



## Динамика показателей цитокиновой активности под влиянием немедикаментозной реабилитации с включением внутривенного лазерного облучения крови у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей: рандомизированное исследование

Кончугова Т.В.\*, Апханова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю.,  
Стяжкина Е.М., Мусаева О.М., Морунова В.А., Юрова О.В., Рожкова Е.А.,  
Березкина Е.С.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России, Москва, Россия

### РЕЗЮМЕ

**ВВЕДЕНИЕ.** В ранее проведенных исследованиях установлена связь факторов риска венозного тромбоза с воспалением, а также важная роль медиаторов воспаления как прогностических маркеров реканализации вен после тромбоза глубоких вен и прогрессирования посттромбофлебитического синдрома (ПТФС). Провоспалительные цитокины, как ключевые медиаторы воспаления, являются частью нескольких каскадов патофизиологии при венозных тромбозах, а также предикторами возникновения и пролонгирования острого тромбоза и его разрешения. На сегодняшний день используются новые оральные антикоагулянты, однако их применение в медицинской практике не приводит к снижению числа пациентов с ПТФС.

**ЦЕЛЬ.** Изучить динамику уровней провоспалительных цитокинов под влиянием комплексного немедикаментозного метода, включающего внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) у пациентов с ПТФС.

**МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.** Проведено рандомизированное исследование, в которое вошли 60 пациентов в возрасте  $58,3 \pm 12,56$  года с ПТФС нижних конечностей (хроническая венозная недостаточность С4–С5 по клинической классификации CEAP), разделенных на 2 группы. Испытуемые 1-й группы (основной,  $n = 30$ ) получали ВЛОК, импульсную магнитотерапию и суховоздушные углекислые ванны. После комплекса физиотерапевтических процедур пациентам проводили лечебную гимнастику в зале по методике Brunner U. Испытуемые основной группы получали вышеуказанный реабилитационный комплекс на фоне приема флеботоников (комбинация диосмина и гесперидина) и использования трикотажа 2–3-го классов компрессии. Пациенты 2-й группы (контрольной,  $n = 30$ ) получали стандартную эластическую компрессию (2–3-й класс компрессии), аналогичную медикаментозную терапию флеботониками и лечебную гимнастику в зале по методике Brunner U.

**РЕЗУЛЬТАТЫ.** После курсовой реабилитации у пациентов основной группы отмечены положительная динамика основных клинических симптомов заболевания, снижение маллеолярного объема, коррекция микроциркуляторных нарушений и активности провоспалительных цитокинов, сопровождавшаяся улучшением транскапиллярного обмена и тканевой гипоксии. У пациентов контрольной группы зафиксировано только снижение количества лейкоцитов и фибриногена в периферической крови, тогда как изменения в экспрессии провоспалительных цитокинов не наблюдались. У данной группы испытуемых наблюдалась положительная динамика регрессии отеков по показателю маллеолярного объема.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В результате применения предложенного реабилитационного комплекса, включающего наряду с традиционно применяемыми физическими факторами (импульсной магнитотерапией, суховоздушными углекислыми ваннами и лечебной гимнастикой) процедуры ВЛОК, отмечены не только противоотечный, гипокоагулирующий эффекты, положительная динамика основных клинических симптомов заболевания, но также достигнута коррекция микроциркуляторных нарушений и уровня провоспалительных цитокинов, сопровождавшаяся улучшением транскапиллярного обмена и трофики тканей.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** посттромбофлебитический синдром, внутривенное лазерное облучение крови, провоспалительные цитокины, эндотелиальная дисфункция.

**Для цитирования / For citation:** Кончугова Т.В., Апханова Т.В., Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Яковлев М.Ю., Стяжкина Е.М., Мусаева О.М., Морунова В.А., Юрова О.В., Рожкова Е.А., Березкина Е.С. Динамика показателей цитокиновой активности под влиянием немедикаментозной реабилитации с включением внутривенного лазерного облучения крови у пациентов с посттромбофлебитическим синдромом нижних конечностей: рандомизированное исследование. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(3): 40–48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-40-48> [Konchugova T.V., Apkhanova T.V., Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Yakovlev M.Yu., Styazhkina E.M., Musaeva O.M., Morunova V.A., Yurova O.V., Rozhkova E.A., Berezkina E.S. Cytokine Activity Indicators Dynamics after Non-Drug Rehabilitation including Intravenous Laser Blood Irradiation in Patients with a Lower Limb Post-Thrombophlebitic Syndrome: a Randomized Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(3): 40–48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-40-48> (In Russ.).]












\*Для корреспонденции: Кончугова Татьяна Венедиктовна,  
E-mail: [konchugovatv@nmicr.ru](mailto:konchugovatv@nmicr.ru)

Статья получена: 31.03.2023

Поступила после рецензирования: 15.05.2023

Статья принята к печати: 16.06.2023

# Cytokine Activity Indicators Dynamics after Non-Drug Rehabilitation including Intravenous Laser Blood Irradiation in Patients with a Lower Limb Post-Thrombophlebitic Syndrome: a Randomized Study

 Tatiana V. Konchugova\*,  Tatiana V. Apkhanova,  Detelina B. Kulchitskaya,  Anatoliy D. Fesyun,  Maxim Yu. Yakovlev,  Elena M. Styazhkina,  Olga M. Musaeva,  Valentina A. Morunova,  Olga V. Yurova,  Elena A. Rozhkova,  Elena S. Berezkina

National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology, Moscow, Russia

## ABSTRACT

**INTRODUCTION.** Previous studies have established the association of venous thrombosis risk factors with inflammation, and the important role of inflammatory mediators as prognostic markers of recanalization of veins after deep vein thrombosis and the progression of postthrombophlebitic syndrome (PTPS). Pro-inflammatory cytokines, as key inflammatory mediators, are part of several cascades of pathophysiology in venous thrombosis, as well as predictors of the occurrence and prolongation of acute thrombosis and its resolution. To date, new oral anticoagulants are used, but their use in medical practice does not lead to a decrease in the number of patients with PTPS.

**AIM.** To study the dynamics of proinflammatory cytokine levels under the influence of a complex non-drug method including intravenous laser irradiation of blood (ILBI) in patients with PTPS.

**MATERIALS AND METHODS.** We conducted a randomized study that included 60 patients aged  $58.3 \pm 12.56$  years with lower extremity PTPS (CVI C4–C5 according to CEAP clinical classification) divided into 2 groups. The subjects of the 1st group (main,  $n = 30$ ) received: ILBI, pulsed magnetotherapy and dry-air carbon dioxide baths. After a complex of physiotherapy procedures, patients underwent therapeutic gymnastics in the gym according to the Brunner U. method. Subjects of the main group received the above rehabilitation complex against the background of phlebotonics (combination of diosmin and hesperidin) and the use of knitwear of 2–3 compression classes. Patients of the 2nd group (control group,  $n = 30$ ) received standard elastic compression (2–3 compression class), similar drug therapy with phlebotonics and therapeutic gymnastics in the gym according to the method of Brunner U.

**RESULTS.** After the course of rehabilitation, the patients of the main group showed positive dynamics of the main clinical symptoms of the disease, a decrease in malleolar volume, correction of microcirculatory disorders and activity of proinflammatory cytokines, accompanied by an improvement in transcapillary metabolism and tissue hypoxia. In patients of the control group, only a decrease in the number of leukocytes and fibrinogen in peripheral blood was recorded, while no changes in the expression of proinflammatory cytokines were observed. In this group of subjects, there was a positive trend in the regression of edema in terms of malleolar volume.

**CONCLUSION.** As a result of the application of the proposed rehabilitation complex, which includes, along with the traditionally used physical factors (pulsed magnetotherapy, dry-air carbon dioxide baths and therapeutic gymnastics) ILBI procedures, not only decongestant, hypocoagulating effects, positive dynamics of the main clinical symptoms of the disease were noted, but also correction of microcirculatory disorders and the level of pro-inflammatory cytokines was achieved, accompanied by an improvement in transcapillary metabolism and trophic tissues.

**KEYWORDS:** post-thrombophlebitic syndrome, intravenous laser blood irradiation, pro-inflammatory cytokines, endothelial dysfunction.

**For citation:** Konchugova T.V., Apkhanova T.V., Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Yakovlev M.Yu., Styazhkina E.M., Musaeva O.M., Morunova V.A., Yurova O.V., Rozhkova E.A., Berezkina E.S. Cytokine Activity Indicators Dynamics after Non-Drug Rehabilitation including Intravenous Laser Blood Irradiation in Patients with a Lower Limb Post-Thrombophlebitic Syndrome: a Randomized Study. Bulletin of Rehabilitation Medicine. 2023; 22(3): 40-48. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-3-40-48> (In Russ.).

\***For correspondence:** Tatiana V. Konchugova, E-mail: konchugovatv@nmicrk.ru

**Received:** 31.03.2023

**Revised:** 15.05.2023

**Accepted:** 16.06.2023

## ВВЕДЕНИЕ

Посттромбофлебитический синдром нижних конечностей (ПТФС) является хроническим состоянием, связанным с тромбозом глубоких вен (ТГВ) в системе нижней полой вены, включая подвздошные вены, магистральные глубокие вены бедра и голени, и характеризуется сохранением отеочного и болевого синдромов более 3 месяцев после окончания острого периода тромбоза. Изолированный ТГВ нижних конечностей, как наиболее частая причина венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), яв-

ляется одной из наиболее значимых медико-социальных проблем, а его частота составляет от 45 до 117 на 100 тыс. человек [1]. Доказано, что ПТФС развивается у 20–50 % пациентов, перенесших ТГВ [2]. Существуют данные о том, что первоначальный острый ТГВ связан с высокими общими затратами на медицинское обслуживание и что эти затраты еще больше увеличиваются при последующих событиях, таких как рецидивирующий ТГВ и ПТФС [3]. Частота рецидивов ТГВ наиболее высока в первые 6–12 месяцев, при этом она никогда не снижается до нуля и достигает

30 % [1]. Ассоциированными с риском ТГВ являются варикозное расширение вен, ожирение, острый инфаркт миокарда, гипертиреоз, прием оральных контрацептивов, гормонозамещающая терапия, беременность, а в последние три года — перенесенная инфекция COVID-19 [4].

В патогенезе ПТФС важную роль играет острое и хроническое воспаление венозной стенки и окружающих вену тканей [5, 6]. Основными клиническими проявлениями ПТФС являются отек, гиперпигментация, вторичное варикозное расширение вен, дисфункция мышечно-венозной помпы голени и трофические язвы.

В некоторых исследованиях доказана диагностическая ценность D-димера, наряду с другими биомаркерами, включая молекулы клеточной адгезии, P-селектин, цитокины (интерлейкин (IL)-6 и IL-10), мономерные комплексы фибрина и факторы свертывания крови (фактор VIII) [5–7]. У пациентов с ТГВ наблюдается воспалительный статус, эндотелиальная дисфункция даже спустя длительное время после острого тромботического эпизода, что более существенно при тяжелом ПТФС. Эти результаты указывают на возможную роль этих медиаторов в поддержании и ухудшении тяжести ПТФС [8].

На сегодняшний день для консервативного лечения ПТФС применяется ряд медикаментозных и немедикаментозных средств [9–13]. Однако их использование в медицинской практике не приводит к снижению числа пациентов с выраженными проявлениями ПТФС, что делает актуальной разработку новых комплексных программ медицинской реабилитации пациентов с ПТФС [14, 15].

## ЦЕЛЬ

Изучение динамики уровней провоспалительных цитокинов под влиянием комплексного немедикаментозного метода, включающего внутривенное лазерное облучение крови (ВЛОК) у пациентов с ПТФС.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено рандомизированное исследование, в которое вошли 60 пациентов в возрасте  $58,3 \pm 12,56$  года с ПТФС нижних конечностей (хроническая венозная недостаточность, ХВН С4–С5 по клинической классификации CEAP), разделенных на 2 группы. Испытуемые 1-й группы (основной,  $n = 30$ ) получали:

1. Воздействие низкоинтенсивным лазерным излучением (длина волны — 635 нм) по методике ВЛОК в кубитальную вену с помощью одноразового стерильного световода с пункционной иглой (мощность на конце световода — 2 мВт) в непрерывном режиме, время воздействия — 20 минут, на курс 10 ежедневных процедур.

2. Магнитотерапию на область нижних конечностей с помощью индукторов-соленоидов диаметром 30 см (магнитная индукция — 11 мТл, импульсный режим), время воздействия — 15–20 минут, на курс 10 ежедневных процедур.

3. Суховоздушные углекислые ванны (СУВ) с помощью установки «Реабокс» (Россия). Температура увлажненного углекислого газа составляла 30 °С, скорость подачи газа — 15 л/мин, продолжительность процедуры — 15 минут, на курс назначалось 10 ежедневных процедур. После комплекса физиотерапевтических процедур пациентам проводили лечебную гимнастику в зале по методике Brunner U.

Испытуемые основной группы получали вышеуказанный реабилитационный комплекс на фоне приема флебо-

тоников (комбинация диосмина и гесперидина) и использования трикотажа 2–3-го классов компрессии. Пациенты 2-й группы (контрольной,  $n = 30$ ) получали стандартную эластическую компрессию (2–3-й класс компрессии), аналогичную медикаментозную терапию флеботониками и лечебную гимнастику в зале по методике Brunner U.

Пациенты в течение 14 дней находились на стационарном лечении в отделении медицинской реабилитации пациентов с соматическими заболеваниями ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

## Критерии включения

ХВН (С4–С5 по клинической классификации CEAP) с эпизодами ТГВ в анамнезе, состояние после ТГВ нижних конечностей не ранее чем через 4 месяца, состояние после оперативных вмешательств на глубоких венах ног (через 3 месяца после выписки из хирургического стационара), в том числе состояние после эндоваскулярных вмешательств на венозной системе нижних конечностей (после выписки из стационара).

## Критерии не включения

Злокачественные новообразования, острое рожистое воспаление голеней в сроки до 3 месяцев после начала заболевания, часто рецидивирующее рожистое воспаление голеней (более 4–6 обострений в год), тромбоз эмболия в анамнезе, наличие общих противопоказаний для проведения физиотерапевтических процедур, возраст старше 75 лет.

С целью визуализации венозного оттока в системе глубоких вен и оценки реканализации проводили дуплексное сканирование вен нижних конечностей на аппарате LOGIQ E9 (General Electric, США). Для определения состояния микроциркуляции применяли лазерную доплеровскую флоуметрию (ЛДФ), от аппарата ЛАКК-02 (НПП «ЛАЗМА», Россия). Степень выраженности отеков нижних конечностей оценивали по динамике маллеолярного объема.

Изучалась также динамика таких лабораторных показателей, как клинический анализ крови, коагулограмма, уровни цитокиновой активности (IL-1, IL-6, ФНО- $\alpha$ ) у пациентов исследуемых групп.

Статистическую обработку полученных данных осуществляли с использованием программы Statistica 10.0. Применяли параметрический критерий Стьюдента (t) для оценки достоверности различий между двумя средними величинами, различия между средними величинами считались достоверными при  $p < 0,05$ .

## РЕЗУЛЬТАТЫ

Распределение пациентов по клиническим классам ХВН представлено в табл. 1.

После курса медицинской реабилитации у большинства пациентов выявлено улучшение показателей клинического статуса, однако они были более существенными у испытуемых основной группы (табл. 2).

После проведенной реабилитации установлена более выраженная регрессия отеков голеней у пациентов основной группы. У испытуемых данной группы выявлено значимое уменьшение маллеолярного объема с  $27,25 \pm 2,94$  см до  $25,62 \pm 1,45$  см ( $p < 0,05$ ), а также у 24 (80 %) пациентов уменьшились признаки индуративного целлюлита и венозного дерматита.

**Таблица 1.** Распределение пациентов с ПТФС по клиническим классам (классификация CEAP) (abs/%)  
**Table 1.** Distribution of patients with PTPS by clinical classes (CEAP classification) (abs/%)

Клинические классы ХВН	Основная группа (n = 30)	Контрольная группа (n = 30)
C3	2 (6,7 %)	3 (10,0 %)
C4	17 (56,7 %)	16 (53,3 %)
C5	11 (36,6 %)	11 (36,7 %)

У пациентов контрольной группы также отмечено уменьшение маллеолярного объема с  $27,45 \pm 2,57$  см до  $26,51 \pm 1,82$  см ( $p < 0,05$ ) (табл. 3). Однако у большинства пациентов (82 %) после проведенного курса реабилитации сохранялись повышенная сухость, шелушение кожи стоп и голеней.

При исследовании микроциркуляции по данным ЛДФ до реабилитации у пациентов с ПТФС был выявлен спастически-застойный тип микроциркуляции, при этом наблюдалось снижение амплитуды эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, что свидетельствует о наличии спастических явлений в приносящих сосудах, снижении тканевой перфузии и тканевой гипоксии. Зафиксировано снижение секреторной активности эндотелия, а также нарушение перфузии

в веноулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла (табл. 4).

Под влиянием курса реабилитации у пациентов основной группы выявлена положительная динамика показателей эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, что свидетельствовало о снижении изначально увеличенного тонуса артериол, об улучшении функции эндотелия, а также об улучшении кровотока в веноулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла. У пациентов контрольной группы значимых изменений показателей микроциркуляции не выявлено.

После проведенной реабилитации в основной группе отмечено достоверно значимое снижение содержания в периферической крови количества лейкоцитов, СОЭ, а также положительная динамика показателей коагулограммы (табл. 5).

Уменьшение содержания лейкоцитов и СОЭ у пациентов основной группы может свидетельствовать о снижении уровня системного неспецифического воспаления, ответственного за явления лейкоцитарной адгезии при венозном стазе и обуславливающего трофические нарушения в виде липодерматосклероза и гиперпигментации кожи голеней.

В основной группе также наблюдалась достоверная динамика показателей коагулограммы: ПТИ снизился со  $101,43 \pm 17,23$  % до  $82,89 \pm 10,98$  % ( $p < 0,05$ ); МНО увеличилось с  $1,09 \pm 0,12$  до  $1,17 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ); фибриноген снизился с  $4,39 \pm 1,03$  г/л до  $3,63 \pm 0,73$  г/л ( $p < 0,001$ ), что свидетельствовало о гипокоагуляционном действии применяющихся физических факторов.

**Таблица 2.** Динамика клинического статуса (жалоб) после курса лечения (abs/%)  
**Table 2.** Dynamics of clinical status (complaints) after the course of treatment (abs/%)

Клинические симптомы	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Тяжесть в ногах	30 (100 %)	10 (33,3 %)*	30 (100 %)	12 (40 %)*
Утомляемость в ногах к вечеру	30 (100 %)	8 (26,6 %)*	30 (100 %)	16 (53,3 %)*
Уплотнение кожи стоп и голеней	22 (73,3 %)	10 (33,3 %)*	24 (80 %)	14 (65,3 %)*
«Легкость» в ногах	0 (0 %)	20 (66,6 %)*	0 (0 %)	10 (33,3 %)*

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$  — достоверность различий по отношению к исходным показателям (критерий  $\chi^2$ ).  
**Note:** \* —  $p < 0,05$  — reliability of differences in relation to baseline ( $\chi^2$  criterion).

**Таблица 3.** Динамика регрессии отеков голеней у пациентов с ПТФС после курса реабилитации, см (M  $\pm$  SD)  
**Table 3.** Dynamics of shin edema regression in patients with PTPS after the rehabilitation course, cm (M  $\pm$  SD)

Показатель	Основная группа (n = 30)			Контрольная группа (n = 30)		
	до лечения	после лечения	$\Delta$ , %	до лечения	после лечения	$\Delta$ , %
Маллеолярная окружность, см	$27,25 \pm 2,94$	$25,62 \pm 1,45^{**\#}$	-5,99	$27,45 \pm 2,57$	$26,51 \pm 1,82^*$	-3,43

**Примечание:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — достоверность различий средних величин по сравнению с исходными показателями (t-критерий Стьюдента); # —  $p < 0,05$  — достоверность различий по сравнению с группой сравнения и основной группой.

**Note:** \* —  $p < 0,05$ , \*\* $p < 0,01$  — reliability of differences of mean values compared to baseline values (Student's t-criterion); # —  $p < 0,05$  — reliability of differences compared to the comparison group and the main group.

**Таблица 4.** Динамика показателей ЛДФ у пациентов с ПТФС под влиянием реабилитационного курса (M ± SD)  
**Table 4.** Dynamics of LDF indices in patients with PTPS under the influence of rehabilitation course (M ± SD)

Изучаемый показатель Атах / Зс × 100 %	Колебания				
	Эндотелиальные Э	Нейрогенные Н	Миогенные М	Дыхательные Д	Сердечные С
<b>Основная группа</b>					
до лечения	11,5 ± 0,7 %	12,2 ± 0,9 %	10,4 ± 0,9 %	8,9 ± 0,6 %	8,1 ± 0,4 %
после лечения	14,1 ± 0,9 %*	16,1 ± 1,0 %*	13,91 ± 1,0 %*	5,4 ± 0,7**	6,1 ± 0,3 %**
<b>Контрольная группа</b>					
до лечения	10,8 ± 0,9 %	12,2 ± 1,0 %	10,3 ± 0,8 %	8,7 ± 1,0 %	8,4 ± 0,7 %
после лечения	11,7 ± 1,2 %	13,1 ± 1,1 %	11,8 ± 1,1 %	7,3 ± 1,5 %	7,8 ± 0,8 %

**Примечание:**  $p < 0,05^*$ ,  $p < 0,01^{**}$  — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (t-критерий Стьюдента).

**Note:**  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  — reliability of differences compared to baseline (Student's t-test).

В контрольной группе отмечено снижение содержания лейкоцитов и фибриногена, что также может быть обусловлено действием стандартной эластической компрессии и перорального курсового приема диосмина и гесперидина. Значимого улучшения других лабораторных показателей у пациентов контрольной группы за период наблюдения не выявлено.

До реабилитации у пациентов с ПТФС выявлено повышение уровней провоспалительных цитокинов в крови: IL-1 до  $5,65 \pm 1,83$  пг/мл (на 13 %), IL-6 до  $7,80 \pm 3,05$  пг/мл (на 14,7 %), ФНО-α до  $12,22 \pm 7,42$  пг/мл (на 52,75 %). Это согласуется с ранее опубликованными данными, сви-

детельствующими о повышении уровней маркеров воспаления у пациентов с ПТФС (в частности, IL-1, IL-6, ФНО-α), поскольку существует тесная связь между активностью воспаления и повышенным тромбообразованием [5].

У пациентов основной группы отмечена положительная динамика экспрессии IL-6 с  $7,80 \pm 3,05$  пг/мл до  $5,40 \pm 1,88$  пг/мл ( $p = 0,003$ ), ФНО-α с  $12,22 \pm 7,42$  пг/мл до  $7,36 \pm 1,50$  пг/мл ( $p = 0,006$ ).

Статистически значимой динамики снижения экспрессии IL-1, IL-6 и ФНО-α у пациентов контрольной группы не отмечено.

**Таблица 5.** Динамика лабораторных показателей у пациентов с ПТФС до и после курса реабилитации (M ± SD)  
**Table 5.** Dynamics of laboratory parameters in patients with PTPS before and after the rehabilitation course (M ± SD)

Клинические и биохимические показатели	Основная группа (n = 30)		Контрольная группа (n = 30)	
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения
Лейкоциты, $10^9/л$	7,07 ± 2,07	6,50 ± 1,84*	7,21 ± 1,66	6,47 ± 1,44*
с/я, %	51,71 ± 7,86	50,89 ± 5,04	56,96 ± 4,43	54,3 ± 4,22
Лимфоциты, %	38,60 ± 7,36	38,0 ± 3,13	35,01 ± 3,67	32,38 ± 3,06
Моноциты, %	8,12 ± 2,34	7,09 ± 1,48	7,7 ± 3,36	6,62 ± 0,20
СОЭ, мм/ч	16,0 ± 9,82	13,31 ± 5,38*	16,61 ± 8,12	15,53 ± 6,59
ПТИ, %	101,43 ± 17,23	82,89 ± 10,98**	99,37 ± 21,37	90,65 ± 14,23
МНО	1,09 ± 0,12	1,17 ± 0,14*	1,05 ± 0,17	1,11 ± 0,16
Фибриноген, г/л	4,39 ± 1,03	3,63 ± 0,73**	4,5 ± 1,23	3,96 ± 0,96*
IL-1, пг/мл (норма < 5 пг/мл)	5,65 ± 1,83	5,37 ± 1,06	4,98 ± 0,75	4,89 ± 0,72
IL-6, пг/мл (норма < 6,8 пг/мл)	7,80 ± 3,05	5,40 ± 1,88**	7,43 ± 3,35	6,74 ± 2,87
ФНО-α, пг/мл (норма < 8 пг/мл)	12,22 ± 7,42	7,36 ± 1,50*	10,18 ± 2,96	9,85 ± 2,37

**Примечание:**  $p < 0,05^*$ ,  $p < 0,01^{**}$  — достоверность различий по сравнению с исходными показателями (t-критерий Стьюдента).

**Note:**  $p < 0.05^*$ ,  $p < 0.01^{**}$  — reliability of differences compared to baseline (Student's t-test).

## ОБСУЖДЕНИЕ

В основе патогенеза венозного тромбоза лежат обобщенные принципы триады Вирхова, включающие активацию свертывающей системы, повреждение венозной стенки и стаз крови [16]. Установлено, что цитокины участвуют в качестве предрасполагающих факторов в развитии венозного тромбоза. Повышенные уровни провоспалительных цитокинов выявляются как в экспериментах на животных, так и у пациентов с острым венозным тромбозом и в клинических испытаниях. Предыдущие исследования показали, что уровни медиаторов воспаления являются показателями риска развития венозных тромботических заболеваний. Также установлено, что изменение скорости венозного кровотока, системные воспалительные процессы, локальная и системная гипоксия приводят к потере антитромботического и профибринолитического фенотипа эндотелия [17–19]. В последнее время установлено, что воспаление и свертывание крови инициируют образование тромба в интактной вене. При этом происходит активация эндотелиальных клеток, тромбоцитов и лейкоцитов с инициацией воспаления, которое запускает систему свертывания посредством индукции тромбофилии [20–24]. Во время развития ТГВ эндотелиоциты претерпевают эндотелиально-мезенхимальную трансформацию, становятся подобными мезенхимальным клеткам [25, 26]. Эндотелиальные клетки оказывают влияние на внутрисосудистое свертывание, сосудистый тонус и артериальное давление посредством инициирования вазоконстрикции/вазодилатации, на высвобождение гормонов и являются ключевыми регуляторами воспалительной реакции [27, 28].

Выявлено, что несколько компонентов иммунной системы (цитокины, хемокины и различные подтипы лейкоцитов) участвуют в основном воспалительном процессе при ВТЭО [29].

Цитокины, наряду с молекулами адгезии и матриксными металлопротеиназами (ММР), являются ключевыми компонентами, участвующими в воспалении [30]. Установлено, что основные провоспалительные цитокины принадлежат к семействам IL-1, IL-6, и ФНО- $\alpha$ . При этом IL-1 $\beta$  инициирует воспалительный каскад [31, 32], а цитокины семейства IL-6 обладают как иммунорегуляторными, так и другими системными эффектами [33]. Также предполагается, что повышенные медиаторы воспаления являются факторами риска ТГВ и ПТФС.

Ряд небольших исследований «случай–контроль» продемонстрировал повышенный уровень провоспалительных цитокинов у пациентов с риском ТГВ [34, 35].

Развитие ХВН после ТГВ характеризуется фиброзом стенки вены и занимает центральное место в развитии ПТФС, где на долгосрочный исход влияет раннее рассасывание тромба. Было обнаружено, что воспалительная реакция влияет как на рассасывание тромба, так и на развитие ПТФС [2]. Реканализация обратно пропорциональна маркерам коагуляции и ингибированию фибринолиза [36]. У пациентов с более выраженной воспалительной реакцией ингибируется эндогенный фибринолиз и стимулируется коагуляция, что приводит к замедлению рассасывания тромба. Об этом свидетельствует повышенный уровень провоспалительных цитокинов в хронической фазе, что указывает на худший прогноз [36].

Таким образом, клинические исследования, направленные на коррекцию цитокиновой активности, важны для полного установления связи между воспалением и ВТЭО.

Результаты представленного исследования убедительно доказывают, что комплексная немедикаментозная реабилитация пациентов с ПТФС с применением ВЛОК, импульсной магнитотерапии, СУВ и лечебной гимнастики приводит к снижению изначально повышенного уровня провоспалительных цитокинов, что предполагает уменьшение активности системного воспаления, тесно связанного с повышенным риском тромбообразования. Вышеуказанные изменения не были отмечены в контрольной группе.

У пациентов основной группы выявлена положительная динамика показателей эндотелиальных, нейрогенных и миогенных колебаний, что свидетельствовало о снижении изначально увеличенного тонуса артериол, улучшении функции эндотелия, а также улучшении кровотока в веноулярном и капиллярном звеньях микроциркуляторного русла. У пациентов контрольной группы значимых изменений показателей микроциркуляции не выявлено. Мы предполагаем, что у испытуемых основной группы более существенные положительные изменения в системе микроциркуляторного русла наблюдались за счет включения в комплекс ВЛОК и магнитной терапии, так как доказано их положительное действие на состояние микроциркуляции [37, 38]. Именно коррекция процессов микроциркуляции, снижение повышенной активности провоспалительных цитокинов привели к улучшению венозного оттока, снижению венозной гипертензии, улучшению транскапиллярного обмена и трофики тканей. Включение в комплекс физических упражнений, по-видимому, способствовало повышению производительности мышечно-венозной помпы нижних конечностей, укреплению голеностопного сустава, что сопровождалось более выраженным уменьшением маллеолярного объема у пациентов с ПТФС в основной группе (на 5,99 %,  $p < 0,05$ ).

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Целью консервативного лечения при ПТФС является достижение полной реканализации тромбированных вен для предотвращения прогрессирования ХВН. Сохранение активности паравазального и системного воспаления, клеточной пролиферации и сосудистого ремоделирования при ПТФС сопровождается повышенной экспрессией провоспалительных маркеров, в частности провоспалительных цитокинов, что приводит к активации коагуляционных процессов и снижает эффективность консервативного лечения при ПТФС.

В результате применения предложенного реабилитационного комплекса, включающего наряду с традиционно применяемыми физическими факторами (импульсной магнитотерапией, СУВ и лечебной гимнастикой) процедуры ВЛОК, отмечены не только противоотечный, гипокоагулирующий эффекты, положительная динамика основных клинических симптомов заболевания, но также достигнута коррекция микроциркуляторных нарушений и уровня провоспалительных цитокинов, сопровождавшаяся улучшением транскапиллярного обмена и трофики тканей.

Полученные данные могут послужить основой для построения персонифицированных программ реабилитации пациентов с ПТФС [39].

**ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ**

**Кончугова Татьяна Венедиктовна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник, отдел физиотерапии и рефлексотерапии, заведующая кафедрой восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

E-mail: konchugovatv@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

**Апханова Татьяна Валерьевна**, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

**Кульчицкая Детелина Борисовна**, доктор медицинских наук, профессор, главный научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7785-9767>

**Фесюн Анатолий Дмитриевич**, доктор медицинских наук, и.о. директора, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <http://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

**Яковлев Максим Юрьевич**, доктор медицинских наук, заместитель директора по стратегическому развитию и медицинской деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Стяжкина Елена Михайловна**, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник отдела ортопедии, биомеханики, кинезотерапии и мануальной терапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4612-5119>

**Морунова Валентина Андреевна**, младший научный сотрудник отдела физиотерапии и рефлексотерапии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5791-2770>

**Мусаева Ольга Михайловна**, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела соматической реабилитации, репродуктивного здоровья и активного долголетия, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-0966>

**Юрова Ольга Валентиновна**, доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по образовательной и научной

деятельности, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7626-5521>

**Рожкова Елена Анатольевна**, доктор биологических наук, профессор кафедры восстановительной медицины, физической терапии и медицинской реабилитации, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-9244>

**Березкина Елена Сергеевна**, кандидат биологических наук, научный сотрудник отдела биомедицинских технологий, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр реабилитации и курортологии» Минздрава России.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7416-3381>

**Вклад авторов.** Все авторы подтверждают свое авторство в соответствии с международными критериями ICMJE (все авторы внесли значительный вклад в концепцию, дизайн исследования и подготовку статьи, прочитали и одобрили окончательный вариант до публикации). Наибольший вклад распределен следующим образом: Кончугова Т.В., Фесюн А.Д. — разработка концепции и дизайна исследования, научная редакция текста рукописи; Апханова Т.В. — разработка дизайна исследования, отбор и клиническое обследование пациентов, статистическая обработка, написание текста; Кульчицкая Д.Б. — клиническое обследование пациентов, статистическая обработка, написание текста; Стяжкина Е.М. — клиническое обследование пациентов; Яковлев М.Ю. — статистическая обработка, написание текста; Морунова В.А. — отбор и клиническое обследование пациентов; Юрова О.В. — научная редакция текста рукописи; Рожкова Е.А., Березкина Е.С. — проверка и редактирование рукописи.

**Источник финансирования.** Авторы заявляют об отсутствии внешнего финансирования при проведении исследования.

**Конфликт интересов.** Фесюн А.Д. — главный редактор журнала «Вестник восстановительной медицины». Юрова О.В. — заместитель главного редактора журнала «Вестник восстановительной медицины». Остальные авторы заявляют об отсутствии потенциального конфликта интересов.

**Этическое утверждение.** Авторы заявляют, что все процедуры, использованные в данной статье, соответствуют этическим стандартам учреждений, проводивших исследование, и соответствуют Хельсинкской декларации в редакции 2013 г. Проведение исследования одобрено локальным этическим комитетом. Протокол № 2 от 14.01.2021.

**Доступ к данным.** Данные, подтверждающие выводы этого исследования, можно получить по обоснованному запросу у корреспондирующего автора.

**ADDITIONAL INFORMATION**

**Tatiana V. Konchugova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, Head of the Department of Rehabilitation Medicine, Physical Therapy and Medical Rehabilitation, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

E-mail: konchugovatv@nmicrk.ru;

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0991-8988>

**Tatiana V. Apkhanova**, Dr. Sci. (Med.), Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, National

Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3852-2050>

**Detelina B. Kulchitskaya**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Chief Researcher of the Department of Physiotherapy and Reflexology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7785-9767>

**Anatoliy D. Fesyun**, Dr. Sci. (Med.), Acting Director, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3097-8889>

**Maxim Yu. Yakovlev**, Dr. Sci. (Med.), Deputy Director for Strategic Development and Medical Activities, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5260-8304>

**Elena M. Styazhkina**, Ph.D. (Med.), Leading Researcher, Department of Orthopedics, Biomechanics, Kinesotherapy and Manual Therapy, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-4612-5119>

**Valentina A. Morunova**, Junior Researcher, Department of Physiotherapy and Reflexology, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5791-2770>

**Olga M. Musaeva**, Ph.D. (Med.), Senior Researcher, Department of Somatic Rehabilitation, Reproductive Health and Active Longevity, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9146-0966>

**Olga V. Yurova**, Dr. Sci. (Med.), Professor, Deputy Director for Science and Education, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7626-5521>

**Elena A. Rozhkova**, Dr. Sci. (Biol.), Professor of the Department of Rehabiliattion Medicine, Physical Therapy and Medical Rehabilitation, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2440-9244>

**Elena S. Berezkina**, Ph.D. (Biol.), Researcher, Department of Biomedical Technologies, National Medical Research Center for Rehabilitation and Balneology.

ORCID: <https://orcid.org/0009-0006-7416-3381>

**Author Contributions.** All authors confirm their authorship in accordance with the ICMJE international criteria (all authors have made a significant contribution to the concept, design of the study and preparation of the article, read and approved the final version before publication). Special contributions: Konchugova T.V., Fesyun A.D. — development of the concept and design of the study, scientific revision of the text of the manuscript; Apkhanova T.V. — research design development, selection and clinical examination of patients, statistical processing, text writing; Kulchitskaya D.B. — clinical examination of patients, statistical processing, text writing; Styazhkina E.M. — clinical examination of patients; Yakovlev M.Yu. — statistical processing, text writing; Morunova V.A. — selection and clinical examination of patients; Yurova O.V. — scientific edition of the text of the manuscript; Rozhkova E.A., Berezkina E.S. — writing — review & editing.

**Funding.** This study was not supported by any external funding sources.

**Disclosure.** Fesyun A.D. — Editor-in-chief of the journal “Bulletin of Restorative Medicine”. Yurova O.V. — Deputy Editor-in-Chief of the journal “Bulletin of Restorative Medicine”. The remaining authors state that there is no potential conflict of interest.

**Ethics Approval.** The authors state that all the procedures described in this article comply with the ethical standards of the institutions that conducted the study, as well as the Helsinki Declaration as revised in 2013. The study was approved by the local Ethics committee. Protocol No. 2 dated January 14, 2021.

**Data Access Statement.** The data that support the findings of this study are available on reasonable request from the corresponding author.

## Список литературы / References

1. Fuentes H.E., Paz L.H., Al-Ogaili A. et al. Validation of a Patient-Completed Caprini Risk Score for Venous Thromboembolism Risk Assessment. *TH OPEN*. 2017; 1(2): e106–e112. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1607339>
2. Kumar N.G., Clark A., Roztocil E. et al. Fibrinolytic activity of endothelial cells from different venous beds. *Journal of Surgical Research*. 2015; 194(1): 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.09.028>
3. MacDougall D.A., Feliu A.L., Boccuzzi S.J., Lin J. Economic burden of deep-vein thrombosis, pulmonary embolism, and post-thrombotic syndrome. *American Journal of Health-System Pharmacy*. 2006; 63(20–6): 5–15. <https://doi.org/10.2146/ajhp060388>
4. Kucher N., Luder C.M., Dörrhöfer T. et al. Novel management strategy for patients with suspected pulmonary embolism. *European Heart Journal*. 2003; 24(4): 366–76. [https://doi.org/10.1016/s0195-668x\(02\)00476-1](https://doi.org/10.1016/s0195-668x(02)00476-1)
5. Shbaklo H., Holcroft C.A., Kahn S.R. Levels of inflammatory markers and the development of the post-thrombotic syndrome. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; 101(3): 505–12.
6. Audu C.O., Gordon A.E., Obi A.T. et al. Inflammatory biomarkers in deep venous thrombosis organization, resolution, and post-thrombotic syndrome. *Journal of Vascular Surgery: Venous and Lymphatic Disorders*. 2020; 8(2): 299–305. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2019.09.008>
7. Betensky M., Amankwah E.K., Brandal S. et al. Plasma fibrinolysis, inflammatory markers, and postthrombotic syndrome: preliminary findings from the Kids-DOTT Biobank. *Blood Advances*. 2021; 5(1): 233–239. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2020002974>
8. Bittar L.F., Silva L.Q.D., Orsi F.L.A. et al. Increased inflammation and endothelial markers in patients with late severe post-thrombotic syndrome. *PLoS One*. 2020; 15(1): e0227150. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0227150>
9. Raffetto J.D., Ligi D., Maniscalco R. et al. Why Venous Leg Ulcers Have Difficulty Healing: Overview on Pathophysiology, Clinical Consequences, and Treatment. *Journal of Clinical Medicine*. 2020; 10(1): 29 p. <https://doi.org/10.3390/jcm10010029>
10. Kahn S.R., Shrier I., Shapiro S. et al. Six-month exercise training program to treat post-thrombotic syndrome: a randomized controlled two-centre trial. *CMAJ*. 2011; 183(1): 37–44. <https://doi.org/10.1503/cmaj.100248>
11. Кульчицкая Д.Б., Фесюн А.Д., Апханова Т.В. и др. Немедикаментозные методы лечения посттромбофлебитического синдрома. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры. 2022; 99(5): 22–27. <https://doi.org/10.17116/kurort20229905122> [Kulchitskaya D.B., Fesyun A.D., Apkhanova T.V. et al. Non-drug methods of treatment of post-thrombophlebitic syndrome. *Voprosy kurortologii, fizioterapii, i lechebnoi fizicheskoi kultury*. 2022; 99(5): 22–27. <https://doi.org/10.17116/kurort20229905122> (In Russ.)]
12. Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М. Основы клинической флебологии. Москва. ЗАО «Шико». 2013: 34–138, 308–334. [Shevchenko Yu.L., Stoyko Yu.M. *Fundamentals of clinical phlebology*. Moscow. CJSC «Shiko». 2013: 34–138, 308–334 (In Russ.)]
13. Андрияшкин В.В., Богачев В.Ю., Сапелкин С.В., Стойко Ю.М. Посттромботическая болезнь в клинической практике. Реалии и перспективы. Москва. Ремдер. 2017: 51 с. [Andriyashkin V.V., Bogachev V.Yu., Sapelkin S.V., Stoyko Yu.M. *Post-thrombotic disease in clinical practice. Realities and prospects*. Moscow. Remder. 2017: 51 p. (In Russ.)]
14. Kahn S.R., Galanaud J.P., Vedantham S., Ginsberg J.S. Guidance for the prevention and treatment of the post-thrombotic syndrome. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2016; 41(1): 144–53. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1312-5>



15. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен. Флебология. 2018; 7(2-2): 46–47. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of chronic venous diseases. Phlebology. 2018; 7(2-2): 46–47 (In Russ.)]
16. Al-Khafaji R.A., Schierbeck L. Deep Venous Thrombosis in a Patient with a Moderate Pretest Probability and a Negative D-Dimer Test: A Review of the Diagnostic Algorithms. *Journal of Blood Medicine*. 2020; (11): 173–184. <https://doi.org/10.2147/JBM.S244773>
17. Mosevoll K.A., Johansen S., Wendelbo Ø. et al. Cytokines, Adhesion Molecules, and Matrix Metalloproteases as Predisposing, Diagnostic, and Prognostic Factors in Venous Thrombosis. *Frontiers in Medicine*. 2018; (5): 147 p. <https://doi.org/10.3389/fmed.2018.00147>
18. Wakefield T.W., Myers D.D., Henke P.K. Mechanisms of venous thrombosis and resolution. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008; 28(3): 387–391. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.108.162289>
19. Reitsma P.H., Rosendaal F.R. Activation of innate immunity in patients with venous thrombosis: the Leiden Thrombophilia Study. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2004; 2(4): 619–622. <https://doi.org/10.1111/j.1538-7836.2004.00689.x>
20. Folsom A.R., Lutsey P.L., Astor B.C., Cushman M. C-reactive protein and venous thromboembolism. A prospective investigation in the ARIC cohort. *Thrombosis and Haemostasis*. 2009; (102): 615–619. <https://doi.org/10.1160/TH09-04-0274>
21. Gao Q., Zhang P., Wang W. et al. The correlation analysis of tumor necrosis factor-alpha-308G/A polymorphism and venous thromboembolism risk: a meta-analysis. *Phlebology*. 2016; (31): 625–631. <https://doi.org/10.1177/0268355515607405>
22. Mahemuti A., Abudurehman K., Aihemaiti X. et al. Association of interleukin-6 and C-reactive protein genetic polymorphisms levels with venous thromboembolism. *Chinese Medical Journal*. 2012; (125): 3997–4002. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0366-6999.2012.22.016>
23. Matos M.F., Lourenco D.M., Orikaza C.M. et al. The role of IL-6, IL-8 and MCP-1 and their promoter polymorphisms IL-6–174GC, IL-8–251AT and MCP-1–2518AG in the risk of venous thromboembolism: a case-control study. *Thrombosis Research*. 2011; (128): 216–220. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2011.04.016>
24. Poredos P., Jezovnik M.K. The role of inflammation in venous thromboembolism and the link between arterial and venous thrombosis. *International Angiology*. 2007; (26): 306–311.
25. Branchford B.R., Carpenter S.L. The Role of Inflammation in Venous Thromboembolism. *Frontiers in Pediatrics*. 2018; (6): 142 p. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00142>
26. Hamblin M.R. Mechanisms and applications of the anti-inflammatory effects of photobiomodulation. *AIMS Biophysics*. 2017; 4(3): 337–361. <https://doi.org/10.3934/biophy.2017.3.337>
27. Saghadzadeh A., Hafizi S., Rezaei N. Inflammation in venous thromboembolism: Cause or consequence? *International Immunopharmacology*. 2015; 28(1): 655–665. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.07.044>
28. Khakpour S., Wilhelmsen K., Hellman J. Vascular endothelial cell Toll-like receptor pathways in sepsis. *Innate Immunity*. 2015; 21(8): 827–46. <https://doi.org/10.1177/1753425915606525>
29. Nourshargh S., Alon R. Leukocyte migration into inflamed tissues. *Immunity*. 2014; 41(5): 694–707. <https://doi.org/10.1016/j.immuni.2014.10.008>
30. Nissinen L., Kähäri V.M. Matrix metalloproteinases in inflammation. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2014; 1840(8): 2571–2580. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2014.03.007>
31. Dinarello C.A., van der Meer J.W. Treating inflammation by blocking interleukin-1 in humans. *Seminars in Immunology*. 2013; 25(6): 469–484. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2013.10.008>
32. Narayanan K.B., Park H.H. Toll/interleukin-1 receptor (TIR) domain-mediated cellular signaling pathways. *Apoptosis*. 2015; 20(2): 196–209. <https://doi.org/10.1007/s10495-014-1073-1>
33. Schaper F., Rose-John S. Interleukin-6: Biology, signaling and strategies of blockade. *Cytokine & Growth Factor Reviews*. 2015; 26(5): 475–487. <https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2015.07.004>
34. Proctor M.C., Sullivan V., Zajkowski P. et al. A role for interleukin-10 in the assessment of venous thromboembolism risk in injured patients. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2006; 60(1): 147–151. <https://doi.org/10.1097/01.ta.0000197180.79965.bc>
35. Ferroni P., Riondino S., Portarena I. et al. Association between increased tumor necrosis factor alpha levels and acquired activated protein C resistance in patients with metastatic colorectal cancer. *International Journal of Colorectal Disease*. 2012; 27(12): 1561–1567. <https://doi.org/10.1007/s00384-012-1493-8>
36. Jezovnik M.K., Poredos P. Factors influencing the recanalisation rate of deep venous thrombosis. *International Angiology*. 2012; 31(2): 169–175.
37. Болотов Д.Д., Новиков А.А., Новикова Н.А. и др. Роль системного воспалительного ответа в инициации и прогрессировании поражений суставов. Вестник восстановительной медицины. 2019; 5(93): 65–73. [Bolotov D.D., Novikov A.A., Novikova N.A. et al. The role of systemic inflammatory response in the initiation and progression of joint lesions. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2019; 5(93): 65–73 (In Russ.)]
38. Кончугова Т.В., Фесюн А.Д., Никитин М.В. и др. Сохранение и развитие физиотерапии как важное условие повышения эффективности санаторно-курортного лечения. Вестник восстановительной медицины. 2023; 22(1): 16–21. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-16-21> [Konchugova T.V., Fesyun A.D., Nikitin M.V. et al. Sustaining and Development of Physiotherapy as an Important Condition for Health Resort Treatment Effectiveness Increasing: a Review. *Bulletin of Rehabilitation Medicine*. 2023; 22(1): 16–21. <https://doi.org/10.38025/2078-1962-2023-22-1-16-21> (In Russ.)]
39. Moskvina S.V. Low-Level Laser Therapy and Light Energy. Photobiomodulation, Photomedicine, and Laser Surgery. 2019; 37(5): 267–268. <https://doi.org/10.1089/photob.2019.4622>