

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283>

Клиническая эффективность биофлавоноидов в лечении вторичной лимфедемы нижних конечностей

Р.Е. Калинин¹, И.А. Сучков¹, Д.А. Максаев¹¹Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия

Цель. Изучение эффективности применения комбинации препарата микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ) и эластической компрессии у пациентов с приобретенным лимфостазом.

Материалы и методы. В исследование были включены 60 пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей II стадии по M. Foeldi. В результате рандомизации методом конвертов пациенты разделены на 2 группы. 1-ая группа (n = 30) — консервативное лечение (МОФФ, 1000 мг/сут) в сочетании с эластической компрессией (гольфы 3-го класса); 2-ая группа (n = 30) — только компрессионная терапия (гольфы 3 класса). Пациентам проводилось физикальное обследование, включающее измерение длины окружности конечности на разных уровнях.

Результаты. У пациентов 1-й группы длина окружности нижней трети голени через 1 мес. уменьшилась на 8,15% (p = 0,005), к концу лечения — на 10,6% (p < 0,001), средней трети голени — на 3,15% (p = 0,001) и 4,78% (p < 0,001), верхней трети голени — на 4,08% (p < 0,001) и 5,99% (p < 0,001) соответственно. К концу наблюдения (3 мес.) во 2-ой группе длина окружности голени в нижней трети (29,68 ± 4,67 см) была значимо больше в сравнении с 1-ой группой (26,65 ± 2,92 см, p = 0,035). Нежелательных реакций в группе МОФФ зарегистрировано не было.

Заключение. Применение комбинации МОФФ и эластической компрессии уменьшает объем нижних конечностей пациентов с приобретенной лимфедемой в большей степени, чем изолированное использование эластической компрессии. Положительное клиническое действие, отсутствие нежелательных реакций у пациентов, принимавших МОФФ, позволяют рекомендовать использование МОФФ в схемах фармакотерапии вторичной лимфедемы нижних конечностей.

Ключевые слова: МОФФ; лимфедема; лимфостаз; слоновость; биофлавоноиды; венотоники; флебопротекторы

Как цитировать:

Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Клиническая эффективность биофлавоноидов в лечении вторичной лимфедемы нижних конечностей // Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова. 2021. Т. 29. № 2. С. 245–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283>

DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283>

Clinical effectiveness of bioflavonoids in the treatment of secondary lower limb lymphedema

Roman E. Kalinin¹, Igor A. Suchkov¹, Denis A. Maksaev¹¹Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia

AIM: This study aimed to investigate the effectiveness of the application of a combination of the preparation of micronized purified flavonoid fraction (MPFF) and elastic compression in patients with acquired lymphostasis.

MATERIALS AND METHODS: Sixty patients with stage II secondary lower limb lymphedema according to M. Foeldi were included. The patients were divided into two groups through randomization with the envelope method. The first group (n = 30) was subjected to a conservative treatment (MPFF, 1000 mg/day) coupled with elastic compression (3rd class compression stockings). The second group was given compressive therapy (third-class compression stockings). The patients were physically examined through the measurement of the circumference of the limb at different levels.

RESULTS: In the first group, the circumference of the lower third of the shin decreased by 8.15% (p = 0.005) after 1 month and by the end of treatment – by 10.6% (p < 0.001), of the middle third of shin – by 3.15% (p = 0.001) and 4.78% (p < 0.001), and of the upper third – by 4.08% (p < 0.001) and 5.99% (p < 0.001). By the end of the observation period (3 months), the circumference of the lower third of the shin in the second group (29.68 ± 4.67 cm) was significantly greater than that in the first group (26.65 ± 2.92 cm, p = 0.035). No adverse reactions were observed in the MPFF group.

CONCLUSIONS: The volume of the lower limbs of patients with acquired lymphedema decreased after using a combination of MPFF and elastic compression to a larger extent than after the isolated use of elastic compression. Patients taking MPFF had a positive clinical effect without adverse reactions. Therefore, MPFF could be used in the pharmacotherapy of secondary lymphedema of the lower limbs.

Keywords: *MOFF; lymphedema; lymphostasis; elephantiasis; bioflavonoids; venotonics; phleboprotectors*

To cite this article:

Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Clinical effectiveness of bioflavonoids in the treatment of secondary lower limb lymphedema. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2021;29(2):245–250. DOI: <https://doi.org/10.17816/PAVLOVJ63283>

В своей практической деятельности врачу довольно часто приходится встречаться с отечным синдромом. Хронический отек нижних конечностей (НК) характеризуется изнурительным состоянием и негативно влияет на качество жизни пациентов [1,2]. Одной из наиболее частых причин этого синдрома является хроническая недостаточность лимфатической системы [3]. Лимфедема представляет собой хроническое, полиэтиологическое, длительно прогрессирующее заболевание, возникающее в результате структурных нарушений в лимфатической системе, а также функциональных расстройств эндотелия [4,5].

В последние годы наблюдается тенденция к росту заболеваемости лимфедемой. Неуклонно-прогрессирующий характер течения этого заболевания пациентам требует пожизненного лечения [6,7]. Выбор оптимальной терапии лимфедемы НК — это непростая задача [4,8,9]. Несмотря на существующие данные об эффективности хирургического и консервативного лечения лимфедемы все еще встречается позиция о бесперспективности лечения пациентов с данным заболеванием. Основную роль в лечении лимфедемы ведущие научные сообщества отдают *систематическим консервативным методам*. Современная концепция этих методов включает *комплексное применение* физиотерапевтических, подиатрических, реабилитационных и фармакотерапевтических методов [10,11].

Точками приложения фармакотерапии является оптимизация функционального состояния сократительного аппарата лимфангиона, регуляция моторной функции лимфатических сосудов, профилактика рожистого воспаления, улучшение оксигенации тканей и реологических свойств крови [12,13]. Современные методы лечения являются мультимодальными, поэтому направлены также на уменьшение отека и дискомфорта пораженной конечности [14].

В клинической практике лидирующее место в фармакотерапии лимфедемы отводится биофлавоноидам [6]. Однако, согласно позиции Международного общества лимфологов, роль биофлавоноидов в лечении лимфедемы не определена [15]. Несмотря на это, ученые постоянно исследуют их роль в лечении пациентов с лимфедемой различной этиологии. Биофлавоноиды являются препаратами выбора для лечения пациентов с хроническими заболеваниями вен — они повышают венозный тонус, способствуют снижению проницаемости сосудистой стенки, улучшению лимфатического оттока [16,17].

В эксперименте установлено, 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 [18–20]. Наибольшее распространение в клинической практике получил препарат микронизированной очищенной фракции флавоноидов (МОФФ).

Цель — изучение эффективности применения комбинации препарата микронизированной очищенной

фракции флавоноидов и эластической компрессии у пациентов с приобретенной лимфатической недостаточностью.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Научно-исследовательская работа выполнялась на кафедре сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России в 2019–2020 гг. Исследование зарегистрировано на платформе ClinicalTrials.gov (идентификатор NCT04360889) и одобрено Локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И. П. Павлова Минздрава России (протокол № 2 от 08.10.2019 г.).

Критерии включения: вторичная лимфедема НК I–II стадии по M. Foeldi, возраст пациента 18–85 лет, письменное информированное согласие на участие в исследовании. Для подтверждения диагноза пациентам проводилось физикальное обследование, включающее измерение длины окружности конечности на разных уровнях, тщательный сбор анамнеза, ультразвуковое сканирование вен нижних конечностей и мягких тканей.

Критерии не включения: хроническое заболевание вен (варикозная болезнь, посттромботическая болезнь, флеботатия, ангиодисплазия), значимая артериальная патология, венозные тромбоэмболические осложнения (тромбоз глубоких вен, тромбофлебит поверхностных вен, тромбоэмболия легочной артерии) в анамнезе, сахарный диабет и его осложнения, инфекционные заболевания в течение 3 мес. до включения в исследование, декомпенсированная сердечная, почечная или легочная недостаточность.

В исследование было включено 60 пациентов в возрасте от 31 до 85 лет с вторичной лимфедемой НК. По результатам рандомизации методом конвертов пациенты были разделены на 2 равночисленные группы. На протяжении периода наблюдения (3 мес.) исследуемые 1-й группы получали консервативное лечение (МОФФ, 1000 мг/сут) и эластическую компрессию 3 класса, 2-й группы — только компрессионную терапию 3 класса. Группы были сопоставимы по полу, возрасту (средний возраст пациентов 1-й группы — $58,14 \pm 2,05$ лет, 2-й группы — $60,10 \pm 3,45$ лет) и частоте сопутствующей патологии. Клиническая эффективность терапии оценивалась по динамике длины окружности НК на разных уровнях.

Данный метод относится к неинвазивным методам диагностики. Он применяется в клинических исследованиях для определения выраженности процесса, явившегося причиной нарушений лимфодренажа в конечностях [3,21,22]. 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. Длина окружности конечности выражается в сантиметрах [3,21,23,24].

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на программном обеспечении Statistica 13.0 (Stat Soft Inc., США). Тип распределения данных определялся по критерию Шапиро-Уилка. Все анализируемые параметры продемонстрировали нормальное распределение. Межгрупповые различия оценивали по t-критерию Стьюдента. Критический уровень статистической значимости различия сравниваемых показателей принимался $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациентов 1-й группы исследования ($n = 30$) отмечается тенденция к значимому уменьшению объема конечности на всех уровнях через 1 и 3 мес. терапии в сравнении с исходным состоянием (табл. 1). Так, отек в нижней трети голени через 1 мес. от начала терапии уменьшился на 8,15% ($p = 0,005$), к концу наблюдения — на 10,6% ($p < 0,001$), в средней трети — на 3,15% ($p = 0,001$) и 4,78% ($p < 0,001$), в верхней трети — на 4,08% ($p < 0,001$) и 5,99% ($p < 0,001$) соответственно.

К концу наблюдения (3 мес.) во 2-й группе длина окружности голени в нижней трети ($29,68 \pm 4,67$ см, табл. 2) была значимо больше в сравнении с 1-й группой ($26,65 \pm 2,92$ см, $p = 0,035$). Нежелательных явлений в исследуемых группах зарегистрировано не было.

Таблица 1. Динамика длины окружности пораженной конечности на разных уровнях у пациентов 1-й группы

Уровень голени	Длина окружности (см)			P_{V0-V1}	P_{V0-V2}
	Скрининг (V0), $M \pm m$	Через 1 мес. (V1), $M \pm m$	Через 3 мес. (V2), $M \pm m$		
Нижняя 1/3	$29,81 \pm 4,83$	$27,38 \pm 3,08$	$26,65 \pm 2,92$	0,005	$< 0,001$
Средняя 1/3	$43,72 \pm 5,21$	$42,34 \pm 4,96$	$41,63 \pm 4,90$	0,001	$< 0,001$
Верхняя 1/3	$45,06 \pm 5,13$	$43,22 \pm 5,02$	$42,36 \pm 4,67$	$< 0,001$	$< 0,001$

Таблица 2. Динамика длины окружности пораженной конечности на разных уровнях у пациентов 2-й группы

Уровень голени	Длина окружности (см)			P_{V0-V1}	P_{V0-V2}
	Скрининг (V0), $M \pm m$	Через 1 мес. (V1), $M \pm m$	Через 3 мес. (V2), $M \pm m$		
Нижняя 1/3	$29,88 \pm 4,77$	$29,75 \pm 4,9$	$29,68 \pm 4,67$	$> 0,05$	$> 0,05$
Средняя 1/3	$44,03 \pm 5,08$	$43,59 \pm 4,7$	$44,05 \pm 4,39$	$> 0,05$	$> 0,05$
Верхняя 1/3	$44,07 \pm 4,99$	$43,14 \pm 8,33$	$45,15 \pm 5,05$	$> 0,05$	$> 0,05$

Таким образом, проведенное исследование продемонстрировало 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 НК в среднем на 8% от исходного у пациентов с лимфедемой после месячного применения диосмина [13]. В работе S. Micheli, et al. (2019) применение комбинированного препарата, содержащего биофлавоноид, приводило к уменьшению окружности конечностей на 4,2 см через 6 мес. от начала терапии [25].

Полученные результаты соотносимы и 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) диосмин уменьшал отек бедра у лабораторных животных с лимфедемой НК [26,27].

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 [28].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Комплексное применение у пациентов с приобретенной лимфедемой препарата микронизированной очищенной фракции флавоноидов и эластической компрессии продемонстрировало более выраженное противоотечное действие и уменьшение объема нижних конечностей в нижней трети голени в сравнении с изолированным применением эластической компрессии.

Положительный клинический эффект препарата микронизированной очищенной фракции флавоноидов, наблюдаемый уже в течение первых месяцев терапии, при отсутствии нежелательных реакций позволяет

рекомендовать его использование в схемах фармакотерапии вторичной лимфедемы нижних конечностей.

ДОПОЛНИТЕЛЬНО

Источник финансирования. Бюджет Рязанского государственного медицинского университета им. акад. И. П. Павлова.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Вклад авторов: Калинин Р.Е., Сучков И.А. — концепция и дизайн исследования, редактирование, Максаев Д.А. — сбор и обработка материала, статистическая обработка, написание текста.

ЛИТЕРАТУРА

1. Elwell R. An overview of the use of compression in lower-limb chronic oedema // *British Journal of Community Nursing*. 2016. Vol. 21, № 1. P. 36, 38, 40. doi: 10.12968/bjcn.2016.21.1.36
2. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Качество жизни пациентов с вторичной лимфедемой нижних конечностей // *Флебология*. 2021. Т. 15, № 1. С. 6-12. doi: 10.17116/flebo2021150116
3. Мышенцев П.Н., Сушков С.А., Каторкин С.Е., и др. Диагностика лимфедемы конечностей // *Флебология*. 2017. Т. 11, № 4. С. 228-237. doi: 10.17116/flebo2017114228-236
4. Мышенцев П.Н., Каторкин С.Е. Тактика лечения при вторичной лимфедеме нижних конечностей // *Новости хирургии*. 2014. Т. 22, № 2. С. 239-243.
5. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Максаев Д.А. Эндотелиальная дисфункция у пациентов с вторичной лимфедемой и способы ее коррекции (обзор литературы) // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2019. Т. 7, № 2. С. 283-293. doi: 10.23888/НМЖ201972283-293
6. Бадтиева В.А., Алханова Т.В. Лимфедема нижних конечностей: современные аспекты комплексного консервативного лечения // *Флебология*. 2010. Т. 4, № 3. С. 55-60.
7. Савкин И.Д. Хирургическое лечение лимфедемы конечностей // *Наука молодых (Eruditio Juvenium)*. 2013. № 4. С. 61-65.
8. Lulay G.R. Lymphedema. Diagnostics and therapy // *Der Chirurg*. 2013. Vol. 84, № 7. P. 607-616. doi: 10.1007/s00104-012-2388-5
9. Döller W. Possibilities of surgical therapy of lymphedema // *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013. Vol. 163, № 7-8. P. 177-183. doi: 10.1007/s10354-013-0202-8
10. Яровенко Г.В., Мышенцев П.Н. Комплексное лечение больных лимфедемой нижних конечностей // *Вестник экспериментальной и клинической хирургии*. 2019. Т. 12, № 4. С. 230-234. doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-230-234
11. Мышенцев П.Н., Каторкин С.Е., Личман Л.А. Случай успешного оперативного лечения пациента с лимфедемой нижних конечностей // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2018. Т. 26, № 2. С. 288-295. doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262288-295
12. Юдин В.А., Савкин И.Д. Лечение лимфедемы конечностей (обзор литературы) // *Российский медико-биологический вестник имени академика И.П. Павлова*. 2015. № 4. С. 145-153.
13. Фионик О.В., Бубнова Н.А., Петров С.В., и др. Фармакотерапия лимфедемы // *Справочник поликлинического врача*. 2007. № 10. С. 72-75.
14. Azhar S.H., Lim H.Y., Tan B.-K., et al. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema // *Frontiers in Physiology*. 2020. Vol. 11. P. 137. doi: 10.3389/fphys.2020.00137
15. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology // *Lymphology*. 2016. Vol. 49, № 4. P. 170-184.
16. Bogucka-Kocka A., Woźniak M., Feldo M., et al. Diosmin — isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use // *Natural Product Communications*. 2013. Vol. 8, № 4. P. 545-550.
17. Яровенко Г.В., Каторкин С.Е., Мышенцев П.Н. Лимфедема. 2-е изд. Самара: ИП Никифоров М.В.; 2020.
18. Шишло В.К., Малинин А.А., Дюржанов А.А. Механизмы противоотечного воздействия биофлавоноидов в эксперименте // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2013. Т. 19, № 2. С. 25-33.
19. Клименко Д.А., Кветенадзе Т.Е., Машимбаев Е.К., и др. Роль флавоноидов в стимуляции резорбционной функции лимфатической системы в эксперименте // *Вестник лимфологии*. 2009. № 4. С. 22-27.
20. Калинин Р.Е., Сучков И.А., Мнихович М.В., и др. Эндотелиотропные эффекты микронизированной очищенной фракции флавоноидов при различных экспериментальных моделях венозной эндотелиальной дисфункции // *Флебология*. 2014. Т. 8, № 4. С. 29-36.
21. Бородин Ю.И., Любарский М.С., Морозов В.В. Руководство по клинической лимфологии. М.: МИА; 2010.
22. Фионик О.В., Бубнова Н.А., Петров С.В., и др. Лимфедема нижних конечностей: алгоритм диагностики и лечения // *Новости хирургии*. 2009. Т. 17, № 4. С. 49-64.
23. Sander A.P., Hajer N.M., Hemenway K., et al. Upper-extremity volume measurements in women lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume // *Physical Therapy*. 2002. Vol. 82, № 12. P. 1201-1212.
24. Valsamis J.B., Vankerckhove S., Vandermeeren L., et al. Measurement of lymphedema: pythagoras vs archimedes vs high-tech // *European Journal of Lymphology*. 2016. Vol. 28, № 74. P. 53.
25. Micheli S., Fiorentino A., Cardone M. Melilotus, Rutin and Bromelain in primary and secondary lymphedema // *Lymphology*. 2019. Vol. 52, № 4. P. 177-186.
26. Casley-Smith J.R., Casley-Smith J.R. The effects of diosmin (a benzopyrone) upon some high-protein oedemas: lung contusion, and burn and lymphoedema of rat legs // *Agents and Actions*. 1985. Vol. 17, № 1. P. 14-20. doi: 10.1007/BF01966674
27. Casley-Smith J.R., Casley-Smith J.R. Treatment of Lymphedema by Complex Physical Therapy, with and without oral and topical benzopyrones // *Lymphology*. 1996. Vol. 29, № 2. P. 76-82.
28. Pecking A.P., Février B., Wargon C., et al. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer) // *Angiology*. 1997. Vol. 48, № 1. P. 93-98. doi: 10.1177/000331979704800115

REFERENCES

1. Elwell R. An overview of the use of compression in lower-limb chronic oedema. *British Journal of Community Nursing*. 2016;21(1):36,38,40. doi: 10.12968/bjcn.2016.21.1.36
2. Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Quality of Life of Patients with Secondary Lymphedema of the Lower Extremities. *Flebologiya*. 2021;15(1):6-12. (In Russ). doi: 10.17116/flebo2021150116
3. Myshentsev PN, Sushkov SA, Katorkin SE, et al. Diagnostics of Lower Limbs Lymphedema. *Flebologiya*. 2017;11(4):228-37. (In Russ). doi: 10.17116/flebo2017114228-236
4. Myshentsev PN, Katorkin SE. Tactics in the treatment of lower limb secondary lymphedema. *Novosti Khirurgii*. 2014;22(2):239-43. (In Russ).
5. Kalinin RE, Suchkov IA, Maksaev DA. Endothelial dysfunction in patients with secondary lymphedema and methods of its correction (literature review). *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2019;7(2):283-93. (In Russ). doi: 10.23888/HMJ201972283-293
6. Badieva VA, Apkhanova TV. Lymphedema of the lower extremities: current aspects of combined conservative therapy. *Flebologiya*. 2010;4(3):55-60. (In Russ).
7. Savkin ID. Surgical treatment of limb lymphedema. *Nauka Molodykh (Eruditio Juvenium)*. 2013;(4):61-5. (In Russ).
8. Lulay GR. Lymphedema. Diagnostics and therapy. *Der Chirurg*. 2013;84(7):607-16. doi: 10.1007/s00104-012-2388-5
9. Döller W. Possibilities of surgical therapy of lymphedema. *Wiener Medizinische Wochenschrift*. 2013;163(7-8):177-83. doi: 10.1007/s10354-013-0202-8
10. Yarovenko GV, Myshentsev PN. Comprehensive Treatment of Patients with Lymphedema of the Lower Extremities. *Journal of Experimental and Clinical Surgery*. 2019;12(4):230-4. (In Russ). doi: 10.18499/2070-478X-2019-12-4-230-234
11. Myshentsev PN, Katorkin SE, Lichman LA. A case of successful surgical treatment of a patient with lymphedema of lower limbs. *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2018;26(2):288-95. (In Russ). doi: 10.23888/PAVLOVJ2018262288-295
12. Yudin VA, Savkin ID. Treatment of lymphedema limb (review). *I.P. Pavlov Russian Medical Biological Herald*. 2015;(4):145-53. (In Russ).
13. Fionik OV, Bubnova NA, Petrov SV, et al. Farmakoterapiya limfedemy. *Spravochnik Poliklinicheskogo Vracha*. 2007;(10):72-5. (In Russ).
14. Azhar SH, Lim HY, Tan B-K, et al. The Unresolved Pathophysiology of Lymphedema. *Frontiers in Physiology*. 2020;11:137. doi: 10.3389/fphys.2020.00137
15. The Diagnosis and Treatment of Peripheral Lymphedema: 2016 Consensus Document of the International Society of Lymphology. *Lymphology*. 2016;49(4):170-84.
16. Bogucka-Kocka A, Woźniak M, Feldo M, et al. Diosmin — isolation techniques, determination in plant material and pharmaceutical formulations, and clinical use. *Natural Product Communications*. 2013;8(4):545-50.
17. Yarovenko GV, Katorkin SE, Myshentsev PN. *Limfedema*. 2nd ed. Samara: IE Nikiforov M.V.; 2020. (In Russ).
18. Shishlo VK, Malinin AA, Dyurzhaynov AA. Mechanisms of antioedemic effect of bioflavonoids in experiment. *Angiology and Vascular Surgery*. 2013;19(2):25-33. (In Russ).
19. Klimenko DA, Kvetenadze TE, Mashimbayev EK, et al. Rol' flavonoidov v stimulyatsii rezorbtionnoy funktsii limfaticheskoy sistemy v eksperimente. *Vestnik Limfologii*. 2009;(4):22-7. (In Russ).
20. Kalinin RE, Suchkov IA, Mnikhovich MV, et al. Endothelial effects of the micronized purified flavonoid fraction in various experimental models of venous endothelial dysfunction. *Flebologiya*. 2014;8(4):29-36. (In Russ).
21. Borodin Yul, Lyubarskiy MS, Morozov VV. *Rukovodstvo po klinicheskoy limfologii*. Moscow: MIA; 2010. (In Russ).
22. Fionik OV, Bubnova NA, Petrov SV, et al. Limfedema nizhnikh konechnostey: algoritm diagnostiki i lecheniya. *Novosti Khirurgii*. 2009;17(4):49-64. (In Russ).
23. Sander AP, Hajer NM, Hemenway K, et al. Upper-extremity volume measurements in women lymphedema: a comparison of measurements obtained via water displacement with geometrically determined volume. *Physical Therapy*. 2002;82(12):1201-12.
24. Valsamis JB, Vankerckhoves S, Vandermeeren L, et al. Measurement of lymphedema: pythagoras vs archimedes vs high-tech. *European Journal of Lymphology*. 2016;28(74):53.
25. Michelini S, Fiorentino A, Cardone M. Melilotus, Rutin and Bromelain in primary and secondary lymphedema. *Lymphology*. 2019;52(4):177-86.
26. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. The effects of diosmin (a benzopyrone) upon some high-protein oedemas: lung contusion, and burn and lymphoedema of rat legs. *Agents and Actions*. 1985;17(1):14-20. doi: 10.1007/BF01966674
27. Casley-Smith JR, Casley-Smith JR. Treatment of Lymphedema by Complex Physical Therapy, with and without oral and topical benzopyrones. *Lymphology*. 1996;29(2):76-82.
28. Pecking AP, Février B, Wargon C, et al. Efficacy of Daflon 500 mg in the treatment of lymphedema (secondary to conventional therapy of breast cancer). *Angiology*. 1997;48(1):93-8. doi: 10.1177/000331979704800115

ОБ АВТОРАХ

Роман Евгеньевич Калинин — д.м.н., профессор, зав. кафедрой сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Игорь Александрович Сучков — д.м.н., профессор, профессор кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

***Денис Алексеевич Максаев** — аспирант кафедры сердечно-сосудистой, рентгенэндоваскулярной, оперативной хирургии и топографической анатомии, Рязанский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова, Рязань, Россия.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>
e-mail: DenMa1804@yandex.ru

AUTHORS INFO

Roman E. Kalinin — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Head of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-0817-9573>

Igor A. Suchkov — MD, Dr.Sci.(Med.), Professor, Professor of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1292-5452>

***Denis A. Maksaev** — PhD-student of the Department of Cardiovascular, X-Ray Endovascular, Operative Surgery and Topographic Anatomy, Ryazan State Medical University, Ryazan, Russia.
ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3299-8832>
e-mail: DenMa1804@yandex.ru