression: controlled comparative study of duration of compression and its effects on clinical outcome. *Dermatol Surg.* 1999;25(2):105–108. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.1999.08180.x>.
62. Mosti G. Post-treatment compression: duration and techniques. *Phlebology.* 2013;28(Suppl. 1):21–24. <https://doi.org/10.1177/0268355513475955>.
63. Cuttell P.J., Fox J.A. The aetiology and treatment of varicose pigmentation. *Phlebologie.* 1982;35(1):381–389. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7071186/>.
64. Palm M.D., Guiha I.C., Goldman M.P. Foam sclerotherapy for reticular veins and nontruncal varicose veins of the legs: a retrospective review of outcomes and adverse effects. *Dermatol Surg.* 2010;36(Suppl. 2):1026–1033. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2010.01496.x>.
65. Gonzalez Ochoa A.J., Carrillo J., Manriquez D., Manrique F., Vazquez A.N. Reducing hyperpigmentation after sclerotherapy: A randomized clinical trial. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2021;9(1):154–162. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2020.06.019>.
66. Goldman M.P., Weiss R.A. *Sclerotherapy. Treatment of Varicose and Telangiectatic Leg Veins.* 6th ed. Elsevier; 2017. 464 p.
67. Tafazzoli A., Rostan E.F., Goldman M.P. Q-switched ruby laser treatment for postsclerotherapy hyperpigmentation. *Dermatol Surg.* 2000;26(7):653–656. <https://doi.org/10.1046/j.1524-4725.2000.99268.x>.

65. Hamilton H.K., Dover J.S., Arndt K.A. Successful treatment of disfiguring hemosiderin-containing hyperpigmentation with the Q-switched 650-nm wavelength laser. *JAMA Dermatol.* 2014;150(11):1221–1222. <https://doi.org/10.1001/jamadermatol.2014.1838>.
66. Lloyd A.A., Graves M.S., Ross E.V. Cutaneous siderosis secondary to intramuscular iron dextran treated with 755 nm Q-switched alexandritelaser: A case report. *Lasers Surg Med.* 2015;47(5):386–387. <https://doi.org/10.1002/lsm.22353>.
67. Wong M., Parsi K., Myers K., De Maeseneer M., Caprini J., Cavezzi A. et al. Sclerotherapy of lower limb veins: Indications, contraindications and treatment strategies to prevent complications – A consensus document of the International Union of Phlebology-2023. *Phlebology.* 2023;268355231151350. <https://doi.org/10.1177/0268355231151350>.
68. Burnand K., Clemenson G., Morland M., Jarrett P.E., Browne N.L. Venous lipodermatosclerosis: treatment by fibrinolytic enhancement and elastic compression. *Br Med J.* 1980;280(6206):7–11. <https://doi.org/10.1136/bmj.280.6206.7>.
69. Helfman T., Falanga V. Stanazolol as a novel therapeutic agent in dermatology. *J Am Acad Dermatol.* 1995;33(2 Pt 1):254–258. [https://doi.org/10.1016/0190-9622\(95\)90244-9](https://doi.org/10.1016/0190-9622(95)90244-9).
70. Rabe E., Partsch H., Hafner J., Lattimer C., Mosti G., Neumann M. et al. Indications for medical compression stockings in venous and lymphatic disorders: An evidence-based consensus statement. *Phlebology.* 2018;33(3):163–184. <https://doi.org/10.1177/0268355516689631>.
71. Aydın U., Engin M., Türk T., Ata Y. The effectiveness of different treatment methods in isolated telangiectasia and reticular vein treatment: A single-center prospective randomized study. *Phlebology.* 2022;37(1):26–32. <https://doi.org/10.1177/0268355211030739>.
72. Finlayson K.J., Parker C.N., Miller C., Edwards H.E., Campbell J. Decreased mobility, lack of social support, haemosiderosis and use of antidepressant medications may predict recurrent venous leg ulcers within 12 months of healing: A prospective longitudinal study. *Phlebology.* 2022;37(3):206–215. <https://doi.org/10.1177/02683555211063986>.
73. Suehiro K., Morikage N., Harada T., Takeuchi Y., Mizoguchi T., Ike S. et al. Post-treatment course of acuteli podermatosclerosis. *Phlebology.* 2023;38(2):73–79. <https://doi.org/10.1177/02683555221147473>.
74. Willital G.H., Heine H. Efficacy of Contractubex gel in the treatment of fresh scars after thoracic surgery in children and adolescents. *Int J Clin Pharmacol Res.* 1994;14(5-6):193–202. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7672876/>.
75. Sidgwick G.P., McGeorge D., Bayat A. A comprehensive evidence-based review on the role of topicals and dressings in the management of skin scarring. *Arch Dermatol Res.* 2015;307(6):461–477. <https://doi.org/10.1007/s00403-015-1572-0>.
76. Phan T.T., Lim I.J., Sun L., Chan S.Y., Bay B.H., Tan E.K., Lee S.T. Quercetin inhibits fibronectin production by keloid-derived fibroblasts. Implication for the treatment of excessive scars. *J Dermatol Sci.* 2003;33(3):192–194. <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2003.08.008>.
77. Phan T.T., Lim I.J., Chan S.Y., Tan E.K., Lee S.T., Longaker M.T. Suppression of transforming growth factor beta/smad signaling in keloid-derived fibroblasts by quercetin: implications for the treatment of excessive scars. *J Trauma.* 2004;57(5):1032–1037. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000114087.46566.eb>.
78. Willital G.H., Simon J. Efficacy of early initiation of a gel containing extractum cepae, heparin, and allantoin for scar treatment: an observational, noninterventional study of daily practice. *J Drugs Dermatol.* 2013;12(1):38–42. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23377326/>.
79. Ho W.S., Ying S.Y., Chan P.C., Chan H.H. Use of onion extract, heparin, allantoin gel in prevention of scarring in Chinese patients having laser removal of tattoos: a prospective randomized controlled trial. *Dermatol Surg.* 2006;32(7):891–896. <https://doi.org/10.1111/j.1524-4725.2006.32192.x>.
80. Минаев С.В., Владимиров О.В., Киргизов И.В., Аксельров М.А., Разин М.П., Ивченко А.А. и др. Мультицентровое исследование эффективности противорубцовой терапии у пациентов различных возрастных групп. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* 2020;(9):51–59. Режим доступа: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2020/9/1002312072020091051?ysclid=lgw4g6xwul178979019>.
Minaev S.V., Vladimirova O.V., Kirgizov I.V., Akselov M.A., Razin M.P., Ivchenko A.A. et al. Multicenter study of the effectiveness of antiscar therapy in patients at different age periods. *Pirogov Russian Journal of Surgery.* 2020;(9):51–59. (In Russ.) Available at: <https://www.mediasphera.ru/issues/khirurgiya-zhurnal-im-n-i-pirogova/2020/9/1002312072020091051?ysclid=lgw4g6xwul178979019>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **Богачев В.Ю.**
 Концепция и дизайн исследования – **Богачев В.Ю., Болдин Б.В.**
 Написание текста – **Богачев В.Ю.**
 Сбор и обработка материала – **Богачев В.Ю., Алуханян О.А., Лобанов В.Н.**
 Обзор литературы – **Богачев В.Ю., Туркин П.Ю.**
 Перевод на английский язык – **Туркин П.Ю., Богачев В.Ю.**
 Анализ материала – **Богачев В.Ю.**
 Статистическая обработка – **Туркин П.Ю.**
 Редактирование – **Богачев В.Ю., Болдин Б.В.**
 Утверждение окончательного варианта статьи – **Богачев В.Ю., Болдин Б.В.**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim Yu. Bogachev**
 Study concept and design – **Vadim Yu. Bogachev, Boris V. Boldin**
 Text development – **Vadim Yu. Bogachev**
 Collection and processing of material – **Vadim Yu. Bogachev, Ovik A. Alukhanyan, Victor N. Lobanov**
 Literature review – **Vadim Yu. Bogachev, Pavel Yu. Turkin**
 Translation into English – **Pavel Yu. Turkin, Vadim Yu. Bogachev**
 Material analysis – **Vadim Yu. Bogachev**
 Statistical processing – **Pavel Yu. Turkin**
 Editing – **Vadim Yu. Bogachev, Boris V. Boldin**
 Approval of the final version of the article – **Vadim Yu. Bogachev, Boris V. Boldin**

Информация об авторах:

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

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; bvb195411@mail.ru

Алуханян Овик Арменович, д.м.н., профессор кафедры кардиохирургии и кардиологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; alovik@yandex.ru

Туркин Павел Юрьевич, к.м.н., доцент кафедры факультетской хирургии №2, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; pavelturkin@gmail.com

Лобанов Виктор Николаевич, врач-хирург, сосудистый хирург, генеральный директор, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; lobanovic@yandex.ru

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; vadim.bogachev63@gmail.com

Boris V. Boldin, Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; bvb195411@mail.ru

Ovik A. Alukhanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor of the Department of Cardiac Surgery and Cardiology, Faculty of Vocational Education and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St., Krasnodar, 350063, Russia; alovik@yandex.ru

Pavel Yu. Turkin, Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of Faculty Surgery No. 2, Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St., Moscow, 117997, Russia; pavelturkin@gmail.com

Victor N. Lobanov, Surgeon, Vascular Surgeon, General Director, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; lobanovic@yandex.ru