

Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей

М.Н. КУДЫКИН

Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области: 603141, Россия, г. Нижний Новгород, ул. Геологов, д. 1, пом. п. 29

Информация об авторе:

Кудыкин Максим Николаевич – д.м.н., исполнительный директор общественной организации «Ассоциация ангиологов, флебологов и сосудистых хирургов Нижегородской области»; вице-президент Ассоциации флебологов России; тел.: +7(902) 304-75-75; e-mail: mady5@yandex.ru

РЕЗЮМЕ

В работе обсуждаются актуальные представления о распространенности, патогенезе, клинических проявлениях хронических заболеваний вен и хронической венозной недостаточности нижних конечностей. Отражены современные представления о механизме действия ангиотропных препаратов в симптоматическом лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей и хронической венозной недостаточности, актуализируются сведения о преимуществах микронизированной очищенной флавоноидной фракции для терапии всех клинических классов хронических заболеваний вен.

Ключевые слова: хронические заболевания вен, хроническая венозная недостаточность, варикозная болезнь, пост-тромботический синдром, диосмин, микронизированная очищенная флавоноидная фракция, флеботропная терапия

Для цитирования: Кудыкин М.Н. Лечение хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Медицинский совет.* 2019;12:153-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-153-158>.

Конфликт интересов: автор заявляет об отсутствии конфликта интересов.

Treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities

Maxim N. KUDYKIN

Association of Angiologists, Phlebologists and Vascular Surgeons of Nizhny Novgorod Region: 603141, Russia, Nizhny Novgorod, Geologov St., 1, Office 29

Author credentials:

Kudykin Maxim Nikolaevich – Dr. of Sci. (Med.), Executive Director of the public organization «Association of Angiologists, Phlebologists and Vascular Surgeons of Nizhny Novgorod Region»; Vice-President of Association of Phlebologists of Russia; tel.: +7(902) 304-75-75; e-mail: mady5@yandex.ru

ABSTRACT

The article discusses up-to-date concepts of the prevalence, pathogenesis and clinical manifestations of chronic venous diseases and chronic venous insufficiency of the lower extremities. It discusses the current views on the mechanism of action of various phlebotropic drugs used in the symptomatic treatment of chronic venous diseases of the lower extremities and chronic venous insufficiency, updates data on the advantages of micronized purified flavonoid fraction for the treatment of all clinical classes of chronic venous diseases.

Keywords: chronic venous diseases, chronic venous insufficiency, varicose veins, post-thrombotic syndrome, diosmin, micronized purified flavonoid fraction, phlebotropic therapy

For citing: Kudykin M.N. Treatment of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Meditsinsky Sovet.* 2019;12:153-158. DOI: <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-12-153-158>.

Conflict of interest: The author declare no conflict of interest.

Научный поиск в отношении хронических заболеваний вен нижних конечностей характеризуется неослабевающим интересом исследователей к вскрытию глубоких механизмов патогенеза заболевания и изучению возможностей по их коррекции. По-прежнему актуальным является обсуждение патофизиологии и патологической анатомии венозного русла при хронических заболеваниях вен и развитии хрониче-

ской лимфовенозной недостаточности. Научный поиск изучает течение патологических процессов на молекулярном уровне, а действие новых медикаментов и лечебных подходов изучается на клеточном уровне. Такое глубокое и тщательное изучение патологического процесса обосновывает проведение и масштабных клинических испытаний, обширных эпидемиологических исследований в отношении пациентов с хроническими заболева-

ями венозного русла нижних конечностей. Разностороннее изучение приводит к внедрению в клиническую практику оптимальных средств лечения с учетом патогенетического обоснования и не ограничивается только симптоматическим лечением.

Хронические заболевания вен нижних конечностей (ХЗВ) – это далеко не однородное патологическое состояние, под которым принято понимать в настоящее время целый комплекс различных патологических процессов. Но все они имеют общий признак, который позволяет говорить о некоторой однородности группы. Так или иначе, в силу разнообразных этиологических причин, при всех ХЗВ происходит нарушение возврата венозной крови из нижних конечностей при сохраненном артериальном притоке, что создает условия для формирования дисбаланса между притекающим к конечности объемом артериальной крови и венозным оттоком, именно такое несоответствие является основным морфологическим субстратом развивающейся при ХЗВ хронической венозной недостаточности (ХВН). Несмотря на различия и в определении патологии, и в патогенезе, и в клиническом подходе, и ХВН, и ХЗВ могут быть взаимосвязаны, а могут рассматриваться и как самостоятельные нозологические формы, что нашло отражение в Международной классификации болезней (МКБ X). Это приводит часто к некоторому искажению клинического мышления, девиациям в назначении терапии и выборе стратегии лечения. Обобщая клинические проявления ХЗВ, принято выделять 4 ведущих клинических синдрома: отечный, варикозный, болевой и синдром трофических нарушений кожи голени (венозная экзема, гиперпигментация кожи в области лодыжек, белая атрофия кожи, липодерматосклероз и фиброз подкожно-жировой клетчатки) [1]. Соответственно, такое разделение позволяет оптимизировать выбор лечебной тактики при обращении пациента с ХЗВ за медицинской помощью и улучшить результаты комплексного лечения.

Глубокое изучение процессов, происходящих на молекулярном и клеточном уровне при прогрессиру-

нии ХЗВ, демонстрирует важнейшее значение воспаления, происходящего в венозной стенке [2, 3]. Реализация этих процессов хорошо изучена, современные опубликованные результаты исследований этих процессов открывают новые возможности в обосновании применяемой терапии.

Научный поиск и многолетние исследования в изучении патогенеза и этиологии ХЗВ привели к формированию обобщенной и на сегодняшний день общепризнанной классификации ХЗВ – международной классификации CEAP. В настоящее время ее используют в своей рутинной практике клиницисты, врачи-флебологи, сосудистые хирурги и ангиологи, и строятся масштабные эпидемиологические исследования и клинические испытания лекарств и методов лечения ХЗВ. Практически во всех национальных руководствах по лечению ХЗВ звучит призыв к широкому использованию этой классификации. В российском согласительном документе по диагностике и лечению ХЗВ, национальных стандартах лечения и практических рекомендациях также предложен такой подход.

Выделено семь клинических классов, в порядке утяжеления отражающих выраженность симптомов ХЗВ и венозной недостаточности от C0 до C6. При этом внешние проявления венозной патологии, определяющие клинический класс, могут сопровождаться различными жалобами (S) или протекать без симптомов (A). Собственно, проявления заболевания, которые предъявляют в виде жалоб пациенты с ХЗВ, чрезвычайно разнообразны. К сожалению, отсутствие явных веноспецифических симптомов диктует необходимость проведения тщательной дифференциальной диагностики при постановке и формировании диагноза. Тем не менее к симптомам, характерным для ХЗВ, относят ноющую боль, чувство тяжести, ощущение отека, судороги, зуд кожи, покалывание и повышенную усталость нижних конечностей. Выраженность симптомов и их частота возрастают по мере увеличения клинического класса по CEAP (табл.).

Нозологическая форма «хронические заболевания вен» включает все клинические классы (от C0s до C6),

● **Таблица.** Международная классификация ХЗВ (CEAP) [4]

● **Table.** International classification of CVD (CEAP) [4]

Клинический раздел «С» (описание внешних признаков болезни и субъективных жалоб)	Этиологический раздел «Е» (причина заболевания)	Анатомический раздел «А» (локализация патологического процесса)	Патофизиологический раздел «Р» (характер нарушения венозного оттока)
C0 – нет видимых или пальпируемых признаков ХЗВ; C1 – телеангиэктазии или ретикулярные вены; C2 – варикозно измененные подкожные вены; C3 – отек; C4 – трофические изменения кожи и подкожных тканей: <i>a</i> – гиперпигментация и/или варикозная экзема; <i>b</i> – липодерматосклероз и/или белая атрофия кожи; C5 – зажившая венозная язва; C6 – открытая (активная) венозная язва	Ec – врожденное заболевание; Ep – первичное заболевание; Es – вторичное заболевание с известной причиной; Ep – не удается установить этиологический фактор	As – поверхностные вены; Ap – перфорантные вены; Ad – глубокие вены; Ap – не удается выявить изменения в венозной системе	Pr – рефлюкс; Po – окклюзия; Pr,o – сочетание рефлюкса и окклюзии; Pn – не удается выявить изменения в венозной системе
S – наличие субъективных веноспецифических жалоб A – их отсутствие			

сопровождающиеся субъективными и объективными признаками поражения венозного русла [4].

Особенности современной жизнедеятельности, всеместная гиподинамия, особенности питания, в целом образ жизни в нынешнем социуме способствуют настоящей эпидемии ХЗВ, что становится не только медицинской, но и социальной, государственно значимой проблемой.

Об этом свидетельствуют международные эпидемиологические исследования. Так, было установлено, что признаки ХЗВ могут быть выявлены у 83,6% людей со средним возрастом $50,6 \pm 16,9$ года. При этом начальные формы ХЗВ (C0s-C2) обнаруживают у 58%, а развернутые формы ХВН – у 23% населения [5].

Хронические заболевания вен отличаются постоянно прогрессирующим характером своего развития, персистенцией и утяжелением по мере существования. Крайней формой проявления ХВН являются трофические язвы венозной этиологии (ТЯВЭ). Классификация CEAP выделяет зажившую (C5) и активную открытую ТЯВЭ (C6). Наблюдение за пациентами с ТЯВЭ продемонстрировало, что у 20% пациентов открытая трофическая язва сохраняется в течение 2 лет, а у почти 70% больных отмечается рецидивирующий характер в следующее пятилетие после первичного закрытия язвенного дефекта.

Очевидно, что длительный срок существования ТЯВЭ определяет и длительный период их лечения, что очень затратно по задействованным материальным и человеческим ресурсам. В итоге это ежегодно приводит в США к потере 2 млн рабочих дней и обходится примерно в 3 млрд долл. В России никогда не проводилась глобальная оценка экономического ущерба, возникающего из-за эпидемии ХЗВ, но совершенно очевидно, что ущерб для общества колоссальный. При этом даже очень высокий уровень оказания специализированной медицинской помощи населению развитых государств, таких как США, не привел к снижению общего количества пациентов с тяжелыми проявлениями ХЗВ. К сожалению, количество больных с открытыми трофическими язвами является константой и составляет 2–3% от общей популяции и не имеет тенденции к снижению [3].

Помимо того, что маргинальные проявления ХЗВ, такие как трофические язвы, часто приводят к стойкой инвалидизации, само по себе сосуществование пациента и ХЗВ приводит к стойкому снижению качества жизни, даже в начальных, но клинически значимых формах. Это происходит прежде всего за счет болевого синдрома и ограничения физической активности [6].

Как уже было отмечено, в настоящее время основополагающим компонентом патогенеза ХЗВ является воспаление в венозной стенке, реализуемое через лейкоцитарно-эндотелиальную реакцию. Поэтому все лечебные воздействия – как хирургическое вмешательство, корректирующее патологический венозный рефлюкс, или устраняющее венозную обструкцию, или ликвидирующее стеноз магистральной вены, так и методы ком-

прессионной терапии, начиная от эластичного биндажа и заканчивая аппаратным пневмомассажем, – направлены в конечном итоге на нормализацию работы венозной стенки.

Особенно широко изучены результаты коррекции венозной дисфункции при воздействии системной фармакологической терапии ХЗВ. Очевидно, что подавление лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии, нормализующее функцию эндотелия, будет находить отражение и в изменении клинических проявлений заболевания.

Существует целый ряд исследований, проведенных как *in vitro* так и *in vivo*, показывающих эффективность в подавлении лейкоцитарно-эндотелиальной адгезии и других компонентов веноспецифического воспаления на фоне приема некоторых фармакологических субстанций и лекарственных препаратов (гепарин, гепариноиды, ацетилсалициловая кислота, флавоноиды и пр.). Вполне определенным является также утверждение, что начало проведения лечения до формирования патологической перестройки венозной стенки и ее клапанного аппарата приводит к уменьшению числа больных с выраженной и тяжелой ХВН [7].

Самой распространенной и широко используемой в клинической практике для лечения ХЗВ является группа флеботропных препаратов, которые в литературе получили название флеботоники и флебопротекторы, что только отчасти отражает их механизм действия. Применение этих средств обосновано многочисленными клиническими исследованиями, и их использование рекомендовано во всех национальных клинических руководствах, в том числе и в российском национальном согласительном документе по лечению и профилактике ХЗВ: назначение флеботропных препаратов предлагает в качестве первоочередных действий [8–17].

В научной литературе, посвященной проблеме лечения ХЗВ, в качестве средств фармакотерапии предлагается к использованию большое количество субстанций, в том числе с не вполне доказанной эффективностью и не внятным механизмом действия, от дериватов крови крупного рогатого скота до некоторых пищеварительных ферментов. Но объективные доказательства влияния на базовый процесс формирования ХЗВ и *in vitro*, и *in vivo* в виде подавления лейкоцитарно-эндотелиальной реакции представлены только для микронизированной очищенной флавоноидной фракции (МОФФ) [18].

Исследование RELIEF, в которое было включено 3132 пациента с органическим (клапанная недостаточность) и функциональным (флебопатия) поражением венозной системы нижних конечностей, показало достоверное снижение венозной боли у пациентов. Исследование основывалось на изучении выраженности боли с помощью визуально-аналоговой шкалы и оценки динамики качества жизни с использованием специализированного вопросника (CIVIQ) на различных этапах лечения [19].

В другом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании эффективности МОФФ в

параллельных группах также изучалась выраженность болевого синдрома и динамика оценки качества жизни. Рассмотрены результаты лечения 1137 больных с выраженными проявлениями ХВН (С3 или С4 по СЕАР). В основной группе степень выраженности боли была статистически значимо меньше, чем в группе с плацебо, через четыре месяца лечения (различия между группами = -0,5 см; $P = 0,031$), статистически значимо улучшались показатели качества жизни при сопоставимой безопасности и переносимости [20].

Представляет интерес еще одно двойное слепое плацебо-контролируемое исследование результатов лечения 592 пациентов (С3-С4 по СЕАР) с выраженным болевым синдромом. Критерием включения в исследование было значение оценки выраженности боли при использовании ВАШ более 4 см. В основной группе лечение включало назначение 1000 мг МОФФ в сутки, в то время как в контрольной группе – плацебо. Контрольными конечными точками были снижение болевого синдрома не менее чем на 3 см по ВАШ и увеличение качества жизни не менее чем на 20 баллов по шкале CIVIQ. Данных результатов удалось добиться у 24,6% основной группы и 14,8% группы плацебо ($RR = 1,67$) [21].

Богатое научное досье, посвященное результатам клинического применения МОФФ, постоянно пополняется новыми исследовательскими работами с дизайном, свидетельствующим о высоком уровне доказательности полученных авторами данных [22–24].

Метаанализ, обобщающий результаты пяти рандомизированных клинических испытаний, показал, что включение МОФФ в лечебную программу способствует более быстрому заживлению ТЯВЭ и достоверно снижает выраженность болевого синдрома [25].

Эффективность диосминсодержащих препаратов не только находит свое отражение в академических научных исследованиях, но и прямо отражается в приверженности врачей к назначению тех или иных препаратов, что выражается в количественном отношении при оценке объема фармацевтического рынка. При его анализе первое место уверенно занимают диосминсодержащие препараты [26].

Арсенал российской клинической практики постоянно расширяется появлением новых лекарственных средств и препаратов. В настоящее время стал доступен препарат Венолайф Дуо 500 и 1000 мг. В Венолайф Дуо, содержащий в своем составе очищенную микронизированную флавоноидную фракцию, входит 90% (450 мг) диосмина и 10% (50 мг) других флавоноидов в пересчете на гесперидин, используемый в терапии ХВН. Венолайф Дуо (комбинация «диосмин + гесперидин») обладает венотонизирующим и ангиопротективным свойствами. Препарат уменьшает растяжимость вен и венозный застой, снижает проницаемость капилляров и повышает их резистентность.

Результаты клинических исследований комбинации «диосмин + гесперидин» подтверждают фармакологическую активность препарата в отношении показателей венозной гемодинамики. Статистически достоверный

дозозависимый эффект препарата был продемонстрирован для следующих венозных плетизмографических параметров: венозной емкости, венозной растяжимости, времени венозного опорожнения. Оптимальное соотношение «доза – эффект» наблюдается при приеме 1000 мг в день.

Комбинация «диосмин + гесперидин» повышает венозный тонус: с помощью венозной окклюзионной плетизмографии было показано уменьшение времени венозного опорожнения. У пациентов с признаками выраженного нарушения микроциркуляции после терапии препаратом отмечалось (статистически достоверное по сравнению с плацебо) повышение капиллярной резистентности, оцененной методом ангиостереометрии. Доказана терапевтическая эффективность комбинации «диосмин + гесперидин» при лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей (Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата. Регистрационный номер: ЛП-005215).

В комплексном лечении ХЗВ широко используются топические формы лекарственных средств. Их широкое распространение обусловлено удобством применения, низкой по сравнению с системными средствами ценой, доступностью и – в представлении большинства обывателей – большей безопасностью. В условиях российской действительности многочисленные мази, гели, спреи получили крайне широкое распространение. Большинство из них оказываются совершенно бесполезными, эффективность их применения не подтверждается сколько-нибудь значимыми клиническими испытаниями, а эффект, который воспринимается как лечебный, обусловлен отвлекающим, раздражающим действием или противовоспалительным эффектом основного действующего вещества или вспомогательных средств, входящих в состав лекарства. Такая низкая эффективность обусловлена целым рядом факторов, но наиболее значимыми из них являются барьерные свойства эпидермиса, не пропускающие основное действующее вещество до органа-мишени, в рассматриваемом случае до сосудистого русла кожи. Тем не менее эту проблему удалось преодолеть путем включения в состав топического средства молекул-носителей, способных противостоять барьерной функции неповрежденной кожи и доносить действующую молекулу до точки приложения ее эффекта. В состав таких топических средств производители вкладывают гепарин, нестероидные противовоспалительные и флеботропные средства. Местные препараты целесообразно использовать для быстрого купирования симптомов ХЗВ (боль, чувство тяжести и распирания и т. п.) [27]. Одним из топических средств, которое может быть использовано в комплексной терапии ХЗВ, является препарат Венолайф® гель. Препарат Венолайф® – комбинированный препарат для наружного применения, фармакологические свойства которого обусловлены действием входящих в его состав веществ: гепарин – антикоагулянт прямого действия; троксерутин – флеботропный ангиопротектор; декспантенол – провитамин В5 – способствует регене-

рации поврежденных тканей, улучшает всасывание гепарина и троксерутина.

Таким образом, сочетание местного выраженного эффекта геля Венолайф® в комплексной терапии симптомов ХЗВ и патогенетически обоснованного системного действия Венолайф Дуо позволяет существенно улучшить результаты лечения этой категории пациентов. Это происходит за счет быстрого наступления эффекта от применения геля и стойкого длительного патогенетического эффекта системной терапии ХЗВ. В рутинной клинической практике успешно применяется и хорошо себя зарекомендовал тактический алгоритм, предусматривающий прием таблетированной формы препарата на протяжении двух месяцев в суточной дозе 1000 мг. В зависимости от предпочтений и удобства пациента допустимо назначение препарата один раз в день либо суточную дозу можно разбить на два приема. Такие курсы рационально повторять неопределенно долго. Быстрота наступления терапевтического эффекта геля Венолайф® и удобство его применения определяют целесообразность его использования ситуативно, при возникновении выраженного дискомфорта, например после нетипичных для пациента физических нагрузок, как статических, так и динамических. Частое применение геля Венолайф® за счет сбалансированного состава не оказывает деструктивного воздействия на кожу, что допускает его использование по мере требования.

В российской действительности одним из важнейших факторов, определяющих эффективность назначенной терапии, является стоимость комплексного лечения. Очевидно, что в условиях ограниченных ресурсов при необходимости длительной терапии цена назначенного средства будет определять приверженность пациента к лечению, в целом комплаентность при выполнении врачебных назначений. В этой связи очень значимыми представляются данные Росстата: за 2016 г. на медицин-

ское обеспечение одним гражданином Российской Федерации тратится всего 3,6% от всех расходов – это 580 руб. Эта сумма включает в себя практически все направления медицинского обеспечения: диагностические процедуры, лекарственную терапию, немедикаментозное лечение, стоматологические услуги, т.е. практически все медицинские затраты [28]. В таких условиях стоимость оригинальных препаратов оказывается непосильным бременем для пациента и его семьи и заставляет отказываться от лечения, что негативно отражается на качестве жизни, трудоспособности, производительности труда и ведет к еще большему снижению уровня доходов населения. Таким образом, казалось бы, частная проблема лечения отдельной нозологической формы становится значимой и в национальном масштабе. Эту проблему призваны решить создаваемые на территории Российской Федерации новые собственные фармакологические предприятия.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Существующие научные данные позволяют обобщить представления о патогенезе ХЗВ и ХВН, подчеркивая ведущую роль лейкоцитарно-эндотелиальной реакции. Сложилась и полная определенность в необходимости раннего начала терапии, в том числе и до формирования выраженной варикозной трансформации венозной системы нижних конечностей, и основой такого лечения на сегодняшний день являются препараты, содержащие МОФФ. Применение в рутинной клинической практике дженерических препаратов может быть рекомендовано к широкому применению, особенно учитывая экономическое положение дел в нашей стране. Одним из таких средств является Венолайф Дуо, а средством выбора для симптоматической терапии ХЗВ может выступить гель Венолайф®.



Поступила/Received 01.07.2019

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Шлякова А.А., Корнева К.Г., Кудыкин М.Н., Перетягин П.В. Особенности микроциркуляции нижних конечностей у пациентов с сахарным диабетом 2 типа в сочетании с хронической венозной недостаточностью. *Терапевт.* 2014;1:15-18. [Shlyakova A.A., Korneva K.G., Kudykin M.N., Peretyagin P.V. Features of microcirculation of the lower extremities in patients with type 2 diabetes mellitus in combination with chronic venous insufficiency. *Terapevt.* 2014;1:15-18.] (In Russ).
- Bergan JJ., Schmid-Schonbein G.W., Coleridge-Smith P.D. Chronic venous disease. *N Engl J Med.* 2006;355(3):488-96.
- Nicolaidis A., Kakkos S., Eklof B., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines according to scientific evidence. *Int Angiol.* 2014;33(2):87-208.
- Allegra C., Antignani P.-L., Bergan JJ., et al. «С» of CEAP: Suggested definitions and refinements: An international Union of Phlebology conference of experts. *J Vasc Surg.* 2003;37(1):129-31.
- Rabe E., Guex J.-J., Puskas A., Scuderi A., Fernandez Quesada F. The VCP Coordinators Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program. *Int Angiol.* 2012;31(2):105-15.
- Eklof Bo, Perrin M., Konstantinos T. Delis et al. Up-date terminology of chronic venous disorders: The VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document. *J Vasc Surg.* 2009;49:498-501.
- Богачев В.Ю. Современная фармакотерапия хронической венозной недостаточности нижних конечностей. *Фармацевтический вестник.* 2006;10(2):54–59. [Bogachev V.Yu. Modern pharmacotherapy of chronic venous insufficiency of the lower extremities. *Farmatsevtichesky Vestnik.* 2006;10(2):54–59.] (In Russ).
- Ruckley C.V., Fowkes F.G.R., Bradbury A.W. Venous Disease. Epidemiology, Management and Delivery of Care. Springer. 1999; 278.
- Jawien A., Grzela T., Ochwat A. Prevalence of chronic venous insufficiency in men and women in Poland: multicentre cross-sectional study in 40095 patients. *Phlebology.* 2003;8:110-122.
- Langer R.D., Ho E., Deneberg J.O., et al. Relation-ship between symptoms and venous disease. *Arch Int Med.* 2005;165:1420-1424.
- Labropoulos N., Stansby G. Venous and Lymphatic Diseases. Taylor & Francis. 2006; 559.
- Schmid-Schonbein G.W., Granger D.N. Molecular Basis for Microcirculatory Disorders. *Springer.* 2003; 640.
- Nicolaidis A.N., Allegra C., Bergan J. et al. Management of Chronic Venous Disorders of the Lower Limbs Guidelines According to Scientific Evidence. *International Angiology.* 2008;27:1-59.
- Ramelet A.-A., Perrin M., Kern P., Bounameaux H. Phlebology, 5-th edition, Elsevier Masson. 2008:565.

15. Davies A.H. Management of Chronic Venous Disease: Clinical Practice Guidelines of the European Society for Vascular Surgery (ESVS). *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2015 Nov 17. pii: S1078-5884(15)00699-1. doi: 10.1016/j.ejvs.2015.09.024.
16. Varicose Veins in the Legs: The Diagnosis and Management of Varicose Veins. National Clinical Guideline Centre (UK). London: National Institute for Health and Care Excellence (UK); 2013 Jul.
17. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. *Флебология.* 2018;3:146-240. [Russian clinical guidelines for diagnosis and treatment of chronic venous diseases. *Flebologia.* 2018;3:146-240] (In Russ).
18. das Graças C., de Souza M., Cyrino F.Z., de Carvalho J.J. Protective Effects of Micronized Purified Flavonoid Fraction (MPFF) on a Novel Experimental Model of Chronic Venous Hypertension. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2018 May;55(5):694-702. doi: 10.1016/j.ejvs.2018.02.009. Epub 2018 Mar 24.
19. Jantet G. RELIEF Study Group. Chronic Venous Insufficiency: Worldwide Results of the RELIEF Study. *Angiology.* 2002;53:245-256.
20. Rabe E., Agus G.B., 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 Oct;34(5):428-36. Epub 2015 May 14.
21. Belczak S.Q., Sincos I.R., Campos W., Beserra J., Nering G., Aun R. Venous-active drugs for chronic venous disease: A randomized, double-blind, placebo-controlled parallel-design trial. *Phlebology.* 2014 Aug;29(7):454-60. doi: 10.1177/0268355513489550. Epub 2013 May 16.
22. Maggioli A., Carpentier P. Efficacy of MPFF 1000 mg oral suspension on CVD C0s-C1-related symptoms and quality of life. *Int Angiol.* 2019 Apr;38(2):83-89. doi: 10.23736/S0392-9590.18.04054-3.
23. Stoiko I.M., Iashkin M.N., Tiurin V.P., Gudymovich V.G. Efficacy and safety of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) in treatment of venous diseases in geriatric patients. *Angiol Sosud Khir.* 2019;25(1):88-91.
24. Bogachev V.Y., Boldin B.V., Lobanov V.N. Benefits of micronized purified flavonoid fraction as adjuvant therapy on inflammatory response after sclerotherapy. *Int Angiol.* 2018 Feb;37(1):71-78. doi: 10.23736/S0392-9590.17.03868-8. Epub 2017 Sep 22.
25. Colerige-Smith P., Lok C., Ramelet A.A. Venous leg ulcer: meta-analysis of adjunctive therapy with micronized purified flavonoid fraction. *Eur J Vasc. Endovasc. Surg.* 2005;30:198-208.
26. Чеснокова Н.Н., Кононова С.В., Запорожская Л.И., Кудыкин М.Н. Исследование сегмента регионального рынка лекарственных препаратов для лечения и профилактики варикозной болезни нижних конечностей. *Медицинский альманах.* 2015;4(39):205-209. [Chesnokova N.N., Kononova S.V., Zaporozhskaya L.I., Kudykin M.N. Study of the regional market segment of drugs to treat and prevent varicose veins of the lower extremities. *Meditsynsky Almanakh.* 2015;4(39):205-209.] (In Russ).
27. Порембская О.Я., Косенко И.М. Фармакотерапия при хронических заболеваниях вен – как рационально выбрать флеботропный препарат? *Флебология.* 2018;12(3):123-133. <https://doi.org/10.17116/flebo201812312>. [Porembskaya O.Ya., Kosenko I.M. Pharmacotherapy for chronic vein diseases: how to choose efficiently a phlebotropic drug? *Flebologia.* 2018;12(3):123-133. <https://doi.org/10.17116/flebo201812312>.] (In Russ).
28. [158 | МЕДИЦИНСКИЙ СОВЕТ • №12, 2019](http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/ раздел: Доходы, расходы и условия проживания домашних хозяйств. [http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/population/level/ section: Incomes, expenses and living conditions of households] (In Russ).

</div>
<div data-bbox=)