

Федеральное государственное бюджетное образовательное
учреждение высшего образования
**«Рязанский государственный медицинский университет
имени академика И.П. Павлова»**
Министерства здравоохранения Российской Федерации
(ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России)

На правах рукописи

Максаев Денис Алексеевич

**Состояние перекисного окисления липидов и варианты
антиоксидантной терапии при вторичной лимфедеме нижних конечностей**

3.1.15. Сердечно-сосудистая хирургия

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Калинин Роман Евгеньевич

Оглавление

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1 Состояние проблемы лимфедемы нижних конечностей	13
1.2 Эндотелиальная дисфункция при патологии лимфатической системы	16
1.3. Принципы консервативного лечения пациентов с вторичной лимфедемой ...	21
1.4 Оценка качества жизни как критерий эффективности терапии.....	27
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	31
2.1 Общая характеристика исследования	31
2.2 Общая характеристика пациентов.....	32
2.3 Методы обследования.....	35
2.3.1 Определение содержания биохимических показателей функционального состояния эндотелия	35
2.3.2 Инструментальные и физикальные методы обследования.....	37
2.3.3 Оценка качества жизни.....	37
2.4. Статистическая обработка данных.....	38
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ.....	40
3.1 Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей	40
3.2 Динамика отека и показатели функционального состояния эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей.....	57
3.3 Качество жизни у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей	64
КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ.....	78
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	83
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	91
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	92
Приложение 1	119

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ПОЛ – Перекисное окисление липидов

МДА – Малоновый диальдегид

СОД – Супероксиддисмутаза

КАТ – Каталаза

ГП – Глутатионпероксидаза

АОС – Антиоксидантная система

ИФА – иммуноферментный анализ

ГБУ РО ОККД – Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
Областной клинический кардиологический диспансер

ГБУ РО ГК БСМП – Государственное бюджетное учреждение Рязанской области
«Городская клиническая больница скорой медицинской помощи»

ФСЭ – функциональное состояние эндотелия

КЖ – качество жизни

АФК – активные формы кислорода

МОФФ – микронизированная очищенная фракция флавоноидов

КФПТ – Комплексная физическая противоотечная терапия

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования

Лимфедема – хроническое, полиэтиологическое, врожденное или приобретенное заболевание, характеризующееся стойким прогрессирующим отеком, за счет скопления жидкости с высоким содержанием белка в интерстициальном пространстве подкожно-жировой клетчатки, вследствие нарушения лимфооттока [51,54,73,80, 102,147,172,173,190,222].

Заболевание развивается вследствие нарушения транспорта лимфы и при прогрессировании сопровождается уплотнением кожи, деформацией конечностей, образованием язв и развитием слоновости [51,54,73,80, 102,147,172,173,190,222].

По эпидемиологическим данным в общей структуре сосудистой патологии лимфедема занимает около 12 % пациентов [46,73]. По данным ВОЗ, в мире около 300 млн человек страдают различными формами лимфедемы [121]. У 30 млн выявляют вторичную форму лимфедемы, обусловленную приобретенными органическими и функциональными нарушениями лимфооттока [8,140,80]. Примерно, у каждого десятого, обратившегося к врачу пациента с жалобами на отек нижних конечностей, выявляется лимфедема [36]. В РФ статистические данные по заболеваемости отсутствуют, но отталкиваясь от данных ВОЗ, авторы полагают, что число больных в нашей стране составляет порядка 10 млн человек [60]. Заболеванию подвержены преимущественно женщины молодого и среднего возраста [9,140]. По статистике, 96% всех пациентов – это люди до 65 лет, осуществляющие трудовую деятельность. Больные за медицинской помощью чаще обращаются поздно, когда уже развиваются осложнения – слоновость, лимфорея, трофические изменения кожи. Резистентная к терапии лимфедема и ее осложнения приводят к снижению качества жизни больных, ухудшается их психоэмоциональное состояние, приводя к беспокойству, эмоциональному дистрессу, нарушению образа тела и ограничению в повседневной деятельности, что в свою очередь, определяет социальную значимость настоящего вопроса [5, 9,19, 40,72,147,148, 207,214].

В последние несколько лет наблюдается тенденция к росту заболеваемости лимфедемой, а характер течения этого заболевания приобретает неуклонно-прогрессирующий, пациентам требуется пожизненное лечение [8,74,191]. Учитывая это приобретает актуальность проблема современного и результативного лечения нарушений лимфооттока. Имеющиеся в арсенале средства для лечения пациентов с лимфатическими отеками не представляются достаточными. Применение хирургических методов лечения устраняет нарушение лимфооттока по магистральным лимфатическим сосудам, но это далеко не всегда позволяет добиться стойкой регрессии отека и предупредить прогрессирование заболевания, и развитие осложнений [2]. Многочисленные, постоянно дополняющиеся методики консервативного лечения также не всегда дают успешного результата [80]. Согласно современным согласительным документам не определена роль и эффективность биофлавоноидов в терапии лимфедемы [133]. Результаты лечения по-прежнему непредсказуемы, что создает предпосылки исследовать новые подходы и методы лечения, которые могут быть легко, эффективно и безопасно перенесены на пациентов [133,158].

В настоящее время внимание исследователей уделено ФСЭ при развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы, в том числе и при лимфедеме. Однако до конца остается неясным, каким образом изменяется ФСЭ лимфатических сосудов при патологии, мало освещен вопрос функциональной диагностики эндотелиальной дисфункции при патологии лимфатической системы [40,71, 89,186].

Роль препарата МОФФ, относящегося к группе биофлавоноидов, активно применяемого лимфологами, в лечении лимфедемы, согласно согласительным документам Международного общества лимфологов не определена [133].

Важность изучения принципов патогенетической коррекции с целью разработки методов фармакотерапии лимфатических отеков в настоящее время является крайне актуальным. Требуется изучение обоснованных подходов коррекции патогенетических механизмов, основанных на доказательной медицине, прямо или опосредованно, влияющих на патогенез лимфедемы [158].

Таким образом, современное состояние проблемы оказания медицинской помощи пациентам с лимфатическими отеками нижних конечностей диктует необходимость дальнейшего детального изучения современных аспектов этиопатогенеза развития и прогрессирования вторичной лимфедемы, а на основе полученных данных создание комплексных программ терапии пациентов с данной патологией для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни больных.

Степень разработанности темы исследования

Несмотря на проводимые в области ангиологии и лимфологии научные исследования и многочисленные публикации сохраняется много нерешенных проблем теоретического и практического характера, до сих пор не существует универсальной теории патогенеза лимфедемы [93]. В литературе выделяют различные по значимости патогенетические факторы, играющие роль в развитии заболевания, но их приоритетность трактуется неоднозначно [5].

Совершенствование методов лечения лимфедемы в первую очередь связано с расширением представлений исследователей о патогенезе этого заболевания. За последние десятилетия в области фундаментальной лимфологии доказана роль изменений структурно-функциональной единицы лимфатической системы – лимфангиона в развитии и прогрессировании лимфедемы [82]. Структурные изменения касаются межклапанного сегмента лимфатического сосуда, сократительная активность которого обеспечивает активное продвижение лимфы [14,18]. Определена роль изменений в иммунном статусе пациентов с лимфедемой [81].

В последние годы все большее значение отдается роли дисфункции эндотелия, как ведущему патогенетическому механизму развития и прогрессирования заболеваний сосудистой системы, в том числе и лимфедемы [19, 22,43,44,76,89,188]. Эндотелиальная дисфункция развивается в условиях окислительного стресса. Свободные радикалы оказывают повреждающее воздействие на структуру эндотелиоцитов, клеточных мембран, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции. Исследователи под руководством W.M.

Armstead полагают, что гипоксически-ишемические процессы в лимфатических сосудах могут активировать фосфолипазу A_2 , за этим следует деструкция мембранных фосфолипидов, приводящая к накоплению арахидоновой кислоты в тканях. Одновременно активируется циклооксигеназа, что приводит к образованию простагландинов и свободных радикалов [101,200].

F. Bruns, W. Siems в своих работах отражают действие окислительного стресса на развитие лимфедемы и последующее повреждение тканей [116,200].

Работы W. Siems способствовали изучению процесса ПОЛ у пациентов с лимфедемой конечностей. Так в крови были выявлены высокие исходные уровни МДА и белковых карбониллов, по сравнению с контрольной группой [200,165].

И.Н. Щербинин также показал повышение содержания МДА у пациентов с лимфедемой, в свою очередь это подтверждает гипотезу, что процессы ПОЛ активно протекают в хронической лимфедематозной ткани [90].

Ting-Chen Chang в эксперименте доказал роль окислительного стресса в патологических механизмах хирургически индуцированной лимфедемы [212].

Исследование Yang J.C., показало, что в сыворотке крови пациентов с лимфедемой после наложения лимфовенозных анастомозов могут быть обнаружены различия в специфических маркерах окислительного стресса и антиоксидантной способности, а именно значимое снижение КАТ и повышение ГП после операции [225].

Поиск оптимальных подходов к лечению пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей послужил мотивацией для проведения исследования. С учетом вышеизложенного были определены цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей, совершенствование диагностики и прогнозирования течения заболевания с позиции оценки функционального состояния эндотелия.

Задачи исследования

1. Оценить содержание продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) и основных показателей ферментативного звена антиоксидантной системы (АОС) у пациентов с лимфедемой нижних конечностей и здоровых лиц;
2. Изучить изменения уровня продукта ПОЛ и основных показателей ферментативного звена АОС на фоне антиоксидантной терапии у пациентов с лимфедемой нижних конечностей;
3. Оценить корреляционную связь между уровнем биохимических маркеров функционального состояния эндотелия (ФСЭ) и объективным статусом пациента с лимфедемой нижних конечностей;
4. Оценить клиническую эффективность антиоксидантных, эндотелиотропных лекарственных препаратов в коррекции эндотелиальной дисфункции;
5. Изучить качество жизни (КЖ) пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей, динамику показателей КЖ на фоне различных вариантов консервативного лечения.

Научная новизна

Впервые разработан «Способ коррекции эндотелиальной дисфункции у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей» (Патент №2720815 от 13.05.2020 г.).

Произведена комплексная оценка функционального состояния эндотелия посредством количественного определения продукта перекисного окисления липидов – малонового диальдегида и основных показателей ферментативного звена антиоксидантной системы – супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей;

Произведено сравнение уровня биохимических показателей функционального состояния эндотелия – малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы, -SH- (небелковых тиолов) у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей и здоровых лиц;

Произведена оценка динамики показателей функционального состояния эндотелия - малонового диальдегида, супероксиддисмутазы, каталазы, глутатионпероксидазы в различные сроки после начала консервативного лечения вторичной лимфедемы;

Изучены эндотелитропный, антиоксидантный эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при вторичной лимфедеме нижних конечностей.

Теоретическая значимость работы

Изучение изменения уровня продуктов ПОЛ и показателей ферментативного звена АОС позволило расширить представления о некоторых патогенетических звеньях развития и прогрессирования вторичной лимфедемы.

Результаты позволили оценить роль эндотелиальной дисфункции при лимфедеме как универсальной неспецифической основы, лежащей в основе развития и прогрессирования заболевания, что в практической деятельности находит своё применение в лечении и профилактике.

Практическая значимость работы

Показано значение, необходимость и целесообразность применения МОФФ и Витамина Е у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей, с позиции антиоксидантного влияния и коррекции ФСЭ.

Отражено значение МОФФ, в частности его лимфодренажного, противоотечного, эндотелитропного и антиоксидантного эффектов, влияния на качество жизни в отношении пациентов с приобретенной лимфатической патологией нижних конечностей.

Изучена динамика качества жизни у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей при различных видах консервативного лечения в различные сроки наблюдения.

Положения, выносимые на защиту

1. Изменение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и показателей ферментативного звена антиоксидантной системы является важным звеном в развитии и прогрессировании лимфедемы, и их первостепенная коррекция лежит в основе повышения эффективности лечения больных с данной патологией.

2. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей расширяет фундаментальные представления о патогенезе изучаемого заболевания и вносит вклад в развитие лимфотропного антиоксидантного направления в лечении лимфедемы, которое можно добавить к систематическим консервативным методам в терапии этого заболевания.

3. На фоне комплексной терапии препаратом МОФФ и применении эластической компрессии отмечается уменьшение объема конечности на всех уровнях через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения (н/3 голени (-10,6%), с/3 голени (-4,78%), в/3 голени (-5,99%), через 1 месяц наблюдается увеличение следующих показателей функционального состояния эндотелия – Супероксиддисмутаза (+23,53%), Глутатионпероксидаза (+61,3%), Каталаза (+33,3%), увеличиваются следующие показатели качества жизни (по опроснику SF-36) – ролевое физическое функционирование (RP) (+111,16%), интенсивность боли (BP) (+42,16%), общее здоровье (GH) (+27,22%), жизнеспособность (VT) (+48,62%), социальное функционирование (SF) (+33,96%), психическое здоровье (MH) (+32,06%).

4. На фоне комплексной терапии Витамином Е и применении эластической компрессии объем конечности в нижней трети голени уменьшается через 1 и 3 месяца от начала лечения (-3,7%), через 3 месяца уменьшается уровень СОД (-28,57% от исходного) и повышается ГП (+89,9% от показателя через 1 мес.), увеличиваются следующие показатели качества жизни (по опроснику SF-36) – интенсивность боли (BP) (+15,79%), общее здоровье (GH) (+16,45%), жизнеспособность (VT) (+11,7%), ролевое эмоциональное функционирование (RE) (+17,54%), психическое здоровье (MH) (+9,29%).

Степень достоверности и апробация работы

Достоверность полученных выводов обеспечена проработкой литературы по теме диссертации и достаточным объемом клинического исследования. В работе освещен каждый этап исследования, приведены все полученные данные.

Статистический анализ проводился с использованием программы STATISTICA 13.0 (разработчик - StatSoft.Inc). Накопление, корректировка,

систематизация исходной информации и визуализация полученных результатов осуществлялись в электронных таблицах Microsoft Office Excel 2019.

Материалы исследования были подвергнуты статистической обработке с использованием методов параметрического и непараметрического анализа. Тип распределения данных определялся по критерию Шапиро-Уилка ($p > 0.05$). При нормальном распределении средние значения представлялись средним арифметическим и стандартным отклонением – $M \pm \sigma$. Оценка двух связанных и несвязанных совокупностей производилась с использованием t-критерия Стьюдента. Для исследования статистической значимости показателей более двух групп, имеющих нормальное распределение, использовали тест ANOVA, критерий Ньюмена-Кейсла. Корреляционный анализ при нормальном распределении осуществлялся по методике Пирсона. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом – $Me (Q1-Q3)$. Оценка двух связанных совокупностей определялась по критерию Уилкоксона. Для оценки значимости различий более двух групп при распределении данных, которое отличается от нормального, использовали тест Фридмана для связанных совокупностей и тест Краскела-Уоллиса для несвязанных совокупностей. Критический уровень статистической значимости различия сравниваемых показателей принимался $p < 0,05$.

Основные результаты доложены и обсуждены на «II Санкт-Петербургском Лимфологическом форуме. Лимфология XXI века: новые подходы и актуальные исследования» (10-11.10.2019 года); «XXV Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов» (10-13.11.2019 года); «12-й Санкт-Петербургском Венозном Форуме (Рождественские встречи)» (28-30.11.2019 года); Ежегодной научной конференции Рязанского государственного медицинского университета (20.12.2019 года); VI Съезде хирургов юга России с международным участием, посвященном 100-летию со дня рождения член-корреспондента РАМН, профессора П.П. Коваленко (4-5.10.2019 года); V Всероссийской научной конференции молодых специалистов, аспирантов, ординаторов «Инновационные технологии в медицине: взгляд молодого специалиста» (10-11.11.2019 года); XXIX

World Congress IUA (23-27.04.2020 года); 8-й международной научно-практической конференции по клинической лимфологии «ЛИМФА-2020» (25-26.09.2020 года); VI Международном конгрессе «Санаторно-курортное лечение» (28-29.10.2020 года); XXVI Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (8-11.12.2020 года);

Внедрение результатов исследования в практику и учебный процесс

Результаты исследования внедрены в лечебную работу отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ГК БСМП, отделения сосудистой хирургии ГБУ РО ОККД, Областной консультативно-диспансерной поликлиники ГБУ РО ОККД, в учебную работу кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Публикации

По материалам диссертации опубликовано 15 научных работ, в том числе 4 в рецензируемых изданиях, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для публикации научных результатов диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, из них 2 статьи в журналах, входящих в международную базу цитирования Scopus. Получен 1 патент РФ на изобретение.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 122 страницах печатного текста и состоит из: введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов и их обсуждения, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка литературы. Диссертация иллюстрирована 23 рисунками и диаграммами, 21 таблицами. Список литературы содержит 91 отечественных и 137 зарубежных источников.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Состояние проблемы лимфедемы нижних конечностей

Лимфедема — это хроническое изнуряющее заболевание, при котором нарушение дренажа лимфы приводит к накоплению жидкости в тканях и формированию стойкого отека конечности. При прогрессировании заболевания в конечном итоге развиваются фиброз тканей, рецидивирующие инфекции, незаживающие язвы, деформация конечности [160,221]. Выделяют следующие функции лимфатической системы нижних конечностей: 1) регуляция объема тканевой жидкости; 2) удаление белковых структур из тканей и возврат их в кровеносное русло [9,48,115].

Первое упоминание о лимфедеме встречается у Цельса, который описал конечности больных Индии, Малой Азии и Египта в форме ног слона [29,56]. Б.В. Петровский [70] в своих работах упоминает, что о лимфедеме было известно еще со времен завоевания Ливии римскими войсками.

За последние годы методы диагностики и лечения лимфедемы нижних конечностей значительно дополнились. Несмотря на это непосредственные и отдаленные результаты лечения не всегда можно считать удовлетворительными из-за рецидива отека и прогрессирования заболевания. Больные с лимфедемой представляют когорту «трудных пациентов», они требуют особого подхода, длительного, кропотливого лечения, которое часто бывает безрезультативным [1,57,80,105,226]. Социально-экономический аспект лимфедемы определяется высокими затратами на лечение пациентов, снижением качества жизни больных и развитием ограничений в повседневной деятельности [9,80,147,207]. В среднем в странах Европы и в США средние финансовые затраты на лечение лимфедемы составляют 977 долларов США в год [113].

Развитию лимфедемы способствуют приобретенные структурные или функциональные дефекты лимфатической системы, приводящие к ее расстройству [86]. Вторичная лимфедема развивается при нарушении или удалении целостности лимфатических сосудов или узлов, травматических и воспалительных повреждениях [9]. Основными причинами вторичной лимфедемы в европейских

странах являются – лимфаденэктомия, лучевая терапия на область регионарных лимфатических узлов, рецидивирующее рожистое воспаление [79,83]. Рожистая лихорадка занимает 35-40% среди всех причин развития вторичной лимфедемы. Более чем у 20 % больных количество рецидивов рожистых воспалений достигает 5-7 в год. Каждый рецидив увеличивает лимфатический отёк на 3-5 % от первоначального уровня [50,79].

Вне зависимости от этиологии в основе патогенеза лимфедемы лежит недостаточность транспортной функции лимфатической системы, что приводит к нарушению оттока лимфы из тканей и снижению резорбционной функции лимфатических капилляров. Нарушение лимфодинамики врожденного или приобретенного характера на различных уровнях лимфатической системы приводит к потере резорбционной способности лимфатических капилляров. Объем транспортируемой лимфы может увеличиваться только до определенного значения, которое называется транспортной емкостью лимфатических сосудов. При снижении лимфооттока более чем на 80% объем ультрафильтрата, образующегося за единицу времени, превышает транспортную емкость лимфатических сосудов [12,27].

Отек при лимфедеме имеет свои особенности, при длительном существовании он приводит к фиброзным изменениям в тканях, поскольку в лимфе содержится до 2–4% белка, вызывающего своеобразную гистопатологическую реакцию [114,202]. В межклеточном пространстве при лимфедеме преобладают белково-полисахаридные структуры, в которых фибриллярные белки, выпадая в осадок, образуют коллагеновые волокна неправильной формы. Эти волокна сливаются в гомогенные пучки, которые затем утолщаются и грубеют. Далее формируется внеклеточный склероз [91,92]. Склерозированная ткань сдавливает кровеносные и лимфатические сосуды, что приводит к порочному кругу патологических процессов, включающих ухудшение резорбции лимфы из пораженных тканей, накоплению и выпадению в осадок белков [94]. Помимо этого, в подкожной клетчатке развиваются пролиферативные изменения, связанные с накоплением вокруг лимфатических сосудов клеток соединительной ткани,

которые вскоре организуются в соединительнотканые волокна. Этот процесс вместе с коллагенизацией белков приводит к формированию фиброзной ткани [94].

Также отеки при лимфедеме затрудняют движения в суставах, вызывают дискомфорт, болезненность, которые обуславливают низкую физическую активность и способствуют формированию анкилоза, потерю гибкости голеностопного сустава [6].

Российскими учеными А.В. Борисовым, Р.П. Борисовой, Н.А. Бубновой выполнена морфофункциональная оценка состояния лимфангиона и выделены последовательные этапы нарушения регуляции моторики сократительного аппарата лимфангионов нижних конечностей у больных лимфедемой [17].

Этиопатогенетические факторы (воспаление, травма, оперативное вмешательство и др.) приводят к стойкому повышению эндолимфатического давления и нарушают баланс регуляторных влияний, контролирующих электрические и сократительные процессы в лимфангионе [17].

На первом этапе в лимфатических сосудах возникает гиперактивность гладкомышечных клеток. Второй этап характеризуется гипореактивностью, отсутствием спонтанной ритмической активности. На третьем этапе происходит нарушение собственно сократительных свойств гладкомышечных структур лимфангиона. Четвертый этап сопровождается полной утратой сократительной деятельности структурно-функциональной единицы лимфатической системы [13,15,17].

До определенного времени нарушения лимфооттока связывали только со структурными изменениями лимфатической системы (повреждение лимфатических капилляров, сосудов, узлов). Данные изменения не отражают функционального состояния лимфатической системы и не дают возможности изучить способы патогенетической коррекции. Именно поэтому в настоящее время все большее внимание исследователей уделено функциональному состоянию эндотелия (ФСЭ) при развитии заболеваний лимфатической системы. Однако до конца остается неясным, каким образом изменяется ФСЭ лимфатических сосудов при патологии [40,71,186].

1.2 Эндотелиальная дисфункция при патологии лимфатической системы

С позиции сегодняшних данных российских и зарубежных ученых в последние годы все большее значение отдается роли дисфункции эндотелия, как универсальному неспецифическому звену и ведущему патофизиологическому механизму развития и прогрессирования многих заболеваний сосудистой системы [19,21,43,44,76,89,188,205,215].

В процессе эволюции в организме человека образовалась многофакторная структура антирадикальных защитных механизмов, которая представлена АОС. Ведущим звеном которой являются антиоксиданты – соединения, способные тормозить или снижать интенсивность свободнорадикального окисления, нейтрализовать свободные радикалы [28]. Ее биологическая роль заключается в подавлении избыточной продукции АФК и обрыве цепей пероксидации. Главную роль среди антирадикальных механизмов играет ферментативное звено АОС с ферментами, способными к каталитической нейтрализации. Ферментативное звено включает в себя СОД, фермент катализирует превращения супероксид-аниона в перекись водорода и молекулярный кислород, КАТ, катализирующая распад H_2O_2 до H_2O и O_2 , пероксидазы, восстанавливающие H_2O_2 до H_2O с использованием восстановителей, например, ГП [67,107].

В работах последних нескольких лет доказана патогенетическая роль ПОЛ биомембран, состояния про- и антиоксидантной систем в развитии заболеваний сердечно-сосудистой системы (облитерирующий атеросклероз артерий нижних конечностей, ишемическая болезнь сердца, гипертоническая болезнь и другие), канцерогенеза, вирусных и бактериальных инфекций, хронического воспаления [117,206]. У больных, страдающих сердечно-сосудистой патологией, оценка изменений основных параметров в системе ПОЛ является важным вопросом для изучения, диктующим проведения морфологических, биохимических и функциональных методов исследования. Преимущественно изучается эндотелий, дисфункция и способы ее коррекции при патологии артериальной и венозной систем, уделяется внимание состоянию эндотелия и при лимфедеме, поскольку нарушение лимфатического оттока тесно связано не только со структурными

изменениями лимфатической системы, но и ее функциональным состоянием [68,71,80,136,221].

Патогенез дисфункции эндотелия до конца не ясен. Предположительно он имеет сложную интегративную природу, поскольку существует большое количество биохимических агентов, оказывающих воздействие на функциональную активность эндотелия [21,69]. Дисфункция развивается в условиях окислительного стресса, то есть на фоне усиления генерации активных форм кислорода при недостаточном функционировании АОС. Окислительный стресс представляет собой дисбаланс между продукцией свободных радикалов и активностью антиоксидантной защиты. Является патогенетической основой изменения проницаемости клеточных мембран и приводит к тяжелым нарушениям клеточного метаболизма, и существенным изменениям гомеостаза [58,149]. Радикалы и метаболиты оказывают повреждающее действие на ультраструктуру эндотелиальных клеток, повреждают клеточные мембраны, что в свою очередь приводит к эндотелиальной дисфункции. При морфологических исследованиях в клеточных мембранах выявляются следующие патологические процессы: деполяризация, деструкция, воспаление, пролиферация, ремоделирование, гипертрофия, апоптоз и некроз [63,85].

Исходя из вышеизложенного именно эта концепция повреждения эндотелия, характеризующаяся нарушением функции ферментов АОС, является наиболее общепризнанной теорией неспецифического повреждения и развития эндотелиальной дисфункции [32,150,152, 181,192,218].

В настоящее время функциональная диагностика эндотелиальной дисфункции у пациентов с лимфедемой, как и сам вопрос функционирования эндотелия при патологии лимфатической системы мало освещен в литературе [89]. Косвенным методом оценки функционального состояния сосудистой стенки может являться изучение содержания в крови маркеров, обладающих повреждающим действием на эндотелий [21,69].

Эндотелий лимфатических капилляров очень чувствителен к воздействию повреждающих агентов и реагирует на них изменением проницаемости. Он

отличается от кровеносных более тонкими эндотелиоцитами, лежащими на прерывистой базальной мембране или вовсе без нее. Поверхность клеток, обращенная к интерстицию, более гладкая, за исключением мест, где к плазмалемме фиксируются микрофибриллы, названные якорными филаментами [22]. Лимфедема характеризуется ограниченной транспортной емкостью лимфатических сосудов, что приводит к увеличению интерстициального объема и интерстициального осмотического давления. Наиболее важными патологическими изменениями лимфатических сосудов и интерстициальной ткани при лимфедеме являются: расширение лимфатических капилляров, морфологическое и функциональное повреждение эндотелиальных клеток, склероз лимфатических узлов коллектора и уменьшение количества клеток гладкой мускулатуры лимфоцитов [162,212]. В этих условиях в лимфатических сосудах развивается регионарная кислородная недостаточность с последующим реперфузионным периодом, в связи с этим лимфедему можно рассматривать как «патологическую» модель повреждения ткани, связанную с синдромом ишемии-реперфузии. Из этих изменений следует повышенное образование активных форм кислорода и ускорение процесса ПОЛ в лимфатических сосудах и интерстициальной ткани. Образование продуктов ПОЛ в сочетании со снижением активности АОС приводит к повреждению эндотелиальных клеток и формированию провоспалительного статуса, нарушению процессов вазоконстрикции и вазодилатации [44,77,126,200,209].

Физиологическое значение ПОЛ заключается в обновлении липидного состава, обеспечении функциональных свойств биомембран, участии в энергетических процессах, клеточном делении, синтезе биологически активных веществ. При избыточном накоплении свободно-радикальных форм кислорода самоускоряющийся процесс ПОЛ приводит к окислению ненасыщенных липидов, нарушениям структуры и функции белков, нуклеиновых кислот и других молекул [28].

Исследователи под руководством W.M. Armstead полагают, что гипоксически-ишемические процессы в лимфатических сосудах могут

активировать фосфолипазу A_2 , за этим следует деструкция мембранных фосфолипидов, приводящая к накоплению арахидоновой кислоты в тканях. Одновременно активируется циклооксигеназа, что приводит к образованию простагландинов и свободных радикалов [101,200].

F. Bruns, Werner Siems и соавторы предположили, что окислительный стресс может способствовать развитию лимфедемы и последующему повреждению тканей, а антиоксидантные соединения кумаринового и флавоноидного типов уменьшают отек во всех типах лимфедемы. Кроме того, кумарин может подавлять выработку супероксидных анионов и перекиси водорода моноцитами [116,200].

Конечные продукты ПОЛ вызывают особый интерес у исследователей, так как они способны ингибировать развитие дыхательного «взрыва» и продукцию супероксидного радикала нейтрофилами, влиять на фагоцитоз в моноцитах и нейтрофилах, обладают высокой хемотаксической активностью [28].

По высокому содержанию МДА, являющегося конечным продуктом ПОЛ, можно сделать вывод об активности процессов свободнорадикального окисления [175]. Так, в биохимическом проспективном исследовании Werner Siems, включавшем 38 пациентов с вторичной лимфедемой и 90 здоровых добровольцев, в сыворотке крови у пациентов с лимфедемой конечностей были обнаружены высокие исходные уровни МДА и белковых карбониллов, по сравнению с контрольной группой. МДА был увеличен в три раза, что в свою очередь является показателем тяжелого предшествующего окислительного стресса и процесса ПОЛ. Авторы делают вывод о том, что усиление антиоксидантных защитных механизмов могло быть полезно в терапии хронического лимфедемы [165,200].

Ting-Chen Chang и соавторы изучали роль окислительного стресса в патогенезе лимфедемы на экспериментальных моделях острой послеоперационной лимфедемы. Исследователи включили в эксперимент 56 мышей, на 48 мышах моделировали послеоперационную лимфедему, остальные служили контролем. Исследовали генерацию свободных радикалов при хирургически индуцированной лимфедеме хвоста мыши, комбинируя методы спин-захвата с СОЭ-спектроскопией. Чтобы изучить влияние антиоксидантов на вызванную

хирургическим вмешательством лимфедему хвоста мышцы, мышам вводили несколько пищевых антиоксидантов. К ним относятся сезамол, сульфорафан и оризанол. Результаты показали, что антиоксиданты значительно уменьшали объем хвоста на 14-й день после операции. Таким образом, исследователи в эксперименте доказали роль окислительного стресса в патологических механизмах хирургически индуцированной лимфедемы [212].

И.Н. Щербинин проводил работы по определению маркеров проокислительных реакций и антиокислительной системы защиты в эритроцитах и плазме крови у пациентов с лимфедемой. Исследователь изучал концентрации восстановленного и окисленного глутатиона эритроцитов и МДА в плазме крови пациентов, оперированных по поводу лимфедемы с использованием малоинвазивных методик хирургического лечения. Работа включала 38 пациентов после липосакции с озоном и подкожного дренирования и 20 пациентов, которым выполнено наложение лимфовенозного анастомоза, также 20 практически здоровых добровольцев. В результатах И.Н. Щербинин показал повышение содержания окисленного глутатиона и МДА у пациентов с лимфедемой, в свою очередь это подтверждает гипотезу, что процессы ПОЛ активно протекают в хронической лимфедематозной ткани. Липосакция с использованием озон-кислородной смеси и микролимфатическое дренирование в сочетании с бандажированием дают положительный результат за счет активной разгрузки систем антиокислительной защиты [90].

Yang J.C. изучал уровень КАТ и ГП в сыворотке крови у 26 пациентов с односторонней вторичной лимфедемой до и после наложения лимфовенозных анастомозов. Результаты показали, что в сыворотке крови пациентов с лимфедемой после наложения лимфовенозных анастомозов могут быть обнаружены различия в специфических маркерах окислительного стресса и антиоксидантной способности. Отмечалось значимое снижение КАТ на 45,37% от исходного и повышение ГП на 26% после операции [225]. Исследование под руководством С. Pfister отражает снижение АФК и уменьшение объема отека у пациентов с вторичной лимфедемой, получавших лечение селенитом натрия [187].

В отечественной литературе нет научных исследований, сообщающих об активности ключевых ферментов, катализирующих в организме человека специфические реакции образования активных кислородных радикалов, и активности продуктов ПОЛ, при заболеваниях лимфатической системы, в частности лимфедемы. Более того, практически отсутствуют исследования, посвящённые изучению биохимических процессов при патологии лимфатической системы, в том числе и при лимфедеме. Также нет работ, посвящённых динамике ПОЛ в различные сроки после начала консервативного и оперативного лечения лимфедемы.

1.3. Принципы консервативного лечения пациентов с вторичной лимфедемой

Среди лимфологов до сих пор существуют противоречия о необходимости хирургического лечения пациентов с лимфедемой на ранних стадиях. Это связано с прекращением функционирования лимфовенозных анастомозов и шунтов в отдаленные сроки после хирургического вмешательства. Абсолютными показаниями к хирургическому лечению является IV клиническая стадия лимфедемы, когда компенсаторные возможности лимфатических коллекторов практически исчерпаны, а эффективность консервативных немедикаментозных методов ограничена [10,66,197,214].

Авторитетные ученые и сообщества отдают основную роль в лечении лимфедемы комплексной физической терапии (complex physical therapy), которая характеризуется систематическими, обоснованными консервативными методами лечения [30,56,66,123,133,138]. Современная концепция этих методов включает комплексное применение мануального лимфодренажа, компрессионной терапии, лечебной физкультуры, физиотерапевтических, подиатрических, реабилитационных и фармакотерапевтических методов [31,55,61,93,127,135,183]. Так в Германии с 1979 г. функционирует клиника лимфологии Földi, созданная профессором M. Földi. В клинике проходят лечение пациенты с лимфедемой различной этиологии. В основу терапии положен разработанный M. Földi в 1980 г. XX века комплекс противоотечных мероприятий. Комплексная физическая противоотечная терапия (КФПТ) в странах Европы признана страховой медициной

методом выбора или «золотым стандартом» лечения пациентов с лимфедемой различной этиологии [23, 53,139,140,141].

Точками приложения фармакотерапии является оптимизация функционального состояния сократительного аппарата лимфангиона, регуляция моторной функции лимфатических сосудов, профилактика рожистого воспаления, улучшение оксигенации тканей, реологических свойств крови [82,91]. Современные методы лечения являются мультимодальными и направлены на уменьшение отека и дискомфорта пораженной конечности [104].

Обоснованная терапия лимфедемы должна быть направлена на снижение ультрафильтрации, усиление сократительной активности лимфангиона, экстралимфатических факторов и развитие коллатерального лимфотока [7].

Исходя из патогенетических основ развития и прогрессирования вторичной лимфедемы необходимость направленного фармакологического антиоксидантного воздействия на процессы образования свободных радикалов не вызывает сомнений. Антиоксиданты в организме человека ответственны за защиту клеток от окислительного стресса, а именно, превращение свободных радикалов ферментами СОД, КАТ и ГП [193]. Исходя из патогенетических основ развития и прогрессирования вторичной лимфедемы необходимость направленного фармакологического антиоксидантного воздействия на процессы образования свободных радикалов не вызывает сомнений. По данным литературы, к фармакологическим средствам, которые способны оказывать влияние на процессы ПОЛ и обладать антиоксидантной активностью, относятся витамин Е и биофлавоноиды [26,41,42].

Витамин Е - лекарственный препарат, обладающий антиоксидантным и антирадикальным эффектами. Известно, что механизм антиоксидантного действия токоферола заключается в передаче атома водорода с молекулы токоферола на пероксильный радикал и синтезом гидроперекиси. При увеличении содержания витамина в крови увеличивается антирадикальное свойство [59]. Также Витамин Е вступает в реакцию с перекисными радикалами основных жирных кислот, являющихся структурными компонентами мембран клеток, синглетным

кислородом, ингибирует радикалы аминокислот, предохраняет клетки от альтерации, вызванной КО-радикалами [84]. Витамин Е относится к группе жирорастворимых витаминов и в свою очередь имеет мембранотропные свойства, способствует стабилизации мембран клеток [11,37]. Существенная роль этого свойства заключается в поддержании непрерывности длинноцепочечных полиненасыщенных жирных кислот в клеточных мембранах и реализации их биологической функции [170]. Имеются работы, позволяющие оценить эффекты препарата при ряде заболеваний человека. Научные исследования свидетельствуют об антиоксидантной активности α -токоферола в условиях *in vivo* на различных биологических моделях [20].

По заключению биохимика А. Ленинджера [52], в клетках человека в обычных условиях самоокисление ненасыщенных жирных кислот полностью заторможено благодаря наличию витамина Е. Тот факт, что ПОЛ, инициируемое в гидрофобном пространстве клеточных мембран, способно прерываться витамином Е, подтверждают и другие биохимики.

Витамины Е в ряде исследований продемонстрировал эндотелий-протективный эффект при гипертензии, гиперхолестеринемии, курении, нарушении углеводного обмена [25,163].

Основной группой лекарственных средств, применяемой за границей при лимфедеме, являются α -бензопироны [56,123,125]. Это большая и разнородная группа препаратов, приводящая к регрессу отеков различной этиологии (венозных, лимфатических, лимфовенозных). Лидирующее место среди всех препаратов этой группы занимает кумарин. Он усиливает протеолиз путем увеличения количества и активности макрофагов в отечных тканях, что приводит к альтернативному механизму удаления белков из тканей по лимфатической системе [34,36,57]. J.R. Casley-Smith и соавторы провели рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое перекрестное исследование кумарина, включавшее 21 пациента с лимфедемой нижних конечностей. Измерения объема конечностей показали, что прием кумарина приводит к уменьшению окружности нижних конечностей на 4%

от исходного ($p \leq 0,001$), уменьшению боли и ощущению уплотнения, напряжения, отека и тяжести, улучшению подвижность конечностей [124].

В РФ α -бензопироны не зарегистрированы и основное применение в нашей стране нашли γ -бензопироны [34,36,57]. Это флавоноиды, которые оказывает действие на микроциркуляцию венозного и лимфатического звеньев [8]. Они активно применяются флебологами, лимфологами, врачами общей практики по всему миру. В настоящее время согласно современным документам Международного общества лимфологов роль биофлавоноидов в лечении лимфедемы не определена [133]. Несмотря на это, ученые постоянно исследуют их в лечении пациентов с лимфедемой различной этиологии.

В 1814 г. француз Шеврель выделил первый флавоноид, который впоследствии назвали кверцетином. В России родоначальник изучения флавоноидов стал ботаник И.П. Бородин в 1873 г. Новый этап в исследовании биофлавоноидов начался с 1936 г., когда Альберт Сент-Дьерди, из лимона и красного перца выделил субстанцию, способствовавшую укреплению капилляров. Позже это вещество назвали витамином P (англ. permeability - проницаемость). Вскоре появились данные, что подобные органические соединения представляют собой разнообразную группу веществ и встречаются во многих растениях. Все эти соединения имеют различное строение, однако, наличие в их структуре ароматического цикла является их общим признаком. Эти вещества были названы флавоноидами (лат. flavus - жёлтый). Основные источники флавоноидов для производства лекарственных препаратов это - гречиха, цедра цитрусовых и софора японская [24,66].

Биофлавоноиды, в первую очередь, являются препаратами выбора для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен. Они повышают венозный тонус, способствуют снижению проницаемости сосудистой стенки [110,94]. Интерес к антиоксидантному эффекту биофлавоноидов возник в середине 90-х гг. Исследования *in vitro*, подтверждают, что флавоноиды можно отнести к неферментативному звену АОС, которое прямо или опосредовано влияет на клеточные повреждения, вызываемые свободными АФК [35]. Главенствующее

положение и наибольшее распространение получил препарат микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ), в связи со своей высокой биодоступностью [109,164,177]. Флавоноиды – группа природных лекарственных средств, в состав которых входит хромановое ядро токоферолов. Антиоксидатный эффект флавоноидов определяется присутствием ОН-заместителей. МОФФ состоит из микронизированного диосмина и флавоноидов. Его флавоноидная фракция может принимать множество форм, включая гесперидин, диосметин и линарин. Пропорция микронизированного диосмина к флавоноидам варьируется, и обычно используется соотношение 9:1 [168]. Основными фармакологическими свойствами группы являются: ингибирование ПОЛ, разрушение супероксидного и гидроксильного радикалов, повышение резистентности стенок капилляров [78,167,195]. Флавоноиды встраиваются в мембраны клеток, снижают подвижность липидов, в результате чего тормозит эффективность взаимодействия пероксильных радикалов с новыми липидными молекулами [99]. Это приводит к уменьшению высвобождения воспалительных радикалов, простагландинов и тромбксана. Антиоксидантные свойства, достигаются путём уменьшения количества свободных радикалов, оказывающих повреждающее действие на биологические мембраны, провоцируя развитие эндотелиальной дисфункции [213]. Выделяют и другой механизм влияния биофлавоноидов на окислительный стресс. Он заключается в повышении активности ферментов АОС. В исследованиях, проводимых *in vitro* была доказана возможность флавоноидов активировать НАДФ: хинон оксиредуктазу, СОД, КАТ, гемоксигеназу-1, ГП, глутатионредуктазу, глутатион-S-трансферазу. Это подтверждает не прямой антиоксидантный эффект флавоноидов [154]. Такое действие было выявлено у представителей всех подклассов флавоноидов [35,144,171].

Известны следующие основные клинические эффекты МОФФ: улучшение микроциркуляции: угнетение выработки молекул адгезии [194,208], препарат препятствует адгезии лейкоцитов и / или их миграции, ингибирует образование свободных радикалов [210,227], макрофагов, тормозит синтез простагландина E2 или F2 и тромбксана B2 ингибирует увеличение микрососудистой

проницаемости, индуцированной ишемией [156] и гистамин, брадикинин, лейкотриен В4 при ишемии либо реперфузии снижение апоптоза паренхиматозных клеток, ингибирует тромбоцитарную активность [98] (in vitro); лимфотропный: повышает сократимость лимфатических сосудов в лабораторных условиях [199], улучшает лимфатический дренаж [108,189,203], снижает концентрацию белка в ткани и фибробластов при лимфостазе [96].

МОФФ улучшает лимфообращение, увеличивая сократительную способность лимфатических капилляров. В проспективном наблюдательном исследовании пациентов с тяжелой формой хронической венозной недостаточности МОФФ улучшал лимфатическую микроангиопатию за счет увеличения числа функциональных лимфатических капилляров [168].

Диосмин экстрагируют из различных растений (цедры цитрусовых, цветов мелкозернистой софоры и бобовых) или получают путём расщепления другого биофлавоноида – гесперидина. Он обладает доказанным капилляропротекторным, венотонизирующим, лимфостимулирующим и противоотечным эффектами [26,180].

Линарин является флавоновым гликозидом, обладающим обезболивающей, противовоспалительной активностью. Изорхоифолин – это флавоноид, снижающий проницаемость сосудов, улучшающий микроциркуляцию и проявляющий противовоспалительную и слабую антирадикальную активность [224].

Гесперидин – флавоноид, структурная основа которого имеет две ОН-группы. Он классифицируется как цитрусовый флавоноид. Научно подтверждены его следующие свойства: нейропротекторные, противовоспалительные, антиаритмические, противоишемические, антипролиферативные эффекты, а также возможность подавлять карциногенез и гликолиз [26,97,100,128,145,146]. Он обладает высокими эндотелиопротекторными свойствами и проявляя антиоксидантные свойства гесперидин увеличивает активность СОД, КАТ, ослабляет активность глутатионоксидаз, нормализует уровень ГП и глутатионредуктазы, подавляет образование ТБК-активных продуктов ПОЛ [128,159].

В эксперименте установили, что биофлавоноиды стимулируют деление лимфатического эндотелия методом почкования, а также образование лимфатической сети капилляров. В итоге возрастает общая всасывающая площадь лимфатических капиллярных сетей и повышается объем реабсорбции лимфы [45, 47,88].

Сторонники консервативного лечения лимфедемы J. R. Casley-Smith и Judith R. Casley-Smith по результатам двойного слепого рандомизированного клинического исследования убедились, что биофлавоноиды обладают выраженным противоотечным эффектом в отношении лимфедемы конечностей [125]. Убедительное воздействие биофлавоноидов послужило основанием полного отказа авторов от хирургического лечения [125,56]. В своих работах авторы утверждают, что бензопироны являются единственными известными препаратами, которые уменьшают избыток белка в тканях с высоким белковым отеком, включая лимфедему за счет увеличения числа макрофагов и их нормального протеолиза [119,122].

Таким образом, полученные данные свидетельствуют о том, что свободнорадикальные процессы могут быть вовлечены в патогенетические механизмы развития и прогрессирования лимфедемы. Однако конкретная роль окислительного стресса в этом состоянии остается до конца неясной. Современное состояние проблемы оказания медицинской помощи пациентам с вторичной лимфедемой нижних конечностей диктует о необходимости расширения знаний о патогенетических механизмах развития и прогрессирования заболевания для обеспечения новых перспектив лечения.

1.4 Оценка качества жизни как критерий эффективности терапии

По определению ВОЗ, «здоровье – это состояние полного физического, психического и социального благополучия, а не только отсутствие болезней и физических недостатков» [129].

Длительное время в медицинской практике основными критериями эффективности терапии являлись медицинские показатели – физикальные данные, результаты инструментальных и лабораторных методов исследования. Таким

образом, результативность терапии оценивалась по частоте осложнений, количеству рецидивов заболевания и сроков их наступления. Эти данные не учитывают психосоциальную сферу пациента, играющую основную роль в приверженности больного к длительному, часто пожизненному лечению. Восприятие пациентом своего состояния способствует повышению комплаенса между врачом и больным [33,217]. В связи с вышеизложенным изучение субъективной реакции пациента на само заболевание и проводимое лечение, то есть исследование КЖ представляется востребованным и актуальным.

Впервые упоминание о «качестве жизни» датируется в иностранной литературе в конце 40-х годов XX века, когда профессор Колумбийского университета США D.A. Karnovsky опубликовал работу «Клиническая оценка химиотерапии при раке». В ней он отразил необходимость изучения психологических и социальных последствий заболевания [161]. По определению А.А. Новика, Т.И. Ионовой, качество жизни – это «интегральная характеристика физического, психологического, эмоционального и социального функционирования больного, основанная на его субъективном восприятии» [65,64]. Минздрав России определяет качество жизни как «категорию, в обобщенном виде характеризующую личностное, экономическое, правовое, социальное, психическое и физическое благополучие человека».

В монографии Ю.Л. Шевченко [87], посвященной исследованию КЖ в медицине, отмечено, что изучение показателей КЖ способствует определению превосходства одной методики лечения над другой.

На ряду со сторонниками изучения качества жизни были ученые, которые скептически относились и подвергали сомнению необходимость изучения показателей качества жизни. D.T. Wade в своих работах считает качество жизни индивидуальным понятием, зависящим от многих факторов, например, образования, культуры пациента. Это делает некорректной любую попытку измерить его [220]. Тем не менее, ученые считают, что оценка качества жизни пациентов совместно с традиционными медицинскими показателями дают полную картину заболевания [87,137,157,166,176,211].

КЖ понятие многомерное, оно включает в себя следующие составляющие: психологическое, социальное, физическое и духовное благополучие [33,95,111,112].

В международных исследованиях применяются стандартизированные опросники, которые должны соответствовать следующим требованиям: многомерность, простота, краткость и приемлемость. После процедуры культурной и языковой адаптации каждый опросник подвергается проверке его психометрических свойств: надежности, валидности и чувствительности. Методы оценки КЖ достаточно просты, экономичны и универсальны [95,111,112,118].

Инструменты оценки КЖ (общие и специфические анкеты), создают возможность количественной оценки основных сфер жизнедеятельности человека. Применение их вместе с клиническими, лабораторными и инструментальными методами исследования позволяет расширить представление врача о состоянии больного в целом.

Различают общие и специальные опросники, разработанные международными экспертами в соответствии с принципами доказательной медицины и требованиями Good Clinical Practice (GCP). Общие измеряют широкий спектр функций восприятия здоровья и позволяют оценивать качество жизни здоровой популяции и больных различными заболеваниями, независимо от патологии, возраста и метода лечения. К наиболее распространенным общим опросникам относятся: MOS - SF-36, European Quality of Life Scale, WHOQOL-100, Nottingham Health Profile, Sickness Impact Profile, Child Health Questionnaire [33]. Для изучения КЖ у пациентов с лимфедемой конечностей чаще всего применяется опросник MOS - SF-36 [66,80]. Он полностью соответствует всем требованиям национальных комитетов по качеству жизни ВОЗ и Европы [3] и валидирован для использования на русском языке.

Исследование КЖ представляет собой информативный инструмент, определяющий эффективность системы оказания медицинской помощи и позволяющий независимо оценить качество медицинской помощи. На

сегодняшний день проблема повышения качества жизни является приоритетной в государственной политике РФ [33].

Учитывая неуклонно прогрессирующий характер течения лимфедемы и длительную терапию заболевания результаты изучения КЖ будут являться ценным источником информации о субъективных переживаниях больного. Это позволит повысить приверженность пациентов к лечению и улучшить взаимодействие врача и пациента. Правильное использование клинических и инструментальных методов диагностики, анализ качества жизни позволят объективизировать представление о динамике лимфедемы нижних конечностей, оценить эффективность различных вариантов консервативной терапии, а значит улучшить результаты лечения.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика исследования

Диссертационная работа выполнена на базе кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России (зав. кафедрой д.м.н., проф. Р.Е. Калинин). Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov, идентификатор NCT04360889. Диссертационное исследование выполнялось в рамках научного плана ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и в рамках гранта для финансирования выполнения НИР и оценки перспектив коммерческого использования результатов НИР по теме «Разработка тест-системы для исследования функционального состояния эндотелия при индивидуальном подходе к лечению и профилактике вторичной лимфедемы нижних конечностей» победителя конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК»). По дизайну исследование организовано как рандомизированное, открытое, проспективное в параллельных группах пациентов.

Исследование включает 120 участников - 90 пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей и 30 практически здоровых добровольцев без патологии лимфатической системы.

Все пациенты проходили обследование и лечение в Областной консультативно-диспансерной поликлинике ГБУ РО Областной клинический кардиологический диспансер.

Всем участникам исследования для подтверждения диагноза выполнялся тщательный сбор анамнеза заболевания, физикальное обследование, измерение окружности конечности на разных уровнях, общеклинические и специальные методы исследования. Для определения состояния венозного кровотока, выявления возможной клапанной несостоятельности выполняли ультразвуковое ангиосканирование, ультразвуковое исследование мягких тканей конечности и лимфатических узлов с целью изучения структуры кожи и подкожной жировой

клетчатки. Для оценки качества жизни использовали опросник MOS SF-36 (русскоязычная версия).

Критерии включения в исследование: вторичная лимфедема нижних конечностей II стадии по M. Foeldi.

Критериями невключения в исследование служили: хронические заболевания вен (варикозная болезнь нижних конечностей, посттромботическая болезнь нижних конечностей, ангиодисплазии, флебопатии), трофические поражения кожи нижних конечностей, венозные тромбоэмболические осложнения (тромбофлебит поверхностных вен, тромбоз глубоких вен, ТЭЛА), хронические заболевания артерий нижних конечностей, инфекционное заболевание в анамнезе в течение 3 месяцев до включения в исследование, сахарный диабет, декомпенсированная сердечная, почечная, легочная недостаточность, активный рак или период ремиссии менее 5 лет, беременность или кормление грудью у женщин.

2.2 Общая характеристика пациентов

90 пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей II стадии по M. Foeldi, удовлетворяющих критериям включения, проходили процедуру рандомизации методом конвертов, после которой были разделены на 3 группы исследования, соответствующие друг другу по основным параметрам, и были подвергнуты дальнейшему сравнению. Период наблюдения составил 3 месяца.

1 группа пациентов (n=30) получала на протяжении трех месяцев консервативную терапию (эластическая компрессия 3 класса и препарат с антиоксидантной активностью (антиоксидант (Витамин E) - 400 МЕ/сут)).

2 группа пациентов (n=30) получала на протяжении трех месяцев наблюдения консервативную терапию (эластическая компрессия 3 класса и препарат с антиоксидантной эндотелиотропной активностью – микронизированная очищенная флавоноидная фракция - 1000 мг/сут).

3 группа пациентов (n=30) получала на протяжении трех месяцев только компрессионную терапию (эластическая компрессия 3 класса).

4 группа участников исследования (n=30) - практически здоровые добровольцы, без анамнеза и клинических данных о наличии патологии лимфатической системы. Схема терапии представлена на Рисунке 1.



Рисунок 1 – Терапия пациентов в зависимости от группы исследования

Пациенты с лимфедемой, включенные в исследование (1-я, 2-я, 3-я группы), проходили обследование и лечение в Областной консультативно-диспансерной поликлинике ГБУ РО ОККД с января 2019 по сентябрь 2020 года. На момент осмотра все больные предъявляли жалобы на стойкий отек одной или обеих нижних конечностей.

Возраст больных составил от 31 года до 85 лет. Среди обследованных все были женщины (100%). Группы были сопоставимы по возрасту, давности лимфедемы, сопутствующим заболеваниям и терапии.

При анализе этиологических факторов, повлиявших на развитие лимфедемы, выявлены следующие факторы — травма (открытые переломы костей нижних конечностей) у 30,2% пациентов, оперативные вмешательства (эндопротезирование коленных суставов) — у 24,3%, инфекция (рецидивирующее рожистое воспаление) — у 45,5%. Общая характеристика групп пациентов представлена в Таблице 1.

Таблица 1 - Общая характеристика групп пациентов

Параметр	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	4-я группа (n=30)	p
Возраст, годы (M±σ)	55,0±14,97	58,14±2,05	60,10±3,45	56,23±4,08	≥0,05
Распределение по полу: Женщины, абс.	30	30	30	30	≥0,05
Причины вторичной лимфедемы					
Травма (открытые переломы костей нижних конечностей)	9 (33,3%)	8 (29,63%)	10 (37,04%)	-	≥0,05
Оперативные вмешательства (эндопротезирование коленных суставов)	10 (40%)	7 (28%)	8 (32%)	-	≥0,05
Инфекция (рецидивирующее рожистое воспаление)	11 (28,95%)	15 (39,47%)	12 (31,58%)	-	≥0,05
Сопутствующая патология					
Гипертоническая болезнь	8 (29,63%)	7 (25,93%)	7 (25,93%)	5 (18,51%)	≥0,05
Хронический гастрит (ремиссия)	2 (11,76%)	7 (41,19%)	6 (35,29%)	2 (11,76%)	≥0,05
Желчнокаменная болезнь	0	1 (33,33%)	1 (33,33%)	1 (33,33%)	≥0,05

2.3 Методы обследования

Согласно протоколу исследования всем пациентам с вторичной лимфедемой нижних конечностей (1,2,3 группы) осуществлялся забор периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца от начала наблюдения для определения биохимических показателей функционального состояния эндотелия. К биохимическим маркерам ФСЭ относятся конечный продукт ПОЛ – МДА и показатели ферментативного звена антиоксидантной системы – СОД, ГП, КАТ, также восстановленные небелковые тиолы (-SH-группы). У практически здоровых добровольцев (4 группа) забор периферической венозной крови осуществлялся однократно на момент включения в исследование (Табл. 2).

Таблица 2 - Периодичность исследуемых параметров

Период наблюдения	1 группа (n=30)	2 группа (n=30)	3 группа (n=30)	4 группа (n=30)
Включение в исследование	МДА, ГП, КАТ, СОД, SH	МДА, ГП, КАТ, СОД, SH	МДА, ГП, КАТ, СОД, SH	МДА, ГП, КАТ, СОД, SH
1 месяц	МДА, ГП, КАТ, СОД	МДА, ГП, КАТ, СОД	МДА, ГП, КАТ, СОД	-
3 месяца	МДА, ГП, КАТ, СОД	МДА, ГП, КАТ, СОД	МДА, ГП, КАТ, СОД	-

2.3.1 Определение содержания биохимических показателей функционального состояния эндотелия

Забор крови осуществлялся из вен передней локтевой области в количестве 12 мл. Манипуляция проводилась утром натощак. Кровь инкубировалась в течение 40 минут при комнатной температуре, затем для получения сыворотки центрифугировалась при температуре +4°C в течение 15 минут на скорости 3000 оборотов в минуту. Все образцы сыворотки хранили при -80°C до лабораторного исследования. Исследование выполнялось на базе ЦНИЛ ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России.

Информация о лабораторной диагностике представлена в таб.3.

Таблица 3 – Лабораторная диагностика биохимических показателей функционального состояния эндотелия

Показатель	Принцип метода	Аппарат	Реагенты
Малоновый диальдегид	Конкурентный иммуноферментный тест (ELISA)	ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»)	Набора для оценки общего уровня МДА (производитель: USCN Life Science Inc. US-CEA597GE)
Каталаза	Конкурентный иммуноферментный тест (ELISA)	ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»)	Набора для количественного in vitro определения каталазы (производитель: USCN Life Science Inc. US-SEC418Hu)
Глутатионпероксидаза	Конкурентный иммуноферментный тест (ELISA)	ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»)	Набор для количественного определения глутатионпероксидазы 1 (Gpx1), (поставщик Abfrontier, Республика Корея - LF-EK0110)
Супероксиддисмутаза	Конкурентный иммуноферментный тест (ELISA)	ИФА–анализатор Stat Fax 3200 («Awareness Technology, Inc.»)	Набор для определения общей супероксиддисмутазы (поставщик Cayman Chemical Company, US – 706002)
Содержание SH-групп	Фотометрический метод	Спектрофотометр Stat Fax 2100 («Awareness Technology», США)	Реактив Элмана с 5,5'-дितिобис(2-нитро)бензоатомом (DTNB)

Концентрация показателей ферментативного звена АОС (КАТ, ГП, СОД) и МДА определялись с использованием конкурентного иммуноферментного теста (ELISA).

Метод основан на «сэндвич» иммуноферментном анализе (ИФА). Лунки микропланшета, поставляемого в наборе, покрыты специфическими моноклональными антителами к исследуемому показателю. Образцы вносят в лунки. Несвязавшиеся компоненты образца удаляются при промывке, затем в лунки вносят специфические моноклональные антитела к исследуемым показателям, конъюгированные с биотином. Для количественного измерения

показателей, присутствующих в образцах, в лунки вносят конъюгат авидина с пероксидазой хрена (HRP) и инкубируют в течение необходимого времени. Затем в лунки вносят раствор субстрата ТМВ. Ферментную реакцию останавливают добавлением раствора серной кислоты. Интенсивность развившегося окрашивания измеряют с помощью микропланшетного спектрофотометра при длине волны 450 нм \pm 10 нм. Концентрацию в образцах определяют сравнением полученной оптической плотности образцов с построенной калибровочной кривой.

Содержание SH-групп определяли по методу Элмана с 5,5'-дитиобис(2-нитро)бензоатомом (DTNB). При определении содержания небелковых SH-групп пробу предварительно смешивали с охлажденной 5% трихлоруксусной кислотой. Содержание SH-групп определяли по оптической плотности при 412 нм на спектрофотометре для планшетов Stat Fax 2100 («Awareness Technology», США).

Концентрация МДА, КАТ, ГП выражается в нанограммах на миллилитр (нг/мл). Концентрация СОД выражается в единицах действия на миллилитр (ЕД/мл). Концентрацию SH-групп рассчитывали исходя из коэффициента экстинкции $\epsilon_{412} = 13,6 \text{ мМ}^{-1}\text{см}^{-1}$ и выражали в мкмоль/мл.

2.3.2 Инструментальные и физикальные методы обследования

Оценка состояния венозной системы нижних конечностей участникам исследования осуществлялась в те же сроки путем физикального обследования и проведения УЗДС на аппарате ACUSON Cypress производства Siemens. Всем пациентам проводилось измерение окружности пораженной конечности на разных уровнях голени. Измерение окружности конечности производится в утренние часы, в одно и то же время на протяжении всех визитов пациентов. Окружность конечности выражается в сантиметрах.

2.3.3 Оценка качества жизни

Оценка КЖ производилась в те же сроки с использованием русскоязычной версии опросника Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36). Опросник является одним из самых распространенных опросников качества. Его применяют у пациентов с хронической патологией, а также для оценки КЖ здоровых людей. Опросник полностью соответствует всем требованиям национальных комитетов по

качеству жизни ВОЗ и Европы [3] и валидирован для использования на русском языке.

Оценка КЖ у участников 1, 2, 3 групп проводилась на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца от начала наблюдения. У практически здоровых добровольцев (4 группа) оценка осуществлялась однократно на момент включения в исследование.

Анкета состоит из 36 вопросов, которые сгруппированы в 8 шкал. MOS SF-36 включает в себя два раздела - физический и психологический компоненты здоровья. Физический компонент здоровья представлен следующими параметрами: физическое функционирование (Physical Functioning – PF), ролевое физическое функционирование (Role-Physical Functioning – RP), боль (Bodily pain – BP), общее здоровье (General Health – GH); психологический компонент включает в себя: жизнеспособность (Vitality – VT), социальное функционирование (Social Functioning – SF), ролевое эмоциональное функционирование (Role-Emotional – RE), психологическое здоровье (Mental Health – MH) [4]. В том случае, если у опрашиваемого отсутствуют ограничения или нарушения здоровья, то максимальное значение по шкале равно 100. Чем больше число набранных баллов, тем выше КЖ по этому параметру [3].

2.4. Статистическая обработка данных

Статистический анализ полученных данных производился с использованием пакета статистических программ STATISTICA 13.0 (StatSoft Inc., США). Тип распределения данных определялся по критерию Шапиро-Уилка ($p > 0.05$). При нормальном распределении средние значения представлялись средним арифметическим и стандартным отклонением – $M \pm \sigma$. Оценка двух связанных и несвязанных совокупностей производилась с использованием t-критерия Стьюдента. Для исследования статистической значимости показателей более двух групп, имеющих нормальное распределение, использовали тест ANOVA, критерий Ньюмена-Кейсла. Корреляционный анализ при нормальном распределении осуществлялся по методике Пирсона. Для оценки силы связи в теории корреляции

применяется шкала Чеддока. При распределении, отличном от нормального, средние значения представлялись медианой и межквартильным интервалом – Ме (Q1-Q3). Оценка двух связанных совокупностей определялась по критерию Уилкоксона. Для оценки значимости различий более двух групп при распределении данных, которое отличается от нормального, использовали тест Фридмана для связанных совокупностей и тест Краскела-Уоллиса для несвязанных совокупностей. Критический уровень статистической значимости различия сравниваемых показателей принимался $p < 0,05$.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Функциональное состояние эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей

Несмотря на исследования по изучению морфологического и функционального состояния лимфатической системы, до сих пор остаются нерешенными многие вопросы патогенеза, диагностики и лечения пациентов с лимфатическими отеками конечностей [38,93].

Исследование патофизиологических механизмов развития и прогрессирования заболеваний и состояний с целью создания и внедрения способов их коррекции является актуальным вопросом в современной лимфологии.

К настоящему времени отсутствуют исследования, которые отражали бы динамические изменения маркеров окислительного стресса и ферментов АОС в различные сроки от начала консервативного лечения лимфедемы, что послужило причиной изучения в данном исследовании.

СОД является специфическим важнейшим ферментом антирадикальной защиты, который обнаружен во всех аэробных организмах. Фермент играет важную роль в защите клеток от повреждающего действия супероксидного анион-радикала на биологические структуры и по праву считается главным ферментом внутриклеточной АОС. СОД не только стабилизирует клеточные мембраны, предотвращая процессы ПОЛ. Снижая уровень O_2^- и превращая его в пероксид водорода, она защищает от его дезактивирующего действия КАТ и ГП. Фермент КАТ формирует надежную защиту организма от токсического действия высоких концентраций перекиси водорода. Катализируя реакцию разложения перекиси водорода до кислорода и воды. ГП - важнейший фермент, обеспечивающий инактивацию АФК путем разрушения как молекул H_2O_2 , так и гидропероксидов липидов, синтезирующихся в организме при активации процессов ПОЛ. Активность фермента зависит от количества образованных пероксидов [143].

При сравнении концентрации биохимических маркеров ФСЭ у практически здоровых добровольцев и больных с вторичной лимфедемой нижних конечностей

до лечения значимо ниже оказались три показателя у добровольцев - ГП, КАТ, МДА, значимо выше - восстановленные небелковые тиолы ($-SH-$). У пациентов с вторичной лимфедемой до лечения уровень ГП был выше на 768,22%, КАТ на 420,5%, МДА на 60%, уровень SH-групп был ниже на 65,71% ($p \leq 0,001$) по сравнению со значениями группы добровольцев (Таблица 4, Рисунок 2).

Таблица 4 - Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у практически здоровых добровольцев и пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на момент включения в исследование

№ п/п	Показатель	Добровольцы (n=30) M±σ	Пациенты с вторичной лимфедемой нижних конечностей (n=90) M±σ	p
1	Супероксиддисмутаза (ЕД/мл)	0,03±0,005	0,03±0,009	≥0,05
2	Глутатионпероксидаза (нг/мл)	4,28±1,38	37,16±23	≤0,001
3	Каталаза (нг/мл)	0,073±0,037	0,38±0,11	≤0,001
4	Малоновый диальдегид (нг/мл)	229,5±6,8	368,32±10,57	≤0,001
5	-SH- (небелковые) мкмоль/мл	0,35±0,12	0,12±0,02	≤0,001

Таким образом, у пациентов с вторичной лимфедемой в сравнении с практически здоровыми добровольцами значимо выше оказались 3 биохимических маркера ФСЭ – ГП ($p \leq 0,001$), КАТ ($p \leq 0,001$), МДА ($p \leq 0,001$).

Полученные данные отражают активно протекающие в лимфедематозной ткани окислительные процессы. На начальных этапах развития лимфедемы развивается регионарная кислородная недостаточность с последующим реперфузионным периодом, что сопровождается повышенным синтезом АФК, ускорением процессов ПОЛ и повреждением эндотелиоцитов. Таким образом, по значимой разнице МДА, являющегося вторичным продуктом ПОЛ, можно сделать

вывод об активности процессов свободнорадикального окисления у пациентов с вторичной лимфедемой в сравнении с практически здоровыми добровольцами.

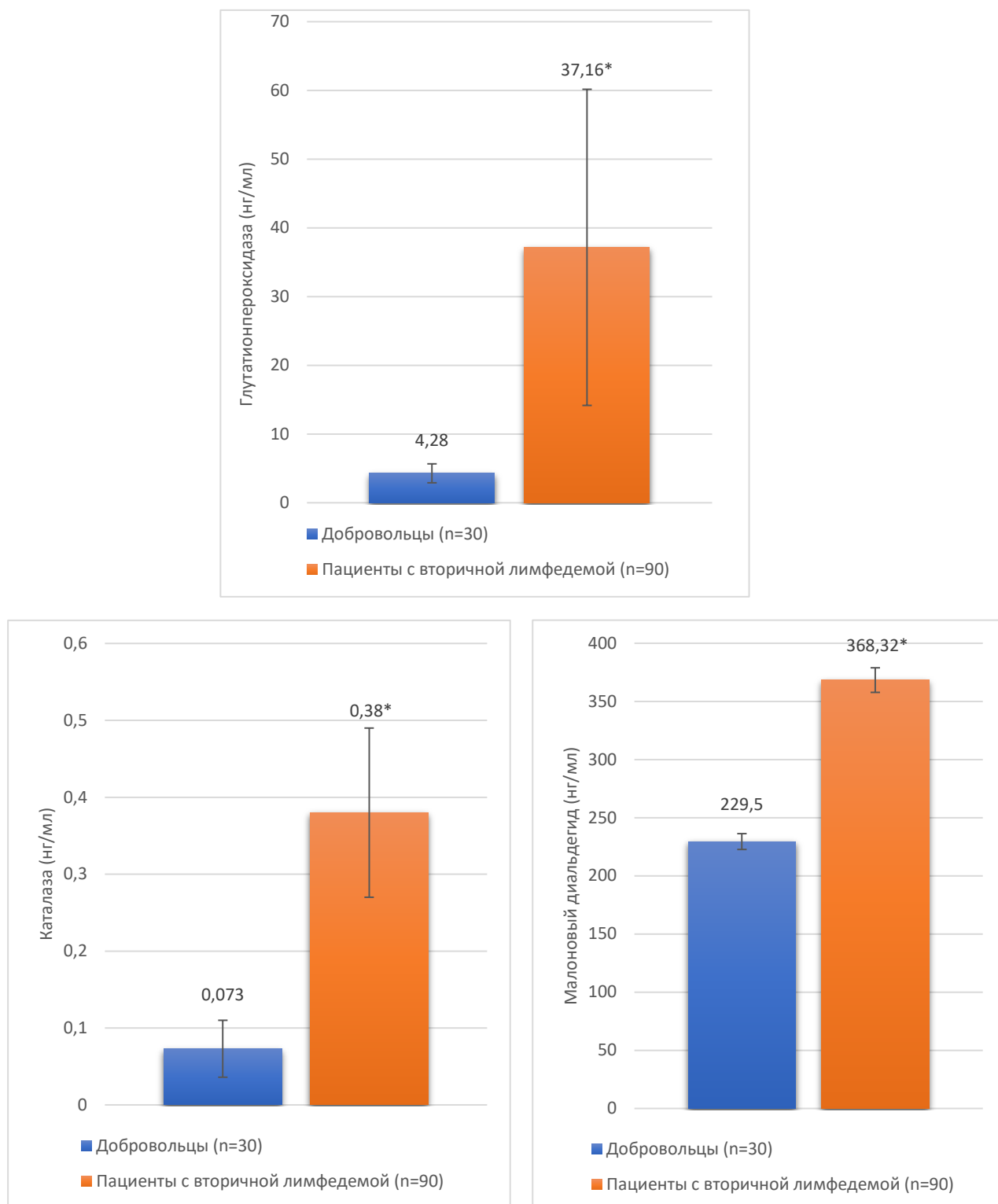


Рисунок 2 – Содержание ГП, КАТ, МДА у практически здоровых лиц и пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей до лечения
 Примечание: * – значимое отличие показателя между группами ($p < 0,05$)

Очевидно, что повышенное образование активных форм кислорода и продуктов ПОЛ в отечных тканях пациентов настолько велико, что продукты ПОЛ можно измерить в циркулирующей крови. В литературе описаны случаи увеличения МДА в крови пациентов при терминальной стадии почечной недостаточности [204]. Полученные результаты согласуются с данными литературы. Так, по данным W.G. Siems и соавторов, проводивших исследование окислительного стресса у пациентов с лимфедемой, специфичный альдегидный маркер ПОЛ - МДА был в три раза выше в сыворотке крови больных лимфедемой в сравнении с показателями контрольной группы [200]. По данным М. Ohkuma в дерме пациентов с лимфедемой нижних конечностей был повышен уровень первичных продуктов ПОЛ – липопероксидов [182]. В исследовании А. Веier указал, что у пациентов с лимфедемой отмечалось резкое увеличение концентрации МДА в плазме. Эти изменения свидетельствовали об усиленной генерации и активности свободных радикалов в лимфатической отечной ткани [106].

По мере прогрессирования заболевания уравнивается концентрация АФК за счет многокомпонентной системы регуляции процессов активации кислорода, в том числе и ферментативного звена АОС. Таким образом происходит компенсаторное увеличение уровня ферментов АОС у больных с вторичной лимфедемой нижних конечностей. Что было нами и получено по результатам исследования при сравнении концентрации показателей ферментативного звена АОС у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей и практически здоровых добровольцев. ГП и КАТ были значимо выше у пациентов с лимфедемой.

Цистеин особенно чувствителен к окислению, он является составным компонентом белков (белковые тиолы), а также небелковых сульфгидрилов (небелковые тиолы), большая часть которых приходится на глутатион [179]. Так, снижение уровня восстановленных тиолов свидетельствует об образовании -S-S- связей между молекулами глутатиона под действием ГП и об активации звена АОС. Содержание небелковых -SH- у практически здоровых лиц и пациентов с

вторичной лимфедемой нижних конечностей до лечения представлено на рисунке 3.

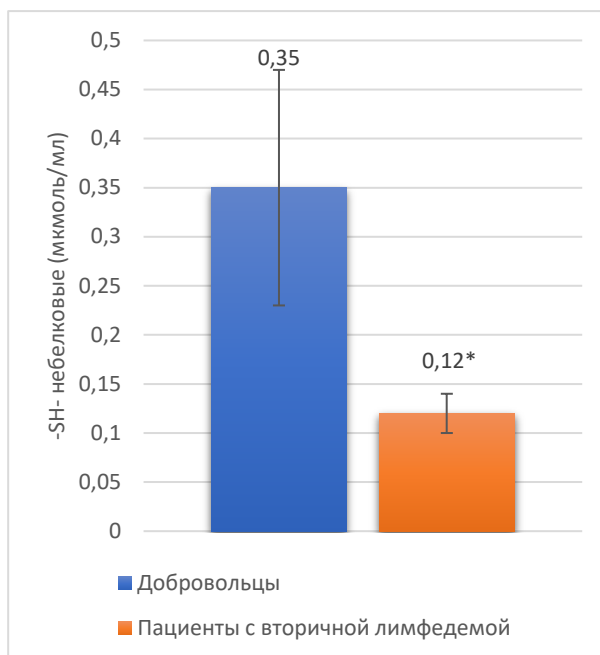


Рисунок 3 – Содержание небелковых -SH- у практически здоровых лиц и пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей до лечения

Примечание: * – значимое отличие показателя между группами ($p < 0,05$)

1 группа

В группе пациентов №1, получавших витамин Е и эластическую компрессию 3 класса, исходное содержание СОД составляло $0,035 \pm 0,01$ ЕД/мл. Спустя 1 месяц лечения концентрация уменьшилась до $0,033 \pm 0,01$ ЕД/мл, что значимо не отличалось от исходного показателя. Далее сохранялась тенденция к снижению концентрации и через 3 месяца уровень СОД значимо уменьшился на 28,57% ($p \leq 0,05$) от исходного показателя и составил $0,025 \pm 0,01$ ЕД/мл. Также имела место значимая разница в 24,24% ($p \leq 0,05$) между уровнем СОД в конце терапии в сравнении с уровнем СОД через 1 месяц. Динамика СОД отражена на рисунке 4.

Содержание ГП у пациентов первой группы на момент рандомизации составило $14,28 \pm 13,35$ нг/мл. По результатам исследования значимо увеличивается уровень ГП в конце терапии на 89,9% ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателем через 1 месяц от начала лечения. Также имеет место значимая разница ($p \leq 0,05$) между содержанием ГП исходно и в конце периода наблюдения. Динамика ГП отражена на рисунке 5.

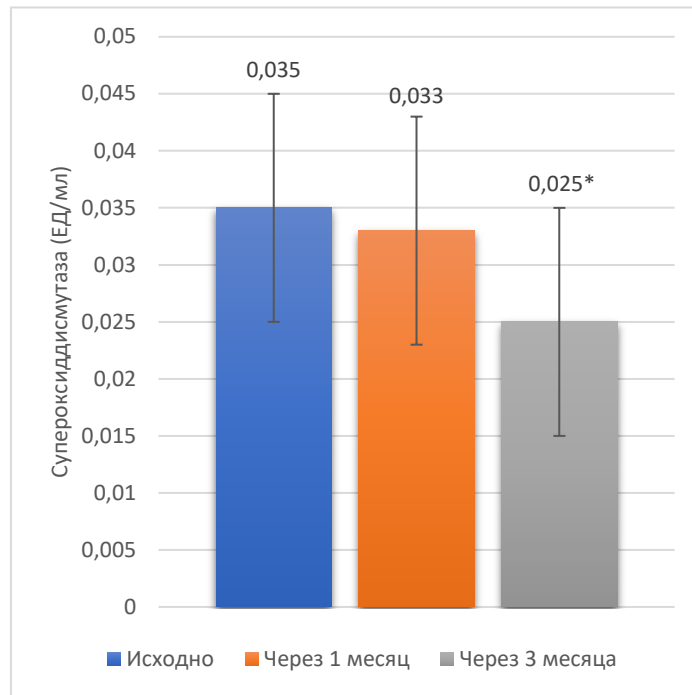


Рисунок 4 – Динамика СОД в разные сроки от начала лечения у пациентов 1-й группы

Примечание: * – значимое отличие показателя от исходного уровня ($p < 0,05$)

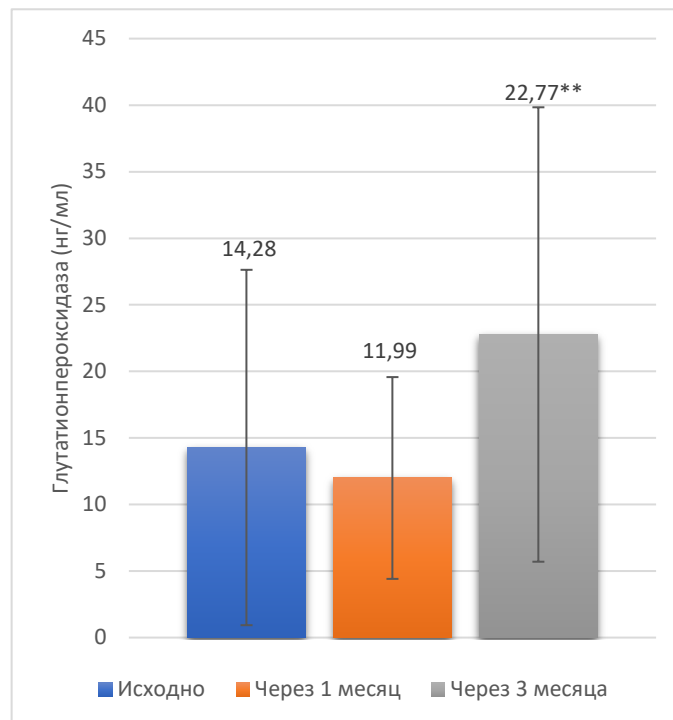


Рисунок 5 – Динамика ГП в разные сроки от начала лечения у пациентов 1-й группы

Примечание: ** – значимое отличие показателя от исходного уровня и уровня ГП через 1 месяц

Содержание МДА у пациентов первой группы на момент включения в исследование составило $268,68 \pm 65,10$ нг/мл, на протяжении наблюдения пациентов уровень МДА имеет тенденцию к увеличению содержания и через 1 месяц составляет $279,74 \pm 67,30$ нг/мл, через 3 месяца показатель составил $290,79 \pm 61,30$ нг/мл.

Содержание КАТ на момент включения в исследование было $0,21 \pm 0,21$ нг/мл, через 1 месяц $0,19 \pm 0,16$ нг/мл, через 3 месяца $0,19 \pm 0,12$ нг/мл.

У пациентов 1-й группы значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия МДА и КАТ между визитами получено не было.

Обобщенные данные по динамике биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 1-й группы в разные сроки от начала лечения представлены в таблице №5.

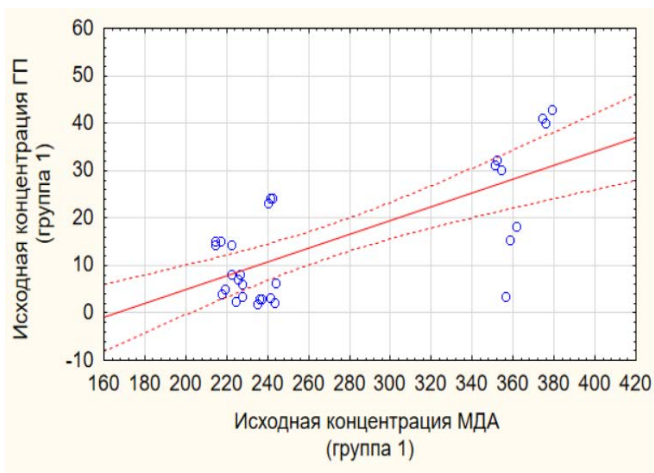
По результатам исследования в группе пациентов №1 рассчитаны корреляционные связи между исходной концентрацией МДА и исходными концентрациями показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП). Также между концентрацией МДА в конце периода наблюдения и конечными концентрациями показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП).

Была выявлена высокая прямая корреляция ($r=+0,71$) между исходными показателями МДА и ГП, слабая прямая связь ($r=+0,15$) между исходными МДА и СОД и заметная прямая корреляционная связь ($r=+0,55$) между исходными МДА и КАТ, (Рис. 6).

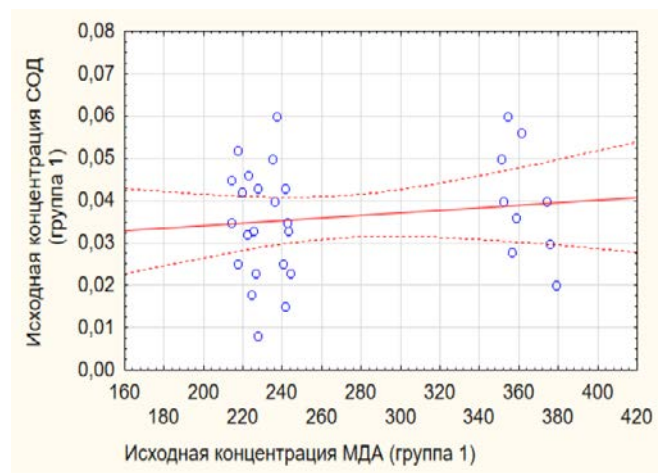
Между уровнями МДА и ГП через 3 месяца от начала терапии выявлена прямая высокая связь ($r=+0,76$), между МДА и СОД прямая умеренная связь ($r=+0,46$). Между концентрацией КАТ и МДА при корреляционном анализе была выявлена прямая высокая связь ($r=+0,83$), (Рис.7).

Результаты, полученные в 1-й группе исследования, связаны с приемом пациентами одного из ключевых компонентов неферментативного звена АОС – витамина Е, который может самостоятельно регулировать процесс ПОЛ. Витамин Е относится к неферментативным антиоксидантам, которые являются

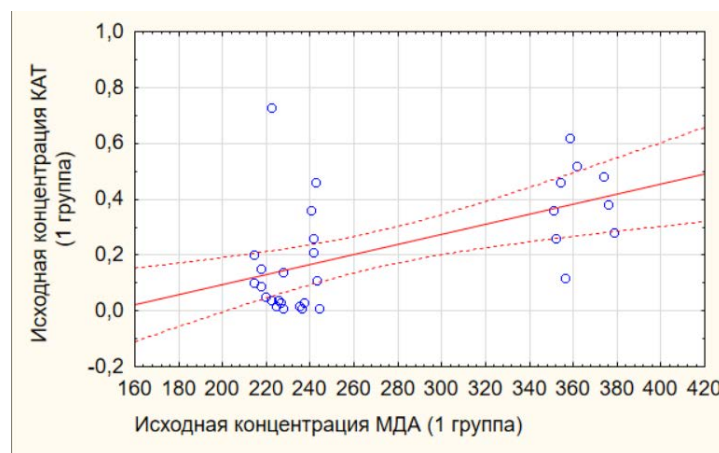
скевенджерами («уборщиками») АФК. Его антиоксидантный эффект основан на ингибировании окисления липидов. Известно, что процесс ПОЛ состоит из трех стадий: инициации, удлинения и прекращения (обрыв цепи). На стадии инициации прооксиданты, к примеру, гидроксильный радикал, отрывают аллильный водород, образуя углерод-центрированный липидный радикал. Последний в фазе удлинения взаимодействует с кислородом, в результате чего образуется липидный пероксидный радикал, который связывает водород из другой молекулы липида, в результате формируется абсолютно другая новая молекула и гидропероксид липида [103]. На стадии обрыва цепи антиоксиданты, такие как витамин Е, создают нерадикальные продукты, вследствие чего вторичные продукты ПОЛ не накапливаются.



$$r=+0,71$$



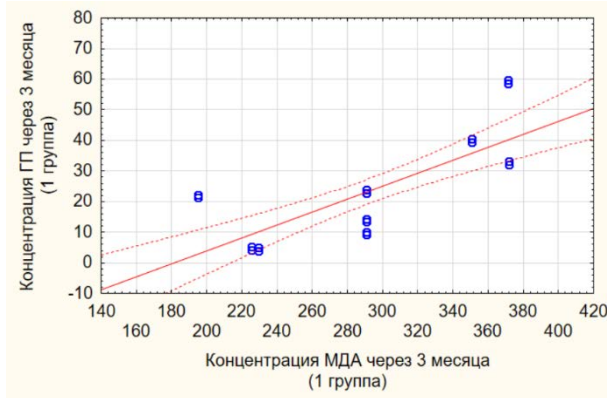
$$r=+0,15$$



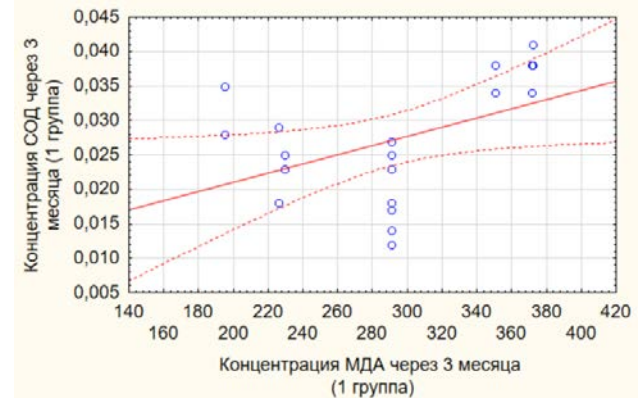
$$r=+0,55$$

Рисунок 6 – Корреляционный анализ. Связь уровня МДА до начала лечения с уровнем показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП)

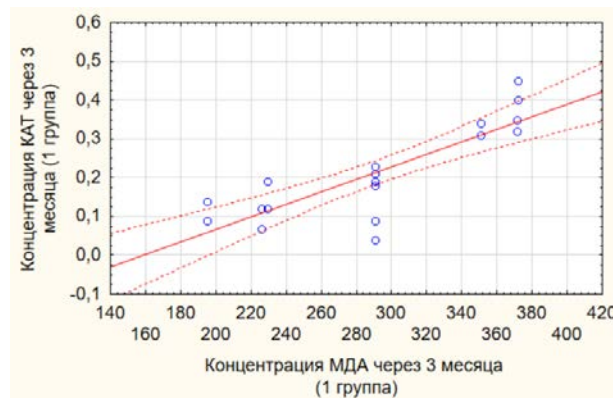
В клетках токоферол включается в состав мембран, где он концентрируется. Следовательно, при использовании витамина Е мембраны клеток более устойчивы к действию прооксидантов, поэтому АФК могут не проникнуть в клетку, а инактивироваться на мембране, вследствие чего внутриклеточные ферментативные антиоксидантные системы не активируются (ГП и СОД).



$$r=+0,76$$



$$r=+0,46$$



$$r=+0,83$$

Рисунок 7 – Корреляционный анализ. Связь уровня МДА в конце периода наблюдения с уровнем показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП) в конце периода наблюдения

Важно отметить, что при длительном течении окислительного стресса антиоксидантная защита со стороны витамина Е оказывается недостаточной, данное явление можно проследить в нашем исследовании, происходит активация ГП к 3 месяцу от начала лечения. Известно, что ГП катализирует реакцию инактивации H_2O_2 : $2\text{GSH} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{GS-SG} + 2\text{H}_2\text{O}$. Следовательно, активация ГП приводит к снижению уровня пероксида водорода, вследствие чего не происходит

активация КАТ и не образуется O_2 по реакции: $2H_2O_2 = 2H_2O + O_2$. O_2 является источником супероксиданиона, который выступает в качестве субстрата для СОД, поэтому активация ГП приводит к снижению H_2O_2 и супероксиданиона, вследствие чего уровень СОД у пациентов к третьему месяцу лечения снижается.

Таблица 5 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 1-й группы в разные сроки от начала лечения

Показатель	Показатель на момент включения (V0) M±σ	Показатель через 1 месяц (V1) M±σ	Показатель через 3 месяца (V2) M±σ	p V0 - V1	p V0 - V2	p V1- V2
Малоновый диальдегид (нг/мл)	268,68±65,10	279,74±67,30	290,79±61,30	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Глутатион-пероксидаза (нг/мл)	14,28±13,35	11,99±7,58	22,77±17,07	≥0,05	≤0,05	≤0,05
Каталаза (нг/мл)	0,21±0,21	0,19±0,16	0,19±0,12	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Супероксид-дисмутаза (ЕД/мл)	0,035±0,01	0,033±0,01	0,025±0,01	≥0,05	≤0,05	≤0,05

2 группа

По результатам исследования во 2-й группе пациентов, получавших МОФФ и эластическую компрессию исходное содержание ГП в группе №2 составило $45,34 \pm 16,86$ нг/мл. В процессе терапии МОФФ отмечается значимый прирост концентрации ГП через 1 месяц от начала приема препарата на 61,3% ($p \leq 0,001$) по сравнению с исходным уровнем, что составляет $73,14 \pm 8,36$ нг/мл. К концу периода исследования значимых различий в содержании ГП в крови пациентов получено не было. Динамика ГП в разные сроки от начала лечения у пациентов 2-й группы представлена на Рис 8.

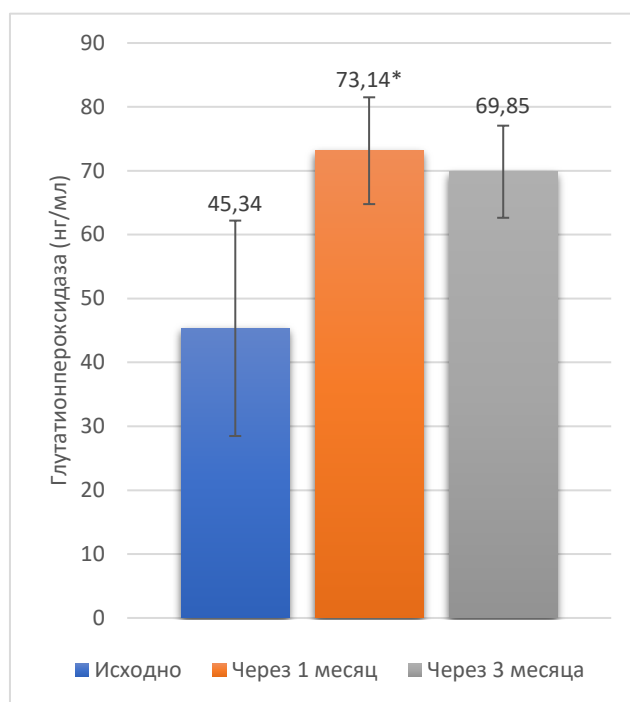


Рисунок 8 – Динамика ГП в разные сроки от начала лечения у пациентов 2-й группы

Примечание: * – значимое отличие показателя от исходного уровня ($p < 0,05$)

Концентрации КТ исходно у пациентов группы №2 была $0,369 \pm 0,047$ нг/мл. При применении МОФФ и эластической компрессии концентрация КТ через 1 месяц от начала исследования имела тенденцию к увеличению на 33,3% от исходного уровня и составила $0,492 \pm 0,128$ нг/мл, данная разница оказалась статистически значимой ($p \leq 0,001$). Также имело место статистически значимое увеличение уровня КТ между исходным значением и уровнем фермента через 3 месяца ($p \leq 0,001$). Динамика КТ в разные сроки от начала лечения у пациентов 2-й группы представлена на Рис 9.

Уровень СОД при рандомизации пациентов 2-й группы составил $0,034 \pm 0,007$ ЕД/мл. На фоне терапии через 1 месяц уровень СОД статистически значимо ($p \leq 0,05$) увеличился на 23,53% и составил $0,042 \pm 0,009$ ЕД/мл. Динамика СОД в разные сроки от начала лечения у пациентов 2-й группы представлена на Рис 10.

Об активности ПОЛ можно судить по содержанию конечных продуктов, коим является МДА. Через 1 месяц с момента начала исследования уровень МДА снизился в сравнении с показателем до лечения на 1%. За период исследования в этой группе по данному маркеру значимых различий не было.

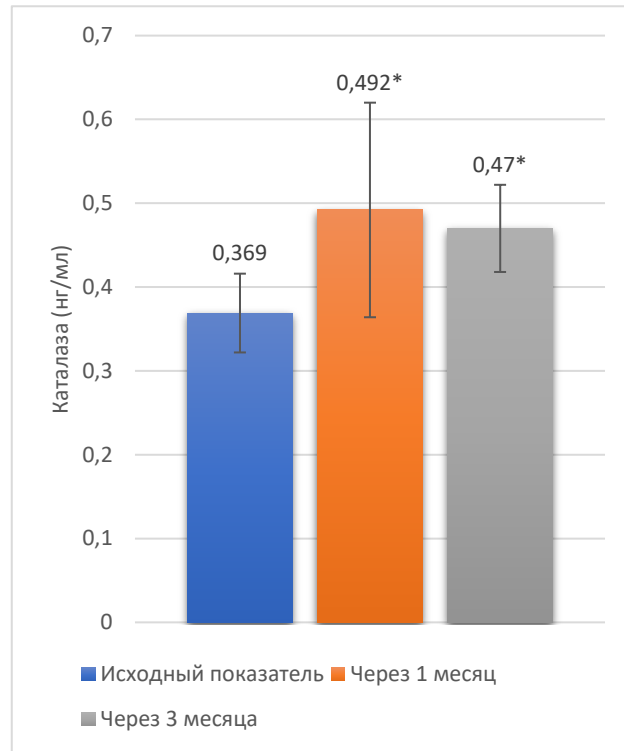


Рисунок 9 – Динамика КАТ в разные сроки от начала лечения у пациентов 2-й группы

Примечание: * – значимое отличие показателя от исходного уровня ($p < 0,05$)

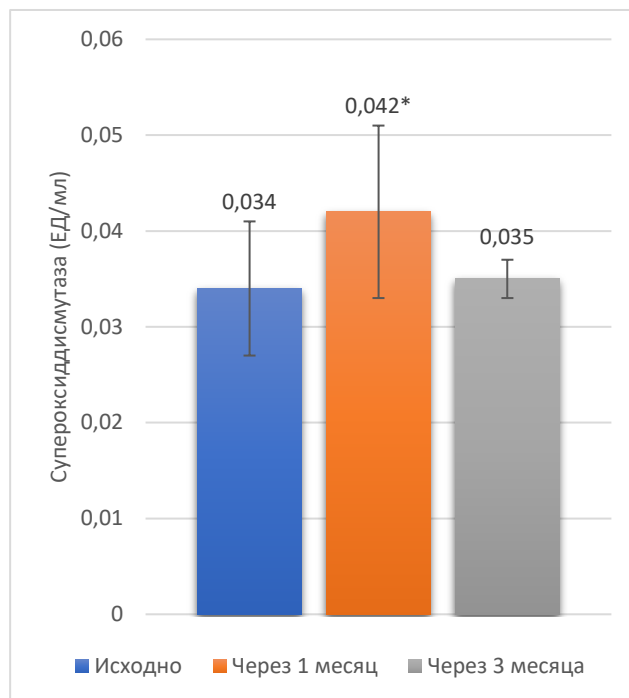


Рисунок 10 – Динамика СОД в разные сроки от начала лечения у пациентов 2-й группы

Примечание: * – значимое отличие показателя от исходного уровня ($p < 0,05$)

Обобщенные данные по динамике биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 2-й группы в разные сроки от начала лечения представлены в таблице №6.

Отмечено, что на фоне лечения больных с вторичной лимфедемой нижних конечностей в группе №2 с использованием препарата МОФФ и компрессной терапии изменяются основные биохимические маркеры ФСЭ. Наблюдается увеличение всех трех маркеров ферментативного звена антиоксидантной системы – ГП, КАТ, СОД, при этом наиболее интенсивный прирост показателей отмечается к 1-му месяцу лечения. Маркеры значимо увеличиваются через 1 месяц от начала наблюдения в сравнении с исходными показателями и КАТ имеет значимое увеличение через 3 месяца в сравнении с исходными показателями.

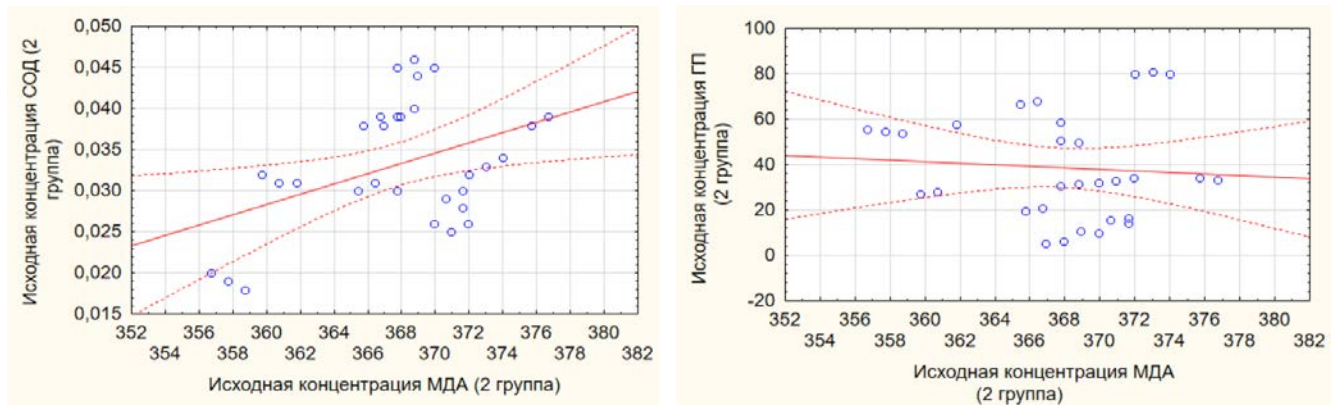
Таблица 6 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 2-й группы исследования в разные сроки от начала лечения

Показатель	Показатель на момент включения (V0) M±σ	Показатель через 1 месяц (V1) M±σ	Показатель через 3 месяца (V2) M±σ	p V0 – V1	p V0 – V2	p V1- V2
Малоновый диальдегид (нг/мл)	368,56±1,88	365,1±10,7	368,2±2,72	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Глутатион-пероксидаза (нг/мл)	45,34±16,86	73,14±8,36	69,85±7,21	≤0,001	≥0,05	≥0,05
Каталаза (нг/мл)	0,369±0,047	0,492±0,128	0,470±0,052	≤0,001	≤0,001	≥0,05
Супероксид-дисмутаза (ЕД/мл)	0,034±0,007	0,042±0,009	0,035±0,002	≤0,05	≥0,05	≤0,01

По результатам исследования в группе пациентов №2 рассчитаны корреляционные связи между исходной концентрацией МДА и исходными концентрациями показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП). Также между концентрацией МДА в конце периода наблюдения и конечными концентрациями показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП).

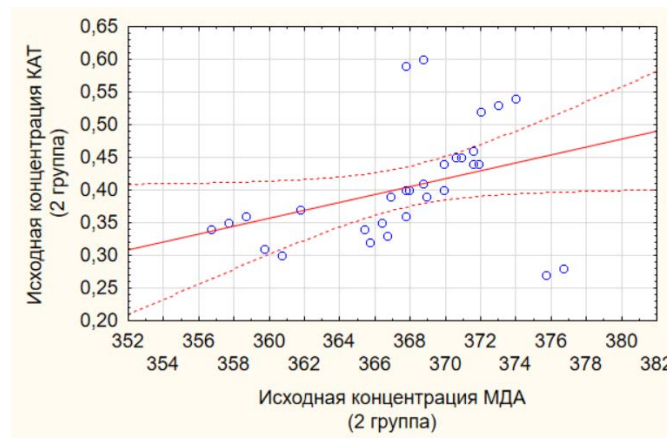
Была выявлена умеренная прямая корреляция ($r=+0,43$) между исходными показателями МДА и СОД, умеренная прямая связь ($r=+0,36$) между исходными

МДА и КАТ и слабая обратная связь ($r=-0,08$) между исходными МДА и ГП. (Рис.11)



$$r=+0,43$$

$$r=-0,08$$



$$r=+0,36$$

Рисунок 11 – Корреляционный анализ. Связь уровня МДА до начала лечения с уровнем показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ, ГП) до начала лечения

Между уровнем МДА в конце периода наблюдения и уровнем СОД в конце терапии была выявлена слабая обратная корреляционная связь ($r=-0,21$). Между уровнем МДА в конце периода наблюдения и уровнем КАТ в конце терапии была выявлена слабая прямая корреляционная связь ($r=+0,20$). Между концентрацией ГП и МДА в конце терапии при корреляционном анализе выявлено отсутствие связи. Связь уровня МДА в конце терапии с уровнем показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ) в конце терапии представлена на рисунке 12.

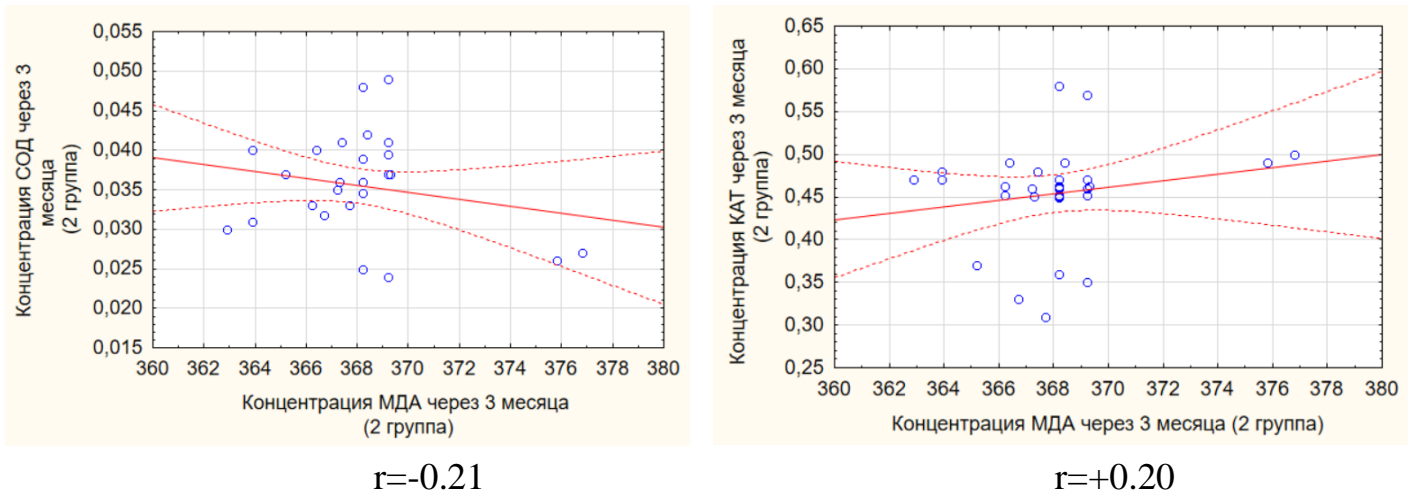


Рисунок 12 – Корреляционный анализ. Связь уровня МДА в конце терапии с уровнем показателей ферментативного звена АОС (СОД, КАТ) в конце терапии

Результаты, полученные во второй группе исследования, связаны с приемом пациентами препарата МОФФ. На сегодняшний день «суммарный вектор» идей в вопросе об эндотелиотропных эффектах биофлавоноидах направлен в сторону их антиоксидантных свойств [66]. Антиоксидантный эффект осуществляется по комбинированному механизму и особенно эффективными являются комбинации флавоноидов. Это обусловлено синергизмом их эффектов [75,219]. Основными клиническими эффектами биофлавоноидов, обуславливающими их применение в медицинской практике, являются капилляропротективный и эффект, основанный на снижении проницаемости сосудистой стенки. Также они выступают в качестве мощных антиоксидантов за счёт повышения абсорбции витамина С и стимуляции окислительных процессов в тканях благодаря ускорению восстановления дегидроаскорбиновой кислоты в высокоактивную аскорбиновую кислоту [66,142,201]. Исследования *in vitro*, подтверждают, что флавоноиды можно отнести к неферментативному звену АОС [35]. Биологическая активность флавоноидов обусловлена способностью тормозить окисление ПОЛ, а также связывать ионы тяжёлых металлов, путём образования с ними хелатных комплексов. Синергизм комбинации флавоноидов обусловлен тем, что более слабый антиоксидант гесперидин способствует восстановлению более активных молекул диосмина, которые расходуются на обезвреживание радикалов. Таким образом более слабые

биофлавоноиды выступают в качестве синергиста в реакциях обрыва цепей свободнорадикального процесса (ПОЛ) [75,219].

Антиоксидантные эффекты МОФФ и механизмы их реализации были изучены при хронических заболеваниях вен [134,41,42], у пациентов с ишемической болезнью сердца [142]. В экспериментальных исследованиях Abdel-Salam O.M у крыс, получавших МОФФ, наблюдалось снижение уровня МДА мозга на 34%, МДА в печени на 59,8% от исходного [96]. Несмотря на эти данные, в настоящий момент недостаточно изученным оставался вопрос об эндотелиотропных эффектах биофлавоноидов, в частности МОФФ при вторичной лимфедеме конечностей. В нашем исследовании был впервые изучен эндотелиотропный антиоксидантный эффект биофлавоноидов у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на примере 2-й группы пациентов.

3 группа

В 3-й группе у пациентов, применявших в своем лечении только эластическую компрессию (гольфы 3 класса компрессии) значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия между визитами не было получено. Динамика биохимических маркеров ФСЭ у пациентов группы №3 в разные сроки от начала лечения представлена в табл. 7.

Таблица 7 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия у пациентов 3-й группы исследования в разные сроки от начала лечения

Показатель	Показатель на момент включения (V0) M±σ	Показатель через 1 месяц (V1) M±σ	Показатель через 3 месяца (V2) M±σ	p V0 - V1	p V0 - V2	p V1 - V2
Малоновый диальдегид (нг/мл)	224,43±6,09	221,21±8,31	222,94±11,44	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Глутатион-пероксидаза (нг/мл)	4,61±2,37	4,84±1,83	6,76±2,61	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Каталаза (нг/мл)	0,08±0,04	0,1±0,04	0,17±0,22	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Супер-оксиддисмутаза (ЕД/мл)	0,03±0,01	0,03±0,005	0,03±0,01	≥0,05	≥0,05	≥0,05

При сравнении концентрации показателей ФСЭ пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп к концу периода наблюдения было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения (2-я группа) по сравнению с только компрессионной терапией (3-я группа) и применением витамина Е с эластической компрессией (1-я группа). У пациентов 2-й группы в сравнении с 3-й группой были значимо выше СОД ($p \leq 0,05$), ГП ($p \leq 0,001$), МДА ($p \leq 0,001$), КАТ ($p \leq 0,001$) (Рис.13,14).

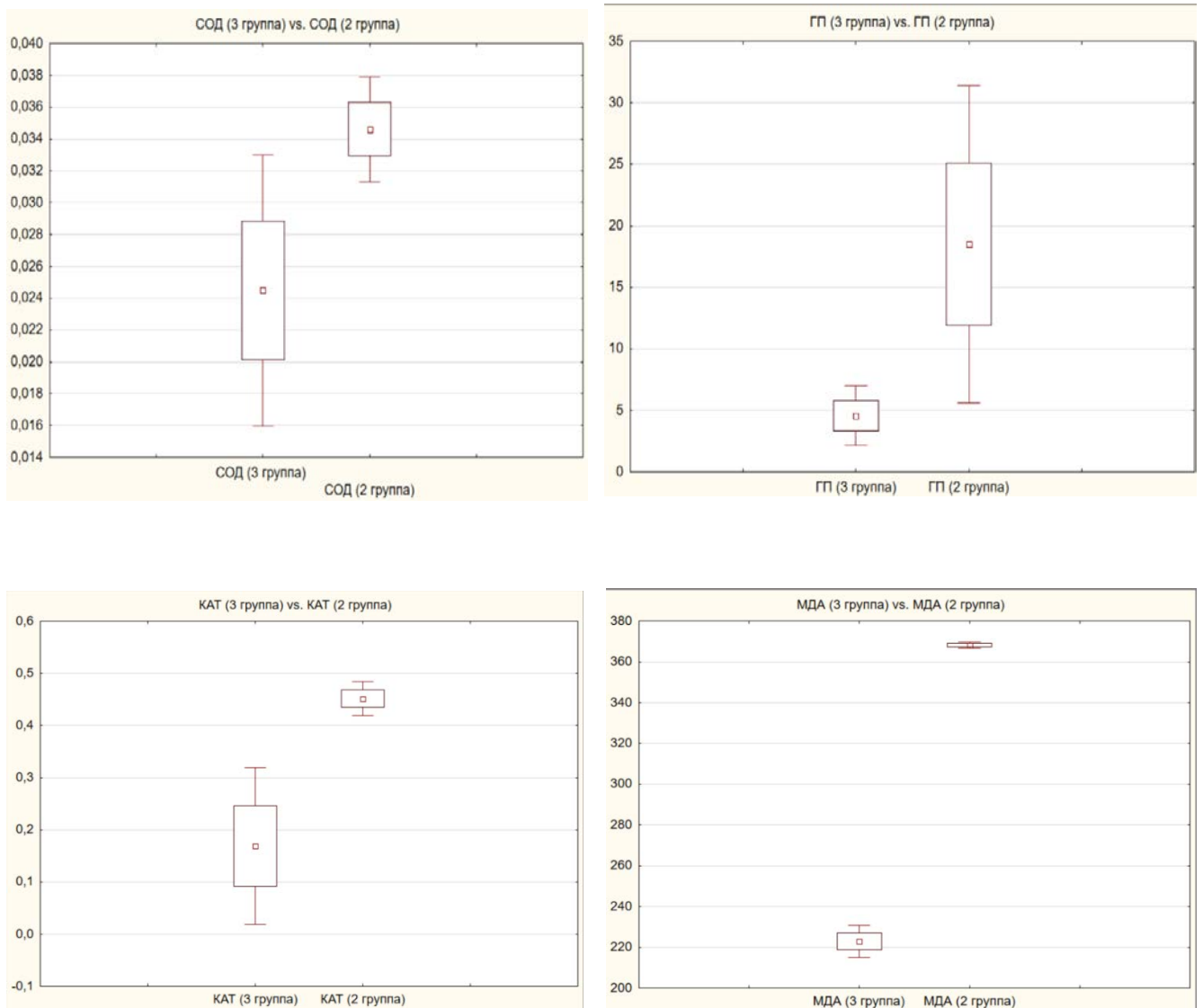


Рисунок 13 – Сравнение концентрации маркеров ФСЭ в конце периода наблюдения между пациентами 2 и 3 групп

Все 4 показателя ФСЭ были значимо выше у пациентов 2-й группы через 3 месяца от начала исследования в сравнении с 1-й группой - СОД ($p \leq 0,05$), ГП ($p \leq 0,01$), МДА ($p \leq 0,001$), КАТ ($p \leq 0,001$).

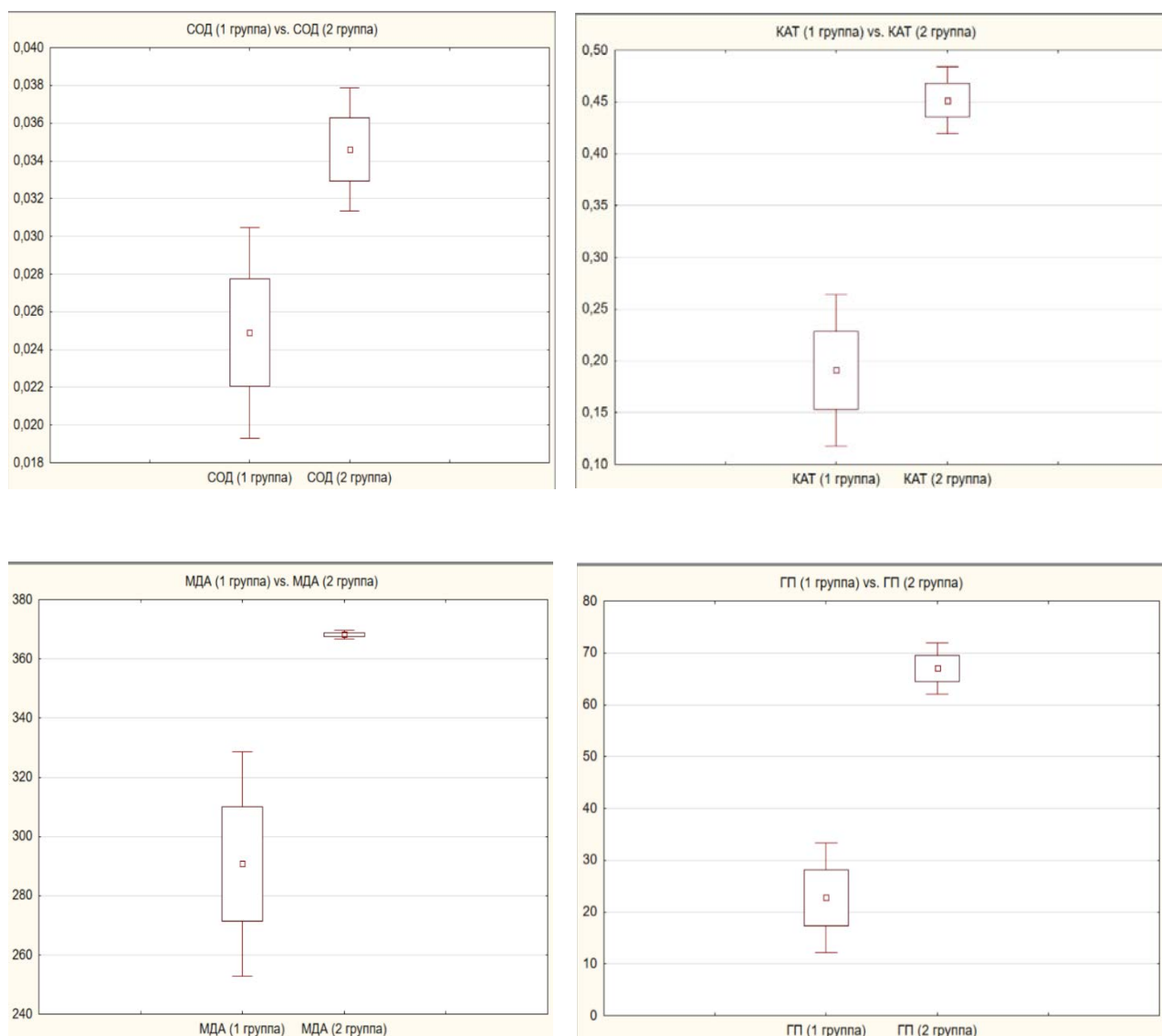


Рисунок 14 – Сравнение концентрации маркеров ФСЭ в конце периода наблюдения между пациентами 1 и 2 групп

3.2 Динамика отека и показатели функционального состояния эндотелия у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей

В своей практической деятельности врачу довольно часто приходится встречаться с отечным синдромом. Хронический отек нижних конечностей характеризуется изнурительным состоянием и негативно влияет на качество жизни пациентов [132,131]. Одной из наиболее часто встречающихся причин этого синдрома является хроническая недостаточность лимфатической системы [60,62,198].

Выбор оптимальной терапии лимфедемы нижних конечностей – это непростая задача [62,74,130,169]. Невзирая на существующие данные в области

диагностики, хирургического и консервативного лечения лимфедемы все еще имеет место позиция специалистов о бесперспективности лечения пациентов данным заболеванием. По данным литературы основная роль в лечении лимфедемы принадлежит систематическим консервативным методам. Современная концепция этих методов включает применение фармакотерапии [55, 61,93,127,135,183].

Клиническая эффективность терапии в исследовании оценивалась по динамике окружности пораженной конечности на разных уровнях голени. Данный метод относится к неинвазивным методам диагностики. Он применяется в клинических исследованиях для определения выраженности процесса, явившегося причиной нарушений лимфодренажа в конечностях [16,60,80]. Метод не специфичен для лимфатической системы, однако его применение всегда необходимо для выбора адекватного лечения и оценки его эффективности. Используется неэластичная рулетка с удерживаемой лентой. Известен вариант измерения окружности конечности через определенные интервалы, например 10 см. Измерение окружности конечности производится в утренние часы, в одно и то же время на протяжении всех визитов пациентов. Окружность конечности выражается в сантиметрах [16,60,148,196,216].

1 группа

У пациентов 1-й группы исследования, получавших витамин Е и эластическую компрессию 3 класса, отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности в нижней трети голени через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом конечности на момент включения в исследование. Значимых различий в окружности пораженной конечности в средней и верхней трети голени между визитами не было получено. Результаты отображены в Табл. 8.

Таким образом, у пациентов, принимавших Витамин Е и использовавших эластическую компрессию (гольфы 3 класса) значительно уменьшился объем голени в нижней трети с 27,0 (26,0-30,0) см до 26,0 (25,5-28,5) см. Динамика окружности,

пораженной голени в нижней трети у пациентов 1-й группы представлена на рисунке 15.

Таблица 8 – Динамика окружности пораженной конечности на разных уровнях у пациентов 1-й группы

Уровень голени	Окружность (см)			p V0-V1	p V0-V3
	Начало исследования (V0) Me (Q1-Q3)	Через 1 мес. (V1) Me (Q1-Q3)	Через 3 мес. (V2) Me (Q1-Q3)		
Нижняя 1/3	27,0 (26,0-30,0)	26,0 (25,5-28,5)	26,0 (25,5-30,0)	≤0,001	≤0,001
Средняя 1/3	36,5 (34,5-43,5)	37,0 (36,0-43,0)	37,05 (36,0-43,5)	≥0,05	≥0,05
Верхняя 1/3	40,0 (37,5-44,5)	40,0 (36,5-43,0)	39,5 (37,0-41,0)	≥0,05	≥0,05

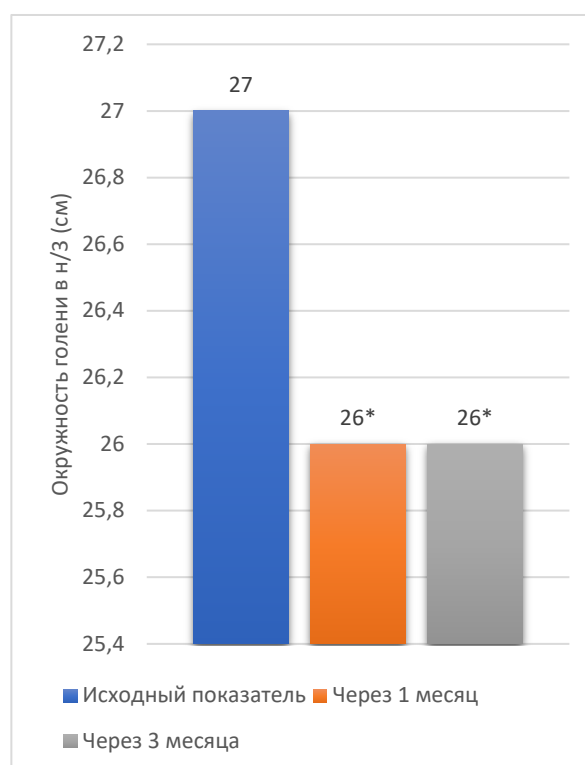


Рисунок 15 – Динамика окружности голени в нижней трети у пациентов 1-й группы

Примечание: * – значимое отличие показателя от исходного уровня ($p < 0,05$)

2 группа

У пациентов 2-й группы исследования, получавших МОФФ и эластическую компрессию 3 класса, отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности на всех уровнях через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом конечности на момент включения в исследование.

Окружность в нижней трети голени пациентов 2 группы в начале лечения составила $29,81 \pm 4,83$ см, далее через 1 месяц использования препарата МОФФ и эластической компрессии 3 класса отек уменьшился на 8,15% ($p \leq 0,001$) и составил $27,38 \pm 3,08$ см, к концу лечения уменьшился на 10,6% ($p \leq 0,001$) в сравнении с отеком голени до лечения и оставил $26,65 \pm 2,92$ см. Динамика окружности голени в нижней трети у пациентов 2-й группы представлена на рисунке 16. Сравнение окружностей, пораженной голени в нижней трети между визитами отражено на рисунке 17.

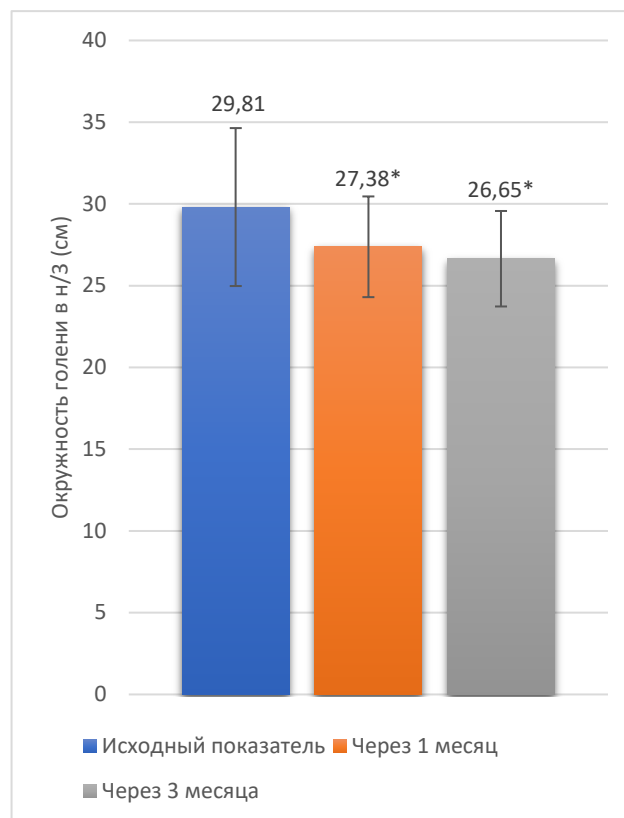


Рисунок 16 – Динамика окружности голени в нижней трети у пациентов 2-й группы

Примечание: * – значимое отличие показателя от исходного уровня ($p < 0,05$)

По результатам исследования в группе пациентов 1 и 2 рассчитаны корреляционные связи между окружностью пораженной конечности и показателями функционального состояния эндотелия.

У пациентов 2-й группы была выявлена умеренная обратная корреляция ($r=-0,45$) между показателем СОД через 3 месяца от начала лечения и окружностью голени в нижней трети в конце лечения. Связь уровня СОД в конце лечения и окружностью пораженной голени в нижней трети в конце лечения представлена на Рис. 18.

При расчете корреляционных связей между другими показателями функционального состояния эндотелия и окружностью конечности на других уровнях у пациентов 1 и 2 групп связь отсутствовала.

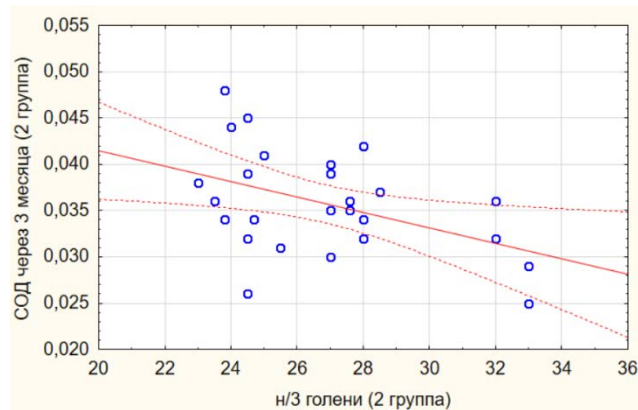


Рисунок 18 – Корреляционный анализ. Связь уровня СОД в конце лечения и окружности голени в нижней трети в конце лечения

3 группа

В 3-й группе у пациентов, применявших в своем лечении изолированно эластическую компрессию (гольфы 3 класса) значимых различий в окружности пораженной конечности на разных уровнях голени между визитами не было получено, (Таб. 10).

При сравнении окружности пораженной конечности на разных уровнях голени пациентов 1-й и 2-й групп через 3 месяца после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического и компрессионного лечения (2-я группа) по сравнению с только компрессионной терапией (3-я группа).

Таблица 10 – Динамика окружности пораженной конечности на разных уровнях у пациентов 3-й группы

Уровень голени	Окружность (см)			P _{v0-v1}	P _{v0-v2}
	Начало исследования (V0) M±σ	Через 1 мес. (V1) M±σ	Через 3 мес. (V2) M±σ		
Нижняя 1/3	29,88±4,77	29,75±4,9	29,68±4,67	>0,05	>0,05
Средняя 1/3	44,03±5,08	43,59±4,7	44,05±4,39	>0,05	>0,05
Верхняя 1/3	44,07±4,99	43,14±8,33	45,15±5,05	>0,05	>0,05

Окружность голени в нижней трети была значимо больше ($\leq 0,05$) в группе №2 к концу наблюдения (29,68±4,67 см) в сравнении с группой №1 (26,65±2,92 см). Данное сравнение отражено на рисунке 19.

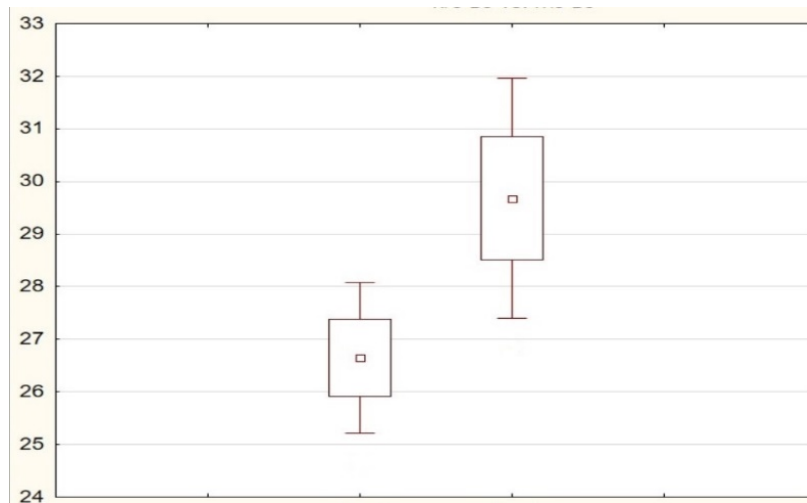


Рисунок 19 – Окружность (см) в нижней трети голени в конце периода наблюдения у пациентов группы №2 и №3.

Исследование демонстрирует значимое уменьшение объема голени на всех уровнях через 1 и 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом голени на момент включения в исследование. Также преимущество комплексного фармакотерапевтического (МОФФ) и компрессионного лечения по сравнению с изолированной компрессионной терапией. Данные об уменьшении отека конечности у пациентов с вторичной лимфедемой, получавших биофлавоноиды, продемонстрированы и другими авторами. Так, в работе под руководством О.В. Фионик (2007) зарегистрирован регресс отека нижних конечностей в среднем на 8% от исходного у пациентов с лимфедемой после месячного применения диосмина [82]. В работе S. Michelini, et al. (2019) применение комбинированного

препарата, содержащего биофлавоноид, приводило к уменьшению окружности конечностей на 4,2 см через 6 мес. от начала терапии [174].

Полученные нами результаты сопоставимы с экспериментальными работами. Зарегистрированными *in vivo* эффектами биофлавоноидов являются флебопротективный, противоотечный и противовоспалительный; в эксперименте доказано, что биофлавоноиды ускоряют транспорт лимфы, подавляют лейкоцитарную активность и синтез провоспалительных медиаторов. В серии исследований J.R. Casley-Smith, et al. (1985, 1996 гг.) диосмин уменьшал отек бедра у лабораторных животных с лимфедемой нижних конечностей [120,123].

Кроме того, в двойном слепом плацебоконтролируемом исследовании (n=94) вторичной лимфедемы верхней конечности препарат МОФФ продемонстрировал увеличение скорости тока лимфы, что иллюстрирует его лимфокинетическую активность [184].

Фармакотерапия лимфедемы должна быть направлена на функцию сократительного аппарата лимфангиона с целью восстановления моторики лимфатических сосудов. Эффективным средством лечения вторичной лимфедемы нижних конечностей являются биофлавоноиды, в частности МОФФ.

3.3 Качество жизни у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей

Лимфатические отеки ухудшают КЖ пациентов, их психоэмоциональное состояние, приводя к беспокойству, эмоциональному дистрессу, нарушению образа тела, что, в свою очередь, определяет актуальность социального компонента настоящей проблемы [9,39,131,147,157,207]. Заболеванию подвержены преимущественно женщины молодого и среднего возраста [9].

Под КЖ понимают субъективное восприятие болезни и влияние лечения на состояние здоровья, включая физическую, психологическую и социальную адаптацию и благополучие [155]. Для человека, страдающего хроническим заболеванием, каковым является лимфедема, важно то, в какой степени заболевание влияет на его благополучие.

В монографии Ю.Л. Шевченко [87], посвященной исследованию КЖ в медицине, отмечено, что изучение показателей КЖ способствует определению превосходства одной методики лечения над другой исходя не только из количественных, но и из качественных характеристик его результатов. Другие авторы также считают, что определение параметров КЖ — обязательный этап оценки эффективности терапии [137,147, 166,178]. Эксперты ВОЗ полагают, что оценка КЖ пациентов должна проводиться до лечения и сравниваться с показателями здоровых [223].

Пациенты 1, 2, 3 групп самостоятельно в течение 10-15 минут заполняли опросник в сроки до и через 3 месяца после начала лечения. Практически здоровые добровольцы, относящиеся к группе 4, заполняли опросник однократно на момент включения в исследование.

Результаты исследования показали, что лимфедема нижних конечностей накладывает ограничение в большей степени на физический компонент здоровья, чем на психологический, это видно из обобщенной табл. 11, где сравниваются обобщенные показатели физического компонента здоровья (РСН) и психологический компонент здоровья (МСН) у пациентов с лимфедемой нижних конечностей и практически здоровых добровольцев.

При проведении детального анализа опроса всех пациентов с лимфедемой нижних конечностей (1-я, 2-я, 3-я группы) и добровольцев из 4-й группы на момент включения в исследование было выявлено, что показатели 6 шкал опросника SF-36 имели более низкие значения у больных лимфедемой (1-я, 2-я, 3-я группы) в сравнении с группой практически здоровых добровольцев (4-я группа). Статистически значимо были снижены все показатели, относящиеся к физическому компоненту здоровья и 2 показателя психологического компонента. Результаты сравнения отражены в таблице 12. Графическое изображение показателей качества жизни по SF-36 у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей и практически здоровых добровольцев на момент включения в исследование представлено на рисунке 20.

Таблица 11 – Обобщенные показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей и практически здоровых добровольцев на момент включения в исследование

Обобщенный показатель	Все больные (n=90) (M±σ)	1-я группа (n=30) (M±σ)	2-я группа (n=30) (M±σ)	3-я группа (n=30) (M±σ)	4-я группа (n=30) (M±σ)	p все больные vs 4 гр.
Физический компонент здоровья (РСН)	40,72±8,63	41,63±9,39	39,78±8,10	40,77±8,59	54,17±6,73	≤0,001
Психологический компонент здоровья (МСН)	44,05±9,35	43,01±11,57	42,75±10,92	44,86±8,18	44,26±8,18	≥0,05

Результаты сравнения качества жизни больных вторичной лимфедемой и практически здоровых добровольцев свидетельствуют о существенном снижении показателей качества жизни. Показатели физического компонента здоровья при этом больше снижены по сравнению с психологическим.

У больных лимфедемой была снижена физическая активность: показатель РР у пациентов с лимфедемой составил 61,87±19,55 балла, в группе добровольцев — 96,57±3,23 балла (p≤0,001). Показатель РР у пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп отражает выраженное снижение физической активности, включая перенос тяжестей, самообслуживание, ходьбу. Физическая активность у пациентов с лимфедемой значительно ограничена состоянием здоровья. Отмечается ограничение повседневной деятельности в связи с физическим состоянием здоровья (РР). У пациентов с вторичной лимфедемой показатель РР был на уровне 48,52±35,92 балла, у добровольцев без патологии лимфатической системы — 78,33±26,86 балла (p≤0,001). Физические проблемы значительно лимитируют выполнение будничной деятельности у пациентов с лимфатическими отеками нижних конечностей.

Показатель шкалы боли (ВР) у пациентов с лимфедемой составил 54,69±16,61 балла, у добровольцев — 75,33±23,79 балла (p≤0,001). ВР отражает влияние болевого синдрома на пациентов с лимфедемой, показатели шкалы

свидетельствуют об ограничении жизнедеятельности в связи с болевым синдромом.

Таблица 12 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей и здоровых группы контроля до лечения

Показатель SF-36	Все больные (n=90) (M±σ)	1-я группа (n=30) (M±σ)	2-я группа (n=30) (M±σ)	3-я группа (n=30) (M±σ)	4-я группа (n=30) (M±σ)	p все больные vs 4 гр
Физическое функционирование (PF)	61,87±19,55	60,86±22,52	61,9±18,3	62,8±18,25	96,57±3,23	≤0,001
Ролевое физическое функционирование (RP)	48,52±35,92	53,45±39,37	45,87±34,53	46,4±34,49	78,33±26,86	≤0,001
Интенсивность боли (BP)	54,69±16,61	62,00±22,46	50,67±11,63	51,63±11,6	75,33±23,79	≤0,001
Общее здоровье (GH)	50,79±13,79	51,97±15,20	49,93±13,42	50,53±13,1	71,23±15,78	≤0,001
Жизнеспособность (VT)	47,91±10,49	48,62±14,01	47,1±8,47	48,03±8,46	63,17±17,34	≤0,001
Социальное функционирование (SF)	72,22±22,33	73,28±24,71	71,47±21,6	71,95±21,34	77,08±18,3	≥0,05
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	65,4±40,33	65,52±44,97	65,22±38,64	65,47±38,6	53,31±37,77	≥0,05
Психическое здоровье (MH)	56,11±14,81	54,9±20,05	56,4±11,82	57,0±11,63	67,2±18,71	≤0,001

Показатель шкалы общего здоровья (GH) у пациентов с лимфедемой достигал 50,79±13,79 балла, у группы добровольцев — 71,23±15,78 балла, (p≤0,001). Показатели шкалы указывают на преобладание у больных лимфедемой негативных суждений и утверждений касательно состояния своего здоровья. В связи с этим у пациентов формируется неблагоприятная оценка состояния здоровья и дальнейшей перспективы лечения.

Показатель жизнеспособности (VT) свидетельствует о переутомлении пациентов и уменьшении их жизненного тонуса. У больных лимфедемой он был

равен $47,91 \pm 10,49$ балла, у добровольцев — $63,17 \pm 17,34$ балла ($p \leq 0,001$). Таким образом, пациенты с лимфедемой не ощущали себя полными энергии и сил.

Показатель психического здоровья (МН) у пациентов групп с лимфедемой был ниже, чем в контрольной группе: $56,11 \pm 14,81$ баллов против $67,2 \pm 18,71$ баллов ($p \leq 0,001$). Это свидетельствует о более низкой самооценке психического здоровья у больных лимфедемой, по сравнению с группой контроля. Больные более склонны к депрессии, имеют высокий уровень тревоги.

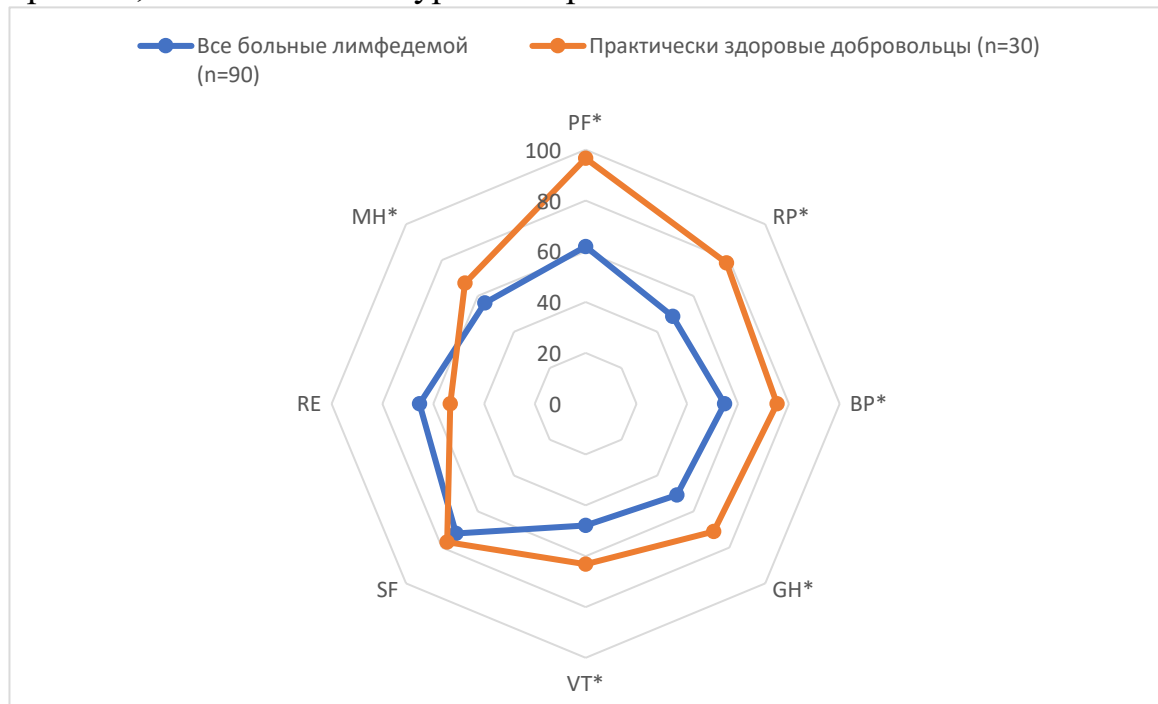


Рисунок 20 – Графическое сравнение показателей качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей и практически здоровых добровольцев на момент включения в исследование

Примечание: * – значимое отличие показателя ($p < 0,05$)

В целом физический компонент здоровья (РСН) в группе больных лимфедемой был статистически значимо ниже, чем в группе контроля: $40,72 \pm 8,63$ балла против $54,17 \pm 6,73$ балла ($p \leq 0,001$).

Не было выявлено значимых различий в значениях показателей шкал: SF (социальное функционирование), RE (эмоциональное функционирование). Вероятно, это связано с тем, что наличие отека конечности в стадии субкомпенсации не сопровождается ее деформацией, не приводит к выраженному стрессу в связи с состоянием здоровья пациента. Таким образом, снижение

эмоциональной и физической способности общаться с другими людьми, уменьшение социальных контактов не является характерным для лимфедемы нижних конечностей II стадии.

При оценке компонентов качества жизни пациентов с лимфедемой нижних конечностей было установлено, что наиболее значимо были снижены следующие показатели шкалы — ролевое функционирование, обусловленное физическим состоянием (RP), общее состояние здоровья (GH), жизненная активность (VT), интенсивность боли (BP).

1 группа

При анализе показателей качества жизни у пациентов 1-й группы на фоне терапии витамином Е и эластической компрессией значимо увеличились 5 показателей опросника SF-36. 2 из них относились к физическому компоненту здоровья, а 3 к психологическому компоненту здоровья.

Показатель интенсивность боли (BP) значимо ($p \leq 0,001$) увеличился на 15,79% по сравнению с исходным уровнем ($62,00 \pm 22,46$ б.) и в конце терапии составил $71,79 \pm 23,31$ б. Значимое повышение данного показателя свидетельствует о том, что боль в меньшей степени ограничивала активность пациентов с лимфедемой. Показатель общее здоровье (GH) значимо ($p \leq 0,01$) увеличился к концу терапии на 16,45%, таким образом по итогам терапии пациенты лучше оценивали свое состояние здоровья. На 11,7% участники исследования в конце терапии считали себя более полными сил и энергии, чем на скрининге. Это обусловлено повышением показателя жизнеспособность (VT) с $48,62 \pm 14,01$ б. на скрининге до $54,31 \pm 10,99$ б. в конце терапии. В конце периода наблюдения у пациентов 1-й группы исследования в меньшей степени эмоциональное состояние мешало выполнению работы или другой повседневной деятельности. Такой вывод можно сделать по динамике показателя опросника ролевое эмоциональное функционирование (RE). Так он значимо увеличился на 17,54% от исходного уровня с $65,52 \pm 44,97$ б. до $77,01 \pm 26,88$ б. Показатель Психическое здоровье (MH) увеличился к концу периода наблюдения на 9,29%, это говорит об уменьшении у пациентов депрессивного состояния и тревоги. Данные отражены в таблице 13.

Таблица 13 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных 1-й группы исследования до начала лечения и в конце терапии

Показатель SF-36	Включение в исследование	Конец исследования	<i>p</i>
Физическое функционирование (PF)	60,86±22,52	63,45±17,01	≥0,05
Роловое физическое функционирование (RP)	53,45±39,37	60,00±34,23	≥0,05
Интенсивность боли (BP)	62,00±22,46	71,79±23,31	≤0,001
Общее здоровье (GH)	51,97±15,20	60,52±14,32	≤0,01
Жизнеспособность (VT)	48,62±14,01	54,31±10,99	≤0,001
Социальное функционирование (SF)	73,28±24,71	80,17±17,84	≥0,05
Роловое эмоциональное функционирование (RE)	65,52±44,97	77,01±26,88	≤0,05
Психическое здоровье (MH)	54,9±20,05	60,00±12,24	≤0,05

2 группа

При анализе показателей качества жизни пациентов 2-й группы исследования, применявших МОФФ и компрессионную терапию, к концу периода наблюдения значимо увеличились 6 показателей в сравнении с исходными значениями во время включения в исследование. Среди них были показатели, относящиеся к физическому компоненту здоровья - ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH) и психологическому компоненту здоровья - жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), психическое здоровье (MH).

Показатель ролевое физическое функционирование (RP) увеличился на 111,16% ($p \leq 0,001$), интенсивность боли (BP) увеличился на 42,16% ($p \leq 0,001$), что соответствует уменьшению болевого синдрома у пациентов, показатель общее здоровье (GH) увеличился на 27,22% ($p \leq 0,001$), жизнеспособность (VT) на 48,62% ($p \leq 0,001$), социальное функционирование (SF) на 33,96% ($p \leq 0,001$), психическое здоровье (MH) на 32,06% ($p \leq 0,001$). Данные и динамика показателей отображены в таблице 14.

Таким образом, качество жизни пациентов в группе, получавших МОФФ и эластичную компрессию, имеет тенденцию к улучшению по каждому из 8 параметров. По сравнению с исходными значениями были значимо увеличены следующие показатели качества жизни: RP ($\leq 0,001$); BP ($\leq 0,001$); GH ($\leq 0,001$); VT ($\leq 0,001$); SF ($\leq 0,001$); MH ($\leq 0,001$).

3 группа

При анализе показателей качества жизни пациентов 3-й группы исследования, использовавших только компрессионную терапию, к концу периода наблюдения значимых различий между показателями получено не было. Результаты отражены в таблице 15.

После проведенного лечения для оценки эффективности терапии пациенты 1, 2, 3 групп проходили анкетирование, после чего проводилась оценка качества жизни пациентов. Обобщенные показатели качества жизни пациентов — физический компонент здоровья (РСН) и психологический компонент здоровья (МСН) — в настоящем исследовании оказались статистически значимо выше у пациентов, получавших МОФФ и эластичную компрессию (2 группа), по сравнению с пациентами, получавшими исключительно компрессионное лечение (3 группа) и пациентами, получавшими витамин Е и эластическую компрессию (1 группа). Результаты отражены в таблице 16.

При сравнении показателей качества жизни пациентов 1-й, 2-й и 3-й групп через 3 месяца после начала терапии было отмечено преимущество комплексного фармакотерапевтического и компрессионного лечения (2-я группа) по сравнению с эластичной компрессией (3-я группа) и витамином Е и эластичной компрессией (1

группа). Показатели качества жизни у больных вторичной лимфедемой 1-й, 2-й, 3-й групп в конце периода наблюдения представлены в табл. 17.

По результатам исследования во 2-й группе 6 показателей качества жизни из 8 были значимо выше, чем во 3-й группе: ролевое физическое функционирование (RP), интенсивность боли (BP), общее здоровье (GH), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), психическое здоровье (MH). Во 2-й группе 4 показателей качества жизни из 8 были значимо выше, чем во 1-й группе: ролевое физическое функционирование (RP), жизнеспособность (VT), социальное функционирование (SF), психическое здоровье (MH). На рисунке 21 представлено сравнение показателей качества жизни у пациентов 1, 2, 3 групп в конце периода наблюдения.

Таблица 14. Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных 2-й группы исследования до начала лечения и в конце терапии

Показатель SF-36	Начало исследования (M±σ)	Конец исследования (M±σ)	p
Физическое функционирование (PF)	61,9±18,3	68,86±9,81	≥0,05
Ролевое физическое функционирование (RP)	45,87±34,53	96,86±4,45	≤0,001
Интенсивность боли (BP)	50,67±11,63	72,03±7,96	≤0,001
Общее здоровье (GH)	49,93±13,42	63,52±16,1	≤0,001
Жизнеспособность (VT)	47,1±8,47	70,0±13,09	≤0,001
Социальное функционирование (SF)	71,47±21,6	95,74±10,21	≤0,001
Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	65,22±38,64	80,83±22,84	≥0,05
Психическое здоровье (MH)	56,4±11,82	74,48±11,79	≤0,001

Таблица 15 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных 3-й группы исследования до начала лечения и в конце терапии

Показатель SF-36	Начало исследования	Конец исследования	<i>p</i>
Физическое функционирование (PF)	62,8±18,25	62,86±18,57	≥0,05
Роль физическое функционирование (RP)	46,4±34,49	46,38±35,1	≥0,05
Интенсивность боли (BP)	51,63±11,6	51,45±11,76	≥0,05
Общее здоровье (GH)	50,53±13,1	50,52±13,34	≥0,05
Жизнеспособность (VT)	48,03±8,46	48,03±8,61	≥0,05
Социальное функционирование (SF)	71,95±21,34	71,95±21,71	≥0,05
Роль эмоциональное функционирование (RE)	65,47±38,6	65,45±39,28	≥0,05
Психическое здоровье (MH)	57,0±11,63	57,07±11,83	≥0,05

Таблица 16 – Обобщенные показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей через 3 месяца от начала лечения (M±σ)

Обобщенный показатель по SF-36	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	<i>P</i> 1-2	<i>P</i> 2-3	<i>P</i> 1-3
Физический компонент здоровья (PCH)	40,49±9,23	44,66±3,21	40,86±8,72	≤0,05	≤0,05	≥0,05
Психологический компонент здоровья (MCH)	44,63±9,43	53,71±5,59	44,9±8,33	≤0,05	≤0,05	≥0,05

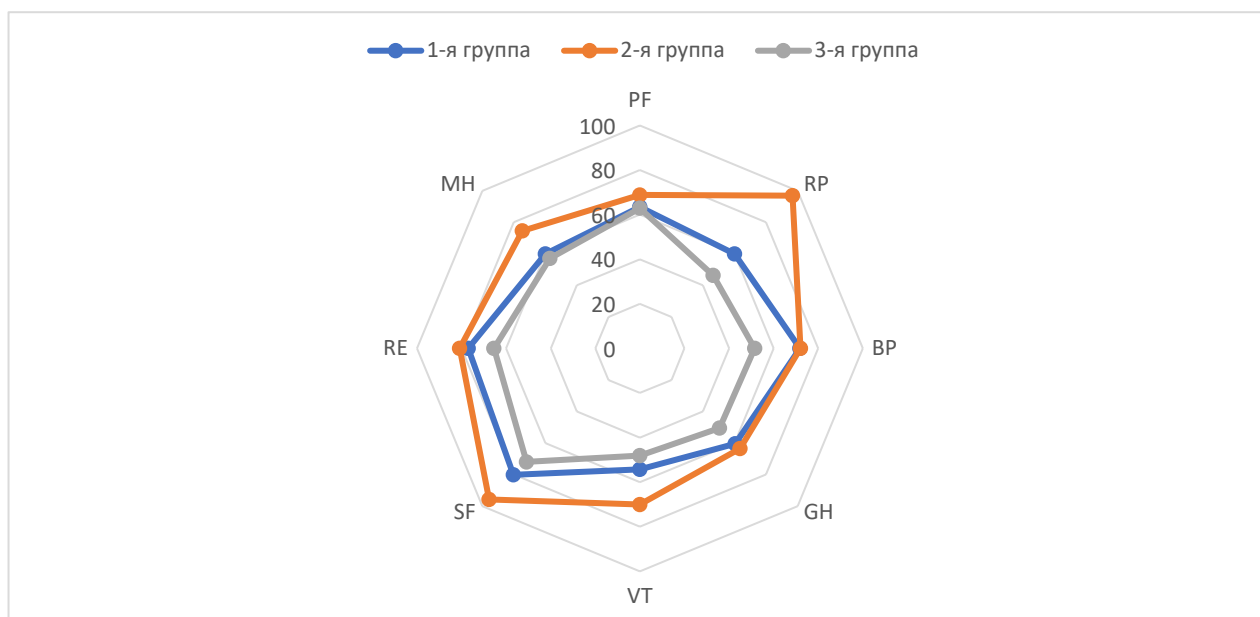


Рисунок 21 – Графическое сравнение показателей качества жизни по SF-36 (баллы) у больных 1,2,3 групп в конце периода наблюдения

Современное лечение лимфедемы носит пожизненный характер, и основной целью терапии является стойкое уменьшение отека и улучшение при этом качества жизни [151,211].

Нами были изучены показатели КЖ пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей до и после различных видов консервативного лечения, в частности лечения витамином Е и эластической компрессией, препаратом МОФФ с компрессионной терапией и использование только компрессионного трикотажа.

Исследование продемонстрировало значимое улучшение 6 показателей качества жизни у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей при применении комплексного консервативного лечения в виде МОФФ и эластической компрессии 3 класса в сравнении с эластической компрессией без фармакотерапии и 4 показателей КЖ при применении комплексного консервативного лечения в виде МОФФ и эластической компрессии 3 класса в сравнении с витамином Е и эластической компрессией.

Исследования показывают, что любое увеличение объема конечности сопровождается значительными нарушениями КЖ пациентов [151,155]. Так, по данным К. Huggenberger и соавт. [155], у пациентов с вторичной лимфедемой снижены следующие показатели КЖ (по опроснику MOS SF-36): физическое

функционирование (PF) составило 68,1 балла, жизнеспособность (VT) — 55,2 балла.

Таблица 17 – Показатели качества жизни по SF-36 (баллы) у больных вторичной лимфедемой нижних конечностей 1-й, 2-й, 3-й групп в конце периода наблюдения ($M \pm \sigma$)

Показатель по SF-36	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=30)	3-я группа (n=30)	P1-2	P 1-3	P 2-3
Физическое функционирование (PF)	63,45±17,01	68,86±9,81	62,86±18,57	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Роль физическое функционирование (RP)	60,00±34,23	96,86±4,45	46,38±35,1	≤0,001	≥0,05	≤0,001
Интенсивность боли (BP)	71,79±23,31	72,03±7,96	51,45±11,76	≥0,05	≤0,001	≤0,001
Общее здоровье (GH)	60,52±14,32	63,52±16,1	50,52±13,34	≥0,05	≤0,01	≤0,01
Жизнеспособность (VT)	54,31±10,99	70,0±13,09	48,03±8,61	≤0,001	≥0,05	≤0,001
Социальное функционирование (SF)	80,17±17,84	95,74±10,21	71,95±21,71	≤0,001	≤0,05	≤0,001
Роль эмоциональное функционирование (RE)	77,01±26,88	80,83±22,84	65,45±39,28	≥0,05	≥0,05	≥0,05
Психическое здоровье (MH)	60,00±12,24	74,48±11,79	57,07±11,83	≤0,001	≥0,05	≤0,001

К. Herberger и соавт. [151] изучали КЖ пациентов с лимфедемой при помощи двух опросников: общего EQ-5D и специфического FLQA-LK. Среднее значение по специфичному для болезни опроснику FLQA-LK составило 2,4 балла. Самые высокие значения нарушений наблюдались в следующих субшкалах: физические жалобы, повседневная активность и эмоциональное благополучие. Средний балл по опроснику EQ-5D был равен 63,3 балла (максимальное значение 100 баллов).

В нашем исследовании были получены схожие данные о снижении КЖ у пациентов с вторичной лимфедемой в сравнении со здоровыми добровольцами. По

данным исследования, у больных лимфедемой значимо были снижены все показатели, относящиеся к физическому компоненту здоровья, и 2 показателя психологического компонента по результатам опросника MOS SF-36.

В литературе крайне мало работ, посвященных изучению КЖ у пациентов с вторичной лимфедемой при использовании биофлавоноидов, в частности МОФФ. Однако имеются публикации, касающиеся изучения качества жизни пациентов с лимфедемой до и после различных видов лечения.

Исследователи под руководством А.Н. Колинко [49] изучали КЖ у пациентов с лимфедемой после консервативного и хирургического лечения. Консервативное лечение лимфедемы в большей степени влияет на физический компонент КЖ, тогда как хирургическое лечение улучшает показатели и физического, и психического компонента. В настоящем исследовании пациенты, получавшие МОФФ и эластичную компрессию, имели тенденцию к улучшению показателей и психологического, и физического компонентов здоровья. У пациентов, которые использовали компрессионный трикотаж, значимых различий в динамике компонентов здоровья не было выявлено.

Исследование КЖ у пациентов после липосакции в сочетании с компрессионной терапией показало, что через 1 месяц после лечения показатели психического здоровья были значимо выше, чем исходные. Исходный показатель составил 74 балла, через 1 месяц - 80 баллов. Также значимо через 3 месяца физическое функционирование, физическая боль и жизненная сила были значимо выше в сравнении с исходным уровнем. Значение физического функционирования исходно было 67 баллов, через 3 месяца - 76 баллов. Значение показателя «физическая боль» исходно - 65 баллов, через 3 месяца - 78 баллов, «жизненная сила» исходно — 66 баллов, через 3 месяца - 73 балла [153].

Результаты нашего исследования демонстрирует еще более выраженный положительный эффект физического и психологического компонентов здоровья при использовании МОФФ. В нашем исследовании в группе пациентов, получавших МОФФ и компрессионное лечение, через 3 месяца от начала терапии значимо увеличивались 6 показателей качества жизни: RP, BP, GH, VT, SF, MH,

когда как в исследовании под руководством М. Hoffner и соавт. [153] через 1—3 месяца после лечения значительно увеличились 4 показателя: МН, РF, ВР, VT.

Результаты исследования по изучению эффективности МОФФ при лечении лимфедемы верхней конечности в течение 6 месяцев демонстрируют улучшение симптомов и значимое уменьшение объема конечности у всех пациентов. Среднее уменьшение объема отека конечности достигало 6,8% [185].

В лечении пациентов с вторичной лимфедемой обязательным компонентом должен являться контроль параметров качества жизни до и после начала терапии. Улучшение показателей служит индикатором успешного лечения. Значения опросников качества жизни должны быть использованы для индивидуального мониторинга за уровнем негативной симптоматики и степенью ее влияния на физическую активность, и эмоциональной настройкой больных лимфедемой. Учитывая, что лимфедема носит характер хронического неизлечимого заболевания пациентам требуется пожизненное лечение и психосоциальная реабилитация.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Клинический пример №1. Пациентка Б., 44 года обратилась на прием в Областную консультативно-диспансерную поликлинику ГБУ РО ОККД 12.02.2019 г., с жалобами на отек правой нижней конечности. Считает себя больной с 2018 года, когда впервые отекала голень справа. В анамнезе в 2016 и 2017 г.г. пациентка перенесла рожистое воспаление, по поводу которого проходила лечение в инфекционном стационаре. По результатам УЗДС вен нижних конечностей – глубокие и поверхностные вены проходимы, эхо-патологии венозной системы не выявлено. После дообследования был выставлен диагноз: Вторичная лимфедема правой нижней конечности II ст. Пациентке было назначено комплексное консервативное лечение, включающее в себя препарат МОФФ в дозе 1000 мг в сутки в течение трех месяцев и компрессионные гольфы 3 класса компрессии.

Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике окружности пораженной конечности на разных уровнях голени. Измерение конечности производилось в утренние часы, в одно и то же время на протяжении всех визитов. Динамика окружности голени представлена на Рис. 22.

У пациентки осуществлялся забор периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца после начала наблюдения для определения биохимических показателей функционального состояния эндотелия. Содержание показателей отражено в таблице 18.

До начала исследования и в конце терапии пациентке было предложено заполнить опросник MOS SF-36 (русскоязычная версия). Показатели качества жизни до и после лечения представлены в таблице 19.

Клинический пример демонстрирует уменьшение отека конечности у пациентов с вторичной лимфедемой, получавших биофлавоноиды и эластическую компрессию через 1 месяц от начала терапии, данная тенденция сохраняется и в конце терапии (через 3 месяца).

Отмечается повышение концентрации ферментов, относящихся к ферментативному звену АОС - СОД, ГП, КАТ через 1 месяц терапии, через 3 месяца данные показатели несколько снижаются. Повышение ферментов АОС

является проявлением эндотелиотропного антиоксидантного эффекта биофлавоноидов. Интегральный показатель процессов ПОЛ – МДА снижается через 1 месяц от начала терапии, это свидетельствует о снижении активности пероксидации липидов.

Таблица 18 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия в разные сроки от начала лечения

Показатель	Исходный уровень	Через 1 месяц	Через 3 месяца (+/-% от исходного)
Малоновый диальдегид (нг/мл)	384,5	360,4	375,8 (-2,26%)
Каталаза (нг/мл)	0,4	0,45	0,58 (+45%)
Глутатионпероксидаза (нг/мл)	58,64	74,46	68,86 (+17,42%)
Супероксиддисмутаза (ЕД/мл)	0,039	0,047	0,036 (-7,69%)

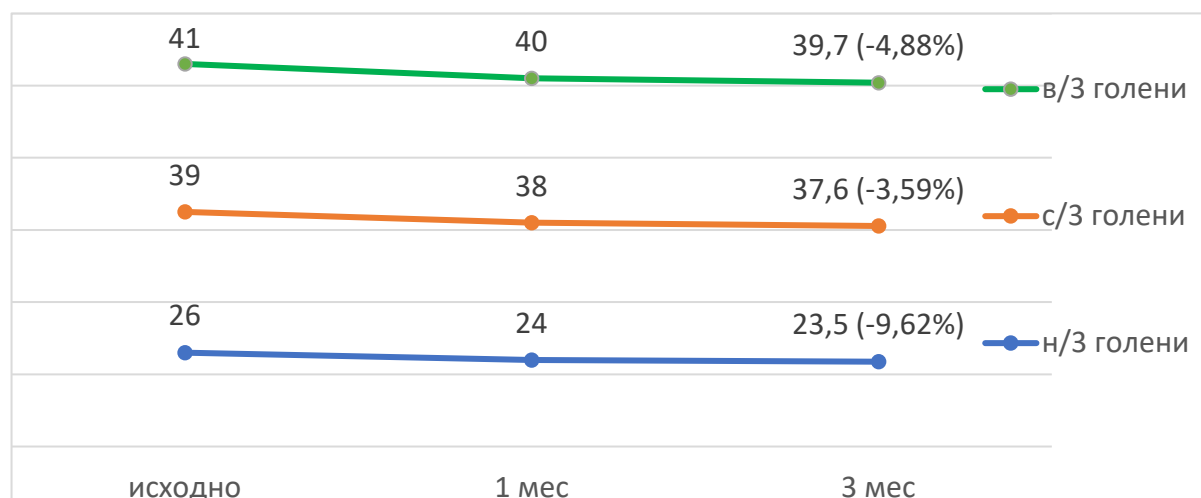


Рисунок 22 – Динамика окружности голени у пациента Б.

Клинический пример №2. Пациентка И., 66 года обратилась на прием в Областную консультативно-диспансерную поликлинику ГБУ РО ОККД 29.05.2019 г., после дообследования был выставлен диагноз: Вторичная лимфедема левой нижней конечности II ст. Пациентке было назначено в течение трех месяцев ежедневно использовать компрессионные гольфы 3 класса компрессии.

Таблица 19 – Динамика показателей качества жизни по SF-36 (баллы) у больной Б., получающей МОФФ и эластическую компрессию ($M \pm \sigma$)

№	Показатель по SF-36	Показатель на момент включения	Показатель в конце периода наблюдения	Прирост %
1	Физический компонент здоровья (РСН)	39,78	49,7	+24,94%
	Физическое функционирование (PF)	60	80	+33,33%
3	Ролевое физическое функционирование (RP)	46	100	+117,39%
4	Интенсивность боли (BP)	56	72	+28,57%
5	Общее здоровье (GH)	50	87	+74%
6	Психологический компонент здоровья (МСН)	43,37	62,68	+44,52%
7	Жизнеспособность (VT)	48	95	+97,92%
8	Социальное функционирование (SF)	71,5	100	+39,86%
9	Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	65	100	+53,85%
10	Психическое здоровье (МН)	54	92	+70,37%

Таблица 20 – Сравнение биохимических маркеров функционального состояния эндотелия в разные сроки от начала лечения

Показатель	Исходный уровень	Через 1 месяц	Через 3 месяца (+/-% от исходного)
Малоновый диальдегид (нг/мл)	226,3	219,6	235,8 (+4,19%)
Каталаза (нг/мл)	0,09	0,06	0,08 (-11,11%)
Глутатионпероксидаза (нг/мл)	8,8	8,64	9,01 (+2,39%)
Супероксиддисмутаза (ЕД/мл)	0,023	0,025	0,023 (0%)

Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике окружности пораженной конечности на разных уровнях голени. Измерение конечности производилось в утренние часы, в одно и то же время на протяжении всех визитов. Динамика окружности голени представлена на Рис. 23.

У пациентки осуществлялся забор периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца после начала наблюдения

для определения биохимических показателей функционального состояния эндотелия. Содержание показателей отражено в таблице 20.

До начала исследования и в конце терапии пациентке было предложено заполнить опросник MOS SF-36 (русскоязычная версия). Показатели качества жизни до и после лечения представлены в таблице 21.

Таблица 21 – Динамика показателей качества жизни по SF-36 (баллы) у больной И., получающей эластическую компрессию ($M \pm \sigma$)

№	Показатель по SF-36	Показатель на момент включения	Показатель в конце периода наблюдения	Прирост %
1	Физический компонент здоровья (РСН)	38	37	-2,63%
2	Физическое функционирование (PF)	61	66	+8,2%
3	Ролевое физическое функционирование (RP)	47	46	-2,13%
4	Интенсивность боли (BP)	57	53	-7%
5	Общее здоровье (GH)	51	50	-1,96%
6	Психологический компонент здоровья (МСН)	44	44	0%
7	Жизнеспособность (VT)	48	49	+2,08%
8	Социальное функционирование (SF)	72	71	-1,39%
9	Ролевое эмоциональное функционирование (RE)	66	65	-1,52%
10	Психическое здоровье (МН)	55	55	0%

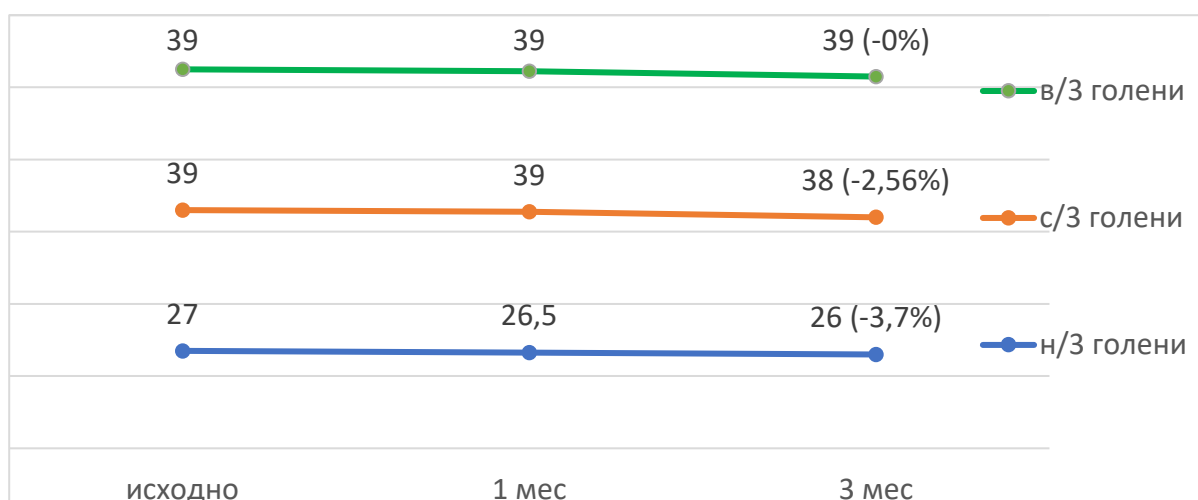


Рисунок 23 – Динамика окружности голени у пациентки И.

Отмечается повышение показателей ФСЭ - МДА, ГП и снижение КАТ через 3 месяца от начала терапии. Повышение ферментов АОС является проявлением эндотелиотропного антиоксидантного эффекта биофлавоноидов. Интегральный показатель процессов ПОЛ – МДА снижается через 1 месяц от начала терапии, это свидетельствует о снижении активности пероксидации липидов.

Клинический пример демонстрирует умеренное уменьшение отека голени в средней и нижней трети к концу терапии у пациентов с вторичной лимфедемой, получавших эластическую компрессию.

Описанные клинические примеры позволяют оценить показатели качества жизни пациентов с вторичной лимфедемой при помощи русскоязычной версии опросника MOS SF-36. Использование в практической деятельности опросников качества жизни способствует определению превосходства одной методики лечения над другой. Определение параметров КЖ – обязательный этап оценки эффективности терапии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Лимфедема нижних конечностей представляет собой хроническую, прогрессирующую патологию лимфатической системы, которая в последние десятилетия приобретает социально-значимый характер. Заболевание характеризуется широкой распространенностью, резистентностью к терапии, а также инвалидизацией. Несмотря на проводимые научные исследования и многочисленные публикации сохраняется много нерешенных проблем фундаментального и прикладного характера. Имеет место позиция специалистов о бесперспективности лечения пациентов данным заболеванием.

Целью современной ангиологии и лимфологии является необходимость улучшения результатов лечения пациентов с лимфедемой нижних конечностей, посредством изучения патогенетических механизмов развития и прогрессирования лимфедемы с последующей разработкой методов фармакологической коррекции этих состояний.

С позиции сегодняшних данных в настоящее время все большее значение отдается роли дисфункции эндотелия, как ведущему патофизиологическому механизму развития и прогрессирования многих заболеваний сосудистой системы. На современном этапе «суммарный вектор» идей в проблеме эндотелиотропной терапии ориентирован в сторону антиоксидантных эффектов лекарственных средств.

С учетом вышеизложенного были сформулированы задачи, цели и дизайн настоящего исследования. Работа выполнена в рамках научного плана ФГБОУ ВО РязГМУ Минздрава России и в рамках гранта для финансирования выполнения НИР и оценки перспектив коммерческого использования результатов НИР по теме «Разработка тест-системы для исследования функционального состояния эндотелия при индивидуальном подходе к лечению и профилактике вторичной лимфедемы нижних конечностей» победителя конкурса «Участник молодежного научно-инновационного конкурса» («УМНИК»).

В исследование вошли 120 участников, из которых 90 пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей и 30 практически здоровых добровольцев без патологии лимфатической системы. Период наблюдения составил 3 месяца.

1 группа пациентов (n=30) получала консервативную терапию (эластическая компрессия 3 класса и препарат с антиоксидантной активностью (антиоксидант (Витамин E) - 400 МЕ/сут)).

2 группа пациентов (n=30) получала консервативную терапию (эластическая компрессия 3 класса и препарат с антиоксидантной эндотелиотропной активностью – микронизированная очищенная флавоноидная фракция - 1000 мг/сут).

3 группа пациентов (n=30) получала только компрессионную терапию (эластическая компрессия 3 класса).

4 группа участников исследования (n=30) - практически здоровые добровольцы, без анамнеза и клинических данных о наличии патологии лимфатической системы.

Возраст больных составил от 31 года до 85 лет ($M \pm \sigma$). Среди обследованных было 120 женщин (100%). Группы были сопоставимы по возрасту, сопутствующим заболеваниям и терапии.

В соответствии с дизайном исследования всем пациентам с вторичной лимфедемой нижних конечностей (1,2,3 группы) осуществлялся забор периферической венозной крови на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца после начала наблюдения для определения биохимических показателей функционального состояния эндотелия. К биохимическим маркерам ФСЭ относятся конечный продукт ПОЛ –МДА и показатели ферментативного звена антиоксидантной системы – СОД, ГП и КАТ, также восстановленные небелковые тиолы (-SH-группы). У практически здоровых добровольцев (4 группа) забор периферической венозной крови осуществлялся однократно на момент включения в исследование.

Концентрация показателей ферментативного звена АОС (КАТ, ГП, СОД) и МДА определялись с использованием конкурентного иммуноферментного теста (ELISA).

Содержание SH-групп определяли по методу Элмана с 5,5'-дитиобис(2-нитро)бензоатомом (DTNB). При определении содержания небелковых SH-групп пробу предварительно смешивали с охлажденной 5% трихлоруксусной кислотой. Содержание SH-групп определяли по оптической плотности при 412 нм на спектрофотометре для планшетов Stat Fax 2100 («Awareness Technology», США). Оценка КЖ производилась в те же сроки с использованием русскоязычной версии опросника Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36). Опросник является одним из самых распространенных опросников качества.

Оценка качества жизни у участников 1, 2, 3 групп проводилась на момент включения в исследование, через 1 и 3 месяца после начала наблюдения. У практически здоровых добровольцев (4 группа) оценка качества жизни осуществлялась однократно на момент включения в исследование.

Всем пациентам в утренние часы, в одно и то же время на протяжении всех визитов пациентов проводилось измерение окружности пораженной конечности на разных уровнях голени.

За период проведения исследования нежелательных явлений в группах пациентов не было зарегистрировано.

При обследовании пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей и здоровых добровольцев у пациентов с лимфедемой были выявлены более высокие уровни биохимических маркеров ФСЭ - ГП, КАТ, МДА, восстановленные небелковые тиолы (-SH-). У пациентов с вторичной лимфедемой исходный уровень ГП был выше на 768,22%, КАТ на 420,5%, МДА на 60%, уровень SH-групп был ниже на 65,71% ($p < 0,05$) по сравнению со значениями группы добровольцев.

На фоне проводимой комплексной консервативной терапии витамином Е и эластической компрессией 3 класса происходит значимое ($p \leq 0,05$) снижение концентрации СОД и повышение концентрации ГП к концу периода наблюдения.

Концентрация СОД на момент рандомизации составляла $0,035 \pm 0,01$ ЕД/мл, через 1 месяц терапии уменьшилась до $0,033 \pm 0,01$ ЕД/мл, что значимо не отличалось от исходного показателя, в конце терапии уровень СОД значимо уменьшился на 28,57% ($p \leq 0,05$) от исходного показателя и составил $0,025 \pm 0,01$

ЕД/мл. Также имела место значимая разница на 24,24% ($p \leq 0,05$) между уровнем СОД в конце терапии в сравнении с уровнем СОД через 1 месяц. Исходная концентрация ГП на момент рандомизации составляла $14,28 \pm 13,35$ нг/мл. По результатам исследования значимо увеличивается уровень ГП в конце терапии на 89,9% ($p \leq 0,05$) в сравнении с показателем через 1 месяц от начала лечения. Помимо этого, имеет место значимая разница ($p \leq 0,05$) между содержанием ГП исходно и в конце периода наблюдения. Значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия МДА и КАТ между визитами получено не было.

При оценке клинической эффективности применения Витамина Е и эластической компрессии отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности в нижней трети голени через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом конечности на момент включения в исследование. Таким образом объем голени в нижней трети уменьшился с 27,0 (26,0-30,0) см до 26,0 (25,5-28,5) см. Значимых различий в окружности пораженной конечности в средней и верхней трети голени между визитами не было получено.

При анализе показателей качества жизни на фоне терапии витамином Е и эластической компрессией значимо увеличились 5 показателей опросника SF-36. Показатель интенсивность боли (ВР) значимо ($p \leq 0,001$) увеличился на 15,79% по сравнению с исходным уровнем ($62,00 \pm 22,46$ б.) и в конце терапии составил $71,79 \pm 23,31$ б. Исходно показатель общее здоровье (GH) составлял $51,97 \pm 15,2$ б., к концу 3-го месяца наблюдения он значимо ($p \leq 0,01$) увеличился к на 16,45% и составил $60,52 \pm 14,32$ б. Показатель жизнеспособность (VT) увеличился с $48,62 \pm 14,01$ б. на скрининге до $54,31 \pm 10,99$ б. в конце терапии. Ролевое эмоциональное функционирование (RE) значимо увеличился на 17,54% от исходного уровня с $65,52 \pm 44,97$ б. до $77,01 \pm 26,88$ б. Показатель психическое здоровье (MH) увеличился к концу периода наблюдения на 9,29% (исходно $54,9 \pm 20,05$ б., в конце терапии $60,0 \pm 12,24$ б.

На фоне проводимой комплексной консервативной терапии препаратом МОФФ и эластической компрессией 3 класса отмечается прирост концентрации

ГП. Исходное содержание ГП составляло $45,34 \pm 16,86$ нг/мл, через 1 месяц от начала лечения показатель увеличился на 61,3% ($p \leq 0,001$) по сравнению с исходным уровнем и составил $73,14 \pm 8,36$ нг/мл. К концу периода исследования значимых различий в содержании ГП в крови пациентов получено не было. Концентрации КАТ через 1 месяц лечения увеличивается на 33,3% от исходного уровня с $0,369 \pm 0,047$ нг/мл до $0,492 \pm 0,128$ нг/мл ($p \leq 0,01$). Также имело место статистически значимое увеличение уровня КАТ между исходным значением и уровнем фермента через 3 месяца ($p \leq 0,001$). Уровень СОД при рандомизации пациентов составил $0,034 \pm 0,007$ ЕД/мл, на фоне терапии через 1 месяц уровень значимо ($p \leq 0,05$) увеличился на 23,53% и составил $0,042 \pm 0,009$ ЕД/мл. За период исследования в этой группе по показателю МДА значимых различий не было получено.

При оценке клинической эффективности применения препарата МОФФ и компрессионной терапии отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности на всех уровнях через 1 месяц и через 3 месяца от начала лечения в сравнении с объемом конечности на момент включения в исследование.

У пациентов, получающих МОФФ и компрессионную терапию была выявлена умеренная обратная корреляция ($r = -0,45$) между показателем СОД через 3 месяца от начала лечения и окружностью голени в нижней трети в конце лечения.

В нижней трети голени окружность исходно составляла $29,81 \pm 4,83$ см, далее через 1 месяц отек уменьшился на 8,15% ($p \leq 0,001$) и составил $27,38 \pm 3,08$ см, к концу терапии уменьшился на 10,6% ($p \leq 0,001$) в сравнении с исходным размером и составил $26,65 \pm 2,92$ см. В средней трети голени через 1 месяц лечения отек уменьшился на 3,15% ($p \leq 0,001$), через 3 месяца от начала лечения уменьшился на 4,78% ($p \leq 0,001$) в сравнении с исходными значениями. В верхней трети голени через 1 месяц уменьшился на 4,08% ($p \leq 0,001$), к концу терапии уменьшился на 5,99% ($p \leq 0,001$) в сравнении с отеком до лечения.

При анализе показателей качества жизни на фоне лечения препаратом МОФФ и компрессионной терапии значимо увеличились 6 показателей опросника SF-36. Показатель ролевое физическое функционирование (RP) увеличился на

111,16% ($p \leq 0,001$), интенсивность боли (BP) увеличился на 42,16% ($p \leq 0,001$), показатель общее здоровье (GH) увеличился на 27,22% ($p \leq 0,001$), жизнеспособность (VT) на 48,62% ($p \leq 0,001$), социальное функционирование (SF) на 33,96% ($p \leq 0,001$), психическое здоровье (MH) на 32,06% ($p \leq 0,001$).

У пациентов, применявших в своем лечении только компрессионное лечение значимых различий в содержании биохимических показателей функционального состояния эндотелия между визитами, не было получено, также не было получено значимых различий в окружности пораженной конечности на разных уровнях голени между визитами. При анализе показателей качества жизни пациентов, получавших изолированно компрессионное лечение к концу периода наблюдения значимых различий между показателями получено не было.

ВЫВОДЫ

1. У пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей в сравнении с группой практически здоровых добровольцев наблюдается более высокий уровень в крови Глутатионпероксидазы (+768,22%, $p \leq 0,001$), Каталазы (+420,5%, $p \leq 0,001$), Малонового диальдегида (+60%, $p \leq 0,001$) и более низкий уровень восстановленных небелковых тиолов ($-SH-$) (-65,71%, $p \leq 0,001$).

2. На фоне лечения Витамином Е и эластической компрессии через 3 месяца наблюдения отмечается снижение уровня Супероксиддисмутазы на 28,57% ($p \leq 0,05$) и повышение уровня Глутатионпероксидазы на 89,9% ($p \leq 0,05$) по сравнению с показателем через 1 месяц.

3. На фоне использования препарата МОФФ и компрессионной терапии через 1 месяц наблюдается увеличение уровня Глутатионпероксидазы на 61,3% ($p \leq 0,001$), Каталазы на 33,3% ($p \leq 0,001$), Супероксиддисмутазы на 23,53% ($p \leq 0,05$), затем показатели остаются на прежнем уровне или незначительно снижаются.

4. При применении МОФФ и компрессионной терапии выявлена умеренная обратная корреляция ($r = -0,45$) между уровнем СОД через 3 месяца и объемом нижней конечности в нижней трети в конце лечения.

5. При использовании Витамина Е и эластической компрессии отек уменьшается через 1 и 3 месяца от начала лечения (-3,7%, $p \leq 0,001$);

При применении препарата МОФФ и эластической компрессии отмечается уменьшение объема конечности на всех уровнях через 3 месяца от начала лечения (н/3 голени (-10,6%, $p \leq 0,001$), с/3 голени (-4,78%, $p \leq 0,001$), в/3 голени (-5,99%, $p \leq 0,001$).

6. Терапия витамином Е и эластической компрессии повышает качество жизни пациентов по показателям – интенсивность боли (BP) (+15,79%, $p \leq 0,001$), общее здоровье (GH) (+16,45%, $p \leq 0,01$), жизнеспособность (VT) (+11,7%, $p \leq 0,001$), ролевое эмоциональное функционирование (RE) (+17,54%, $p \leq 0,05$), психическое здоровье (MH) (+9,29%, $p \leq 0,05$);

Применение препарата МОФФ и эластической компрессии повышает качество жизни по показателям – ролевое физическое функционирование (RP) (+111,16%,

$p \leq 0,001$), интенсивность боли (BP) (+42,16%, $p \leq 0,001$), общее здоровье (GH) (+27,22%, $p \leq 0,001$), жизнеспособность (VT) (+48,62%, $p \leq 0,001$), социальное функционирование (SF) (+33,96%, $p \leq 0,001$), психическое здоровье (MH) (+32,06%, $p \leq 0,001$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей рекомендовано применение МОФФ совместно с эластической компрессией не менее 3 месяцев.
2. У пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей с целью оказания антиоксидантного эффектов рекомендован к применению витамин Е в дозировке 400 МЕ в сутки совместно с эластической компрессией не менее 3 месяцев.
3. Для оценки качества жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей до и после лечения, а также контроля эффективности проводимого лечения рекомендуем применение русскоязычной версии опросника Medical Outcomes Study Short Form (MOS SF-36).

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абалмасов, К.Г. Отдаленные результаты реконструктивных операций при лимфатических отеках конечностей / К. Г. Абалмасов, Ю. С. Егоров. – Текст (визуальный): непосредственный // Сердечно-сосудистые заболевания: I съезд лимфологов России. – 2003. – Т.4, № 5. – С.94.
2. Абалмасов, К.Г. Результаты хирургического, микрохирургического и сочетанного лечения лимфедемы / К.Г. Абалмасов, А.А. Малинин. – Текст (визуальный): непосредственный // Материалы IV съезда лимфологов России. – Москва, 2011.– С.6-7.
3. Агапов, А.Б. Оценка качества жизни с помощью опросников у пациентов с заболеванием вен нижних конечностей / А.Б. Агапов. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник им. акад. И.П. Павлова. – 2015. – №3. – С.126-133.
4. Амирджанова, В.Н. Популяционные показатели качества жизни по опроснику SF-36 (результаты многоцентрового исследования качества жизни «МИРАЖ») / В.Н. Амирджанова, Д.В. Горячев, Н.И. Коршунов [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Научно-практическая ревматология. – 2008. – Т.46, №1. – С.36-48.
5. Андрианов, О.В. Инновационная комплексная программа медицинской реабилитации инвалидов с хроническими лимфатическими отеками верхней конечности / О.В. Андрианов. – Текст (визуальный): непосредственный // Медико-социальные проблемы инвалидности. – 2012. – №1. – С.18-22.
6. Апханова, Т.В. Влияние низкоэластичных бандажей на диапазон движений голеностопного сустава и дисфункцию мышечно-венозной помпы голени у больных лимфедемой нижних конечностей / Т. В. Апханова, Е. М. Стяжкина, М. А. Еремушкин [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 15-23.
7. Апханова, Т.В. Изменение микроциркуляции у пациентов с лимфедемой нижних конечностей под действием комплексной противоотечной терапии /

- Т.В. Апханова, Д.Б. Кульчицкая, С.В. Сапелкин. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2019. –Т.96, №3. – С.9-15
8. Бадтиева, В.А. Лимфедема нижних конечностей: современные аспекты комплексного консервативного лечения / В.А. Бадтиева, Т.В. Апханова. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2010. –Т.4, №3. – С.55-60.
9. Бадтиева, В.А. Современные тенденции в лечении и профилактике лимфедемы нижних конечностей / В.А. Бадтиева, Н.В. Трухачева, Э.А. Савин. – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2018. – Т.95, №4. – С.54-61.
- 10.Березина, С.С. Хирургическое лечение лимфедемы конечностей (обзор литературы) / С.С. Березина, А.Л. Боданская, И.А. Золотухин. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебологическая. – 2002. – №14. – С.12-16.
- 11.Березов, Т.Т. Биологическая химия: учеб. под ред. С.С. Дебова / Т.Т. Березов, Б.Ф. Коровкин. – Москва: Медицина, 1990. – Текст (визуальный): непосредственный.
- 12.Бернанд, К. Этиология и генетика лимфедемы / К. Бернанд. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник лимфологии. – 2006. – № 1. – С. 5-6.
- 13.Борисов, А.В. Анатомия лимфангиона. – Нальчик: Полиграфсервис, 2007. – 296 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
- 14.Борисов, А.В. Значение лимфангиона как структурно-функциональной единицы в новой теории структуры и функции лимфатической системы / А.В. Борисов, Н.А. Бубнова, Р.П. Борисова. – Текст (визуальный): непосредственный // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова. – 2009. – Т. 16. – № 3. – С. 81-84.

15. Борисов, А.В. Конструкция лимфангиона в норме и патологии / А. В. Борисов. – Текст (визуальный): непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2005. – Т. 4. – № 2, №16. – С. 66-68.
16. Бородин, Ю.И. Руководство по клинической лимфологии / Ю. И. Бородин; Ю. И. Бородин, М. С. Любарский, В. В. Морозов. – Москва: Мед. информ. агентство (МИА), 2010. – 208 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
17. Бубнова, Н.А. Теория активного транспорта лимфы: морфофункциональные основы и клинические аспекты / Н. А. Бубнова, Р. П. Борисова, Н. А. Кубышкина. – Текст (визуальный): непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2020. – Т. 19. – № 3(75). – С. 80-89.
18. Бубнова, Н.А. Теория лимфангиона и современные подходы к патогенезу, диагностике и лечению лимфедемы нижних конечностей / Н. А. Бубнова, Р. П. Борисова, А. В. Борисов. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2003. – Т. 9. – № 2. – С. 66-72.
19. Бувальцев, В.И. Дисфункция эндотелия как новая концепция профилактики и лечения сердечно-сосудистых заболеваний / В. И. Бувальцев. – Текст (визуальный): непосредственный // Международный медицинский журнал. Клиника. Диагностика. Лечение. – 2001. – Т. 7. – № 3. – С. 202-208.
20. Булгаков, С. Витамин Е - высокоэффективный антиоксидант / С. Булгаков. – Текст (визуальный): непосредственный // Врач. – 2007. – № 8. – С. 44-47.
21. Васина, Л.В. Эндотелиальная дисфункция и ее основные маркеры / Л. В. Васина, Н. Н. Петрищев, Т. Д. Власов. – Текст (визуальный): непосредственный // Регионарное кровообращение и микроциркуляция. – 2017. – Т. 16. – № 1(61). – С. 4-15.
22. Васина, Л.В. Функциональная гетерогенность эндотелия (обзор) / Л.В. Васина, Т.Д. Власов, Н.Н. Петрищев. – Текст (визуальный): непосредственный // Артериальная гипертензия. – 2017. – Т.23, №2. – С.88–102.
23. Виноградова, М.В. Мануальный лимфодренаж как составляющая комплексной противоотечной терапии по методу Фоддер–Фёльди / М.В.

- Виноградова, Ю.О. Винтер, Й. Винтер. – Текст (визуальный): непосредственный // *Массаж. Эстетика тела.* – 2008. – №2. – С.30–36.
24. Виноградова, Т.А. Практическая фитотерапия / Т.А. Виноградова [и др.]. - Москва: Эксмо-Пресс, 2001. – 638 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
25. Власов, Т.Д. Дисфункция эндотелия. Правильно ли мы понимаем этот термин? / Т. Д. Власов, Н. Н. Петрищев, О. А. Лазовская. – Текст (визуальный): непосредственный // *Вестник анестезиологии и реаниматологии.* – 2020. – Т. 17. – № 2. – С. 76-84.
26. Воронков, А.В. Обзор современных флеботропных препаратов на основе флавоноидов как перспективных эндотелиопротекторов при лечении хронических заболеваний вен / А. В. Воронков, О. Ю. Гамзелева. – Текст (визуальный): непосредственный // *Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия.* – 2019. – № 1-2. – С. 27-33.
27. Выренков, Ю.Е. Лимфедема / Ю. Е. Выренков, В. С. Макарова, А. В. Епанчинцева, [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // *Вестник лимфологии.* – 2011. – № 4. – С. 4-33.
28. Гаврилова, О.А. Особенности процесса перекисного окисления липидов в норме и при некоторых патологических состояниях у детей (обзор литературы) / О.А. Гаврилова. – Текст (визуальный): непосредственный // *Acta Biomedica Scientifica.* – 2017. – Т.2, №4 (116). – С.15-22
29. Гаибов, А.Д. Комбинированное лечение лимфангиодисплазий / А. Д. Гаибов, А. Н. Сафарова, А. К. Баратов, А. Н. Камолов. – Текст (визуальный): непосредственный // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* – 2012. – № 3. – С. 32-37.
30. Грушина, Т.И. Обоснованность междисциплинарного подхода к лечению постмастэктомической лимфедемы / Т. И. Грушина, Д. Б. Сидоров. – Текст (визуальный): непосредственный // *Сибирский онкологический журнал.* – 2020. – Т. 19. – № 1. – С. 57-63.

31. Грушина, Т.И. Какой метод физиотерапии постмастэктомической лимфедемы наиболее эффективен? / Т.И. Грушина – Текст (визуальный): непосредственный // Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. – 2017. – Т.94, №4. – С.59–66
32. Дзуева, Э.И. Влияние диквертина на интенсивность перекисного окисления липидов у больных сахарным диабетом при лечении грибкового поражения ногтей / Э.И. Дзуева. – Текст (визуальный): непосредственный // Клиническая лабораторная диагностика. – 2003. – №4. – С.11-13.
33. Евсина, О.В. Качество жизни в медицине – важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) / О. В. Евсина. – Текст (визуальный): непосредственный // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. – 2013. – № 1(1). – С. 119-133.
34. Затевахин, И.И. Лечение вторичной лимфедемы верхних конечностей препаратом детралекс / И. И. Затевахин, М. Ш. Цициашвили. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебологическая. – 1998. – № 6. – С. 12–13
35. Зверев, Я.Ф. Флавоноиды глазами фармаколога. Антиоксидантная и противовоспалительная активность / Я.Ф. Зверев. – Текст (визуальный): непосредственный // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. – 2017. – Т. 15., № 4. – С. 5–13
36. Золотухин, И.А. Лимфедема нижних конечностей в клинической практике: возможности диагностики и лечения / И.А. Золотухин. – Текст (визуальный): непосредственный // Справочник поликлинического врача. – 2006. – №3. – С. 93-97.
37. Казимирко, В.К., Иваницкая Л.Н., Кутовой В.В., и др. Перекисное окисление липидов: противоречия проблемы / В.К. Казимирко, Л.Н. Иваницкая, В.В. Кутовой [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Український ревматологічний журнал. – 2014. – № 3(57). – С.13-17.
38. Калинин, Р. Е. Изучение антиоксидантного статуса у пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей на фоне консервативного лечения / Р. Е

- Калинин, И. А. Сучков, Д. А. Максаев, Ю. В. Абаленихина. – Текст (визуальный): непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2021. – Т. 102. – № 3. – С. 277-283.
39. Калинин, Р. Е. Качество жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Д. А. Максаев. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2021. – Т. 15. – № 1. – С. 6-12.
40. Калинин, Р.Е. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, Д. А. Максаев. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2019. – Т. 7. – № 2. – С. 283-293.
41. Калинин, Р.Е. Влияние венотонизирующих препаратов на функциональное состояние эндотелия при лечении варикозной болезни вен нижних конечностей / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования : Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции, Витебск, Беларусь, 01 июня 2018 года / Главный редактор С.С. Лазуко. – Витебск, Беларусь: Витебский государственный медицинский университет, 2018. – С. 218-221.
42. Калинин, Р.Е. Возможности фармакотерапии хронической венозной недостаточности препаратами диосмина с позиции функционального состояния эндотелия / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, А. С. Пшенников, [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – Т. 21. – № 3. – С. 91-97.
43. Калинин, Р.Е. Состояние про- и антиоксидантной систем у больных с облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей до и после оперативного вмешательства / Р.Е. Калинин. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П.Павлова. – 2005. – №1-2. – С.78-83.

44. Калинин, Р.Е. Эндотелиальная дисфункция и способы ее коррекции при облитерирующем атеросклерозе. – Текст (визуальный): непосредственный / Р.Е. Калинин, И.А. Сучков, А.С. Пшенников. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2014.
45. Калинин, Р.Е. Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции / Р. Е. Калинин, И. А. Сучков, М. В. Мнихович [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2014. – Т. 8. – № 4. – С. 29-36.
46. Каторкин, С.Е. Лимфедема нижних конечностей: диагностика и лечение: учеб. пособие. / С.Е. Каторкин, С.А. Сушков, П.Н. Мышенцев, [и др.]. – Москва: ФОРУМ: ИНФРА-М, 2017. – Текст (визуальный): непосредственный.
47. Клименко, Д.А. Роль флавоноидов в стимуляции резорбционной функции лимфатической системы в эксперименте / Д. А. Клименко, Т. Е. Кветенадзе, Е. К. Машимбаев [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник лимфологии. – 2009. – № 4. – С. 22-27.
48. Князева, Т.А. Физиобальнеотерапия сердечнососудистых заболеваний: Практическое руководство. / Т.А. Князева, В.А. Бадтиева. - Москва: МЕДпресс-информ, 2008. – Текст (визуальный): непосредственный.
49. Колинко, А.Н. Оценка качества жизни у больных с вторичной лимфедемой верхних конечностей / А. Н. Колинко, В. В. Нимаев, Е. А. Тупикова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Фундаментальные исследования. – 2008. – № 1. – С. 107-108.
50. Косенков, А.Н. Патогенез и основные принципы консервативного и хирургического лечения рецидивирующей рожи / А.Н. Косенков. – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. 2005. – № 7. – С.63-65.
51. Коспанов, Н.А. Клинический протокол диагностики и лечения лимфостаза (Республика Казахстан) / Н.А. Косенков. – Текст (визуальный): непосредственный. 2015.

52. Ленинджер, А. Основы биохимии: в 3 т. / Ленинджер А. Москва: Мир, 1985. – Текст (визуальный): непосредственный.
53. Макарова, В.С. Комплексная физическая противоотечная терапия в лечении лимфедем / В. С. Макарова, Ю. Е. Выренков. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник лимфологии. – 2014. – № 1. – С. 10-22.
54. Макарова, В.С. Первичная и вторичная врожденная лимфедема у детей / В. С. Макарова. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник лимфологии. – 2014. – № 4. – С. 29-37.
55. Макарова, В.С. Слоновость: случай из практики (клинический разбор) / В. С. Макарова, М. В. Червякова, И. Г. Макаров. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник лимфологии. — 2013. — № 1. — С. 43—47
56. Макарова, Н.П. Эволюция взглядов на лечение лимфедемы (обзор литературы) / Н. П. Макарова, В. Л. Ермолаев. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Уральского государственного медицинского университета. – 2016. – № 1-2. – С. 92-101.
57. Малинин, А.А. Современная концепция тактики консервативного и сочетанного лечения лимфедемы конечностей / А. А. Малинин. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – Т. 11. – № 2. – С. 61-71.
58. Мельникова, Ю.С. Эндотелиальная дисфункция как центральное звено патогенеза хронических болезней / Ю.С. Мельникова, Т.П. Макарова. – Текст (визуальный): непосредственный // Казанский медицинский журнал. – 2015. – Т.96, №4. – С.659-665.
59. Меньщикова, Е.Б. Окислительный стресс: Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньщикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск: Издательство АРТА, 2008. – 284 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
60. Мышенцев, П.Н. Диагностика лимфедемы конечностей / П. Н. Мышенцев, С. А. Сушков, С. Е. Каторкин, С. И. Демидов. – Текст (визуальный): непосредственный // Флебология. – 2017. – Т. 11. – № 4. – С. 228-237.

61. Мышенцев, П.Н. Случай успешного оперативного лечения пациента с лимфедемой нижних конечностей / П.Н. Мышенцев, С.Е. Каторкин, Л.А. Личман. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2018. – Т. 26, №2. – С. 288-295.
62. Мышенцев, П.Н. Тактика лечения при вторичной лимфедеме нижних конечностей / П.Н. Мышенцев, С.Е. Каторкин. – Текст (визуальный): непосредственный // Новости хирургии. – 2014. – Т.22, №2. – С.239-243.
63. Небылицин, Ю.С. Дисфункция эндотелия при острой и хронической венозной недостаточности / Ю. С. Небылицин, С. А. Сушков, А. П. Солодков, А. С. Дорошенко. – Текст (визуальный): непосредственный // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16. – № 4. – С. 141-153.
- 64.Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине [Текст] / А.А. Новик, Т.И. Ионова; под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко.- 2-е изд.- М.: ЗАО «ОЛМА Медиа Групп», 2007. – 320с. – Текст (визуальный): непосредственный.
- 65.Новик, Н.А. Концепция исследования качества жизни в медицине / Н.А. Новик, Т.И. Ионова, П. Кайндт. – СПб.: Элби, 1999. – 140 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
66. Новиков, А.Н. Возможные механизмы эндотелиотропных эффектов микронизированной очищенной фракции флавоноидов / А. Н. Новиков. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2013. – № 3. – С. 86-91.
- 67.Пащенко, И.Г. Состояние системы перекисного окисления липидов и антиоксидантной защиты при заболеваниях органов дыхания / И. Г. Пащенко, М. С. Камнев, Н. Н. Пащенко [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 4. – С. 32-44.

68. Петренко, В.М. Новые представления о структурной организации активного лимфооттока / В. М. Петренко. – Текст (визуальный): непосредственный // Морфология. – 2006. – Т. 129. – № 3. – С. 82-87.
69. Петрищев, Н.Н. Дисфункция эндотелия. Патогенетическое значение и методы коррекции / Под ред. Н.Н. Петрищева. СПб.: НИЦ ВМА, 2007. – 296с. – Текст (визуальный): непосредственный.
70. Петровский, Б.В. Избранные лекции по клинической хирургии / Б. В. Петровский. – Москва: Мед., 1968. – 406 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
71. Петухов, В.А. Эндотелиальная дисфункция: современное состояние вопроса (по материалам научного симпозиума) / В. А. Петухов. – Текст (визуальный): непосредственный // Хирургия. Приложение к журналу Consilium Medicum. – 2008. – № 1. – С. 3-11.
72. Повещенко, А.Ф. Медицинские и генетические аспекты лимфедемы / А. Ф. Повещенко, В. В. Нимаев, М. С. Любарский, [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинская генетика. – 2010. – Т. 9. – № 9(99). – С. 3-9.
73. Покровский, А.В. Клиническая ангиология / А.В. Покровский // Москва.: Медицина, 2004. – Текст (визуальный): непосредственный.
74. Савкин, И.Д. Хирургическое лечение лимфедемы конечностей / И. Д. Савкин. – Текст (визуальный): непосредственный // Наука молодых (Eruditio Juvenium). – 2013. – № 4. – С. 61-65.
75. Сергеева, Е.О. Изучение защитного действия диосмина, гесперидина и "детралекса" при токсическом поражении печени / Е. О. Сергеева, Е. Г. Доркина, И. В. Духанина [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 2. – С. 434.
76. Сучков, И.А. Коррекция эндотелиальной дисфункции: современное состояние проблемы (обзор литературы) / И. А. Сучков. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2012. – Т. 20. – № 4. – С. 151-157.

77. Табаров, М.С. Физиология и патология эндотелия / М. С. Табаров, З. М. Тоштемирова, Р. А. Саидмурадова [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник Авиценны. – 2012. – № 2(51). – С. 196-202.
78. Трегубова, И.А. Антиоксиданты: современное состояние и перспективы / И. А. Трегубова, В. А. Косолапов, А. А. Спасов. – Текст (визуальный): непосредственный // Успехи физиологических наук. – 2012. – Т. 43. – № 1. – С. 75-94.
79. Фейсханов, А.К. Рожа и лимфедема / А. К. Фейсханов, Э. З. Фатыхова, Л. И. Фейсханова, А. В. Максимов. – Текст (визуальный): непосредственный // Практическая медицина. – 2016. – № 4-1(96). – С. 161-164.
80. Фионик, О.В. Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения / О.В. Фионик, Н.А. Бубнова, С.В. Петров, [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Новости хирургии. – 2009. – Т.17, №4. – С.49-64.
81. Фионик, О.В. Особенности иммунного статуса у больных лимфедемой нижних конечностей на фоне рецидивирующего рожистого воспаления / О.В. Фионик, А.Ю. Семенов, О.Б. Чернышев – Текст (визуальный): непосредственный. – Текст (визуальный): непосредственный // Тез. докл. 2-го съезда лимфологов России. СПб, 2005. – С. 323-324.
82. Фионик, О.В. Фармакотерапия лимфедемы / О. В. Фионик, Н. А. Бубнова, С. В. Петров [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Справочник поликлинического врача. – 2007. – № 10. – С. 72-75.
83. Хворостенко, М.И. Способ определения лимфовенозного оттока сегментов конечности с дистальным отеком у онкологических больных после комбинированного лечения / М. И. Хворостенко, И. Н. Кихтенко, Ю. М. Хворостенко, Ю. В. Грабовский. – Текст (визуальный): непосредственный // Український радіологічний журнал. – 2018. – Т. 26. – № 2. – С. 88-92.
84. Шанин, Ю.Н. Антиоксидантная терапия в клинической практике: Теоретическое обоснование и стратегия проведения / Ю. Н. Шанин, В. Ю.

- Шанин, Е. В. Зиновьев. – Санкт-Петербург : ЭЛБИ-СПб, 2003. – 121 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
85. Шебеко, В.И. Эндотелий и система комплимента / В.И. Шебеко. – Витебск: ВГМУ, 1999. – Текст (визуальный): непосредственный.
86. Шевченко, А.В. Полиморфизм генов фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) и матриксных металлопротеиназ (ММР) при первичной лимфедеме конечностей / А.В. Шевченко, В.Ф. Прокофьев, В.И. Коненков, [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Медицинская иммунология. – 2020. – Т.22, №3. – С. 497-506.
87. Шевченко, Ю.Л. Исследование качества жизни в медицине / Под ред. акад. Шевченко Ю. Л. Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2004. – Текст (визуальный): непосредственный.
88. Шишло, В.К. Механизмы противоотечного воздействия биофлавоноидов в эксперименте / В. К. Шишло, А. А. Малинин, А. А. Дюржанов. – Текст (визуальный): непосредственный // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – Т. 19. – № 2. – С. 25-33.
89. Шляхтунов, Е.А. Особенности функции эндотелия при вторичной лимфедеме верхней конечности у больных раком молочной железы / Е.А. Шляхтунов, Н.Г. Луд, А.П. Солодков [и др.]. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник ВГМУ. – 2010. – Т.9, №2. – С. 1-15.
90. Щербинин, И.Н. Показатели перекисного окисления липидов при комбинированном малоинвазивном хирургическом лечении лимфедемы конечностей / И.Н. Щербинин. – Текст (визуальный): непосредственный // Медико-социальные проблемы семьи. – 2011. – Т16, №1.
91. Юдин, В.А. Лечение лимфедемы конечностей (обзор литературы) / В. А. Юдин, И. Д. Савкин. – Текст (визуальный): непосредственный // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. – 2015. – Т. 23. – № 4. – С. 145-153.
92. Яровенко, Г.В. Опыт использования регулируемого нерастяжимого компрессионного бандажа у пациентки со вторичной лимфедемой правой

- верхней конечности / Г. В. Яровенко, С. Е. Каторкин. – Текст (визуальный): непосредственный // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2021. – Т. 18. – № 1. – С. 121-126.
93. Яровенко, Г.В. Комплексное лечение больных лимфедемой нижних конечностей / Г. В. Яровенко, П. Н. Мышенцев. – Текст (визуальный): непосредственный // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. – 2019. – Т. 12. – № 4. – С. 230-234.
94. Яровенко, Г.В. Лимфедема / Г. В. Яровенко, С. Е. Каторкин, П. Н. Мышенцев. – 2-е издание, переработанное и дополненное. – Самара: ИП Никифоров М.В., 2020. – 130 с. – Текст (визуальный): непосредственный.
95. Aaronson, N.K. Quality of life assessment in clinical trials: methodologic issues / N.K. Aaronson. – Text: visual // Control Clin. Trials. – 1989. – Vol.10. – P.195-208.
96. Abdel-Salam, O.Me. Neuroprotective and hepatoprotective effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon®) in lypopolysaccharide-treated rats / O.Me. Abdel-Salam, E.R. Youness, N.A. Mohammed, [et al.] – Text: visual // Drug discoveries and therapeutics. – 2012. – Vol.6, №6. – P. 306-314.
97. Adelli, G.R. Phytochemicals in ocular health: Therapeutic potential and delivery challenges / G.R. Adelli – Text: visual // World J. Pharmacol. – 2013. – Vol. 2, №1. – P.18-34.
98. Alptekin, Y. The effect of diosmin-hesperidin combination treatment on the lipid profile and oxidative-antioxidative system in high-cholesterol diet-fed rats / Y. Alptekin, [et al.] – Text: visual // Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2011. – Vol.19, №1. – P. 55-61.
99. Amić, D. Reliability of bond dissociation enthalpy calculated by the PM6 method and experimental TEAC values in antiradical QSAR of flavonoids / D. Amić, B. Lucić – Text: visual // Bioorg. Med. Chem. – 2010. – Vol. 18, №1. – P. 28–35.
100. Aranganathan, S. Modulatory efficacy of hesperetin (citrus flavanone) on xenobiotic-metabolizing enzymes during 1,2-dimethylhydrazine-induced colon

- carcinogenesis / S. Aranganathan, J.P. Selvan, N. Sangeetha, [et al.] – Text: visual // *Chem. Biol. Interact.* – 2009. – Vol.180, №2. – P. 254–61.
101. Armstead, W.M. Postischemic generation of superoxide anion by newborn pig brain / W.M. Armstead, R. Mirro, D.W. Busija [et al.] – Text: visual // *Am J Physiol.* – 1988. – 255:H401–3
102. Aspelund, A. Lymphatic system in cardiovascular medicine / A. Aspelund, M.R. Robciuc, S. Karaman, T. Makinen, [et al.]. – Text: visual // *Circ. Res.* – 2016. – Vol.118, №3. – P.515-530.
103. Ayala, A. Lipid Peroxidation: Production, Metabolism, and Signaling Mechanisms of Malondialdehyde and 4-Hydroxy-2-Nonenal / A. Ayala, M.F. Muñoz, S. Argüelles. – Text: visual // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2014. 360-438
104. Azhar, S.H. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema / S.H. Azhar, H.Y. Lim, B.K. Tan, [et al.]. – Text: visual // *Front Physiol.* – 2020. – Vol. 11. – P.137.
105. Baumeister, R.G. The microsurgical lymph vessel transplantation / R.G. Baumeister, A. Frick. – Text: visual // *Handerchir Mikrochir Plast Chir.* – 2003. – Vol. 35, N.4. – P.202-209
106. Beier, A. Verstärkte Bildung freier Radikale beim chronischen Lymphödem [Increased formation of free radicals in chronic lymphedema] / A. Beier, W. Siems, R. Brenke, [et al.]. – Text: visual // *Z Lymphol.* – 1994. – Vol.18, №1. – P.8-11.
107. Benhar, M. Roles of mammalian glutathione peroxidase and thioredoxin reductase enzymes in the cellular response to nitrosative stress / M. Benhar. – Text: visual // *Free Radic. Biol. Med.* – 2018. – Vol.127. – P.160-164.
108. Bergan, J.J. Chronic venous insufficiency and the therapeutic effects of Daflon 500 mg / J.J. Bergan. – Text: visual // *Angiology.* – 2005. – Vol.56. – P.21-24.
109. Bergan, J.J. Schmid Schönbein. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg / J.J. Bergan, W. Geert. – Text: visual // *Angiology.* – 2001. – Vol.52. – P. 43-47.

110. Bogucka-Kocka, A. Diosmin - isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use / A. Bogucka-Kocka, M. Woźniak, M. Feldo, [et al.]. – Text: visual // *Nat Prod Commun.* – 2013. – Vol. 8, N4. – P.545-550.
111. Bowling, A. *Measuring Disease: a review of disease-specific quality of life measurement scales* / A. Bowling. – Buckingham: Open University Press, 1996. – 208 p. – Text: visual
112. Bowling, A. *Measuring Health: a review of quality of life measurement scales* / A. Bowling. – 2nd edition. – Open University Press: Philadelphia, 1997. – 160 p. – Text: visual
113. Boyages, J. Financial cost of lymphedema borne by women with breast cancer / J. Boyages, Y. Xu, S. Kalfa, [et al.]. – Text: visual // *Psychooncology.* – 2017. – Vol.26, №6. – P.849-855.
114. Bozentka, D. Hand related disorders following axillary dissection for breast cancer / D. Bozentka, P.K. Beredjiklian, P.S.H. Chan, [et al.]. – Text: visual // *The University of Pennsylvania Orthopaedic Journal.* – 2001. – №14. – P.35-37.
115. Breslin, J.W. *Lymphatic Vessel Network Structure and Physiology* / J.W. Breslin, Y. Yang, J.P. Scallan. [et al.]. – Text: visual // *Compr Physiol.* – 2018. – Vol.9, №1. – P.207-299
116. Bruns, F. Current status of selenium and other treatments for secondary lymphedema / F. Bruns, O. Micke, M. Bremer. – Text: visual // *The journal of supportive oncology.* – 2003. – Vol.1.
117. Cabello-Verrugio, C. *Oxidative Stress in Disease and Aging: Mechanisms and Therapies 2016* / C. Cabello-Verrugio, F. Simon, C. Trollet, [et al.]. – Text: visual // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2017. – P. 1-2.
118. Calvert, M. Reporting of patient-reported outcomes in randomized trials: the CONSORT PRO extension. M. Calvert, J. Blazeby, D.G. Altman, [et al.]. – Text: visual // *JAMA.* – 2013. – Vol.309, №8. – P.814-822

119. Casley-Smith, J.R. Modern treatment of lymphoedema. II. The benzopyrones / J.R. Casley-Smith, J.R. Casley-Smith. – Text: visual // *Australas J Dermatol.* – 1992. – Vol.33, №2. – P.69-74.
120. Casley-Smith, J.R. The effects of diosmin (a benzo-pyrone) upon some high-protein oedemas: lung contusion, and burn and lymphoedema of rat legs / J.R. Casley-Smith, J.R. Casley-Smith. – Text: visual // *Agents Actions.* – 1985. – Vol. 17, №1. – P.14-20.
121. Casley-Smith, J.R. The mode of action of coumarin and related compounds in the treatment of lymphedema / J.R. Casley-Smith, N.B. Piller. *Clodius L. Lymphedema, L. Clodius.* – Stuttgart: Thieme, 1977. – P. 33-41. – Text: visual
122. Casley-Smith, J.R. The pathophysiology of lymphedema and the action of benzo-pyrones in reducing it / J.R. Casley-Smith, J.R. Casley-Smith. – Text: visual // *Lymphology.* – 1988. – Vol.21, №3, P.190-194.
123. Casley-Smith, J.R. Treatment of Lymphedema by Complex Physical Therapy, with and without oral and topical benzopyrones / J.R. Casley-Smith, J.R. Casley-Smith. – Text: visual // *Lymphology.* – 1996. – Vol.29. – P.76—82
124. Casley-Smith, J.R. Treatment of lymphedema of the arms and legs with 5,6-benzo-[alpha]-pyrone / J.R. Casley-Smith, R.G. Morgan, N.B. Piller. – Text: visual // *N Engl J Med.* – 1993. – Vol.329, №16. – P.1158-1163
125. Casley-Smith, J.R. Лимфовенозная недостаточность и ее консервативное лечение: пер. с англ. / J. R. CasleySmith, J. R. Casley-Smith. – Text: visual // *Флеболомфология.* – 1996. – № 2. – P. 10—14.
126. Chang, T.C. The role of cyclooxygenase-derived oxidative stress in surgically induced lymphedema in a mouse tail model / T.C. Chang, Y.H. Uen, C.H. Chou, [et al.]. – Text: visual // *Pharm. Biol.* – 2013. – Vol.51. – P.573–580.
127. Chen, A. H. Intermittent pneumatic compression devices - physiological mechanisms of action / A. H. Chen, G. S. Frangos, S. Rilari [et al.]. – Text: visual // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 21. – P. 383—392.

128. Choi, E.J. Neuroprotective effects of chronic hesperetin administration in mice / E.J. Choi, W.S. Ahn. – Text: visual // Arch. Pharm., Res. – 2008. – V. 31, №11. – P. 1457–1462.
129. Development and constitution of the WHO // Chronicle of the World Health Organization. – 1947. – Vol.1, №1-2. – 202 p. – Text: visual
130. Doller, W. Possibilities of surgical therapy of lymphedema / W. Doller. – Text: visual // Wien Med Wochenschr. – 2013. – Vol. 163, N 7-8. – P.177-183
131. Eidenberger, M. Patient-Reported Outcome Measures With Secondary Lower Limb Lymphedemas: A Systematic Review / M. Eidenberger. – Text: visual // J Adv Pract Oncol. – 2021. – Vol.12, №2. – P.174-187.
132. Elwell, R. An overview of the use of compression in lower-limb chronic oedema / R. Elwell. – Text: visual // Br J Community Nurs. – 2016. – Vol. 21, N1. – P.36-40.
133. Executive Committee. The diagnosis and treatment of peripheral lymphedema: 2016 cinsensus document of the international society of lymphology / Lymphology. – 2016. – Vol.49, №4. P.170-184.
134. Farbiszewski, R. Oxygen derived free radicals as mediators of varicose vein damage / R. Farbiszewski [et al.]. – Text: visual // Vasc. Endovascular Surg. – 1996. – Vol. 30. – № 1. – P. 47-52.
135. Feldman, J.L. Intermittent pneumatic compression therapy: a systematic review / J. L. Feldman, N. L. Stout, A. Wanchai [et al.]. – Text: visual // Lymphology. — 2012. — Vol. 45. — P. 13—25.
136. Finding an optimal method for imaging lymphatic vessels of the upper limb / S. O'Mahony [et al.]. – Text: visual // Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging. – 2004. – Vol. 31, N 4. – P. 555–563.
137. Fish, M.L. Quality-of-Life Outcomes in Surgical vs Nonsurgical Treatment of Breast Cancer-Related Lymphedema: A Systematic Review / M.L. Fish, R. Grover, G.S. Schwarz. – Text: visual // JAMA Surg. – 2020. – Vol.155,№6. – P.513-519

138. Foeldi's Textbook of Lymphology: For Physicians and Lymphedema Therapists by M. Foeldi / Hardcover, 2007. – P.736. – Text: visual
139. Földi, M. Foundations of manual lymph drainage / M. Földi, R. Strobenreuther. – St. Louis: Elsevier mosby, 2005. – Text: visual
140. Foldi, M. Lehrbuch der Lymphologie / M. Foldi, E. Foldi, S. Kubik. – Auflage: Urban & Fisher, 2005. – P.768. – Text: visual
141. Foldi, M., Strobenreuther R. Foundations of manual lymph drainage / M. Foldi, R. Strobenreuther. – 3rd edition: Elsevier, 2004. – P. 110. – Text: visual
142. Freedman, J.E. Select flavonoids and whole juice from purple grapes inhibit platelet function and enhance nitric oxide release / J.E. Freedman [et al.] – Text: visual // Circulation. – 2001. – Vol. 103, №23. – P. 2792-2798.
143. Fridovich, I. Superoxide dismutases / I. Fridovich. – Text: visual // Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol. – 1986. – Vol.58. – P.61-97.
144. Galleano, M. Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis / M. Galleano, S.V. Verstraeten, P.I. Oteiza, [et al.]. – Text: visual // Arch Biochem Biophys. – 2010. – Vol.501, №1. – P.23-30
145. Gandhi, C. Protection against in vivo focal myocardial ischemia/reperfusion injury-induced arrhythmias and apoptosis by hesperidin / C. Gandhi, A. Upaganalawar, R. Balaraman. – Text: visual // Free. Radic. Res. – 2009. – Vol. 43, №9. – P. 817–827.
146. Garg, A. Chemistry and pharmacology of the citrus bioflavonoid hesperidin / A. Garg. – Text: visual // Phytother. Res. – 2001. – Vol.15, №8. – P.655-669.
147. Grada, A.A. Lymphedema: Pathophysiology and clinical manifestations / A.A. Grada, T.J. Phillips. – Text: visual // J Am Acad Dermatol. – 2017. – Vol.77, №6. – P.1009-1020.
148. Greene, A.K. Diagnosis and Staging of Lymphedema / A.K. Greene, J.A. Goss. – Text: visual // Semin Plast Surg. – 2018. – Vol.32, №1, P.12-16.
149. Guzik, T.J. Vascular NADPH oxidases as drug targets for novel antioxidant strategies / T.J. Guzik, D.G. Harrison. – Text: visual // Drug Discovery Today. – 2006. – Vol. 11–12. – P. 524–526.

150. Hasdan, G. Endothelial dysfunction and hypertension in 5/6 nephrectomized rats are mediated by vascular superoxide / G. Hasdan. – Text: visual // *Kidney Int.* – 2002. – Vol.61, №2. – P. 586-590.
151. Herberger, K. Quality of life in patients with primary and secondary lymphedema in the community / K. Herberger, C. Blome, K. Heyer, [et al.]. – Text: visual // *Wound Repair Regen.* – 2017. – Vol.25, №3. – P.466-473.
152. Higashi, Y. Endothelial function and oxidative stress in renovascular hypertension / Y. Higashi. – Text: visual // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol.346, №25. – P. 1954-1962.
153. Hoffner, M. SF-36 Shows Increased Quality of Life Following Complete Reduction of Postmastectomy Lymphedema with Liposuction / M. Hoffner, S. Bagheri, E. Hansson, [et al.]. – Text: visual // *Lymphat Res Biol.* – 2017. – Vol.15, №1. – P.87-98.
154. Hu, M-L. Dietary polyphenols as antioxidants and anticancer agents: More questions than answers / M-L. Hu. – Text: visual // *Chang Gung Med J.* –2011. – Vol.34, №5. – P.449-460.
155. Huggenberger, K. Health and quality of life in patients with primary and secondary lymphedema of the lower extremity / K. Huggenberger, S. Wagner, S. Lehmann, [et al.]. – Text: visual // *Vasa.* – 2015. – Vol.44, №2. – P.129-137.
156. Jain, D. Protective effect of diosmin against diabetic neuropathy in experimental rats / Jain D., [et al.]. – Text: visual // *Journal of integrative medicine.* – 2014. – Vol.12, №1. – P.35-41.
157. Jorgensen, M.G. The impact of lymphedema on health-related quality of life up to 10 years after breast cancer treatment / M.G Jorgensen, N.M. Toyserkani, F.G. Hansen. [et al.]. – Text: visual // *NPJ Breast Cancer.* – 2021. – Vol.7, №1, P.70
158. Joseph, W.J. Sterile inflammation after lymph node transfer improves lymphatic function and regeneration / W.J. Joseph, S. Aschen, S. Ghanta, [et al.]. – Text: visual // *Plast Reconstr Surg.* – 2014. – Vol.134, №1. – P.60–68.

159. Kamaraj, S. Antioxidant and anticancer efficacy of hesperidin in benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice / S. Kamaraj, G. Ramakrishnan, P. Anandakumar, [et al.]. – Text: visual // *Invest New Drugs*. – 2009. – Vol. 27, №3. – P. 214–222
160. Kareh, A.M. Surgical Management of Lymphedema / A.M. Kareh, K.Y. Xu. – Text: visual // *Mo Med*. – 2020. – Vol.117, №2. – P.143-148.
161. Karnovsky, D.A. / *Evaluation of Chemotherapeutic Agents* / Ed. by Maclead C.M. Columbia University Press, 1947. – P. 67. – Text: visual
162. Knight, K.R. Protein metabolism and fibrosis in experimental canine obstructive lymphedema / K.R. Knight, P.A. Collopy, J.J. McCann, [et al.]. – Text: visual // *The Journal of laboratory and clinical medicine*. – 1987. – Vol.110
163. Kurutas, E.B. The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state / E.B. Kurutas. – Text: visual // *Nutrition J*. – 2016. – Vol. 15, №1. – P.71.
164. Labrid, M. Pharmacologic properties of Daflon 500 mg / M. Labrid. – Text: visual // *Angiology*. – 1994. – Vol.45, №6. – P. 524-530.
165. Lee, B.B. Diagnosis and treatment of primary lymphedema. Consensus document of the International Union of Phlebology (IUP)-2013 / B.B. Lee. – Text: visual // *International angiology: a journal of the International Union of Angiology*. – 2013. – Vol.29
166. Lee, T.S. Does lymphedema severity affect quality of life? simple question. challenging answers / T.S. Lee, C.M. Morris, S.A. Czerniec. [et al.]. – Text: visual // *Lymphat. Res. Biol*. – 2018. – Vol.16. – P.85–91
167. Lemanska, K. The influence of pH on antioxidant properties and the mechanism of antioxidant action of hydroxyflavones / K. Lemanska, H. Szymusiak, B. Tyrakowska, [et al.]. – Text: visual // *Free Radic. Biol. Med*. – 2001. – Vol. 31, №7. – P. 869–881.
168. Li, K.X. Micronized purified flavonoid fraction for the treatment of chronic venous insufficiency, with a focus on postthrombotic syndrome: A narrative

- review / K.X. Li, G. Diendéré, J.P. Galanaud, [et al.]. – Text: visual // *Res Pract Thromb Haemost.* – 2021. – Vol.5, №4. – P.e12527.
169. Lulay, G.R. Lymphedema. Diagnostics and therapy / G.R. Lulay – Text: visual // *Chirurg.* – 2013. – Vol. 84, N 7. – P.607-16
170. Maret, G. Traber. Vitamin E, Antioxidant and Nothing More / G. T. Maret, J. Atkinson. – Text: visual // *Free Radic Biol Med.* – 2007. – Vol.43, №1. – P.4–15.
171. Mello-Filho, A.C. Iron is the intracellular metal involved in the production of DNA damage by oxygen radicals / A.C. Mello-Filho, R. Meneghini. – Text: visual // *Mutat Res.* – 1991. – Vol.251, №1. – P.109-113.
172. Mendez, U. A chronic and latent lymphatic insufficiency follows recovery from acute lymphedema in the rat foreleg / U. Mendez, E.M. Stroup, L.L. Lynch, [et al.]. – Text: visual // *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* – 2012. – Vol.303. – P.1107–13.
173. Michael, J.W. A novel mouse tail lymphedema model for observing lymphatic pump failure during lymphedema development / J.W. Michael, T.C. Matthew, Zh. Nepiyushchikh, [et al.]. – Text: visual // *Scientific Reports.* – 2019. – Vol.9, №1. P.10405.
174. Michelini, S. Melilotus, Rutin and Bromelain in primary and secondary lymphedema / S. Michelini, A. Fiorentino, M. Cardone. – Text: visual // *Lymphology.* – 2019. – Vol. 52, N4. – P.177-186.
175. Migliacci, R. Endothelial dysfunction in patients with spontaneous venous thromboembolism / Migliacci R., [et al.]. – Text: visual // *Haematologica.* – 2007. – Vol.92. №6. – P.812-818.
176. Monticone, M. Lymphedema quality of life questionnaire (LYMQOL): cross-cultural adaptation and validation in Italian women with upper limb lymphedema after breast cancer / M. Monticone, G. Ferriero, V. Keeley. – Text: visual // *Disabil Rehabil.* – 2021. – Vol.2. – P.1-6.

177. Morling, J.R. Rutosides for treatment of post-thrombotic syndrome [Text] / J.R. Morling, S.E. Yeoh, D.N. Kolbach. – Text: visual // *Cochrane Database Syst Rev.* – 2015. – Vol.16. – P.9.
178. Müller, M. Manual lymphatic drainage and quality of life in patients with lymphoedema and mixed oedema: a systematic review of randomised controlled trials / M. Müller, K. Klingberg, M.M. Wertli, [et al.]. – Text: visual // *Qual Life Res.* – 2018. – Vol. 27, №6. – P.1403-1414.
179. Nagy, L. Protein and non-protein sulfhydryls and disulfides in gastric mucosa and liver after gastrototoxic chemicals and sucralfate: Possible new targets of pharmacologic agents / L. Nagy, M. Nagata, S. Szabo. – Text: visual // *World J. Gastroenterol.* – 2007. – Vol.13, №14. – P.2053-2060.
180. Nicolaides, A.N. Chronic venous disease and the leukocyte endothelium interaction: from symptoms to ulceration / A.N. Nicolaides. – Text: visual // *Angiology.* – 2005. – Vol.56, №1. – P.11-19.
181. Oelze, M. Glutathione peroxidase-1 deficiency potentiates dysregulatory modifications of endothelial nitric oxide synthase and vascular dysfunction / M. Oelze. – Text: visual // *Hypertension.* – 2014. – Vol.63, issue 2. – P. 390-396.
182. Ohkuma, M. Lipiperoxide in the dermis of patients with lymph stasis / M. Ohkuma. – Text: visual // *Lymphology.* – 1993. – Vol.26. – P.38–41.
183. Olszewsky, W. I. Lymphoscintigraphy of lymph and tissue fluid flow during intermittent pneumatic massaga of lower limbs with obstruction lymphedema / W. L. Olszewsky, J. B. Cwikia, M. Zaleska [et al.], – Text: visual // *Eur. J. Lymphol.* — 2011. — Vol. 22. — P. 1—6.
184. Pecking, A.P. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer) / A.P. Pecking, B. Février, C. Wargon, [et al.]. – Text: visual // *Angiology.* – 1997. – Vol. 48, N1. – P. 93-98.
185. Pecking, A.P. Evaluation by lymphoscintigraphy of the effect of a micronized flavonoid fraction (Daflon 500 mg) in the treatment of upper limb lymphedema / A.P. Pecking. – Text: visual // *Int Angiol.* – 1995. – Vol.14, №3. – P.39-43.

186. Pereira, De Godoy J. M. Intensive outpatient treatment of elephantiasis / De Godoy J. M. Pereira, Franco Brigidio P. Amador, E. Buzato, [et al.]. – Text: visual // *Int. Angiol.* – 2012. – Vol.5. – P. 494-498.
187. Pfister, C. Sodium selenite and cancer related lymphedema: Biological and pharmacological effects / C. Pfister, H. Dawzycynski, F.J. Schingale. – Text: visual // *J Trace Elem Med Biol.* – 2016. – Vol. 37. – P.111-116
188. Rajendran, P. The vascular endothelium and human diseases / P. Rajendran, T. Rengarajan, J. Thangavel, [et al.]. – Text: visual // *Int. J. Biol. Sci.* – 2013. – Vol.9, №10. – P.1057-1069.
189. Ramelet, A.A. Daflon 500 mg: symptoms and edema: clinical update / A.A. Ramelet. – Text: visual // *Angiology.* – 2005. – Vol.56. – P. 25-31.
190. Rockson, S.G. Estimating the population burden of lymphedema / S.G. Rockson, K.K. Rivera. – Text: visual // *Ann N Y Acad Sci.* – 2008. – Vol.1131. – P.147–154.
191. Rockson, S.G. Advances in Lymphedema / S.G. Rockson. – Text: visual // *Circ Res.* – 2021. – Vol.128, №12. – P.2003-2016.
192. Roque, M. Mouse model of femoral artery denudation injury associated with the rapid accumulation of adhesion molecules on the luminal surface and recruitment of neutrophils / M. Roque, [et al.]. – Text: visual // *Arterioscler. Thromb. Vase. Biol.* – 2000. – Vol. 20, №2. – P. 335-342.
193. Roussin, A. Effective management of acute deep vein thrombosis: direct oral anticoagulants / A. Roussin. – Text: visual // *International Angiology.* – 2015. – Vol.34, №1. – P.16-29.
194. Rovenský, J. Effects of purified micronized flavonoid fraction (Detralex®) on prophylactic treatment of adjuvant arthritis with methotrexate in rats / J. Rovenský, [et al.]. – Text: visual // *Issues in rheumatology and autoimmunity.* – 2008. – Vol.10, №5. – P. 377-380.
195. Sakihama, Y. Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants / Y. Sakihama,

- M.F. Cohen, S.C. Grace, [et al.]. – Text: visual // *Toxicology*. – 2002. – Vol.I77, №1. – P. 67–80.
196. Sander, A.P. Upper-extremity volume measurements in women lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume / A.P. Sander, N.M. Haier, K. Hemenway, [et al.]. – Text: visual // *Phys Ther*. – 2002. – Vol.82, №12.
197. Schaverien, M.V. Surgical Treatment of Lymphedema / M.V. Schaverien, C.J. Coroneos. – Text: visual // *Plast. Reconstr. Surg*. – 2019. – Vol.144. – P.738-758.
198. Scherer, K. Evaluation and Management of Patients with Leg Swelling: Therapeutic Options for Venous Disease and Lymphedema / K. Scherer, N. Khilnani. – Text: visual // *Semin Intervent Radiol*. – 2021. – Vol.38, №2. – P.189-193.
199. Sezer, A. The effect of a flavonoid fractions diosmin + hesperidin on radiation-induced acute proctitis in a rat model / A. Sezer, [et al.]. – Text: visual // *J. Cancer Res. Ther*. – 2011. – Vol.7, №2. – P. 152-156.
200. Siems, W.G. Oxidative stress in chronic lymphoedema / W.G. Siems, R. Brenke, A. Beier, [et al.]. – Text: visual // *Q J Med*. – 2002. – № 95. – P. 803–809.
201. Silambarasan T. Diosmin, a bioflavonoid reverses alterations in blood pressure, nitric oxide, lipid peroxides and antioxidant status in DOCA-salt induced hypertensive rats / T. Silambarasan. – Text: visual // *Eur J Pharmacol*. – 2012. – Vol.15, №(679,1-3). – P.81-89.
202. Sleigh, B.C. Lymphedema / B.C. Sleigh, B. Manna. – In: *StatPearls [Internet]* // Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021.
203. Smith, P.C. Daflon 500 mg and venous leg ulcer: new results from a metaanalysis / P.C. Smith. – Text: visual // *Angiology*. – 2005. – Vol.56. – P. 33-39.
204. Sommerburg, O. Does long-term treatment of renal anemia with recombinant erythropoietin influence oxidative stress in hemodialyzed patients? /

- O. Sommerburg, T. Grune, H. Hampl, [et al.]. – Text: visual // *Nephrol Dialysis Transpl.* – 1998. – Vol. 13. P.2583–2587.
205. Steven, S. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease / S. Steven, K. Frenis, M. Oelze, [et al.]. – Text: visual // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2019. – Vol.2019. –P.26
206. Steven, S. Vascular Inflammation and Oxidative Stress: Major Triggers for Cardiovascular Disease / S. Steven, K. Frenis, M. Oelze, [et al.]. – Text: visual // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2019. –2019:7092151
207. Stollendorf, D.P. A Comparison of the Quality of Life in Patients With Primary and Secondary Lower Limb Lymphedema: A Mixed-Methods Study / D.P. Stollendorf, M.S. Dietrich, S.H. Ridner. – Text: visual // *West J Nurs Res.* – 2016. – Vol.38, №10. – P.1313-1334.
208. Subramani, S. Ameliorative effect of diosmin, a citrus flavonoid against streptozotocin-nicotinamide generated oxidative stress induced diabetic rats / S. Subramani, L. Pari. – Text: visual // *Chemico-Biological Interactions.* – 2012. – Vol.195, №1. – P. 43-51.
209. Tabibiazar, R. Inflammatory Manifestations of Experimental Lymphatic Insufficiency / R. Tabibiazar, L. Cheung, J. Han, [et al.]. – Text: visual // *PLoS Med.* – 2006. – Vol.3. –e254
210. Tahir, M. Diosmin protects against ethanol-induced hepatic injury via alleviation of inflammation and regulation of TNF- α and NF- κ B activation / M. Tahir. – Text: visual // *Alcohol.* – 2013. – Vol.47, №2. – P. 131 -139.
211. Tang, N.S.J. Quality-of-life outcomes after operative management of primary and secondary lymphoedema: a systematic review / N.S.J. Tang, A. Ramakrishnan, R. Shayan. Published online ahead of print // *ANZ J Surg.* 2021 Apr 6.
212. Ting-Chen, Ch. The role of cyclooxygenase-derived oxidative stress in surgically induced lymphedema in a mouse tail model / Ch. Ting-Chen, U. Yih-Huei, Ch. Cheng-Hung, [et al.]. – Text: visual // *Pharmaceutical biology.* – 2013. – Vol. 5. – P. 573-580.

213. Tong, N. Diosmin protects rat retina from ischemia/reperfusion injury / N. Tong, [et al.]. – Text: visual // *Journal of ocular pharmacology and therapeutics*. – 2012. – Vol. 28, №5. – P. 459-466.
214. Tretbar, L.L. Lymphedema / L.L. Tretbar, C.L. Morgan, B.B. Lee, [et al.]. *Diagn Treatment: Springer, 2007*. – Text: visual
215. Vallee, A. Circadian rhythms, Neuroinflammation and Oxidative Stress in the Story of Parkinson's Disease / A. Vallee, Y. Lecarpentier, R. Guillevin, [et al.]. – Text: visual // *Cells*. – 2020. – Vol. 9. – P.314.
216. Valsamis, J.B. Measurement of lymphedema: pythagoras vs archimedes vs high-tech. J.B. Valsamis, S. Vankerckhoves, L. Vandermeeren, [et al.]. – Text: visual // *Eur J Lymphology*. – 2016. – Vol.28, №74. – P.53
217. Vasquez, M.A. VCSS and QoL assessment tools [Text] /M.A. Vasquez, C.E. Munschauer / M.A. Vasquez. – Text: visual // *Phlebology*. - 2008.–Vol.23. -P.259-275.
218. Vaziri, N.D. Enhanced nitric oxide inactivation and protein nitration by reactive oxygen species in renal insufficiency [Text] / N.D. Vaziri [et al.]. – Text: visual // *Hypertension*. – 2002. – Vol.39, №1. – P. 135-141.
219. Violi, F. Synergism among flavonoids in inhibiting platelet aggregation and H2O2 production / F. Violi. – Text: visual // *Circulation*. – 2002. – P.105, №8. – P.53
220. Wade, D.T. Measurement of neurological rehabilitation / D.T. Wade. – NY: Oxford Univ. Press, 1992. – Text: visual
221. Warren, A. G. Lymphedema: a comprehensive review / A. G. Warren [et al.]. – Text: visual // *Ann. Plast. Surg*. – 2007. – Vol. 59, N 4. – P. 464-472.
222. Weiler, M.J. A novel mouse tail lymphedema model for observing lymphatic pump failure during lymphedema development / M.J. Weiler, M.T. Cribb, Zh. Nepiyushchikh, [et al.]. – Text: visual // *Scientific Reports*. – 2019. – Vol.9, №1. – P.10405.

223. World Health Organization. The World Health Organization Quality of Life assessment (WHOQOL): position paper from the World Health Organization. *Soc Sci Med.* – 2005. – Vol.41, №10. – P.1403-1409.
224. Xinchu, F. Lincrin inhibits the acetylcholinesterase activity in-vitro and ex-vivo / F. Xinchu, Xin Wang, Youping Liu, [et al.]. – Text: visual // *Iran J Pharm Res.* – 2015. – Vol.14, №3. – P.949-954.
225. Yang, J.C. Lymphaticovenous Anastomosis Supermicrosurgery Decreases Oxidative Stress and Increases Antioxidant Capacity in the Serum of Lymphedema Patients / J.C. Yang, L.H. Huang, S.C. Wu, [et al.]. – Text: visual // *J Clin Med.* – 2021. – Vol.10, №7. – P.1540.
226. Yoshihara, M. Risk factors for late-onset lower limb lymphedema after gynecological cancer treatment: A multi-institutional retrospective study / M. Yoshihara, R. Shimono, S. Tsuru, [et al.]. – Text: visual // *Eur J Surg Oncol.* – 2020. – Vol.46, №7. – P.1334-1338
227. Yuting, C. Flavonoids as superoxide scavengers and antioxidants / C. Yuting, [et al.]. – Text: visual // *Free Radical Biol. & Med.* – 1990. – Vol.9, №1. – P. 19-21.
228. Zuther, J.E. Lymphedema management. The Comprehensive Guide for Practitioners / J.E. Zuther. – Text: visual // Thieme-New York. – 2005

Приложение 1

Приложение 1. Русскоязычная версия опросника качества жизни MOS SF-36

1. В целом Вы бы оценили состояние Вашего здоровья

Отличное	1
Очень хорошее	2
Хорошее	3
Посредственное	4
Плохое	5

2. Как бы Вы в целом оценили свое здоровье сейчас по сравнению с тем, что было год назад.

Значительно лучше, чем год назад	1
Несколько лучше, чем год назад	2
Примерно так же, как год назад	3
Несколько хуже, чем год назад	4
Гораздо хуже, чем год назад	5

3. Следующие вопросы касаются физических нагрузок, с которыми Вы, возможно, сталкиваетесь в течение своего обычного дня. Ограничивает ли Вас состояние Вашего здоровья в настоящее время в выполнении перечисленных ниже физических нагрузок? Если да, то в какой степени?

	Да, значительно ограничивает	Да, немного ограничивает	Нет, совсем не ограничивает
А. Тяжелые физические нагрузки, такие как бег, поднятие тяжестей, занятие силовыми видами спорта.	1	2	3
Б. Умеренные физические нагрузки, такие как передвинуть стол, поработать с пылесосом, собирать грибы или ягоды.	1	2	3
В. Поднять или нести сумку с продуктами.	1	2	3
Г. Подняться пешком по лестнице на несколько пролетов.	1	2	3
Д. Подняться пешком по лестнице на один пролет.	1	2	3

Е. Наклониться, встать на колени, присесть на корточки.	1	2	3
Ж. Пройти расстояние более одного километра.	1	2	3
З. Пройти расстояние в несколько кварталов.	1	2	3
И. Пройти расстояние в один квартал.	1	2	3
К. Самостоятельно вымыться, одеться.	1	2	3

4. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше физическое состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего:

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемое на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Вы были ограничены в выполнении какого-либо определенного вида работ или другой деятельности.	1	2
Г. Были трудности при выполнении своей работы или других дел (например, они потребовали дополнительных усилий).	1	2

5. Бывало ли за последние 4 недели, что Ваше эмоциональное состояние вызывало затруднения в Вашей работе или другой обычной повседневной деятельности, вследствие чего

	Да	Нет
А. Пришлось сократить количество времени, затрачиваемого на работу или другие дела.	1	2
Б. Выполнили меньше, чем хотели.	1	2
В. Выполнили свою работу или другие. Дела не так аккуратно, как обычно	1	2

6. Насколько Ваше физическое и эмоциональное состояние в течение последних 4 недель мешало Вам проводить время с семьей, друзьями, соседями или в коллективе?

Совсем не мешало.....	1
Немного.....	2
Умеренно	3
Сильно.....	4
Очень сильно	5

7.Насколько сильную физическую боль Вы испытывали за последние 4 недели?

Совсем не испытывал(а).....	1
Очень слабую.....	2
Слабую	3
Умеренную.....	4
Сильную	5
Очень сильную.....	6

8.В какой степени боль в течение последних 4 недель мешала Вам заниматься Вашей нормальной работой (включая работу вне дома или по дому)?

Совсем не мешала	1
Немного.....	2
Умеренно	3
Сильно.....	4
Очень сильно	5

9.Следующие вопросы касаются того, как Вы себя чувствовали и каким было Ваше настроение в течение последних 4 недель. Пожалуйста, на каждый вопрос дайте один ответ, который наиболее соответствует Вашим ощущениям.

	Все время	Большую часть времени	Часто	Иногда	Редко	Ни разу
А. Вы чувствовали себя бодрым (ой)?	1	2	3	4	5	6
Б. Вы сильно нервничали?	1	2	3	4	5	6
В. Вы чувствовали себя таким(ой) подавленным (ой) что ничто не могло Вас взбодрить?	1	2	3	4	5	6

Г. Вы чувствовали себя спокойным(ой) и умиротворенным (ой)?	1	2	3	4	5	6
Д. Вы чувствовали себя полным (ой) сил и энергии?	1	2	3	4	5	6
Е. Вы чувствовали себя упавшим(ой) духом и печальным(ой)?	1	2	3	4	5	6
Ж. Вы чувствовали себя измученным(ой)?	1	2	3	4	5	6
З. Вы чувствовали себя счастливым(ой)?	1	2	3	4	5	6
И. Вы чувствовали себя уставшим(ей)?	1	2	3	4	5	6

10. Как часто за последние 4 недели Ваше физическое или эмоциональное состояние мешало Вам активно общаться с людьми (навещать друзей, родственников и т. п.)?

Все время	1
Большую часть времени	2
Иногда	3
Редко.....	4
Ни разу	5

11. Насколько **ВЕРНЫМ** или **НЕВЕРНЫМ** представляются по отношению к Вам каждое из ниже перечисленных утверждений?

	Определенно верно	В основном, верно	Не знаю	В основном неверно	Определенно неверно
а. Мне кажется, что я более склонен к болезням, чем другие	1	2	3	4	5
б. Мое здоровье не хуже, чем у большинства моих знакомых	1	2	3	4	5
в. Я ожидаю, что мое здоровье ухудшится	1	2	3	4	5
г. У меня отличное здоровье	1	2	3	4	5