

## ЭФФЕКТИВНОСТЬ СИСТЕМНОЙ ЭНЗИМОТЕРАПИИ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ТРОФИЧЕСКИХ ЯЗВ ВЕНОЗНОГО ГЕНЕЗА

И. М. Васильев<sup>1,2</sup> ✉, Л. И. Богданец<sup>2</sup>, С. В. Щербин<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Научно-образовательный медико-технологический центр, Московский государственный технический университет имени Н. Э. Баумана, Москва

<sup>2</sup> Кафедра факультетской хирургии № 1, лечебный факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

<sup>3</sup> Кафедра морфологии, медико-биологического факультет, Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова, Москва

Современная стратегия и тактика лечения венозных трофических язв (ВТЯ) предполагают дифференцированный подход и комбинацию консервативных и хирургических методов. В работе представлены результаты исследования эффективности системной энзимотерапии (препарат «Флогэнзим», Mucos Pharma, Германия) у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей клинического класса С6 с ВТЯ в I–III стадии раневого процесса. В исследовании участвовали 38 пациентов в возрасте от 12 до 82 лет. Они были разделены на основную (n = 20) и контрольную (n = 18) группы. Лечение длилось 1 мес. Использовали раневые повязки линейки Silcofix Professional (Pharmaplast, Египет), также все пациенты принимали «Детралекс» (Les Laboratoires Servier, Франция) и носили гольфы 2–3 степени компрессии. В основной группе в протокол лечения включили «Флогэнзим»: курс 30 дней, по 3 таблетки 3 раза в день. В результате полная эпителизация язвы на 3 неделе лечения была отмечена у 8 (40 %) пациентов, к концу лечения — у 18 (90 %), тогда как в контрольной группе — у 4 (22 %) и 9 (50 %) соответственно. У пациентов контрольной группы регенеративные процессы в области язвенного дефекта были слабо выражены по сравнению с основной группой. Иммунологический анализ показал существенное снижение содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>Bright</sup>-клеток и повышение содержания Т-лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> в основной группе, что соответствовало наблюдаемым положительным изменениям в клинической картине. Включение в протокол лечения иммуномодулирующего препарата «Флогэнзим» способствовало более быстрому регрессу клинических симптомов хронической венозной недостаточности и ускорению регенерации ВТЯ в I–III стадии раневого процесса.

**Ключевые слова:** варикозное расширение вен нижних конечностей, венозная трофическая язва, адаптивный иммунитет, субпопуляция лимфоцитов

✉ **Для корреспонденции:** Васильев Иван Михайлович  
Ленинский пр-т, д. 10, корп. 5, г. Москва, 117049; mdivas@mail.ru

**Статья поступила:** 24.10.2016 **Статья принята в печать:** 28.10.2016

## THE EFFICACY OF SYSTEMIC ENZYME THERAPY IN THE COMPLEX TREATMENT OF TROPHIC ULCERS OF VENOUS ETIOLOGY

Vasilev IM<sup>1,2</sup> ✉, Bogdanec LI<sup>2</sup>, Shcherbin SV<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Research and Education Center for Medical Science and Technology, Bauman Moscow State Technical University, Moscow, Russia

<sup>2</sup> Department of Thoracic Surgery No. 1, Faculty of General Medicine, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

<sup>3</sup> Department of Morphology, Faculty of Medicine and Biology, Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

The current strategy for the treatment of venous trophic ulcers (VTU) suggests differentiated approach and a combination of conservative and surgical methods. This paper presents the results of the study of efficacy of systemic enzyme therapy (Phlogenzym by Mucos Pharma, Germany) in patients with varicose veins of lower extremities (CEAP class C6) and stage I, II and III VTU. The study included 38 patients aged 12 to 82 years. The patients were divided into the experimental (n = 20) and the control (n = 18) groups. The treatment lasted 1 month. Silcofix Professional wound dressings (Pharmaplast, Egypt) were used. All patients received Detralex (Les Laboratoires Servier, France) and wore class 2 and 3 knee-high compression socks. Patients of the experimental group also received Phlogenzym for 30 days (3 tablets 3 times a day). Total ulcer epithelization was observed in 8 (40 %) patients by week 3, and in 18 (90 %) patients by the end of treatment compared to 4 (22 %) and 9 (50 %) patients in the control group, respectively. In the control group, the regenerative process in the area of the ulcerous defect was less prominent compared to the experimental group. Immunoassays revealed a significant reduction in CD4<sup>+</sup>CD25<sup>Bright</sup> cells and increased levels of CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> T-lymphocytes in the experimental group, corresponding with the observed positive clinical response. The use of immunomodulatory drug Phlogenzym contributed to a more rapid regression of clinical symptoms of chronic venous insufficiency and faster healing of stage I–III venous trophic ulcers.

**Keywords:** varicose veins of lower extremities, venous trophic ulcer, adaptive immunity, lymphocyte subpopulation

✉ **Correspondence should be addressed:** Ivan Vasilev  
Leninsky pr-t, d. 10, korp. 5, Moscow, Russia, 117049; mdivas@mail.ru

**Received:** 24.10.2016 **Accepted:** 28.10.2016

Варикозное расширение вен нижних конечностей (ВРВНК) является одним из самых распространенных заболеваний периферических сосудов нижних конечностей и в ряде случаев осложняется образованием венозных трофических язв (ВТЯ) [1, 2]. Трофические расстройства ног представляют собой серьезную проблему современной медицины: в 10 % случаев ВТЯ слабо поддаются консервативной терапии и остаются открытыми на протяжении длительного времени [3]. Вероятность рецидива остается высокой и колеблется от 4,8 до 31,6 % после хирургического лечения и от 15,0 до 100,0 % — после комплексного консервативного лечения [4]. Очевидно, что попытки воздействовать на отдельные звенья патогенеза заболевания обречены на неудачу.

Исследования последних лет свидетельствуют о том, что при лечении трофических язв недостаточно мер по устранению венозной гипертензии и патологических вено-венозных рефлюксов как основных причин развития хронической венозной недостаточности (ХВН) [5–7]; что необходимо проводить коррекцию микроциркуляторных расстройств, которые приводят к установлению хронического характера воспалительного процесса в области язвенного дефекта с постоянной лейкоцитарной агрессией и изменением метаболизма эндотелиальных клеток [8]. Характерной особенностью хронического воспаления является дисбаланс между отдельными компонентами клеточного и гуморального иммунитета, однако в настоящий момент исследования роли иммунных нарушений в патогенезе ВРВНК находятся на стадии накопления данных [9, 10]. Немногочисленные и достаточно противоречивые результаты изучения состояния иммунной системы у больных с ВТЯ указывают на то, что тяжесть развивающихся трофических нарушений обусловлена не только анатомическими особенностями венозного русла, но и неадекватным ответом иммунокомпетентных клеток, являющимся хроническим повреждающим фактором [11–14].

Одним из малоизученных методов лечения трофических язв является системная энзимотерапия. Некоторые работы показали ее эффективность, в частности, при использовании препарата «Вобэнзим» (Mucos Pharma, Германия) для лечения ХВН нижних конечностей различной этиологии (посттромбофлебитической болезни, варикозной болезни) [15, 16]. В этой связи нами проведено клиническое исследование, целью которого являлось изучение эффективности консервативной терапии с включением в протокол лечения системной энзимотерапии (препарат «Флогэнзим», Mucos Pharma).

## ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследовании в течение 1 месяца приняли участие 38 пациентов с ВРВНК клинического класса С6. Критериями включения являлись наличие рецидивных венозных трофических язв в I–III стадии раневого процесса с площадью язвенного дефекта до 30 см<sup>2</sup> и возраст от 18 до 82 лет. Критериями исключения являлось наличие сопутствующей соматической патологии: сахарного диабета I и II типа, облитерирующего атеросклероза артерий нижних конечностей, системного васкулита, ревматоидного артрита, заболеваний, требующих гормонотерапии и иммунокоррекции.

Пациенты были разделены на две группы. В контрольной группе использовали консервативное лечение: современные раневые покрытия, компрессионную терапию

и системную фармакотерапию (флеботропные препараты). Она включала 18 пациентов (средний возраст — 60,1 ± 10,5 года), из них женщин — 12 (66,7 %), мужчин — 6 (33,3 %), людей старше 60 лет — 10 (55,6 %). В основной группе вместе с консервативным лечением проводили системную энзимотерапию «Флогэнзимом» (курс 30 дней, по 3 таблетки 3 раза в день). Из 20 пациентов группы (средний возраст — 61,2 ± 12,6 года) 13 (65,0 %) были женщинами, 7 (35,0 %) — мужчинами. Пациентов старше 60 лет было 13 человек (65,0 %). В обеих группах было по 4 пациента с III стадией раневого процесса, по 3 пациента — с I стадией, у остальных пациентов была II стадия.

В процессе лечения использовали современные раневые повязки линейки Silcofix Professional (Pharmaplast, Египет). При I стадии раневого процесса применяли абсорбирующие повязки (Fibrosorb, Fibroclean Ag). По мере уменьшения экссудации, но сохранении рыхлых наложений фибрина использовали атравматические повязки с повидон-йодом (Silkofix POVI). При II–III стадии раневого процесса — гидроколлоидные повязки с ионами серебра (Fibrocold Ag), с появлением признаков эпителизации — гипoadгезивные сетчатые покрытия с липидоколлоидным комплексом (Fibrotul, Fibrotul Ag). Все пациенты в течение 1 мес. получали препарат «Детралекс» (Les Laboratoires Servier, Франция) и носили гольфы 2–3 степени компрессии.

Пробы венозной крови для иммунологических исследований брали утром натощак путем венепункции с использованием вакуумных систем Vacuette (Greiner Bio One, Германия). Исследование поверхностных рецепторных структур лимфоцитов проводили мультипараметрическим методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител (IQ Products, Нидерланды). В периферической крови оценивали до и после лечения абсолютное и относительное содержание лимфоцитов, экспрессирующих на своей поверхности антигены CD19<sub>+</sub>, CD3<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>, CD3<sup>+</sup>CD25<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD25<sup>Bright</sup>, CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>, CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>, CD45RA, CD45RO, используя метод проточной лазерной цитометрии (цитофлюориметр FACSCalibur производства компании Becton Dickinson, США) и программное обеспечение Simulset и CellQuest (BD Biosciences, США).

Для количественной оценки симптомов ХВН (тяжесть в ногах, боль, отеки, судороги) и объективного анализа динамики раневого процесса (состояния трофической язвы, а также окружающих ее кожных покровов) мы использовали шкалу оценки клинических проявлений ХВН в баллах (Venous Clinical Severity Score, VCSS) и шкалу оценки состояния язвы и кожных покровов в баллах. По VCSS проводили оценку до и после лечения, оценку состояния язвы — до лечения и через 1 мес. после его начала. Для оценки дискомфорта в повседневной жизни пациентов с трофическими язвами использовали визуальную аналоговую шкалу (Visual Analogue Scale, VAS).

Бактериологическое исследование отделяемого язв проводили при первом визите пациента и через 2 недели с момента начала лечения. Культуры идентифицировали на полуавтоматических анализаторах Sceptor и Crystal (Becton Dickinson).

Статистическую обработку результатов исследований провели с помощью пакета прикладных программ Statistica 6.0 (StatSoft, США). Достоверность различий определяли с использованием t-критерия Стьюдента. Статистически значимыми изменения средних величин считали при  $p < 0,05$ . Данные в таблицах представлены в виде  $M \pm m$ .

Все пациенты подписали информированное согласие участника исследования. В 2013 г. проведение исследования было одобрено Этическим комитетом Российского национального исследовательского медицинского университета имени Н. И. Пирогова.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Через 3 недели с момента начала лечения полное заживление язвы в контрольной группе наблюдали у 4 (22,2 %) пациентов, а через 5 недель — у 9 (50,0 %). В основной группе процессы регенерации протекали значительно быстрее: полная эпителизация язвы через 3 недели была отмечена у 8 (40,0 %) пациентов, а в конце лечения — у 18 (90,0 %) (табл. 1). Это подтверждалось и результатами оценки язвенных дефектов по таким параметрам, как раневая боль, гиперпигментация, мацерация, гиперемия и экзематозный дерматит: в основной группе происходило более заметное очищение язвенной поверхности от гноя и некротических тканей, уменьшение индурации, зоны гиперемии, был отмечен более активный рост сочной грануляционной ткани, краевая эпителизация (табл. 2). Пациенты основной группы также отмечали более значительное уменьшение болей и общего дискомфорта в области язвы в процессе лечения, чем пациенты группы сравнения (табл. 3).

Исследование микробного пейзажа язвенной поверхности в начале лечения показало наличие *Staphylococcus aureus* у 40 % пациентов, а еще у 10 % пациентов он встре-

чался в ассоциации с другими микроорганизмами. Через 2 недели лечения у всех пациентов была выявлена только непатогенная и условно-патогенная микрофлора ниже критического уровня обсемененности.

При исследовании субпопуляционного состава клеточных факторов адаптивного иммунитета у больных обеих групп не было отмечено существенных изменений в абсолютном и относительном содержании в периферической крови В-лимфоцитов (CD19<sup>+</sup>-клеток), Т-лимфоцитов (CD3<sup>+</sup>-клеток), а также основных субпопуляций Т-лимфоцитов — CD3<sup>+</sup>CD4<sup>+</sup>- и CD3<sup>+</sup>CD8<sup>+</sup>-клеток (табл. 4).

При анализе изменений количества Трег-лимфоцитов было обнаружено, что у пациентов основной группы, получавших «Флогэнзим», после завершения курса лечения наблюдалось значительное снижение абсолютного и относительного содержания CD4<sup>+</sup>CD25<sup>Bright</sup>-клеток (p <0,05) (табл. 4). У пациентов группы сравнения, напротив, было выявлено повышение уровня этой субпопуляции Т-клеток. Также в контрольной группе было отмечено значительное повышение относительного содержания в периферической крови Т-лимфоцитов с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>, а в основной группе — с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>.

При анализе количества Т-лимфоцитов, экспрессирующих разные изоформы CD45, было отмечено, что в контрольной группе значения соотношений CD4<sup>+</sup>CD45RA<sup>+</sup>/CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup> и CD45RA<sup>+</sup>/CD45RO<sup>+</sup> после завершения курса лечения практически не отличались от исходных, в то время как в основной группе существенно снижались (табл. 4).

Таблица 1. Результаты лечения пациентов с венозными трофическими язвами в I–III стадии раневого процесса при использовании препарата «Флогэнзим» и без него

Срок заживления	Основная группа (n = 20)	Контрольная группа (n = 18)
1-я неделя	0	0
2-я неделя	0	0
3-я неделя	8 (40,0 %)	4 (22,2 %)
4-я неделя	7 (35,0 %)	2 (11,1 %)
5-я неделя	3 (15,0 %)	3 (16,7 %)

Таблица 2. Оценка состояния язв и окружающих тканей по балльной шкале до лечения и через неделю после его начала

Параметр	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
	До лечения	Через неделю	До лечения	Через неделю
Раневая боль	2,4 ± 2,1	1,3 ± 1,2*	2,9 ± 1,9	2,4 ± 1,6*
Гиперпигментация	1,0	1,0	1,0	1,0
Мацерация	0,4 ± 0,5	0,2 ± 0,3*	0,4 ± 0,5	0,3 ± 0,5
Гиперемия	0,7 ± 0,5	0,2 ± 0,3*	0,7 ± 0,5	0,4 ± 0,5*
Экзематозный дерматит	0	0	0	0

Примечание. Результаты представлены в виде M ± m. \* — p <0,05 при сравнении двух значений показателя внутри одной группы.

Таблица 3. Результаты оценки симптомов хронической венозной недостаточности и степени дискомфорта пациентов до и после лечения

Показатель	Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
	До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
Выраженность клинических проявлений ХВН, средняя оценка в баллах по шкале VCSS	5,6 ± 0,5	2,4 ± 0,7*	5,7 ± 0,5	3,9 ± 0,7*
Степень дискомфорта пациента, средняя оценка в см по шкале VAS	4,9 ± 2,1	0,3 ± 0,8*	5,5 ± 1,1	1,2 ± 1,4*

Примечание. \* — p <0,05 при сравнении двух значений показателя внутри одной группы.

**Таблица 4.** Представленность субпопуляций лимфоцитов в периферической крови у пациентов с варикозным расширением вен нижних конечностей клинического класса С6 с венозными трофическими язвами в I–III стадии раневого процесса при использовании препарата «Флогэнзим» и без него

Показатели		Основная группа (n = 20)		Контрольная группа (n = 18)	
		До лечения	После лечения	До лечения	После лечения
CD19 <sup>+</sup>	отн., %	7,7 ± 0,79	8,8 ± 0,9	9,0 ± 0,9	10,2 ± 1,3
CD3 <sup>+</sup>		73,1 ± 1,76	74,6 ± 1,9	69,1 ± 1,7	72,9 ± 1,6
CD3 <sup>+</sup> CD4 <sup>+</sup>		47,0 ± 2,2	48,4 ± 2,2	44,3 ± 2,4	47,0 ± 1,9
CD3 <sup>+</sup> CD8 <sup>+</sup>		24,7 ± 2,8	23,9 ± 1,7	22,2 ± 1,7	24,8 ± 2,1
CD3 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup>		4,1 ± 0,3	3,4 ± 0,3	7,6 ± 1,2	5,4 ± 0,4
CD4 <sup>+</sup> CD25 <sup>+</sup> Bright		3,2 ± 0,3	2,4 ± 0,2*	2,4 ± 0,3	3,5 ± 0,3*
CD4 <sup>+</sup> CD45RA		16,8 ± 2,0	16,3 ± 2,1	15,8 ± 1,7;	20,4 ± 2,0*
CD45RA		57,4 ± 1,8	54,0 ± 1,8*	53,3 ± 2,5;	63,0 ± 2,3*
CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>		26,7 ± 1,6	30,9 ± 1,5*	25,9 ± 1,4	28,4 ± 1,1
CD45RO <sup>+</sup>		36,5 ± 1,9	44,8 ± 2,2*	38,6 ± 2,5	41,6 ± 2,0
CD4 <sup>+</sup> CD45RA <sup>+</sup> / CD4 <sup>+</sup> CD45RO <sup>+</sup>		0,7 ± 0,1	0,5 ± 0,1*	0,6 ± 0,1	0,7 ± 0,1
CD45RA <sup>+</sup> /CD45RO <sup>+</sup>		1,6 ± 0,1	1,3 ± 0,1*	1,4 ± 0,1	1,5 ± 0,1

**Примечание.** Результаты представлены в виде  $M \pm m$ . \* —  $p < 0,05$  при сравнении двух значений показателя внутри одной группы.

## ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Результаты исследования субпопуляционного состава лимфоцитов и их функциональной активности у больных ВРВНК класса С6 показали, что применение системной энзимотерапии (препарата «Флогэнзим») наряду с выраженным клиническим эффектом приводит к статистически значимому снижению содержания регуляторных Т-клеток с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD25<sup>Bright</sup> и повышению содержания клеток памяти с фенотипом CD4<sup>+</sup>CD45RO<sup>+</sup>.

Влияние этих субпопуляций иммунокомпетентных клеток заключается в подавлении синтеза провоспалительных цитокинов и антигенпрезентирующих функций дендритных клеток и макрофагов, в индукции апоптоза клеток, снижении генерации Т-хелперов I и II типа (Th1, Th2), а также продукции ими цитокинов. Все это приводит к снижению эффективности иммунного ответа и способствует развитию хронического воспаления [17]. Важным преимуществом Т-клеток памяти, постоянно циркулирующих во все органы и ткани организма даже в отсутствие всякого воспаления, перед наивными Т-лимфоцитами является их способность к обнаружению чужеродного антигена и его элиминации

зadolго до того, как он достигнет вторичных лимфоидных структур [18].

У пациентов основной группы после завершения курса лечения была выявлена разнонаправленная динамика содержания в крови Тreg-клеток и Т-клеток памяти, которая соответствовала наблюдаемым положительным изменениям в клинической картине. Это свидетельствует о повышении эффективности иммунного ответа за счет включения в протокол лечения препарата «Флогэнзим».

## ВЫВОДЫ

В исследовании наблюдали выраженное положительное влияние системной энзимотерапии на регенеративные процессы в пораженных тканях и функционирование системы Т-звена адаптивного иммунитета у пациентов с ВРВНК клинического класса С6. Это позволяет заключить, что включение в протокол консервативного лечения иммуномодулирующих препаратов, которые способствуют регрессу клинических симптомов ХВН и ускоряют процесс заживления венозных трофических язв в I–III стадии раневого процесса, возможно и достаточно перспективно.

## Литература

1. Липницкий Е. М. Лечение трофических язв нижних конечностей. М.: Медицина; 2001. 160 с.
2. Савельев В. С., Кириенко А. И., Богачев В. Ю. Хронические заболевания вен в Российской Федерации. Результаты международной исследовательской программы VEIN CONSULT. Флебология. 2010. 4 (3): 9–12.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. Phlebology. 2010 Oct; 25 Suppl 1: 2–8. DOI: 10.1258/phleb.2010.010s01.
4. Ханевич М. Д., Хрупкин В. И., Щелоков А. Л., Фоминых Е. М. Осложненные формы хронической венозной недостаточности нижних конечностей. М.: МедЭкспертПресс; Петрозаводск: ИнтелТек; 2003. С. 53–8.
5. Кириенко А. И. Флебологические проблемы клинической практики. Рос. мед. вести. 2007; 12 (4): 53–6.
6. Ассоциация флебологов России, Всероссийское общество хирургов. Клинические рекомендации по диагностики и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2009; 3 (3): 75.
7. Швальб П. Г., Грязнов С. В., Швальб А. П. Некоторые вопросы патогенеза трофических язв венозного происхождения. Ангиол. и сосуд. хирургия. 2005; 11 (1): 61–4.
8. Korthuis RJ, Gute DC. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. J Vasc Res. 1999; 36 Suppl 1: 15–23.
9. Лебедев К. А., Понякина И. Д., Козаченко Н. В. Физиология хронических воспалительных процессов и их лечение. Физиология человека. 2005; 31 (1): 100–13.
10. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. J Vasc Surg. 2008 Jan; 47 (1): 183–92. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.09.028.

11. Кириенко А. И., Атауллаханов Р. И., Богачев В. Ю., Богданец Л. И., Пичугин А. В., Журавлева О. В. Трофические язвы венозной этиологии и их связь с иммунным статусом. *Ангиол. и сосуд. хирургия*. 2007; 13 (1): 76–86.
12. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, Peyton BD, Furman M, Michelson AD. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg*. 1999 Nov; 30 (5): 844–51.
13. Štvrtinova V, Jahnova E, Weisssova S, Horvathova M, Ferenčík M. Expression of adhesion molecules on leukocytes of patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 2002; 31 (3): 63–8.
14. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2000 Sep; 14 (5): 427–35.
15. Кириенко А. И., Кошкин В. М., Богачев В. Ю. Системная энзимотерапия в ангиологии. В сб.: Материалы Всероссийской научно-практической конференции хирургов. Всероссийская научно-практическая конференция хирургов; Калуга, 26–27 сентября 1996 г. Калуга; 1996. С. 91.
16. Кириенко А. И., Кошкин В. М., Агафонов В. Ф. Системная энзимотерапия посттромбофлебтической болезни. В сб.: Критическая ишемия. Итоги XX века. Материалы 3-го Международного конгресса северных стран и регионов; Петрозаводск–Париж, 1999 г. Петрозаводск; 1999. С. 151.
17. Железникова Г. Ф. Регуляторные Т-лимфоциты в иммунном ответе на инфекцию. *Журнал инфектологии*. 2011; 3 (1): 6–13.
18. Masopust D, Vezys V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*. 2001 Mar 23; 291 (5512): 2413–7.

## References

1. Lipnitskiy EM. *Lechenie troficheskikh yavz nizhnikh konechnostey*. Moscow: Meditsina; 2001. 160 p. Russian.
2. Saveliev VS, Kirienko AI, Bogachev VYu. [Chronic venous diseases in the Russian Federation. Results of VEIN CONSULT international research program]. *Flebologiya*. 2010. 4 (3): 9–12. Russian.
3. Bradbury AW. Epidemiology and aetiology of C4-6 disease. *Phlebology*. 2010 Oct; 25 Suppl 1: 2–8. DOI: 10.1258/phleb.2010.010s01.
4. Khanevich MD, Khrupkin VI, Shchelokov AL, Fominykh EM. *Oslozhnennyye formy khronicheskoy venoznoy nedostatochnosti nizhnikh konechnostey*. Moscow: MedEkspertPress; Petrozavodsk: IntelTek; 2003. P. 53–8. Russian.
5. Kirienko AI. *Flebologicheskie problemy klinicheskoy praktiki*. *Rossiyskie meditsinskie vesti*. 2007; 12 (4): 53–6.
6. Assotsiatsiya flebologov Rossii, Vserossiyskoe obshchestvo khirurgov. *Klinicheskie rekomendatsii po diagnostiki i lecheniyu khronicheskikh zabolevaniy ven*. *Flebologiya*. 2009; 3 (3): 75.
7. Shval'b PG, Gryaznov SV, Shval'b AP. Nekotorye voprosy patogeneza troficheskikh yavz venoznogo proiskhozhdeniya. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2005; 11 (1): 61–4. Russian.
8. Korthuis RJ, Gute DC. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction. *J Vasc Res*. 1999; 36 Suppl 1: 15–23.
9. Lebedev KA, Ponyakina ID, Kozachenko NV. Physiology of chronic inflammatory processes and their treatment. *Human Physiology*. 2005; 31 (1): 86–97. DOI: 10.1007/s10747-005-0012-5.
10. Bergan JJ, Pascarella L, Schmid-Schönbein GW. Pathogenesis of primary chronic venous disease: Insights from animal models of venous hypertension. *J Vasc Surg*. 2008 Jan; 47 (1): 183–92. DOI: 10.1016/j.jvs.2007.09.028.
11. Kirienko AI, Ataullakhanov RI, Bogachev VYu, Bogdanets LI, Pichugin AV, Zhuravleva OV. Troficheskie yavzy venoznoy etiologii i ikh svyaz' s immunnym statusom. *Angiologiya i sosudistaya khirurgiya*. 2007; 13 (1): 76–86. Russian.
12. Powell CC, Rohrer MJ, Barnard MR, Peyton BD, Furman M, Michelson AD. Chronic venous insufficiency is associated with increased platelet and monocyte activation and aggregation. *J Vasc Surg*. 1999 Nov; 30 (5): 844–51.
13. Štvrtinova V, Jahnova E, Weisssova S, Horvathova M, Ferenčík M. Expression of adhesion molecules on leukocytes of patients with chronic venous insufficiency. *Phlebologie*. 2002; 31 (3): 63–8.
14. Takase S, Bergan JJ, Schmid-Schönbein G. Expression of adhesion molecules and cytokines on saphenous veins in chronic venous insufficiency. *Ann Vasc Surg*. 2000 Sep; 14 (5): 427–35.
15. Kirienko AI, Koshkin VM, Bogachev VYu. *Sistemnaya enzimoterapiya v angiologii*. In: *Materialy Vserossiyskoy nauchno-prakticheskoy konferentsii khirurgov*. Vserossiyskaya nauchno-prakticheskaya konferentsiya khirurgov; Kaluga, 1997 Sep 26–27. Kaluga; 1996. P. 91. Russian.
16. Kirienko AI, Koshkin VM, Agafonov VF. *Sistemnaya enzimoterapiya posttromboflebeticheskoy bolezni*. In: *Kriticheskaya ishemiya. Itogi XX veka. Materialy 3-go Mezhdunarodnogo kongressa severnykh stran i regionov*; Petrozavodsk–Parizh, 1999. Petrozavodsk; 1999. P. 151. Russian.
17. ZHeleznikova GF. [Regulatory t cells in immune response to infection]. *Journal Infectology*. 2011; 3 (1): 6–13. Russian.
18. Masopust D, Vezys V, Marzo AL, Lefrancois L. Preferential localization of effector memory cells in nonlymphoid tissue. *Science*. 2001 Mar 23; 291 (5512): 2413–7.