

Флебопатии: от патогенеза к лечению

В.Ю. Богачёв^{1,2,3}, vadim.bogachev63@gmail.com, **Б.В. Болдин¹**, **П.Ю. Туркин¹**, **О.В. Дженина²**, **О.А. Алуханян³**, **Н.В. Богачёва⁴**

¹ Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1

² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31

³ Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4

⁴ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Частота встречаемости флебопатий варьирует от 15 до 31%, снижая качество жизни пациентов. Основным методом лечения флебопатий выступает флеботропная терапия.

Цель. Оценить эффективность и безопасность микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) (Троксактив).

Материалы и методы. В открытое наблюдательное исследование было включено 129 женщин от 18 до 45 лет (средний возраст $35,2 \pm 4,1$ года). Для исключения патологии магистральных вен нижних конечностей всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование, также фотоплетизмография с автоматическим измерением времени возвратного кровенаполнения и силы мышечно-венозной помпы голени. Все пациенты были разделены на три группы: в первой группе был назначен только препарат МОФФ в суточной дозе 1000 мг, во второй – дополнением к МОФФ компрессионный трикотаж I класса, в третьей – курс психотерапии и рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и т. д.

Результаты. На фоне проводимых лечебных мероприятий отмечена положительная динамика с уменьшением количества жалоб и их интенсивности. Позитивные изменения произошли в основном в группах пациентов, получавших флеботропную терапию и комбинированную – флеботропная/компрессионная терапия: количество пациентов с веноспецифическими симптомами сократилось более чем в два раза, в то время как на фоне психотерапии и модификации образа жизни 31 человек отметил сохранение жалоб на исходном уровне или их незначительное уменьшение. В группах специфической терапии отмечено значимое динамическое снижение чувства тяжести и боли в икрах, а также ночных судорог.

Обсуждение. В представленном исследовании МОФФ/Троксактив™ был назначен в суточной дозе 1000 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с компрессией. В обеих этих группах зафиксировано значимое уменьшение частоты и выраженности веноспецифических симптомов и существенное повышение качества жизни пациентов. Улучшились упруго-эластические свойства венозной стенки по результатам фотоплетизмографии. Все пациенты остались удовлетворены проведенным лечением.

Выводы. МОФФ/Троксактив™ продемонстрировал высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов с флебопатиями различного генеза.

Ключевые слова: флебопатии, МОФФ, хронические заболевания вен, симптомы, терапия, флеботропные препараты

Для цитирования: Богачёв ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ, Дженина ОВ, Алуханян ОА, Богачёва НВ. Флебопатии: от патогенеза к лечению. *Амбулаторная хирургия*. 2023;20(2):44–52. <https://doi.org/10.21518/akh2023-027>.

Конфликт интересов. Исследование выполнено при поддержке компании Teva, это никак не повлияло на мнение авторов.

Phlebopathies: from pathogenesis to treatment

Vadim Yu. Bogachev^{1,2,3}, vadim.bogachev63@gmail.com, **Boris V. Boldin¹**, **Pavel Yu. Turkin¹**, **Olga V. Dzhennina²**,

Ovik A. Alukhanyan³, **Nataliya V. Bogacheva⁴**

¹ Pirogov Russian National Research Medical University; 1, Ostrovityanov St, Moscow, 117997, Russia

² First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St, Moscow, 117447, Russia

³ Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St, Krasnodar, 350063, Russia

⁴ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. The prevalence of phlebopathies varies from 15 to 31%. The QoL of patients with phlebopathies is impaired. Phlebotropic therapy is the main method for treating phlebopathies.

Aim. Evaluation of the efficacy and safety of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) (Troxaktiv).

Materials and methods. A total of 129 females aged 18 to 45 years (average age of $35,2 \pm 4,1$ years) were included in the open observational study. To exclude pathology of the principal veins of the lower extremities, all patients underwent ultrasound examination, as well as photoplethysmography with automatic measurements of the venous refilling time and the power of the calf muscle-venous pump. All patients were divided into three groups: Group 1 received MPFF at a daily dose of 1000 mg only, Group 2 – class I compression hosiery in addition to MPFF, Group 3 – a course of psychotherapy and guidelines on lifestyle changes, augmentation of physical activity, etc.

Results. Due to ongoing treatment measures, positive changes with decreased number of complaints and their intensity were observed. Positive changes occurred mainly in the groups of patients receiving phlebotropic therapy and combined phlebotropic/compression therapy: the number of patients with vein-specific symptoms decreased by more than half, while 31 patients reported the persistence in complaints at baseline level or their slight decrease while taking psychotherapy course and lifestyle changes. The specific therapy groups reported a significant dynamic reduction in the feeling of heaviness and pain as well as night cramps in the calves.

Discussion. In the presented study, the patients were prescribed MPFF/Troxaktiv™ at a daily dose of 1000 mg, both as monotherapy and in combination with compression. A significant decrease in the frequency and severity of vein-specific symptoms and a significant increase in the patients' quality of life was recorded in both of these groups. Photoplethysmography results showed an improvement in elastic rebound properties of the venous wall. All patients were satisfied with the treatment.

Conclusion. MPFF/Troxaktiv™ has demonstrated high efficacy and safety in the treatment of patients with phlebopathies of various origins.

Keywords: phlebopathy, MPFF, chronic venous diseases, symptoms, therapy, phlebotropic drugs

For citation: Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYu, Dzhennina OV, Alukhanyan OA, Bogacheva NV. Phlebopathies: from pathogenesis to treatment. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2023;20(2):44–52. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2023-027>.

Conflict of interest. The study was supported by Teva, it didn't really affect the authors' opinion one way or the other.

ВВЕДЕНИЕ

Хронические заболевания вен (ХЗВ) являются самой распространенной патологией сосудов нижних конечностей, обнаруживаемой у двух третей взрослого населения индустриально развитых стран. При этом более 10% случаев ХЗВ приходится на лиц моложе 30 лет [1, 2].

Для объективной оценки флебологического статуса используют международную классификацию CEAP, в структуре которой присутствует клинический класс C0s, к которому относят пациентов без видимых или пальпируемых признаков заболевания вен, но отмечающих характерную для ХЗВ симптоматику, включающую снижение толерантности к статическим нагрузкам, чувство тяжести, распирающую боль и судороги в икроножных мышцах, а также другие жалобы, отражающие наличие венозной дисфункции [3].

В связи с отсутствием патологических изменений в венах нижних конечностей, выявляемых при физикальном осмотре и рутинном ультразвуковом исследовании, клинический класс C0s определяют как функциональное ХЗВ, или флебопатия, частота выявления которого в популяции варьирует от 15 до 31% [4].

Наличие только субъективной симптоматики и невозможность объективной инструментальной оценки флебологического статуса зачастую приводят к ошибочной диагностике и, как следствие, неадекватному лечению. Так, согласно результатам международной программы Vein Consult только 13% пациентов с C0s получили рекомендации по коррекции образа жизни, а 8% были назначены флеботропные препараты [5, 6].

Между тем именно пациенты с флебопатиями потенциально представляют самую большую целевую группу для использования веноактивных препаратов, оказывающих положительное влияние на основные патологические механизмы, вызывающие веноспецифические симптомы [7].

В настоящее время для классификации флебопатий используют основной патогенетический механизм, на основании которого выделяют гипотоническую и гормон-индуцированную форму патологии. В последние годы появились публикации о флебопатии, инициированной новой коронавирусной инфекцией.

Гипотонические флебопатии (ГФ), пожалуй, самая большая группа функциональных поражений венозной системы, которая внутри себя имеет подгруппы.

Так, различают ГФ с постоянной веноспецифической симптоматикой; латентные формы ГФ, симптомы которых появляются в теплое время года, во время беременности или после длительных статических нагрузок; транзиторные ГФ, жалобы при которых носят эпизодический характер и выявляются при клиническом осмотре, и, наконец, сенильные ГФ, возникающие после 60 лет и никогда или эпизодически проявлявшиеся в прошлом [8, 9].

Патогенез гипотонических флебопатий связан со спровоцированным различными факторами флебостазом, приводящим к растяжению венозной стенки и запустеванию *vasa vasorum*. Следствием этого выступает гипоксия эндотелия, на фоне которой развиваются разнообразные гемореологические нарушения и лейкоцитарно-эндотелиальная интеракция. На фоне эндотелиальной дисфункции формируется провоспалительный фенотип экстрацеллюлярного матрикса с активацией металлопротеиназ и раздражением паравазальных С-ноцицепторов [10–13].

В отличие от ГФ гормониндуцированные и постковидные флебопатии имеют конкретный триггерный механизм. Так, при гормониндуцированных флебопатиях повреждение венозной стенки возникает в результате побочного действия эстрогенов и гестагенов на эндотелий и соединительнотканый каркас [14–17].

При новой коронавирусной инфекции венозная стенка повреждается в результате т. н. цитокинового шторма или в результате прямой вирусной инвазии, приводящей к острой или персистирующей эндотелиопатии [18–21].

В то же время общей чертой всех рассматриваемых видов флебопатий выступает эндотелиальная дисфункция, необходимость коррекции которой является прямым показанием для специфической фармакологической терапии [22].

В настоящее время для восстановления функции венозного эндотелия и устранения веноспецифической симптоматики используют препараты из различных фармакологических групп, среди которых наиболее изученной выступает микронизированная очищенная флавоноидная фракция (МОФФ) [23–27].

Вместе с тем четкие рекомендации по лечению и профилактике флебопатий отсутствуют. Более того, некоторые специалисты вообще отрицают наличие этой нозологической формы, связывая жалобы пациентов с соматоформными нарушениями, для коррекции которых требуется психотерапия и модификация образа жизни, а не специфическое фармакологическое лечение [28].

Цель – изучить флебопатии с позиции функционального поражения венозной системы нижних конечностей, а также оценить эффективность и безопасность флеботропной терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое наблюдательное исследование было включено 129 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $35,2 \pm 4,1$ года), предъявляющих веноспецифические жалобы при отсутствии каких-либо внешних признаков поражения венозной системы нижних конечностей. Длительность жалоб до момента обращения в наш центр колебалась от 6 до 24 мес. (в среднем $11,3 \pm 4,5$ мес.), а основным поводом явились ранее отсутствовавшие жалобы на периодически возникающие боли, чувство тяжести и ночные судороги в икроножных мышцах на фоне снижения толерантности к статическим нагрузкам. При этом какие-либо визуальные признаки поражения венозной системы отсутствовали [29, 30].

В наблюдательное исследование не включали пациенток с индексом массы тела больше 25 кг/м^2 , имеющих эндокринные болезни и патологию опорно-двигательной системы.

Для исключения патологии магистральных вен нижних конечностей всем пациентам было выполнено ультразвуковое исследование на аппарате Versana Premier (GE) с использованием функций B-flow и энергетического доплера [31].

Дополнительно синхронно на обеих нижних конечностях выполняли фотоплетизмографию на аппарате VasAssist (Huntleigh Diagnostics Ltd, Великобритания) с автоматическим измерением времени возвратного кровенаполнения (ВВК) и силы мышечно-венозной помпы голени (СМП) [32].

Выраженность и динамику чувства тяжести и болевого синдрома у пациентов оценивали с помощью 10-сантиметровой визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), а также на основании веноспецифического опросника CIVIQ-20. Для расчета глобального индекса качества жизни (GIS) использовали калькулятор сайта [33, 34].

Все пациенты с помощью генератора случайных чисел были разделены на три группы по 43 человека в каждой [35]. В первой группе был назначен только препарат МОФФ в суточной дозе 1000 мг, во второй – в качестве дополнения к МОФФ было рекомендовано регулярное ношение компрессионного трикотажа I класса (RAL-стандарт) [36], в третьей был проведен курс психотерапии, а также даны рекомендации по модификации образа жизни, повышению физической активности и т. д.

В качестве сопутствующей терапии был разрешен прием ранее назначенных поливитаминных комплексов, анксиолитиков, гипотензивных и других препаратов, не влияющих на флебологический статус.

Для стандартизации флеботропной терапии у в качестве МОФФ был использован препарат Троксаktiv™, регистрационный номер ЛП-000726, производства компании Teva (Израиль).

Длительность флеботропной терапии и динамического наблюдения составила 90 дней. Регламент мероприятий представлен в *табл. 1*.

Обработку результатов исследования проводили с использованием пакета SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 20.0 Armonk, NY, USA) с помощью методов описательной статистики. В зависимости от характера данных статистический анализ для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, включал в себя расчет среднего значения, стандартного отклонения, минимальное и максимальное значение и медианы. Для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, вычисляли среднее значение, стандартное отклонение, минимальное и максимальное значение, а также медиану, первый и третий квартили. Для оценки качественных или количественных показателей, принимающих небольшое число возможных значений, использовали абсолютную и относительную частоту встречаемости каждого из возможных значений. При сравнении параметров до и после проведенного

Таблица 1. Регламент мероприятий в рамках наблюдательного исследования**Table 1.** Schedule of procedures within the observational study

Мероприятие	Периоды наблюдения		
	День 0	День 45	День 90
Анамнез	+	-	-
Жалобы с оценкой по 10-см ВАШ	+	+	+
УЗИ	+	-	+
Фотоплетизмография	+	-	+
CIVIQ-20	+	-	+
МОФФ, компрессионный трикотаж, психотерапия и рекомендации по образу жизни в зависимости от группы рандомизации	+	+	+

лечения для количественных показателей, распределенных по нормальному закону, использовали критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных показателей, не распределенных по нормальному закону, – критерий Уилкоксона, для качественных показателей, принимающих только два возможных значения, – критерий Мак-Немура. Все используемые статистические критерии были двусторонние с уровнем значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

На основании анализа анамнестических данных наиболее вероятной причиной развития флебопатии у 47 пациенток стал прием препаратов женских половых гормонов, в 31 случае – перенесенная новая коронавирусная инфекция, а в остальных наблюдениях отмечены различные варианты гипотонической флебопатии. После рандомизации пациенток на группы отмечено отсутствие статистически значимых

отличий по возрасту, индексу массы тела, длительности веноспецифических жалоб, исходному уровню CIVIQ-20, выраженности основных симптомов по ВАШ, а также параметрам фотоплетизмографии (табл. 2).

Динамика частоты основных симптомов в общей группе пациентов представлена на рис. 1.

Как следует из рис. 1, наиболее частым проявлением флебопатии, встречающимся в 100% наших наблюдений, являлось чувство тяжести в икрах. Второе место с частотой 76% занимала боль в икрах, а третье – ночные судороги в икроножных мышцах, которые отмечали 19% пациентов.

На фоне проводимых лечебных мероприятий в целом по группе из 129 пациентов отмечена положительная динамика с уменьшением количества жалоб и их интенсивности. Вместе с тем позитивные изменения произошли в основном за счет пациентов, получавших флеботропную и компрессионную терапию. Так, в группах, где была использована МОФФ и МОФФ в сочетании с компрессией, количество пациентов с веноспецифическими симптомами сократилось более чем в два раза, в то время как на фоне психотерапии и модификации образа жизни 31 человек отметил сохранение жалоб на исходном уровне или их незначительное уменьшение.

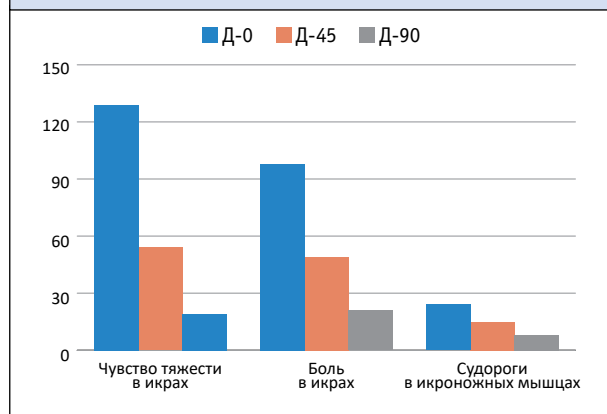
Практический интерес представляет динамика симптомов флебопатии в зависимости от проводимого лечения. Так, в группах специфической терапии отмечено значимое динамическое снижение чувства тяжести в икрах. При исходных значениях 8,5 и 8,9 балла в группах «МОФФ» и «МОФФ + компрессия» на 90-е сут. терапии отмечено достоверное уменьшение чувства тяжести до 2,1 и 1,9 балла соответственно при $p < 0,001$ (рис. 2). При этом в группе психотерапии с модификацией образа жизни по этому симптому значимой разницы между началом наблюдения и его завершением не отмечено. Зафиксировано снижение с исходного значения 8,8 до 7,4 балла при $p = 0,45$.

Таблица 2. Характеристика групп сравнения
Table 2. Characteristics of the comparison groups

Критерии	Группа МОФФ (n = 43)	Группа МОФФ + компрессия (n = 43)	Модификация образа жизни (n = 43)	Статистика (p)
Средний возраст (лет)	29,3 ± 2,3	32,1 ± 3,4	31,6 ± 4,1	0,43
Средний индекс массы тела (кг/м ²)	19,3 ± 3,6	18,9 ± 4,2	19,1 ± 3,8	0,71
Прием препаратов женских половых гормонов (кол-во пациентов)	15	16	16	0,38
Перенесенная новая коронавирусная инфекция (кол-во пациентов)	11	9	11	0,45
Длительность веноспецифических жалоб (мес.)	9,8 ± 2,1	8,9 ± 3,6	9,2 ± 2,8	0,67

Рисунок 1. Динамика основных жалоб во время наблюдательного исследования (n = 129)

Figure 1. Changes in chief complaints during the observational study (n = 129)



Второй по частоте была жалоба на разной степени выраженности боли в икроножных мышцах. Их динамика на фоне проводимого лечения представлена на рис. 3. Значимое снижение интенсивности болевого синдрома отмечено во всех группах, но если у пациентов, получавших «МОФФ» и «МОФФ + компрессия», выраженность болевого синдрома снизилась с исходных 6,2 и 6,4 до 1,8 и 1,5 балла ($p < 0,001$), то в группе психотерапии с модификацией образа жизни эти показатели составили 6,4 и 5 баллов соответственно ($p < 0,05$).

Что касается ночных судорог, то к концу исследования они сохранились у двух пациентов, получавших специфическую терапию (по одному пациенту в каждой группе), и у шести пациентов из группы психотерапии (рис. 4).

Для объективной оценки упруго-эластических свойств венозной стенки в данном наблюдательном исследовании до начала лечения и после его завершения была использована фотоплетизмография с автоматическим определением времени возвратного кровенаполнения и силы мышечно-венозной помпы голени.

Указанные показатели значительно улучшились в группах «МОФФ» и «МОФФ + компрессия». Так, у пациентов, получавших МОФФ, время возвратного кровенаполнения с $22,6 \pm 1,2$ с возросло до $24,9 \pm 0,9$ с, а сила мышечно-венозной помпы выросла с $4,3 \pm 1,1$ до $5,8 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$). Значимая положительная динамика отмечена и в группе «МОФФ + компрессионная терапия». Здесь время возвратного кровенаполнения с $22,4 \pm 1,4$ подросло до $25,1 \pm 1,7$ с, а сила мышечно-венозной помпы голени увеличилась с $4,5 \pm 1,9$ до $6,2 \pm 1,3\%$ ($p < 0,001$). У пациентов, которые попали в группу психотерапии и модификации образа жизни, значимой динамики

Рисунок 2. Динамика чувства тяжести в икрах на фоне проводимого лечения (n = 129)

Figure 2. Changes in the feeling of heaviness in the calves during treatment (n = 129)

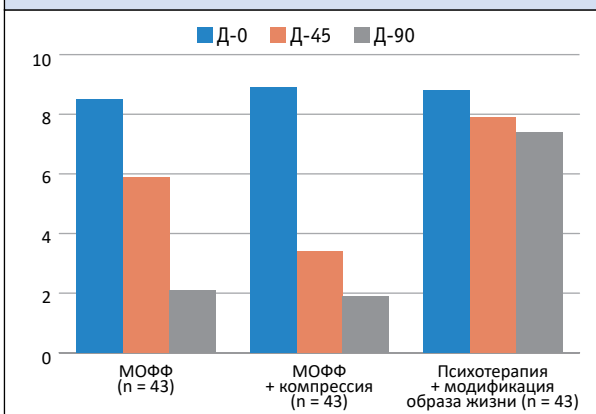


Рисунок 3. Динамика болевого синдрома в икрах на фоне проводимого лечения (n = 98)

Figure 3. Changes in pain in the calves during treatment (n = 98)

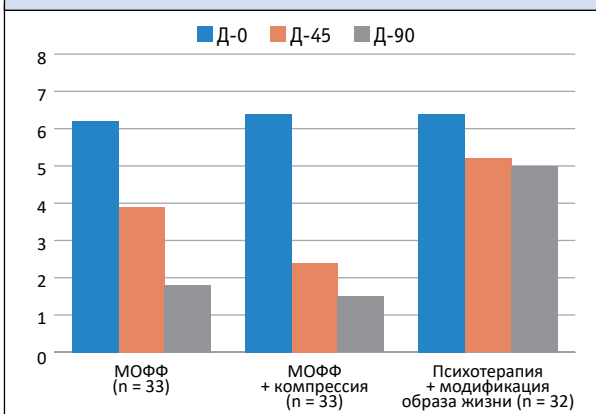


Рисунок 4. Наличие ночных судорог в икроножных мышцах (n = 24)

Figure 4. Presence of night cramps in the calf muscles (n = 24)

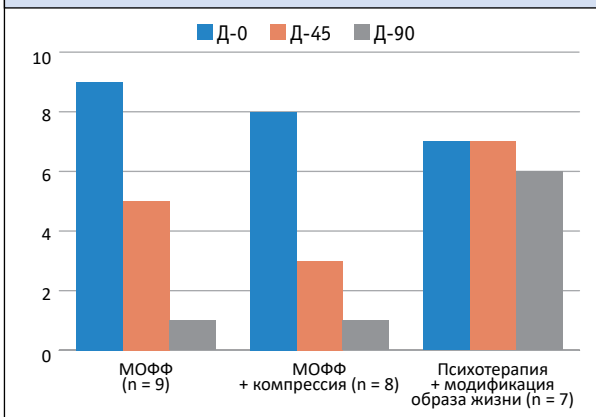


Рисунок 5. Динамика времени возвратного кровенаполнения по результатам фотоплетизмографии (n = 129)

Figure 5. Changes in venous refilling time based on the results of photoplethysmography (n = 129)

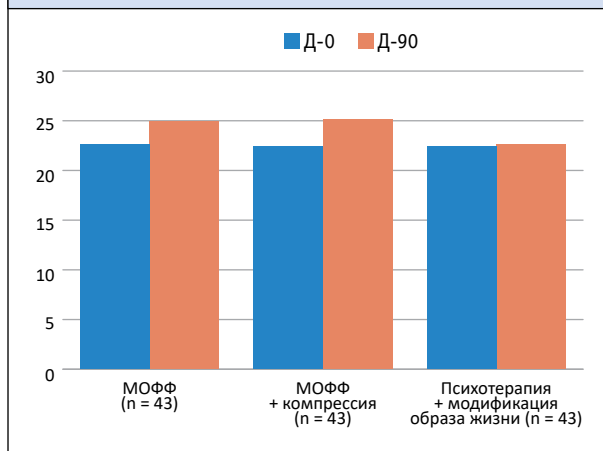


Рисунок 6. Динамика силы мышечно-венозной помпы по результатам фотоплетизмографии (n = 129)

Figure 6. Changes in power of the calf muscle-venous pump based on the results of photoplethysmography (n = 129)

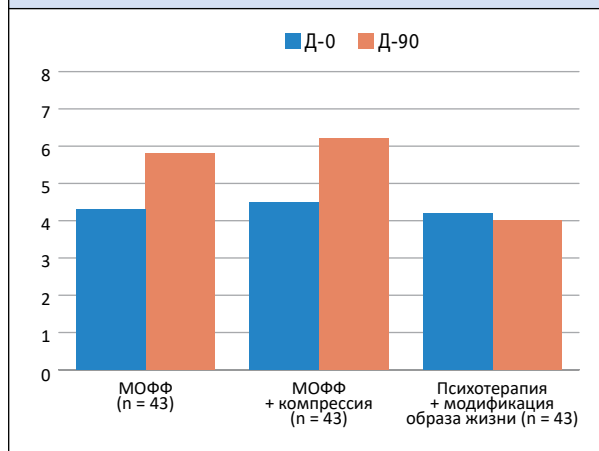


Рисунок 7. Динамика глобального индекса качества жизни по CIVIQ-20 (n = 129)

Figure 7. Changes in the CIVIQ-20 global index (n = 129)

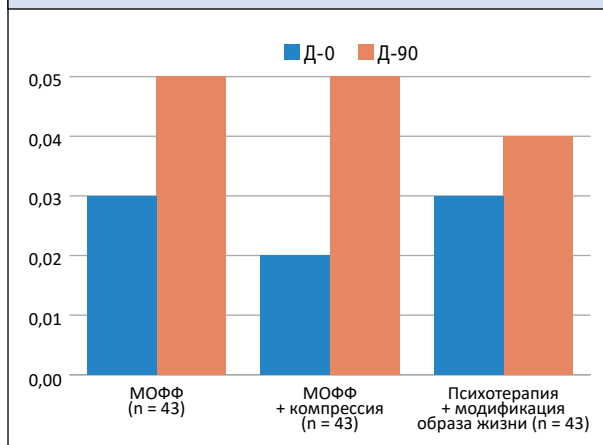
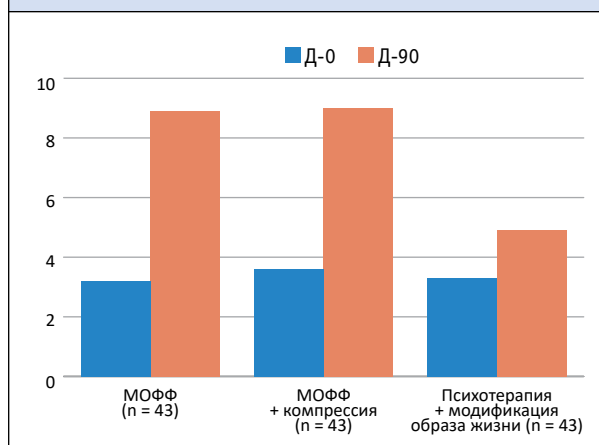


Рисунок 8. Удовлетворенность пациентов своим состоянием (n = 129)

Figure 8. Patient satisfaction with their condition (n = 129)



по результатам фотоплетизмографии не было. Время возвратного кровенаполнения до начала наблюдения и по завершении составило $22,4 \pm 1,9$ и $22,6 \pm 0,9$ с, сила мышечно-венозной помпы – $4,2 \pm 1,1$ и $4,0 \pm 1,1\%$ соответственно (рис. 5, 6).

Глобальный индекс качества жизни продемонстрировал положительную динамику у всех пациентов, включенных в данное наблюдательное исследование. Вместе с тем более значимый результат был достигнут в группах специфического лечения (рис. 7).

При оценке результатов проведенного лечения самими пациентами также отмечена положительная динамика во всех анализируемых группах со значительным преимуществом среди пациентов, получавших реальную терапию (рис. 8).

ОБСУЖДЕНИЕ

Флебопатии различного генеза сопровождаются не только веноспецифическими симптомами, но и снижением упруго-эластических свойств венозной стенки, что позволяет рассматривать это патологическое состояние не в качестве нейропатических или соматоформных нарушений, а как реальную патологию периферической венозной системы, требующую проведения специфической флеботропной терапии.

Первый положительный опыт фармакотерапии неклассифицированных флебопатий был продемонстрирован в ходе исследования RELIEF, когда МОФ в суточной дозе 1000 мг была назначена на 180 дней, что привело к значимому улучшению глобального индекса качества жизни у пациентов с COs [37, 38]. В дальнейшем

ряд исследований был посвящен использованию МОФФ у пациентов с гормоноиндуцированными флебопатиями. Согласно полученным результатам МОФФ при длительности приема от 2 до 2,5 мес. снижал частоту и выраженность веноспецифических симптомов, а также приводил к улучшению упруго-эластических свойств сосудистой стенки, оцениваемых на основании фотоплетизмографии и динамического УЗИ. При этом, независимо от регламента применения МОФФ, не было зафиксировано нежелательных побочных явлений [39–42].

В представленном исследовании МОФФ/Троксактив™ был назначен в суточной дозе 1000 мг как в виде монотерапии, так и в сочетании с компрессией. В обеих этих группах зафиксировано значимое уменьшение частоты и выраженности веноспецифических симптомов, что сопровождалось существенным повышением качества жизни этих пациентов. Положительная динамика сопровождалась улучшением упруго-эластических свойств венозной стенки, что было зафиксировано по результатам фотоплетизмографии. Интересно, что значимых различий по оцениваемым критериям в группах специфической терапии зафиксировано не было.

Все пациенты, включенные в наблюдательное исследование, в той или иной мере остались удовлетворены проведенным лечением. Вместе с тем удовлетворенность пациентов, получавших специфическую терапию, была значимо выше.

Во время наблюдательного исследования не было зафиксировано никаких нежелательных побочных реакций, связанных с приемом Троксактива.

ВЫВОДЫ

Микронизированная очищенная флавоноидная фракция, в данном наблюдательном исследовании препарат Троксактив™, в суточной дозе 1000 мг демонстрирует высокую эффективность и безопасность при лечении пациентов с флебопатиями различного генеза как в виде монотерапии, так и в сочетании с компрессией. Вместе с тем ограничением данного исследования выступают относительно небольшая когорта пациентов, отсутствие плацебо-контроля, а также «ослепления» пациентов и врачей. В дальнейших работах по этому направлению с целью получения объективной информации следует предусмотреть возможность лабораторного мониторинга маркеров эндотелиальной дисфункции, служащей ключевым механизмом поражения венозной стенки при флебопатиях, а также инструментальную оценку венозной микроангиопатии с помощью лазерной доплерографии и витальной капилляроскопии.

Поступила / Received 01.10.2023

Поступила после рецензирования / Revised 15.10.2023

Принята в печать / Accepted 17.10.2023

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rabe E, Guex J-J, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466974>.
2. Salim S, Machin M, Patterson BO, Onida S, Davies AH. Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review with pooled prevalence analysis. *Ann Surg.* 2021;274(6):971–976. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000004631>.
3. Lurie F, Passman M, Meisner M, Dalsing M, Masuda E, Welch H et al. The 2020 update of the CEAP classification system and reporting standards. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(3):342–352. <https://doi.org/10.1016/j.jvsv.2019.12.075>.
4. Eklof B, Perrin M, Delis KT, Rutherford RB, Gloviczki P. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009;49(2):498–501. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2008.09.014>.
5. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderi A, Fernandez Quesada F. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105–115. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22466974>.
6. Guex JJ, Rabe E, Escotot SI, Escudero J-R, Scuderi A, Yuwono HS. The “COs” patient: worldwide results from the Vein Consult Program. *Phlebology.* 2012;19:182–192. Available at: <https://www.phlebology.org/the-cos-patient-worldwide-results-from-the-vein-consult-program>.
7. Andreozzi G, Signorelli S, Di Pino L, Garozzo S, Cacciaguerra G, Leone A, Martini R. Varicose symptoms without varicose veins: the hypotonic phleboopathy, epidemiology and pathophysiology. *The Acreale project. Minerva Cardioangiol.* 2000;48(10):277–285. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11195857>.
8. Serra R, Grande R, Butrico L, Fugetto F, De Franciscis S. Epidemiology, diagnosis and treatment of chronic venous disease: a systematic review. *Chirurgia.* 2016;29(2):34–45. Available at: <https://www.minervamedica.it/en/journals/chirurgia/article.php?cod=R20Y2016N02A0034#>.
9. Serra R, Andreucci M, De Caridi G, Massara M, Mastroberto P, de Franciscis S. Functional chronic venous disease: A systematic review. *Phlebology.* 2017;32(9):588–592. <https://doi.org/10.1177/0268355516686451>.
10. Nicolaides AN. Chronic venous disease and the leukocyte-endothelium interaction: from symptoms to ulceration. *Angiology.* 2005;56(Suppl. 1):11–19. <https://doi.org/10.1177/000331970505601103>.
11. Vital A, Carles D, Serise JM, Boisseau MR. Evidence for unmyelinated C fibres and inflammatory cells in human varicose saphenous vein. *Int J Angiol.* 2010;19(2):e73–77. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1278374>.
12. Serra R, Gallelli L, Perri P, De Francesco EM, Rigracciolo DC, Mastroberto P et al. Estrogen Receptors and Chronic Venous Disease. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2016;52(1):114–118. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2016.04.020>.
13. Chiesa R, Marone EM, Limoni C, Volontè M, Petrini O. Chronic venous disorders: correlation between visible signs, symptoms, and presence of functional disease. *J Vasc Surg.* 2007;46(2):322–330. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2007.04.030>.
14. Богачев ВЮ. Гормоноиндуцированная флебопатия. Новая проблема современной флебологии. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2002;(3):50–54. Режим доступа: <https://www.angiologysurgery.org/magazine/2002/3/7.htm>.

- Bogachev VYu. Hormone-induced phlebopathy. A new problem of modern phlebology. *Angiology and Vascular Surgery*. 2002;(3):50–54. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2002/3/7.htm>.
15. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ. Клиническая оценка тяжести флебопатии на основе детализации симптома тяжести. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003;(1):67–70. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2003/1/8.htm>. Tsoukanov YuT, Tsoukanov AYU. Clinical assessment of phlebopathy severity by specification of leg heaviness symptom. *Angiology and Vascular Surgery*. 2003;(1):67–70. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2003/1/8.htm>.
 16. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ, Баженов ВН. Влияние оральных контрацептивов на магистральный диаметр вен нижних конечностей в ортостазе и их коррекция. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2008;(1):75–77. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2008/1/10.htm>. Tsukanov YuT, Tsukanov AYU, Bazhenov VN. The effect of oral contraceptives on the orthostatic diameter of lower limb major veins and its correction. *Angiology and Vascular Surgery*. 2008;(1):75–77. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2008/1/10.htm>.
 17. Цуканов ЮТ, Цуканов АЮ, Баженов ВН, Корниенко ИФ, Василевич ВВ. Медикаментозная коррекция негативных флеботропных эффектов гормонозаместительной терапии у женщин. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2009;(3):87–91. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2009/3/13.htm>. Tsukanov YuT, Tsukanov AYU, Bazhenov VN, Kornienko IF, Vasilevich VV. Drug-mediated correction of negative phlebotropic effects of hormone replacement therapy in women. *Angiology and Vascular Surgery*. 2009;(3):87–91. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2009/3/13.htm>.
 18. Del Turco S, Vianello A, Ragusa R, Caselli C, Basta G. COVID-19 and cardiovascular consequences: Is the endothelial dysfunction the hardest challenge? *Thromb Res*. 2020;196:143–151. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2020.08.039>.
 19. Nägele MP, Haubner B, Tanner FC, Ruschitzka F, Flammer AJ. Endothelial dysfunction in COVID-19: Current findings and therapeutic implications. *Atherosclerosis*. 2020;314:58–62. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2020.10.014>.
 20. Anaya JM, Rojas M, Salinas ML, Rodríguez Y, Roa G, Lozano M et al. Post-COVID syndrome. A case series and comprehensive review. *Autoimmun Rev*. 2021;20(11):102947. <https://doi.org/10.1016/j.autrev.2021.102947>.
 21. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Туркин ПЮ, Дженина ОВ. COVID-19-ассоциированная флебопатия как актуальная проблема современной флебологии. *Амбулаторная хирургия*. 2022;19(2):13–20. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2>. Bogachev VYu, Boldin BV, Turkin PYU, Dzhenina OV. COVID-19-associated phlebopathy as a current problem of modern phlebology. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2022;19(2):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2>.
 22. Mansilha A, Sousa J. Pathophysiological mechanisms of chronic venous disease and implications for venoactive drug therapy. *Int J Mol Sci*. 2018;19(6):1669. <https://doi.org/10.3390/ijms19061669>.
 23. Perrin R, Ramelet AA. Pharmacological treatment of primary chronic venous disease: rationale, results and unanswered questions. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2011;41(1):117–125. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.09.025>.
 24. Rabe E, Agus G, Roztocil K. Analysis of the effects of micronized purified flavonoid fraction versus placebo on symptoms and quality of life in patients suffering from chronic venous disease: from a prospective randomized trial. *Int Angiol*. 2015;34(5):428–436. Available at: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25972136>.
 25. Kakkos SK, Nicolaides AN. 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>.
 26. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37(3):181–254. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>.
 27. Nicolaides A, Kakkos S, Baekgaard N, Comerota A, de Maeseneer M, Eklof B et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part II. *Int Angiol*. 2020;39(3):175–240. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.20.04388-6>.
 28. Мазайшвили КВ, Киян КА, Хлевцова ТВ, Цыпляшук АВ, Суханов АВ, Ангелова ВА, Семкин ВД. Пациенты с C0S и C1S на амбулаторном приеме: следует ли думать о флебопатии? *Флебология*. 2016;(3):137–140. <https://doi.org/10.17116/flebo2016103137-140>. Mazayshvili KV, Kian RA, Khlevtova TV, Tsyplashuk AV, Suhanov AV, Angelova VA, Semkin VD. The Patient with C0S and C1S: Should a Phlebopathy Be Considered? *Phlebology*. 2016;(3):137–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo2016103137-140>.
 29. Van der Velden SK, Shadid NH, Nelemans PJ, Sommer A. How specific are venous symptoms for diagnosis of chronic venous disease? *Phlebology*. 2014;29(9):580–586. <https://doi.org/10.1177/0268355513515859>.
 30. Wrona M, Jöckel KH, Pannier F, Bock E, Hoffmann B, Rabe E. Association of Venous Disorders with Leg Symptoms: Results from the Bonn Vein Study 1. *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2015;50(3):360–367. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2015.05.013>.
 31. Балахонова ТВ, Ершова АИ, Ежов МВ, Барбараш ОЛ, Берштейн ЛЛ, Богачев ВЮ и др. Фокусированное ультразвуковое исследование сосудов. Консенсус российских экспертов. *Кардиоваскулярная терапия и профилактика*. 2022;21(7):3333. <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3333>.
 32. Balakhonova TV, Ershova AI, Ezhov MV, Barbarash OL, Bershtein LL, Bogachev VYu et al. Focused vascular ultrasound. Consensus of Russian experts. *Cardiovascular Therapy and Prevention (Russian Federation)*. 2022;21(7):3333. (In Russ.) <https://doi.org/10.15829/1728-8800-2022-3333>.
 33. Шайдаков ЕВ, Санников АБ. Фотоплетизмографическая характеристика эффективности работы мышечно-венозной помпы голени в норме и у пациентов с хроническими заболеваниями вен различных клинических классов (по CEAP). *Амбулаторная хирургия*. 2021;18(1):103–119. <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-1-103-119>. Shaydakov EV, Sannikov AB. Photoplethysmographic characteristics of the efficiency of the calf muscle-venous pump in norm and in patients with cvd of various clinical classes according to CEAP. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2021;18(1):103–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-1-103-119>.
 34. Launois R, Mansilha A, Jantet G. International psychometric validation of the Chronic Venous Disease quality of life Questionnaire (CIVIQ-20). *Eur J Vasc Endovasc Surg*. 2010;40(6):783–789. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2010.03.034>.
 35. Kuet ML, Lane TR, Anwar MA, Davies AH. Comparison of disease-specific quality of life tools in patients with chronic venous disease. *Phlebology*. 2014;29(10):648–653. <https://doi.org/10.1177/0268355513501302>.
 36. Downs SH, Black N. The feasibility of creating a checklist for the assessment of the methodological quality both of randomised and non-randomised studies of health care interventions. *J Epidemiol Community Health*. 1998;52(6):377–384. <https://doi.org/10.1136/jech.52.6.377>.
 37. Blazek C, Amsler F, Blaettler W, Keo HH, Baumgartner I, Willenberg T. Compression hosiery for occupational leg symptoms and leg volume: a randomized crossover trial in a cohort of hairdressers. *Phlebology*. 2013;28(5):239–247. <https://doi.org/10.1258/phleb.2011.011108>.
 38. Jantet G. RELIEF study: first consolidated European data. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*. 2000;51(1):31–37. <https://doi.org/10.1177/000331970005100107>.
 39. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life improvement with micronized flavonoids. *Angiology*. 2002;53(3):245–256. <https://doi.org/10.1177/000331970205300301>.
 40. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno RM, Vargas E et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;4(4):CD003229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229.pub3>.

40. Martinez-Zapata MJ, Vernooij RW, Simancas-Racines D, Uriona Tuma SM, Stein AT, Moreno Carriles RMM et al. Phlebotonics for venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2020;11(11):CD003229. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003229.pub4>.
41. Tsukanov Y, Nicolaichuk A. Changes in clinical manifestations and biophysical properties of the great saphenous vein in transient premenstrual phlebopathy after 12 months' treatment with micronized purified flavonoid fraction. *Phlebology*. 2020;27(1):36–42. Available at: <https://www.phlebology.org/changes-in-clinical-manifestations-and-biophysical-properties-of-the-great-saphenous-vein-in-transient-premenstrual-phlebopathy-after-12-months-treatment-with-micronized-purified-flavonoid-f/>.
42. De Maeseneer MG, Kakkos SK, Aherne T, Baekgaard N, Black S, Blomgren L et al. Editor's Choice – European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2022 Clinical Practice Guidelines on the Management of Chronic Venous Disease of the Lower Limbs. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2022;63(2):184–267. <https://doi.org/10.1016/j.ejvs.2021.12.024>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – **В.Ю. Богачёв, Б.В. Болдин**

Концепция и дизайн исследования – **В.Ю. Богачёв, О.В. Дженина**

Написание текста – **В.Ю. Богачёв, О.В. Дженина**

Сбор и обработка материала – **Б.В. Болдин, П.Ю. Туркин, О.А. Алуханян, Н.В. Богачёва**

Обзор литературы – **П.Ю. Туркин, О.А. Алуханян**

Перевод на английский язык – **Н.В. Богачёва**

Анализ материала – **В.Ю. Богачёв, П.Ю. Туркин**

Статистическая обработка – **Н.В. Богачёва**

Редактирование – **В.Ю. Богачёв**

Утверждение окончательного варианта статьи – **В.Ю. Богачёв, Б.В. Болдин**

Contribution of authors:

Concept of the article – **Vadim Yu. Bogachev, Boris V. Boldin**

Study concept and design – **Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhennina**

Text development – **Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhennina**

Collection and processing of material – **Boris V. Boldin, Pavel Yu. Turkin, Ovik A. Alukhanyan, Nataliya V. Bogacheva**

Literature review – **Pavel Yu. Turkin, Ovik A. Alukhanyan**

Translation into English – **Nataliya V. Bogacheva**

Material analysis – **Vadim Yu. Bogachev, Pavel Yu. Turkin**

Statistical processing – **Nataliya V. Bogacheva**

Editing – **Vadim Yu. Bogachev**

Approval of the final version of the article – **Vadim Yu. Bogachev, Boris V. Boldin**

Информация об авторах:

Богачёв Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор, кафедра факультетской хирургии №2 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; научный руководитель, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>; vadim.bogachev63@gmail.com

Болдин Борис Валентинович, д.м.н., профессор, заведующий кафедрой факультетской хирургии №2 лечебного факультета, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; bvb195411@mail.ru

Туркин Павел Юрьевич, к.м.н., доцент, кафедра факультетской хирургии, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И. Пирогова; 117997, Россия, Москва, ул. Островитянова, д. 1; <https://orcid.org/0000-0002-6262-4770>; pavelturkin@gmail.com

Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>; helgelman@mail.ru

Алуханян Овик Арменович, д.м.н., профессор, кафедра кардиохирургии и кардиологии, Факультет повышения квалификации и профессиональной переподготовки специалистов, Кубанский государственный медицинский университет; 350063, Россия, Краснодар, ул. Митрофана Седина, д. 4; <https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>; alovik@yandex.ru

Богачёва Наталия Вадимовна, к.психол.н., доцент, заместитель директора по научной работе Института психолого-социальной работы, Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2; <https://orcid.org/0000-0002-9483-246X>; bogacheva.nataly@gmail.com

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; Scientific Supervisor, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St, Moscow, 117447, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>; 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; <https://orcid.org/0000-0003-4488-9123>; bvb195411@mail.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; <https://orcid.org/0000-0002-6262-4770>; pavelturkin@gmail.com

Olga V. Dzhennina, Cand. Sci. (Med.), Phlebologist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St, Moscow, 117447, Russia; <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>; helgelman@mail.ru

Ovik A. Alukhanyan, Dr. Sci. (Med.), Professor, Department of Cardiology and Cardiac Surgery, Faculty of Advanced Training and Professional Retraining of Specialists, Kuban State Medical University; 4, Mitrofan Sedin St, Krasnodar, 350063, Russia; <https://orcid.org/0000-0001-8982-7095>; alovik@yandex.ru

Nataliya V. Bogacheva, Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor, Deputy Director for Science, Institute of Psychosocial Work, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St, Moscow, 119991, Russia; <https://orcid.org/0000-0002-9483-246X>; bogacheva.nataly@gmail.com