

Оригинальная статья / Original article

Флеботропная терапия ранних форм хронических заболеваний вен: первый опыт клинического применения фиксированной комбинации на основе экстракта иглицы колючей

В.Ю. Богачев^{1,2✉}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com**О.В. Дженина**², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, helgelman@mail.ru**Н.В. Богачева**³, <https://orcid.org/0000-0002-9483-246X>, bogacheva.nataly@gmail.com**М.С. Савинова**¹, <https://orcid.org/0009-0009-0122-6523>, massav2002@mail.ru¹ Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1² Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31³ Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет); 119991, Россия, Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2

Резюме

Введение. Расширение ретикулярных вен (РВ) и телеангиоэктазии (ТАЭ) в чистом виде встречаются у 26% пациентов с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ), преимущественно женского пола.**Цель.** Оценить эффективность и безопасность нового флеботропного препарата Цикло 3° Форт (фиксированная комбинация экстракта корневищ иглицы колючей, гесперидина метилхалкона и аскорбиновой кислоты) для устранения веноспецифических симптомов у пациенток с начальными проявлениями венозной патологии (C0S и C1S по CEAP) в летний период.**Материалы и методы.** Проведено открытое наблюдательное исследование с мая по сентябрь 2025 г. Рандомизировано 130 женщин в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст $32,2 \pm 3,1$ года). У 70 (53,8%) пациенток отмечались веноспецифические жалобы при отсутствии внешних или ультразвуковых признаков поражения вен, у 60 (46,2%) – расширенные РВ и ТАЭ на обеих нижних конечностях. Пациентки были распределены на две группы по 65 человек в каждой (35 – C0S + 30 – C1S). В 1-й группе назначена терапия препаратом Цикло 3° Форт, во 2-й группе даны рекомендации по коррекции образа жизни с возможностью использования чрескожных флебологических лекарственных препаратов. Общий период наблюдения составил 90 дней.**Результаты.** В 1-й группе у трети пациенток заболевание перестало идентифицироваться и было исключено из классификации CEAP, а у 25 (83,3%) женщин с классом C1S отмечен переход в клинический класс C1A по классификации CEAP. Во 2-й группе переход заболевания из класса C0S в C0A наблюдался у 15 пациенток (42,9%), а из C1S в C1A – в 8 случаях (26,7%). По результатам фотоплетизмографии (ФПГ) в 1-й группе время возвратного кровенаполнения возросло с $22,4 \pm 2,4$ сек до $26,3 \pm 1,2$ сек, а сила мышечно-венозной помпы увеличилась с $3,9 \pm 1,4\%$ до $6,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$). Во 2-й группе показатели ФПГ остались без значимых изменений.**Заключение.** Продемонстрированы безопасность и эффективность применения препарата Цикло 3° Форт для снижения веноспецифической симптоматики при начальных формах ХЗВ и улучшения упруго-эластических свойств венозной стенки.**Ключевые слова:** флеботатии, ретикулярные вены, телеангиоэктазии, хронические заболевания вен, флеботропные препараты, экстракт иглицы, гесперидин метилхалкон, аскорбиновая кислота**Для цитирования:** Богачев ВЮ, Дженина ОВ, Богачева НВ, Савинова МС. Флеботропная терапия ранних форм хронических заболеваний вен: первый опыт клинического применения фиксированной комбинации на основе экстракта иглицы колючей. *Амбулаторная хирургия*. 2025;22(2):46–57. <https://doi.org/10.21518/akh2025-056>.**Конфликт интересов:** В.Ю. Богачев читает лекции для врачей от компании «Пьер Фабр». О.В. Дженина, Н.В. Богачева и М.С. Савинова заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Phlebotropic therapy for early chronic venous diseases: The first clinical experience with a fixed-dose *Ruscus aculeatus* extract combination

Vadim Yu. Bogachev^{1,2}, <https://orcid.org/0000-0002-3940-0787>, vadim.bogachev63@gmail.com

Olga V. Dzhenina², <https://orcid.org/0000-0003-3811-5156>, helgelman@mail.ru

Nataliya V. Bogacheva³, <https://orcid.org/0000-0002-9483-246X>, bogacheva.nataly@gmail.com

Mariia S. Savinova¹, <https://orcid.org/0009-0009-0122-6523>, massav2002@mail.ru

¹ Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia

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

³ Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia

Abstract

Introduction. Reticular vein (RV) dilation and telangiectasia (TAE) in the pure form occur in 26% of patients with chronic venous diseases (CVD), mainly affecting female gender.

Aim. To evaluate the efficacy and safety of the novel phlebotropic drug Cyclo 3° Fort (a fixed-dose combination of *Ruscus aculeatus* extract, hesperidin methyl chalcone, and ascorbic acid) for the elimination of vein-specific symptoms in patients with initial presentations of venous pathology (CEAP C0S and C1S) in the summer months.

Materials and methods. An open-label observational study was conducted in the period from May to September 2025. One hundred thirty women aged 18 to 45 years (mean age 32.2 ± 3.1 years) were randomly selected. Seventy female patients (53.8%) had venospecific complaints and no external or ultrasound imaging findings of vein injuries, while 60 (46.2%) had dilated reticular veins (RV) and transient ischemic attacks (TIA) in both lower limbs. The patients were divided into two groups of 65 patients each (35 with C0S and 30 with C1S). Group 1 received Cyclo 3° Fort, while Group 2 received lifestyle modification recommendations, including the use of percutaneous phlebological drugs. The total observation period was 90 days.

Results. In Group 1, a third of patients did not exhibit any identifiable signs of the disease, which was excluded from the CEAP classification, while 25 (83.3%) women with class C1S transitioned to CEAP clinical class C1. In Group 2, disease transition from class C0S to C0A was observed in 15 patients (42.9%), and from C1S to C1A in 8 patients (26.7%). Photoplethysmography (PPG) results showed that in Group 1 the venous refilling time increased from (22.4 ± 2.4) seconds to (26.3 ± 1.2) seconds, and the calf muscle-venous pump performance increased from (3.9 ± 1.4) % to (6.4 ± 1.1) % ($p < 0.001$). In Group 2, PPG findings showed no significant changes.

Conclusion. The study demonstrated the safety and efficacy of Cyclo 3° Fort in reducing vein-specific symptoms at the initial stages of CVD and improving the elastic rebound properties of the venous wall.

Keywords: phlebopathy, reticular veins, telangiectasias, chronic venous diseases, phlebotropic drugs, butcher's broom extract, hesperidin methyl chalcone, ascorbic acid

For citation: Bogachev VYu, Dzhenina OV, Bogacheva NV, Savinova MS. Phlebotropic therapy for early chronic venous diseases: The first clinical experience with a fixed-dose *Ruscus aculeatus* extract combination. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2025;22(2):46–57. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2025-056>.

Conflict of interest: V.Yu. Bogachev has received lecture fees from Pierre Fabre. O.V. Dzhenina, N.V. Bogacheva and M.S. Savinova declare no conflict of interest.

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 присутствуют клинические классы C0S и C1 (табл. 1). К C0S 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 (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, к 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 флеботатиями 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 флеботатий используют основной патогенетический механизм, на основании которого выделяют гормон-индуцированную и гипотоническую формы заболевания [8, 9].

Патогенез флеботатий связан с воздействием различных эндогенных и экзогенных факторов, например, препаратов женских половых стероидов, ухудшающих упруго-эластические свойства венозной стенки, приводящих к запустеванию *vasa vasorum* – сети мелких кровеносных сосудов, расположенных в стенках крупных кровеносных сосудов, – и вызывающих дисфункцию эндотелия с формированием его провоспалительного фенотипа, который сопровождается экспрессией различных веществ, раздражающих паравазальные С-ноцицепторы [10–17].

Наряду с флеботатиями не меньший клинический интерес представляют расширенные внутрикожные

вены, относящиеся к клиническому классу С1 по классификации CEAP. Они обуславливают не только косметический дефект, но и вызывают различные локальные дизестезии в виде боли, чувства жжения и зуда, патогенетическим механизмом которых выступает раздражение С-ноцицепторов вследствие локального паравазального повышения температуры и внутрикожного давления. При этом зачастую именно физический дискомфорт, а не эстетические проблемы, служит причиной снижения качества жизни у данной категории пациенток [18]. Коррекцию ретикулярных вен и телеангиоэктазий проводят с помощью склеротерапии и чрескожной лазерной коагуляции, применение которых в жаркое время года имеет много ограничений. Между тем именно при повышении температуры окружающей среды нарастает веноспецифическая симптоматика у пациенток с клиническими классами C0S и C1 по классификации CEAP. Следует подчеркнуть, что высокая температура окружающей среды вообще негативно сказывается на упруго-эластических свойствах венозной стенки, что закономерно приводит к ухудшению флебологического статуса, улучшение которого с помощью средств компрессионной терапии причиняет едва ли не больший дискомфорт, чем собственно веноспецифические симптомы [19–24].

Таким образом, коррекция веноспецифических симптомов при C0S–C1S клинических классах CEAP представляется актуальной задачей, и для ее решения, особенно в летний период, целесообразно использовать системную флеботропную терапию, среди которой клинический интерес представляет новая фиксированная комбинация на основе экстракта корневищ иглицы колючей, а именно Цикло 3° Форт.

Цель – оценить эффективность и безопасность нового флеботропного препарата Цикло 3° Форт (фиксированная комбинация экстракта корневищ иглицы колючей, гесперидина метилхалкона и аскорбиновой кислоты) для устранения веноспецифических симптомов у пациенток с начальными проявлениями венозной патологии (C0S и C1S по CEAP) в летний период.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В открытое наблюдательное исследование в период с мая по сентябрь 2025 г. было включено 130 женщин с заболеванием ХЗВ классов C0S + C1S в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст 32,2 ± 3,1 года). Среди них 70 (53,8%) женщин предъявляли веноспецифические жалобы при отсутствии каких-либо внешних признаков поражения венозной системы нижних конечностей, а у 60 пациенток (46,2%) на обеих нижних конечностях были расширенные PV и ТАЭ, сопровождающиеся локальным физическим дискомфортом.

Таблица 1. Краткий вариант классификации CEAP
Table 1. Short version of CEAP classification

Клинический класс	Описание
C0	Нет визуальных или пальпируемых проявлений заболеваний вен
C1	Расширенные внутрикожные вены (телеангиэктазии и/или ретикулярные вены)
C2	Варикозные вены
C2r	Рецидивные варикозные вены
C3	Отек
C4	Изменения кожи и подкожной клетчатки, связанные с ХЗВ
C4a	Пигментация или экзема
C4b	Липодерматосклероз или белая атрофия
C4c	Венозная «корона»
C5	Зажившая венозная язва
C6	Открытая венозная язва
C6r	Рецидивная активная венозная язва

Примечание. S – наличие веноспецифических симптомов; A – отсутствие веноспецифических симптомов.

В исследование не включали пациенток с индексом массы тела больше 25 кг/м^2 , имеющих хронические декомпенсированные сердечно-сосудистые и эндокринные заболевания, а также патологию опорно-двигательной системы.

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

Для исключения патологии магистральных вен нижних конечностей всем пациенткам было выполнено ультразвуковое исследование на аппарате Versana Premier (Германия) с использованием функций V-flow и энергетического доплера. С целью объективного контроля за динамикой венозного тонуса синхронно на обеих нижних конечностях проводили фотоплетизмографию (ФПГ) на аппарате VasAssist (Huntleigh Diagnostics Ltd, Великобритания) с автоматическим измерением времени возвратного кровенаполнения (ВВК) и силы мышечно-венозной помпы голени (СМВП). Исследование проводили трижды с интервалом 15 мин в вечернее время (между 17:00 и 20:00) в помещении с постоянной температурой $22 \text{ }^\circ\text{C}$. После этого рассчитывали средние значения ВВК и СМВП [25].

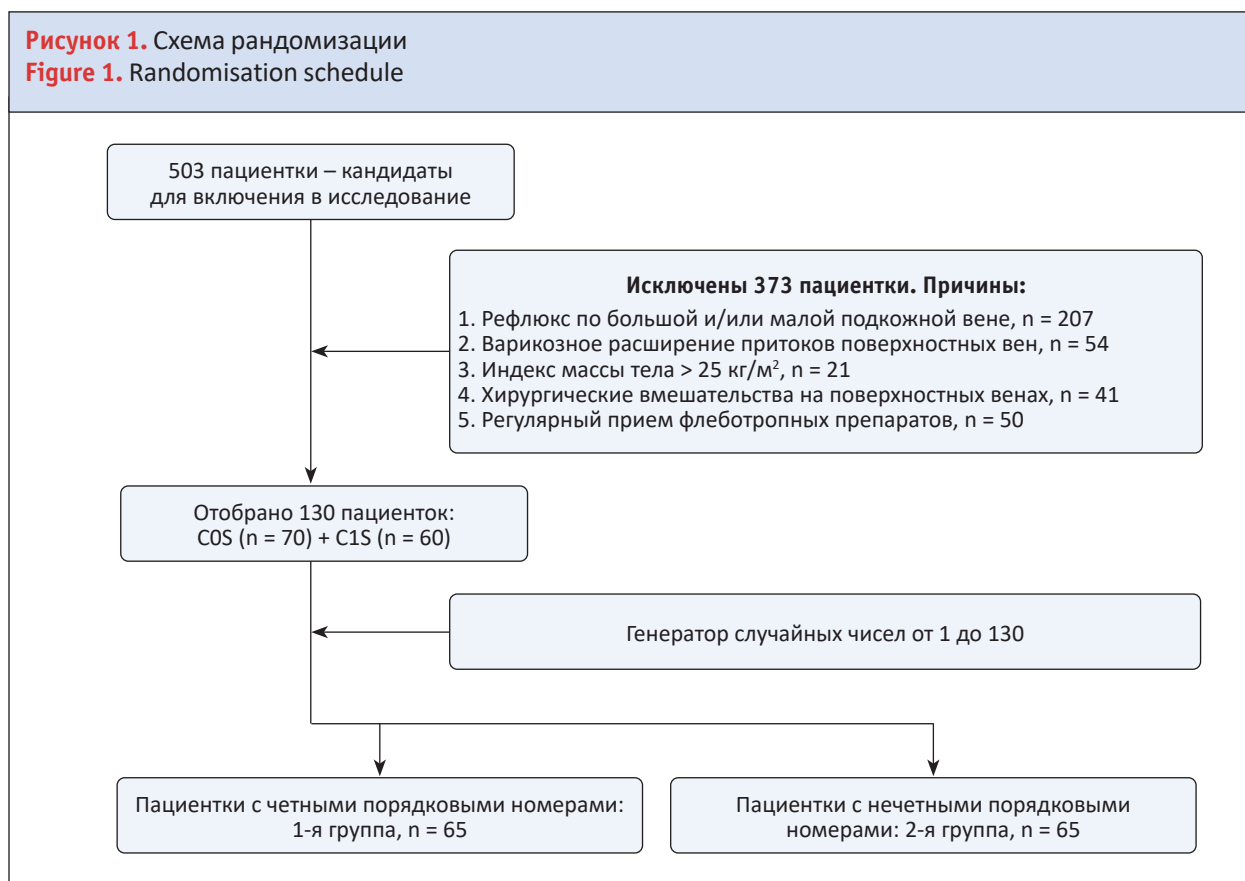
Выраженность и динамику ключевых веноспецифических симптомов оценивали на основании болезнью-специфического опросника CIVIQ-20 [26–28]. Для расчета глобального индекса качества жизни использовали соответствующий калькулятор¹.

Все пациентки последовательно в соответствии с клиническими классами СЕАР были рандомизированы с помощью генератора случайных чисел в две группы по 65 человек в каждой (35 – C0S + 30 – C1S). Схема рандомизации представлена на рис. 1. Генератор случайных чисел присваивал каждой пациентке из групп C0S и C1S четный или нечетный порядковый номер, на основании которого они были распределены в основную – 1-ю группу и контрольную – 2-ю группу.

В 1-й группе пациенткам был назначен препарат Цикло 3[®] Форт, а во 2-й группе проведена психотерапевтическая беседа и даны рекомендации по коррекции образа жизни, а именно защите нижних конечностей от перегревания, регулярной разгрузочной гимнастике для улучшения венозного оттока, гидромассажу и мануальному самомассажу нижних конечностей с возможностью использования чрескожных флебологических

¹ Calculation of the Global Index Score. Available at: <https://www.civiq-20.com/scoring-missing-data/calculation-global-index-score/>.

Рисунок 1. Схема рандомизации
Figure 1. Randomisation schedule



препаратов [29]. Фиксированную комбинацию на основе экстракта корневищ иглицы колючей (*Ruscus aculeatus*) – препарат Цикло 3° Форт, регистрационный номер ЛП-№(003230)-(РГ-РУ), производства компании Pierre Fabre Médicament (Франция) – рекомендовали к приему в начальной дозе по 1 капсуле 3 раза в сутки сроком на 2 нед., а затем, в случае хорошей переносимости, переводили на двухмесячный поддерживающий курс по 1 капсуле 2 раза в сутки.

Помимо дня включения (Д-0), в исследовании были запланированы еще два контрольных визита пациенток: через 45 (Д-45) и 90 (Д-90) дней наблюдения. При необходимости пациентки могли круглосуточно связываться с исследователями по телефону и с использованием разрешенных в РФ мессенджеров.

Регламент проведения мероприятий в рамках данного исследования представлен в *табл. 2*.

Статистическую обработку результатов исследования проводили с использованием пакета SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0, США) с применением методов описательной статистики. В зависимости от характера данных статистический анализ количественных показателей с нормальным распределением включал расчет среднего значения, стандартного отклонения, минимального и максимального значения, а также медианы. Для количественных показателей, не имеющих нормального распределения, 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 лечения для количественных показателей с нормальным распределением использовали критерий Стьюдента для парных выборок; для количественных показателей с ненормальным распределением – критерий Уилкоксона; для качественных показателей с двумя возможными значениями – критерий МакНемара. Все используемые статистические критерии были двусторонними с уровнем значимости 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общий период динамического наблюдения за пациентками составил 90 дней. У пациенток с флебопатиями наиболее частой жалобой, обнаруживаемой в 100% наблюдений, выступало чувство тяжести в икрах. На втором месте (76% наблюдений) была распирающая боль в голени. Ночные судороги в икроножных мышцах были отмечены у 19% пациенток.

Таблица 2. Регламент мероприятий в рамках наблюдательного исследования
Table 2. Schedule of procedures within the observational study

Мероприятие	Д-0	Д-45	Д-90
Анамнез	+	–	–
УЗИ	+	–	–
Рандомизация в группы	+	–	–
Фотоплетизмография	+	–	+
Опросник качества жизни CIVIQ-20	+	–	+

Примечание. Д-0 – день включения в исследование; Д-45 – 45-й день терапии; Д-90 – 90-й день терапии.

На основании анализа анамнестических данных наиболее вероятной причиной развития флебопатии у 49 пациенток стал прием препаратов женских половых гормонов, в 23 случаях – перенесенная новая коронавирусная инфекция, а в остальных наблюдениях имела место гипотоническая флебопатия.

Доминирующими жалобами у пациенток с РВ и ТАЭ выступали ощущение жжения и зуда кожи в проекции расширенных внутрикожных вен, обнаруженные в 75% и 54% наблюдений соответственно. На распирающую внутрикожную боль жаловались 11% больных.

После рандомизации пациенток на группы отмечено отсутствие статистически значимых различий по возрасту, индексу массы тела, длительности веноспецифических жалоб, исходному уровню CIVIQ-20, а также параметрам ФПГ (*табл. 3*).

Динамика количества пациенток с основными проявлениями флебопатии в 1-й и 2-й группах в ходе наблюдения представлена на *рис. 2–4*.

Динамика суммарного количества симптомов флебопатий в период наблюдения представлена на *рис. 5*.

У пациенток с С0S, получавших терапию препаратом Цикло 3° Форт, до начала лечения суммарно было выявлено 70 веноспецифических симптомов, а к концу наблюдения – только 9 ($p < 0,001$). В контрольной группе аналогичные показатели составили 68 и 38 ($p = 0,03$). При межгрупповом сравнении с $p < 0,0001$ значимый эффект был зафиксирован в основной группе пациенток.

У пациенток с С1S также отмечена значимая положительная динамика в 1-й группе: на финальном осмотре только 4 пациентки (13,3%) подтвердили сохранение дизестезий в проекции расширенных внутрикожных вен. Во 2-й группе аналогичный показатель составил 22 (36,7%) пациентки. Межгрупповые различия были достоверны ($p < 0,001$) (*рис. 6–9*).

У пациенток с С1S, получавших терапию препаратом Цикло 3° Форт, до начала лечения суммарно было выявлено 40 различных дизестезий в проекции

Таблица 3. Характеристика групп сравнения
Table 3. Characteristics of the comparator groups

Критерии	1-я группа: Цикло 3® Форт (n = 65)	2-я группа: контрольная (n = 65)	Статистика (p-value)
Средний возраст, лет	30,3 ± 2,3	32,1 ± 3,4	0,43
Средний индекс массы тела, кг/м ²	21,3 ± 3,6	20,9 ± 3,1	0,71
Прием препаратов женских половых гормонов, n	26	23	0,38
Перенесенная новая коронавирусная инфекция в анамнезе, n	12	11	0,45
Длительность веноспецифических жалоб, месяцы	11,8 ± 3,1	10,9 ± 3,6	0,67
Исходное время возвратного кровенаполнения, сек	22,4 ± 2,4	22,6 ± 1,3	0,79
Исходная сила мышечно-венозной помпы, %	3,9 ± 1,4	4,1 ± 1,3	0,82
Глобальный индекс качества жизни по CIVIQ-20	44 ± 2,5	45 ± 2,3	0,75

Рисунок 2. Динамика количества пациенток с COS по классификации CEAP и жалобами на чувство тяжести (n = 70)
Figure 2. Changes in the number of female patients with CEAP COS and complaints of the feeling of heaviness (n = 70)

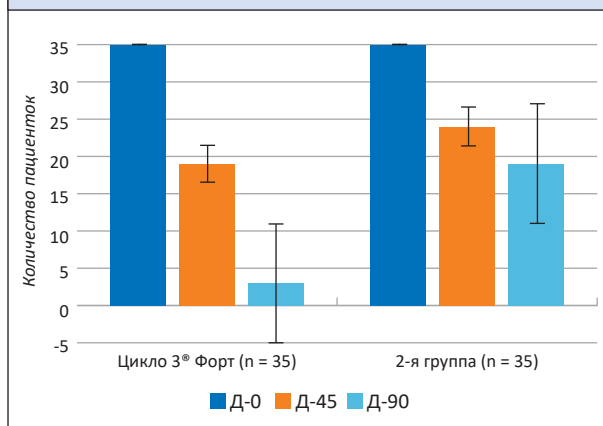


Рисунок 3. Динамика количества пациенток с COS по классификации CEAP и жалобами на боли в икрах (n = 70)
Figure 3. Changes in the number of patients with CEAP COS and complaints of calf pain (n = 70)

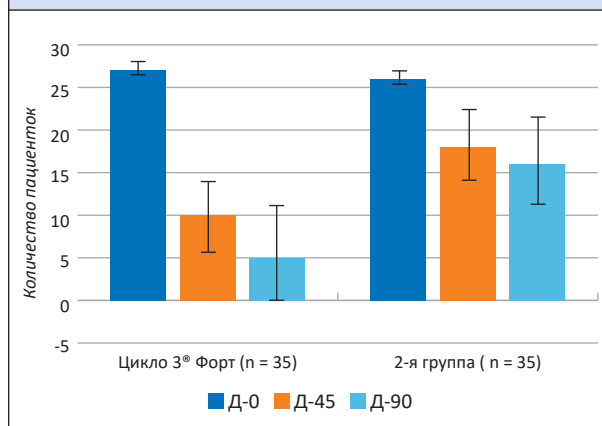


Рисунок 4. Динамика количества пациенток с COS по классификации CEAP и жалобами на ночные судороги в икроножных мышцах (n = 70)
Figure 4. Changes in the number of female patients with CEAP COS and complaints of night cramps in the calf muscles (n = 70)

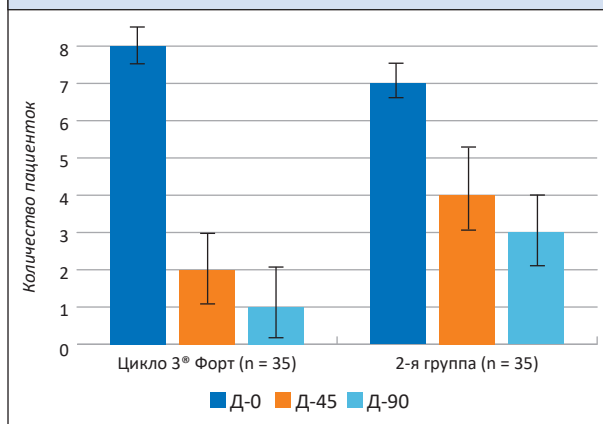
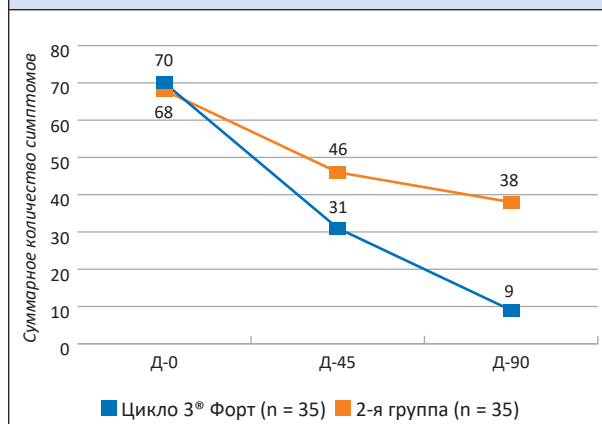


Рисунок 5. Динамика общего количества симптомов у пациенток с COS по классификации CEAP (n = 70)
Figure 5. Changes in the total number of symptoms in patients with CEAP COS (n = 70)



расширенных внутрикожных вен, а к концу наблюдения – только 4 ($p < 0,001$). В контрольной группе аналогичные показатели составили 40 и 22 ($p = 0,05$). При межгрупповом сравнении ($p < 0,0001$) значимый эффект был зафиксирован в основной группе пациенток.

Для объективной оценки упруго-эластических свойств венозной стенки в данном наблюдательном исследовании до начала лечения и после его

завершения (Д-90) в обеих группах была использована ФПГ с автоматическим определением ВВК и СМВП. По результатам ФПГ у пациенток 1-й группы значимо возросло ВВК с $22,4 \pm 2,4$ сек до $26,3 \pm 1,2$ сек через 90 дней терапии ($p = 0,002$), а СМВП выросла с $3,9 \pm 1,4\%$ до $6,4 \pm 1,1\%$ ($p < 0,001$) (рис. 3, 4). Во 2-й группе существенной динамики по результатам ФПГ и СМВП не обнаружено. ВВК до начала наблюдения и по его завершении составило $22,6 \pm 1,3$ сек и $22,8 \pm 1,2$ сек

Рисунок 6. Динамика количества пациенток с С1S по классификации CEAP и жалобами на ощущение жжения в проекции расширенных внутрикожных вен ($n = 60$)
Figure 6. Changes in the number of female patients with CEAP C1S and complaints of the feeling of burning in the projection of dilated intradermal venules ($n = 60$)

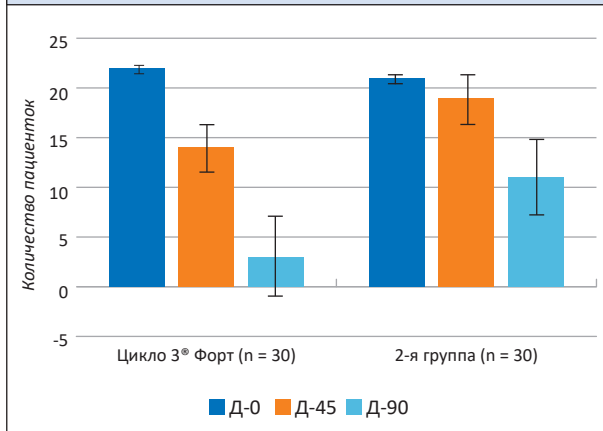


Рисунок 7. Динамика количества пациенток с С1S по классификации CEAP и жалобами на ощущение зуда в проекции расширенных внутрикожных вен ($n = 60$)
Figure 7. Changes in the number of female patients with CEAP C1S and complaints of the feeling of itching in the projection of dilated intradermal venules ($n = 60$)

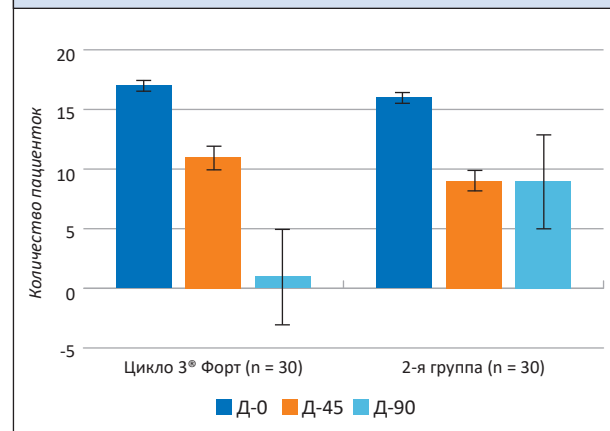


Рисунок 8. Динамика количества пациенток с С1S по классификации CEAP и жалобами на ощущение боли в проекции расширенных внутрикожных вен ($n = 60$)
Figure 8. Changes in the number of female patients with CEAP C1S and complaints of the feeling of pain in the projection of dilated intradermal venules ($n = 60$)

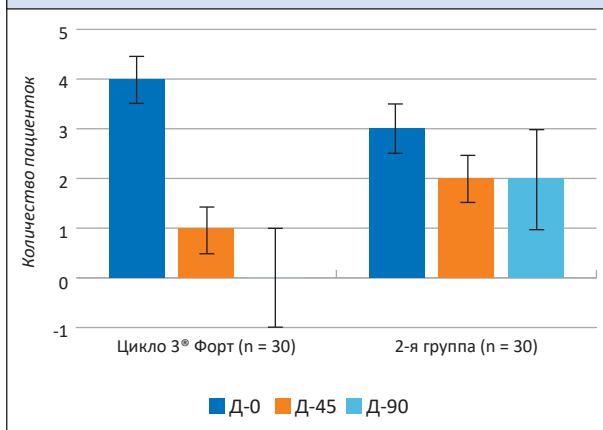


Рисунок 9. Динамика общего количества симптомов у пациенток с С1S по классификации CEAP ($n = 60$)
Figure 9. Changes in the total number of symptoms in patients with CEAP C1S ($n = 60$)

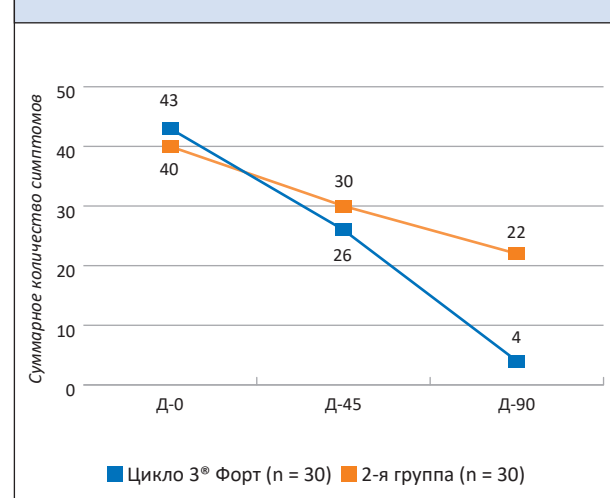


Рисунок 10. Динамика времени возвратного кровенаполнения по результатам фотоплетизмографии (n = 130)

Figure 10. Changes in venous refilling time based on the results of photoplethysmography (n = 130)

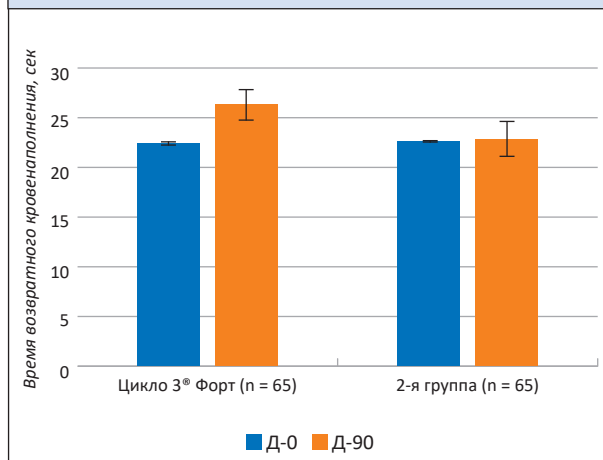
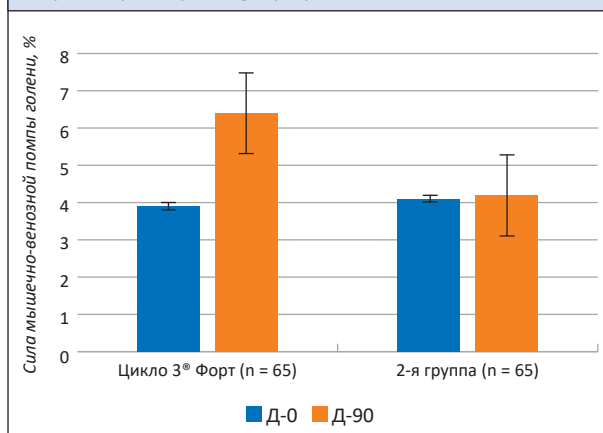


Рисунок 11. Динамика силы мышечно-венозной помпы по результатам фотоплетизмографии (n = 130)

Figure 11. Changes in calf muscle-venous pump performance based on the results of photoplethysmography (n = 130)



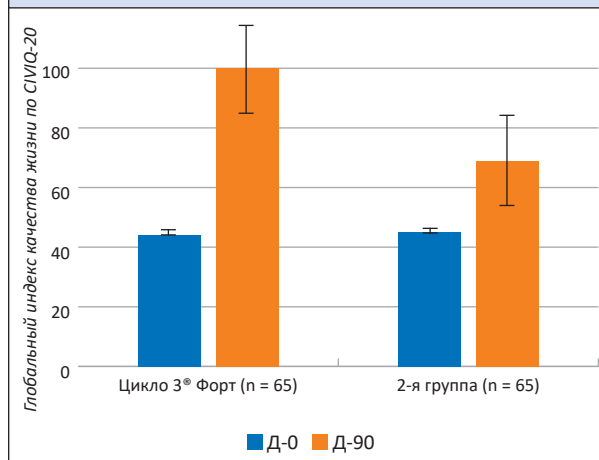
($p = 0,75$), СМВП – $4,1 \pm 1,3\%$ и $4,2 \pm 1,4\%$ соответственно ($p = 0,91$).

Таким образом, показатели при оценке упруго-эластических свойств венозной стенки значительно улучшились в 1-й группе, в то время как во 2-й группе они сохранились практически на исходном уровне (рис. 10, 11).

Глобальный индекс качества жизни по опроснику CIVIQ-20 продемонстрировал положительную динамику у всех пациентов, включенных в данное наблюдательное исследование. Вместе с тем более значимый результат ($p = 0,003$) был достигнут в группе, получавшей Цикло 3® Форт (рис. 12).

Рисунок 12. Динамика глобального индекса качества жизни по опроснику CIVIQ-20 (n = 130)

Figure 12. Changes in the CIVIQ-20 global index (n = 130)



На финальном визите результатами проведенного лечения были удовлетворены 96% пациенток из 1-й группы и 75% из 2-й. Во время исследования не было зафиксировано никаких нежелательных побочных реакций, связанных с приемом препарата Цикло 3® Форт.

ОБСУЖДЕНИЕ

Ранние формы ХЗВ, относящиеся к клиническим классам C0S и C1S по классификации CEAP, могут проявляться широким спектром симптомов, в основе которых лежит раздражение С-ноцицепторов венозной стенки и паравазальных тканей. При этом в качестве триггера выступает лейкоцитарно-эндотелиальная интеракция, сопровождающаяся экспрессией различных веществ, которые, с одной стороны, напрямую раздражают С-ноцицепторы, выступая в роли альгогенов, с другой – негативно влияют на тонус венозной стенки, ухудшая ее упруго-эластические свойства и повышая растяжимость. О веноспецифичности симптомов свидетельствуют их усиление при высокой температуре окружающей среды и прямая причинно-следственная связь с уровнем женских половых гормонов во время нормального менструального цикла или в случае приема их синтетических аналогов. Усиление веноспецифической симптоматики сопровождается снижением тонуса венозной стенки, что фиксируют инструментальные тесты, прежде всего различные варианты плетизмографии. Указанные факты свидетельствуют о том, что веноспецифические симптомы, даже в отсутствие клинически выраженных нарушений флебогемодинамики, не являются чисто нейропатическими или соматоформными

нарушениями, что, в том числе, подтверждается низкой эффективностью психотерапии по сравнению с системным приемом флеботропного препарата, отмеченной в нашем исследовании [30, 31].

При этом эпидемиологические исследования свидетельствуют, что основной причиной снижения качества жизни у пациентов с различными формами ХЗВ служат именно веноспецифические симптомы, что определяет актуальность их коррекции. Данное положение нашло свое подтверждение в различных эпидемиологических исследованиях и отражено в российских и международных клинических рекомендациях по лечению ХЗВ [32–35].

Следует отметить, что флеботропная терапия не является чисто симптоматической. Так, в ряде исследований отмечено улучшение микроциркуляции, восстановление упруго-эластических свойств венозной стенки, а также ускорение тока крови по глубоким венам на фоне приема комбинированного препарата Цикло 3° Форт [36, 37]. В нашем исследовании с помощью ФПГ было зафиксировано повышение тонуса венозной стенки и уменьшение рефлюкса крови во внутрикожных венозных сплетениях у пациенток, принимавших Цикло 3° Форт, в отличие от 2-й группы, где уменьшение веноспецифической симптоматики не зависело от периферического флеботонуса.

В представленном исследовании пациенткам 1-й группы Цикло 3° Форт был назначен в режиме монотерапии. Инициальная суточная доза составляла 1 капсулу 3 раза в день на протяжении 2 нед. с последующим переходом на поддерживающий режим – 1 капсула 2 раза в сутки. В контрольной группе системная флеботропная терапия не проводилась. Вместо этого пациенткам назначались психотерапия, коррекция образа жизни, водные процедуры, массаж и использование чрескожных лекарственных препаратов, оказывающих преимущественно отвлекающее действие.

Очевидно, что в глобальном смысле конечной целью консервативного лечения ХЗВ выступает повышение качества жизни пациентов, что было зафиксировано как в 1-й группе (Цикло 3° Форт), так и во 2-й группе. Вместе с тем терапия препаратом Цикло 3° Форт

продемонстрировала более быстрый и значимый эффект в достижении этого показателя.

Все пациентки, включенные в наблюдательное исследование, в той или иной мере остались удовлетворены проведенным лечением. При этом удовлетворенность пациенток, получавших терапию препаратом Цикло 3° Форт, была значимо выше.

В ходе наблюдательного исследования не было зафиксировано никаких нежелательных побочных реакций, связанных с приемом препарата Цикло 3° Форт.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фиксированная комбинация на основе экстракта корневищ иглицы колючей, гесперидина метилхалкона и аскорбиновой кислоты (Цикло 3° Форт) демонстрирует высокую эффективность в устранении веноспецифических симптомов у пациентов с начальными формами ХЗВ. Регулярный прием препарата Цикло 3° Форт в течение 90 дней не сопровождается нежелательными побочными эффектами, требующими отказа от продолжения флеботропной терапии. При этом данное утверждение справедливо только для начальных проявлений венозной патологии, тогда как при других клинических классах ХЗВ для достижения терапевтического результата может потребоваться более длительный прием Цикло 3° Форт с коррекцией суточной дозы или в комбинации с компрессионной терапией. Кроме того, следует учитывать ограничения данного исследования, связанные с относительно небольшой когортой пациентов, наличием только двух групп сравнения и отсутствием плацебо-контроля. Вместе с тем Цикло 3° Форт обладает достаточной доказательной базой для лечения хронической венозной патологии, включен в зарубежные, а с 2024 г. – и в российские клинические рекомендации. Данный препарат является новым на российском рынке, что открывает перспективы для проведения дальнейших исследований, направленных на оценку его эффективности и безопасности в реальной клинической практике.

Поступила / Received 07.10.2025

Поступила после рецензирования / Revised 22.10.2025

Принята в печать / Accepted 27.10.2025

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Rabe E, Guex JJ, Puskas A, Scuderì 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, Escotto SI, Escudero JR, Scuderi A, Yuwono HS. The “C0s” patient: worldwide results from the Vein Consult Program. *Phlebology.* 2012;19(4):182–192. Available at: <https://www.phlebology.org/the-c0s-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 phlebopathy, epidemiology and pathophysiology. The Acireale project. *Minerva Cardioangiol.* 2000;48(10):277–285. Available at: https://www.researchgate.net/publication/12134932_Varicose_symptoms_without_varicose_veins_The_hypotonic_phlebopathy_epidemiology_and_pathophysiology_The_acireale_project.
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):S11–S19. <https://doi.org/10.1177/00033197050560i103>.
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–e77. <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;8(3):50–54. Режим доступа: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2002/3/7.htm>.
Vogachev VYu. Hormone-induced phlebopathy. A new problem of modern phlebology. *Angiology and Vascular Surgery.* 2002;8(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;9(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;9(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 магистральных диаметр вен нижних конечностей в ортостазе и их коррекция. *Ангиология и сосудистая хирургия.* 2008;14(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;14(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;15(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;15(3):87–91. (In Russ.) Available at: <https://www.angiolsurgery.org/magazine/2009/3/13.htm>.
18. Sandean DP, Syed HA, Winters R. Spider Veins. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK563218/>.
19. 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>.
20. Perrin M, 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>.
21. 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://www.minervamedica.it/en/journals/international-angiology/article.php?cod=R34Y2015N05A0428>.
22. 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 placebocontrolled trials. *Int Angiol.* 2018;37(2):143–154. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03975-5>.
23. 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>.
24. 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>.
25. 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. *Ambulatsionnaya Khirurgiya.* 2021;18(1):103–119. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2021-18-1-103-119>.
26. 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>.

27. 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>.
28. 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>.
29. 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 флеботомии? *Флебология*. 2016;(3):137–140. <https://doi.org/10.17116/flebo2016103137-140>.
Mazayshvili KV, Kian RA, Khlevtova TV, Tsypliashuk AV, Suhanov AV, Angelova VA, Semkin VD. The Patient with C0S and C1S: Should a Phlebopathy Be Considered? *Flebologiya*. 2016;(3):137–140. (In Russ.) <https://doi.org/10.17116/flebo2016103137-140>.
30. 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>.
31. 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>.
32. 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>.
33. 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. *Phlebolympology*. 2020;27(1):36–42. Available at: <https://www.phlebolympology.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>.
34. 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>.
35. Апханова ТВ, Булатов ВЛ, Вахратьян ПЕ, Волков АМ, Волков АС, Гаврилов ЕК и др. *Варикозное расширение вен нижних конечностей: клинические рекомендации*. М.; 2024. 178 с. Режим доступа: https://cr.minzdrav.gov.ru/view-cr/680_2.
36. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Комов КВ, Дженина ОВ. Фиксированные комбинации в фармакотерапии хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2024;21(2):44–51. <https://doi.org/10.21518/akh2024-042>.
Bogachev VYu, Boldin BV, Komov KV, Dzhhenina OV. Fixed-dose combinations in pharmacotherapy of chronic venous diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2024;21(2):44–51. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2024-042>.
37. Богачев ВЮ, Болдин БВ, Комов КВ, Абдош Р, Копненкова ДК, Дженина ОВ. Фиксированная комбинация на основе экстракта рускуса и ее место в современных клинических рекомендациях по лечению хронических заболеваний вен. *Амбулаторная хирургия*. 2025;22(1):21–31. <https://doi.org/10.21518/akh2025-023>.
Bogachev VYu, Boldin BV, Komov KV, Abdoch R, Kopnenkova DK, Dzhhenina OV. Fixed-dose ruscus extract combination and its place in current clinical guidelines for the treatment of chronic venous diseases. *Ambulatornaya Khirurgiya*. 2025;22(1):21–31. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/akh2025-023>.

Вклад авторов:

Концепция статьи – В.Ю. Богачев, О.В. Дженина
 Концепция и дизайн исследования – В.Ю. Богачев, О.В. Дженина, Н.В. Богачева
 Написание текста – В.Ю. Богачев, О.В. Дженина
 Сбор и обработка материала – О.В. Дженина, Н.В. Богачева, М.С. Савинова
 Обзор литературы – В.Ю. Богачев
 Анализ материала – В.Ю. Богачев, О.В. Дженина
 Статистическая обработка материала – Н.В. Богачева, М.С. Савинова
 Редактирование – В.Ю. Богачев
 Утверждение окончательного варианта статьи – В.Ю. Богачев, О.В. Дженина

Contribution of authors:

Concept of the article – Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhhenina
 Study concept and design – Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhhenina, Nataliya V. Bogacheva
 Text development – Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhhenina
 Collection and processing of material – Olga V. Dzhhenina, Nataliya V. Bogacheva, Mariia S. Savinova
 Literature review – Vadim Yu. Bogachev
 Material analysis – Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhhenina
 Statistical processing – Nataliya V. Bogacheva, Mariia S. Savinova
 Editing – Vadim Yu. Bogachev
 Approval of the final version of the article – Vadim Yu. Bogachev, Olga V. Dzhhenina

Информация об авторах:

Богачев Вадим Юрьевич, д.м.н., профессор, профессор кафедры хирургии, руководитель курса амбулаторной и эстетической флебологии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; научный руководитель, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; vadim.bogachev63@gmail.com
Дженина Ольга Вадимовна, к.м.н., врач-флеболог, ведущий специалист, Первый флебологический центр; 117447, Россия, Москва, ул. Дмитрия Ульянова, д. 31; helgelman@mail.ru

Богачева 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; bogacheva.nataly@gmail.com

Савинова Мария Сергеевна, клинический ординатор кафедры хирургии факультета усовершенствования врачей, Московский областной научно-исследовательский клинический институт имени М.Ф. Владимирского; 129110, Россия, Москва, ул. Щепкина, д. 61/2, корп. 1; massav2002@mail.ru

Information about the authors:

Vadim Yu. Bogachev, Dr. Sci. (Med.), Professor, Professor of the Department of Surgery, Head of the Course in Outpatient and Aesthetic Phlebology, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; Scientific Supervisor, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; vadim.bogachev63@gmail.com

Olga V. Dzhennina, Cand. Sci. (Med.), Phlebologist, Leading Specialist, First Phlebological Center; 31, Dmitry Ulyanov St., Moscow, 117447, Russia; helgelman@mail.ru

Nataliya V. Bogacheva, Cand. Sci. (Psychol.), Associate Professor, Deputy Director for Science, Institute of Psychosocial and Social Work, Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University); 8, Bldg. 2, Trubetskaya St., Moscow, 119991, Russia; bogacheva.nataly@gmail.com

Mariia S. Savinova, Clinical Resident of the Department of Surgery, Faculty of Advanced Medical Training, Moscow Regional Research Clinical Institute named after M.F. Vladimirovsky; 61/2, Bldg. 1, Schepkin St., Moscow, 129110, Russia; massav2002@mail.ru