

Эсцин для системного введения при посттравматическом или постоперационном отеке мягких тканей: систематический обзор рандомизированных клинических исследований

В.А. Приходько, С.В. Оковитый

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный химико-фармацевтический университет» Минздрава России,
г. Санкт-Петербург, Россия

Реферат

Актуальность. Актуальность лечения посттравматического и послеоперационного отека мягких тканей обусловлена высокой частотой возникновения этих состояний, а также их значительным влиянием на качество жизни пациентов и процесс восстановления, что обусловлено нарушением микроциркуляции, усилением болевого синдрома, профибротическим действием и ограничением подвижности под влиянием этого патологического процесса. Перспективным представляется применение эсцина — соединения природного происхождения, обладающего противоотечным, ангио- и эндотелиопротективным, противовоспалительным, анальгезирующим и другими эффектами.


Цель обзора — анализ и синтез данных клинических исследований об эффективности и безопасности препаратов эсцина для системного применения при посттравматическом или постоперационном отеке мягких тканей.


Материал и методы. Обзор проводили в соответствии с рекомендациями PRISMA-2020, ROBIS и AMSTAR-2. В обзор включали клинические исследования (КИ), соответствовавшие критериям по системе PICO(S). Поиск источников проводили 08 января 2025 г. по базам научных публикаций PubMed, eLIBRARY, SciELO, Кохрейновской библиотеки, регистрам клинических исследований США, Евросоюза и Великобритании. Качественный синтез доказательств осуществляли в нарративном подходе с оценкой уверенности по системе GRADE-CERQual. Риск смещения результатов отдельных КИ оценивали с использованием инструмента RoB 2.

Результаты. В обзор вошли три открытых рандомизированных КИ с дизайном параллельных групп, посвященных оценке противоотечного эффекта эсцина при постоперационном отеке на фоне хронического заболевания вен (1 КИ, $n = 87$), трансплантации кожного лоскута по поводу травмы (1 КИ, $n = 90$) и хирургического лечения тупой травмы конечности (1 КИ, $n = 102$). Во всех рассмотренных КИ системное введение эсцина было эффективно для коррекции локального отека, значимо не отличалось от групп сравнения по безопасности и переносимости, а также оказывало положительное влияние на уровни некоторых патогенетических лабораторных маркеров отека. Во всех включенных КИ были найдены основания для некоторых опасений в отношении общего риска смещения эффекта, связанного, главным образом, с отсутствием ослепления и защиты процесса рандомизации. Риск смещения, связанного с выборочными публикацией и/или сообщением результатов, в рамках проведенного синтеза был оценен как низкий.

Заключение. Проведенный обзор показал, что системное (пероральное или парентеральное) введение эсцина в острый период после травм и оперативных вмешательств эффективно уменьшало выраженность отека (умеренная уверенность по GRADE-CERQual), хорошо переносилось и по частоте возникновения нежелательных явлений не отличалось от минус-контроля, от препарата сравнения (маннитола) (умеренная уверенность по GRADE-CERQual). Результаты обзора могут найти дальнейшее применение при обосновании новых, более совершенных подходов к проведению медикаментозной коррекции отеков различной этиологии.

Ключевые слова: эсцин, эсцинат, отек, противоотечная терапия, систематический обзор, клинические исследования.

 **Для цитирования:** Приходько В.А., Оковитый С.В. Эсцин для системного введения при посттравматическом или постоперационном отеке мягких тканей: систематический обзор рандомизированных клинических исследований. *Травматология и ортопедия России*. 2025;31(2):161-177. <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17695>.

 *Приходько Вероника Александровна*; e-mail: vaprikhodko@rambler.ru

Рукопись получена: 20.03.2025. Рукопись одобрена: 08.04.2025. Статья опубликована онлайн: 21.04.2025.

© Приходько В.А., Оковитый С.В., 2025

Systemic Administration of Escin for Post-Traumatic or Post-Operative Soft Tissue Edema: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials

Veronika A. Prikhodko, Sergey V. Okovityi

Saint Petersburg State Chemical and Pharmaceutical University, St. Petersburg, Russia

Abstract

Background. Treatment of post-traumatic and post-operative soft tissue edema is especially relevant due to the high incidence of these conditions. They have a profound effect on patients' quality of life and recovery process, as edema contributes to microcirculation impairment, pain exacerbation, fibrosis development, and limitation of motion. Escin, a promising treatment for edema, is a naturally derived compound with anti-edematous, angio- and endothelioprotective, anti-inflammatory, analgesic, and other effects.

The aim of the review – to summarize the clinical trial data on the efficacy and safety of systemically administered escin medications in the treatment of post-traumatic or post-operative soft tissue edema.

Methods. The review was conducted following the PRISMA-2020, ROBIS, and AMSTAR-2 guidelines and included clinical trials (CTs) that met the PICO(S) criteria. The search was carried out on January 8, 2025 in the PubMed, eLIBRARY, SciELO, Cochrane Library databases, and in the US, EU, and UK clinical trial registers. Qualitative evidence synthesis was performed in a narrative approach with confidence assessment by the GRADE-CERQual method. Risk of bias in individual CT was assessed using the RoB 2 tool.

Results. The review included three open-label, randomized, parallel-group CTs devoted to the anti-edematous effect of escin for managing post-operative edema in chronic venous disease (1 CT, n = 87), trauma-related skin flap transplantation (1 CT, n = 90), and surgical treatment for blunt limb trauma (1 CT, n = 102). In all trials reviewed, systemic administration of escin was effective in correcting local edema, did not significantly differ from comparison groups in terms of safety and tolerability, and had a positive effect on several pathogenetic laboratory markers of edema. All included CTs raised some concerns regarding the overall risk of bias, mainly due to the absence of blinding and randomization protection. The outcome reporting and publication bias for the evidence synthesis was deemed low.

Conclusions. The review has shown that systemic (oral or parenteral) administration of escin in the acute post-traumatic and post-operative periods effectively reduced the severity of edema (moderate confidence by GRADE-CERQual) and was well-tolerated. The incidence of adverse events did not significantly differ from the negative control, the active comparator (mannitol) (moderate confidence by GRADE-CERQual). The findings of this review may find further application as a basis for novel, more advanced approaches to the drug correction of edema of various etiologies.

Keywords: escin, escinate, edema, anti-edematous therapy, systematic review, clinical trials.

Cite as: Prikhodko V.A., Okovityi S.V. Systemic Administration of Escin for Post-Traumatic or Post-Operative Soft Tissue Edema: A Systematic Review of Randomized Clinical Trials. *Traumatology and Orthopedics of Russia*. 2025;31(2):161-177. (In Russian). <https://doi.org/10.17816/2311-2905-17695>.

✉ Veronika A. Prikhodko; e-mail: vaprikhodko@rambler.ru

Submitted: 20.03.2025. Accepted: 08.04.2025. Published online: 21.04.2025.

© Prikhodko V.A., Okovityi S.V., 2025

ВВЕДЕНИЕ

Отек является типовым патологическим процессом, заключающимся в избыточном накоплении внеклеточной тканевой жидкости в интерстициальном и/или внутриклеточном пространстве. Отеки различных локализаций и степени тяжести характерны для широкого спектра нозологий, включая хронические заболевания сердечно-сосудистой системы, почек и печени, острые состояния, сопровождающиеся выраженной недостаточностью этих или других органов, воспалительные процессы, эндокринные, водно-электролитные нарушения, а также травмы и состояния после хирургических операций [1, 2]. Распространенность отеков мягких тканей при их травмах или нарушении целостности в ходе инвазивных вмешательств, в том числе в рамках лечения травм, варьирует в широком диапазоне в зависимости от тяжести и локализации исходного повреждения и может достигать 60–75% [3, 4, 5, 6].

Вне зависимости от генеза, отек развивается вследствие нарушения физиологического равновесия между давлением крови и снабжаемых ею тканей, а также проницаемости эндотелиального барьера капилляров. В результате этих изменений жидкость фильтруется в интерстициальное пространство с большей скоростью, чем она может быть реабсорбирована сосудистым руслом, и таким образом задерживается в тканях. Наличие отека усугубляет изначальные причины и факторы его развития, поскольку приводит к механическому сдавлению затронутых структур, развитию или усилению боли, ухудшению перфузии тканей, обменных процессов и в конечном итоге функции ткани с формированием порочного круга [1, 2].

С целью коррекции отеков различного генеза и характера могут применяться как немедикаментозные методы, например распространенный протокол RICE (R — rest, покой; I — ice, холод; C — compression, сдавление; E — elevation, приподнятое положение), так и лекарственные средства, включая диуретики, противовоспалительные, противоаллергические, сосудосуживающие агенты, венотоники, ангиопротекторы и средства патогенетической терапии основного заболевания [7, 8]. Коррекция посттравматических, пери- и постоперационных отеков проводится с целями облегчения репозиции тканей и/или костных отломков (при переломах), нормализации трофики тканей, уменьшения болевого синдрома, облегчения общего состояния пациента, ускорения сроков функциональной реабилитации и профилактики возможных осложнений [6, 8, 9, 10].

Эсцин — смесь тритерпеновых сапогликозидов, получаемых из семян конского каштана обыкновенного *Aesculus hippocastanum* L., преоб-

ладающим компонентом и основным биологически активным веществом в которой является β-эсцин. Для препаратов эсцина (натриевой, калиевой и др. солей) в исследованиях *in vitro* и *in vivo* показан широкий спектр фармакологических эффектов, включая противоотечный, ангио- и эндотелиопротективный, противовоспалительный, анальгезирующий и антиоксидантный [11, 12]. Среди наиболее релевантных противоотечному эффекту механизмов действия эсцина выделяют прямое ингибирование гидролиза белков и мукополисахаридов, предупреждающее рост онкотического давления интерстициальной жидкости, глюкокортикоид-подобное противовоспалительное действие, антагонизм с гистамином и брадикинином, индукцию эндогенных антиоксидантных факторов, коррекцию функции эндотелия, замедление апоптоза эндотелиоцитов и патологической клеточной адгезии в микроциркуляторном русле [11, 12, 13, 14].

Отдельные клинические исследования (КИ) демонстрируют эффективность эсцина и суммарных препаратов *Ae. hippocastanum* в качестве средства медикаментозной коррекции отеков мягких тканей различной этиологии; наибольшая доказательная база сформирована в отношении хронических заболеваний вен (ХЗВ) [15, 16, 17].

Целью систематического обзора стало обобщение данных клинических исследований об эффективности и безопасности препаратов эсцина для системного применения при посттравматическом или постоперационном отеке мягких тканей.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Систематический обзор проведен в соответствии с рекомендациями руководства PRISMA-2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) [18] и инструментов оценки методологического качества и валидности результатов систематических обзоров ROBIS (Risk of Bias in Systematic Reviews) [19] и AMSTAR-2 (a Measurement Tool to Assess Systematic Reviews) [20]. Чек-лист PRISMA-2020 с аннотацией разделов обзора приведен в сопроводительных материалах. Цель обзора, стратегии поиска, критерии включения и исключения, алгоритмы скрининга, оценки источников, качественного синтеза, оценки риска смещения и уверенности в доказательствах, а также разрешения разногласий были определены до проведения обзора и не подлежали изменению в ходе его проведения. Протокол обзора не был опубликован или внесен в какой-либо регистр.

В обзор включали КИ, соответствовавшие перечисленным ниже критериям, определенным с использованием алгоритма PICO(S) [21] (табл. 1).

Таблица 1

Критерии включения клинических исследований

№	Параметр	Критерий включения
1	Популяция	
1.1	Состояния	Травмы любых локализаций, генеза, характера и тяжести ИЛИ перенесенные оперативные вмешательства любых локализации, характера и степени инвазивности
2	Интервенция	
2.1	Лекарственное средство	Эсцин (в виде любых солей, комплексов)
2.2	Путь введения	Системный (пероральный, парентеральный)
2.3	Режим терапии	Монотерапия ИЛИ комбинированная терапия (при наличии руки сравнения без включения эсцина)
3	Сравнение	Плацебо ИЛИ базисная/стандартная терапия ИЛИ любой препарат сравнения ИЛИ комбинированная терапия без включения эсцина
4	Конечные точки	Любые релевантные посттравматическому отеку ИЛИ любые релевантные постоперационному отеку
5	Дизайн исследования	
5.1	Тип	Проспективное
5.2	Вмешательство	Интервенционное
5.3	Контроль	Контролируемое

Не устанавливали критерии в отношении возраста, пола участников КИ, лекарственных форм эсцина, наличия рандомизации, ослепления или иных аспектов дизайна КИ, кроме вышеуказанных. Не включали КИ, не соответствовавшие хотя бы одному из вышеперечисленных критериев, а также:

1) синтетические исследования: нарративные обзоры, обзоры предметного поля, зонтичные обзоры, систематические обзоры, post hoc анализы, метаанализы, клинические рекомендации;

2) неклинические исследования;

3) материалы низких уровней доказательности: тезисы докладов на конференциях, описания клинических случаев и серий случаев, методические рекомендации, протоколы заседаний, пресс-релизы и т.п.

Поиск источников проводили 08 января 2025 г. по базам научных публикаций PubMed, eLIBRARY, SciELO, Кохрейновской библиотеки (Cochrane Central Register of Controlled Trials), регистрам клинических исследований США¹ (ClinicalTrials.gov), Евросоюза (EU Clinical Trial Register², EU Clinical Trials Information System³), Великобритании⁴ (UK Clinical Study Register). Рабочие языки: английский,

русский, испанский. Глубину поиска (ограничение по времени публикации) не устанавливали. Поисковые запросы приведены в таблице 2.

Скрининг источников, оценку соответствия КИ обозначенным критериям включения, извлечение данных, а также оценку риска смещения во включенных КИ проводили два автора обзора (В.А.П., С.В.О.) отдельно и независимо друг от друга без применения средств автоматизации. Все возникающие разногласия авторы разрешали путем обсуждения до достижения консенсуса с привлечением независимого консультанта в случае сохранения разногласий. Решение о включении или невключении КИ принимали по результатам двух последовательных этапов проверки: 1) скрининг названия и резюме публикации; 2) оценка полного текста публикации (для источников, потенциально удовлетворявших критериям включения на первом этапе). Для всех включенных в обзор КИ извлекали все без исключения данные об участниках, эффективности и/или безопасности интервенции, приводимые авторами первоисточников, в том числе в сопроводительных материалах, без какой-либо количественной трансформации.

¹ National Library of Medicine. ClinicalTrials.gov. Режим доступа: <https://www.clinicaltrials.gov/>

² The European Union Clinical Trials Register. Режим доступа: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>

³ The European Union (EU) and European Economic Area (EEA) register of clinical trials for human medicines. Режим доступа: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/>

⁴ The United Kingdom Clinical Study Registry. Режим доступа: <https://www.isrctn.com/>

Таблица 2

Поисковые запросы

База данных	Запрос
PubMed eLIBRARY	(escin* OR aescin*) AND (clinical trial) Что искать: (эсцин* или эсцины* или эсцинат*) и клиническое исследование Где искать: в названии публикации; в аннотации; в ключевых словах Тип публикации: статьи в журналах; материалы конференций; отчеты Параметры: искать с учетом морфологии
SciELO	(escina OR aescina OR escinato OR aescinato OR escin OR aescin OR escinate OR aescinate) AND type: research-article
Cochrane Central Register of Controlled Trials	Title Abstract Keyword: escin OR aescin OR escine OR aescine OR escina OR aescina OR escins OR aescins OR escinas OR aescinas OR escinate OR aescinate OR escinato OR aescinato [include word variations] Content type: trials Language: English, Russian, Spanish
ClinicalTrials.gov	Intervention/treatment: escin OR aescin OR escine OR aescine OR escina OR aescina OR escins OR aescins OR escinas OR aescinas OR escinate OR aescinate OR escinato OR aescinato
EU Clinical Trial Register	escin OR aescin OR escine OR aescine OR escina OR aescina OR escins OR aescins OR escinas OR aescinas OR escinate OR aescinate OR escinato OR aescinato Results status: trials with results
EU Clinical Trials Information System	escin*, aescin*, escine*, aescine*, escina*, aescina*, escins*, aescins*, escinas*, aescinas*, escinate*, aescinate*, escinato*, aescinato*
UK Clinical Study Register	Interventions: escin or aescin or escins or aescins or escinate or aescinate Study status: completed

Качественный синтез доказательств, а также поиск причин гетерогенности данных осуществляли в нарративном подходе [22] с обобщением данных всех включенных КИ соответственно групповым критериям включения по PICO(S) в текстовом, табличном и графическом форматах. Степень уверенности в доказательствах оценивали по системе GRADE-CERQual, предполагающей оценку источников по четырем критериям: 1) методологические ограничения; 2) согласованность; 3) адекватность; 4) релевантность [23]. Ключевые результаты синтеза обобщали в таблице типа SoQF (Summary of Qualitative Findings) [24].

Оценку риска смещения в отдельных включенных в обзор КИ проводили с использованием инструмента RoB2 (Risk of Bias) [25], поскольку все из них являлись интервенционными рандомизированными; для нерандомизированных КИ план обзора предусматривал применение шкалы ROBINS-I [26]. RoB2 позволяет осуществлять оценку риска смещения, связанного с пятью доменами: 1) рандомизацией; 2) отклонениями от протокола интервенции; 3) недостающими данными конечных точек; 4) оценкой конечных точек; 5) выборочным сообщением результатов.

Оценку риска смещения, связанного с выборочной публикацией и/или выборочным сообщением данных, проводили путем сравнения перечня конечных точек из плана-протокола КИ с их перечнем в соответствующей публикации. В случае если

план-протокол не был доступен, проводили сравнение перечней конечных точек, указанных в разделах методов и результатов публикации.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В результате поиска были идентифицированы 237 источников, процесс скрининга и оценки которых отражен на диаграмме PRISMA [18] (рис. 1).

Путем скрининга источников были отобраны три КИ [27, 28, 29], отвечавших всем критериям включения; их общая характеристика приведена в таблице 3.

Все включенные КИ были проведены на территории Китайской Народной Республики, носили сравнительный характер, имели дизайн с параллельными группами (два КИ с одной группой интервенции [27, 28], одно КИ с двумя группами интервенции [29]), были рандомизированными и не применяли процедуру ослепления ни на одном уровне. В одно из КИ были включены пациенты с постоперационным отеком на фоне ХЗВ [27], в одно — больные, перенесшие трансплантацию кожного лоскута по поводу травмы [28], в третье — пациенты с отеком вследствие травмы конечности и последующего хирургического лечения [29].

Потенциально релевантные КИ, исключенные по результатам оценки полных текстов публикаций, и причины их исключения приведены в таблице 4.

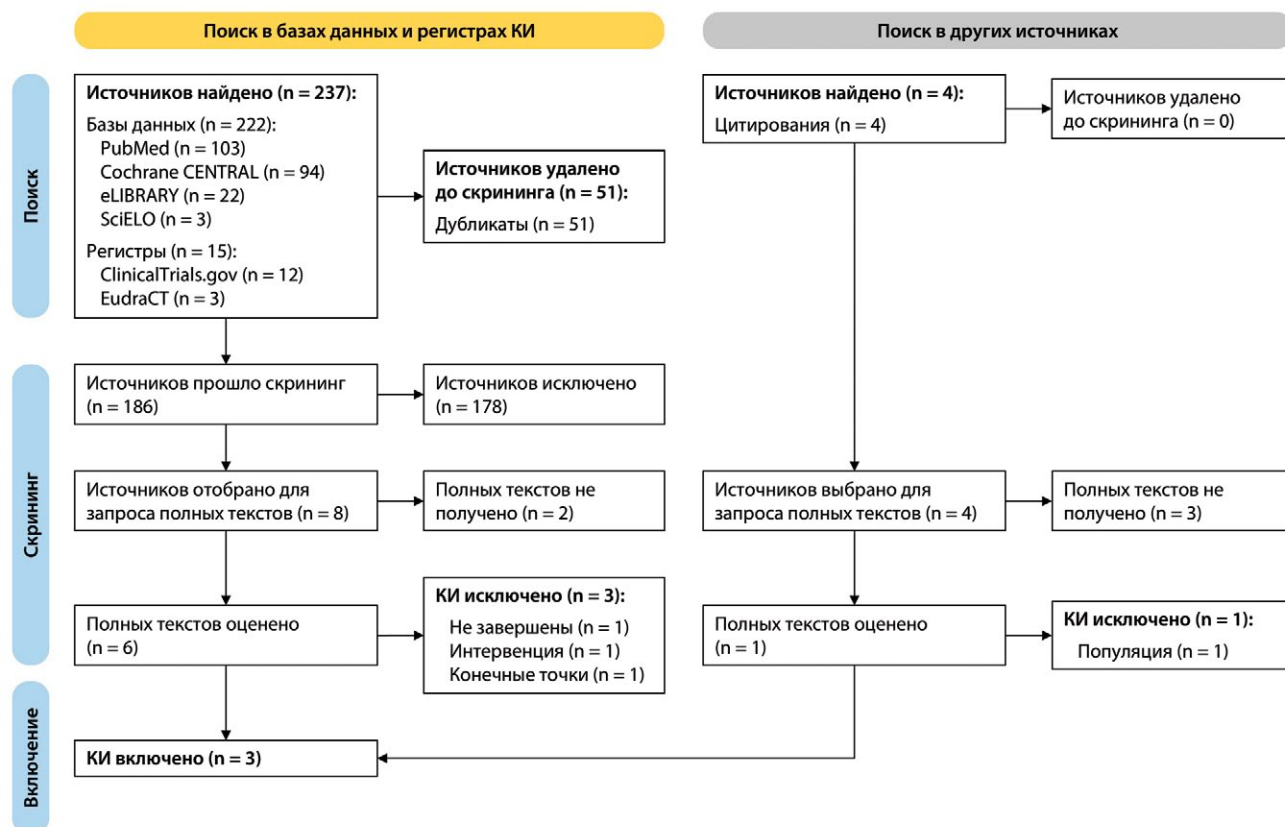


Рис. 1. Диаграмма поискового процесса по PRISMA

Figure 1. PRISMA flow diagram

Таблица 3

Общая характеристика клинических исследований, включенных в обзор

Первый автор и год публикации	n	Страна	Количество центров	Дизайн групп	Число групп	Рандомизация	Ослепление	Ссылка
Yang X., 2024	87	КНР	1	ПГ	2	Да	Нет	[27]
Wei L., 2018	90	КНР	1	ПГ	2	Да	Нет	[28]
Wang B., 2016	102	КНР	1	ПГ	3	Да	Нет	[29]

КНР — Китайская Народная Республика, ПГ — параллельные группы.

Таблица 4

Потенциально релевантные клинические исследования, исключенные по результатам оценки полных текстов публикаций

Первый автор и год публикации	Причины исключения	Ссылка
Singhai A., 2024	Не завершено (протокол планируемого исследования)	[38]
Xie Q., 2009	Не соответствующие критериям конечные точки (время до восстановления отхождения кишечных газов, время до восстановления кишечных шумов, время до первого опорожнения кишечника)	[39]
Dusková M., 1999	Не соответствующая критериям интервенция (рука эсцина: эсцин + этамзилат; рука сравнения: протеолитические ферменты)	[40]

КИ 1. Клиническая эффективность введения натрия эсцина после эндовенозной абляции варикозно расширенных вен (Yang X. с соавтрами, 2024) [27]

X. Yang с соавторами оценивали влияние системного применения соли эсцина у больных с варикозным расширением вен нижних конечностей, перенесших процедуру эндовенозной лазерной абляции (ЭВЛА), на выраженность отека, болевого синдрома, течение и симптоматику ХЗВ, а также качество жизни [27]. Исследование было поддержано фондом Международной научно-технологической кооперационной программы (International Scientific and Technological Cooperation Program) в рамках Шанхайского плана действий в области науки, технологий и инноваций (Science and Technology Innovation Action Plan), Программы фундаментальных научных исследований 9-го народного госпиталя Медицинской школы Шанхайского университета Цзяотун (Fundamental Research Program of 9th People's Hospital, Shanghai Jiao Tong University School of Medicine) и фармацевтической компанией Shandong Luye Pharmaceutical Co., Ltd. (Luye Pharma Group) — производителем препаратов эсцина Oukai® и Maitongna® (КНР). Авторы заявили об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов [35].

В КИ было включено 90 взрослых пациентов, из которых 43 (49,4%), 20 (23,0%), 18 (20,7%) и 6 (6,9%) были соответственно отнесены к клиническим классам C2, C3, C4 и C5 по клинко-этиолого-анатомо-патофизиологической классификации ХЗВ (CEAP). Средний возраст участников составил 59,9±10,7 года, среди них было 54 (62,1%) мужчины и 33 (37,9%) женщины. Исходные характеристики

участников, общие для трех включенных КИ, представлены в таблице 5. Критериями исключения были наличие оперативных вмешательств по поводу ХЗВ в анамнезе; выполнение вмешательства на обеих нижних конечностях в рамках одного приема; прием веноактивных и/или диуретических средств в течение предшествующего месяца; отек на фоне других заболеваний, включая таковые лимфатической системы; стеноз и/или окклюзия глубоких вен; заболевания артерий (при значениях лодыжечно-плечевого индекса менее 0,9); предшествующий опыт и/или невозможность ношения компрессионного трикотажа; аллергические реакции на соли эсцина или его непереносимость в анамнезе.

Участников рандомизировали блоковым методом в соотношении 1:1 на две параллельные группы: А) группа интервенции; В) группа минус-контроля. Группы значимо не различались по соотношению полов, средним значениям возраста, индекса массы тела, потреблению никотин-содержащей продукции и алкоголя, наличию сопутствующих патологий (в т.ч. сахарного диабета, артериальной гипертензии, других заболеваний сердечно-сосудистой системы), локализации и тяжести основного заболевания, оцененной с использованием шкал, опросников и инструментальных методов.

Всем пациентам выполняли ЭВЛА и перевязку большой подкожной вены в условиях регионарной анестезии; части пациентов на усмотрение хирургов дополнительно проводили склеротерапию и/или флебэктомия. Медикаментозную профилактику тромбоза глубоких вен и раневой инфекции не осуществляли. Все пациенты носили компрес-

Таблица 5

Характеристика пациентов на момент включения в исследование

Характеристика пациентов на момент включения	Клиническое исследование						
	Yang X., 2024 [27]		Wei L., 2018 [28]		Wang B., 2016 [29]		
	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа маннитола	Группа эсцина + маннитола
Кол-во участников	42	45	45	45	34	34	34
Возраст, лет (среднее±SD)	58,5±12,1	61,1±9,3	9,3±2,7	9,1±2,8	45,3±7,6	46,8±7,3	45,8±6,3
Мужской пол, n (%)	24 (57,1)	30 (66,7)	23 (51,1)	26 (57,8)	24 (70,6)	18 (52,9)	19 (55,9)
Этиология отека	Постоперационный (ЭВЛА ± склеротерапия ± флебэктомия варикозно расширенных вен нижних конечностей)		Посттравматический + постоперационный (пересадка кожного лоскута на питающей ножке по поводу травмы конечности)		Посттравматический + постоперационный (оперативное вмешательство по поводу тупой травмы верхней конечности)		

SD — стандартное отклонение, ЭВЛА — эндовенозная лазерная абляция.

сионные чулки II класса компрессии на протяжении всего периода исследования. Участники, включенные в группу А, дополнительно получали соль эсцина (60 мг) внутрь 2 раза в день в течение 20 дней, начиная со дня проведения ЭВЛА. Пациенты группы В не получали медикаментозной терапии. Параметры протокола интервенции в описываемом КИ представлены в таблице 6.

Оценку эффективности и переносимости интервенции осуществляли в рамках трех визитов: через 10±5, 21±3 и 30±5 дней после хирургического вмешательства. Первичная конечная точка была определена как изменение обхвата голени (см) на 21-й день, отражающее разрешение местного отека. Вторичные конечные точки включали изменение обхвата лодыжки (см) на 10-й, 21-й, 30-й дни; выраженность боли по визуально-аналоговой шкале — VAS (балл); клиническую тяжесть ХЗВ по шкале оценки тяжести хронических заболеваний вен — VCSS (балл); качество жизни по Абердинскому опроснику по варикозной болезни вен — AVVQ (балл). Временные и конечные точки КИ представлены на рисунке 2.

В полный анализ вошли 87 завершивших программу исследования пациентов (full analysis set, FAS), из которых 74 полностью придерживались протокола лечения (per protocol set, PPS). У участников, получавших эсцин (FAS), наблюда-

ли значимо меньший абсолютный обхват голени по сравнению с контрольной группой на 10-й и 21-й дни лечения (10-й день: 37,49±2,75 против 38,98±2,87, $p = 0,018$; 21-й день: 36,93±2,64 против 38,31±2,6, $p = 0,019$). Кроме этого, увеличение обхвата голени относительно исходного было значимо меньше в группе эсцина во всех временных точках (10-й день: 1,04±0,35 против 2,39±1,15 см; 21-й день: 0,48±0,42 см против 1,73±1,00 см; 30-й день: 0,18±0,64 см против 0,82±0,96 см; $p < 0,001$ для всех). Разность между группами составила -1,44±0,18 см (95% ДИ -1,80, -1,07), -1,26±0,17 см (95% ДИ -1,59, -0,93) и -0,54±0,17 см (95% ДИ -0,88, -0,20) для трех последовательных временных точек.

Обхват лодыжки был в среднем значимо меньше у участников группы эсцина на 10-й день (23,89±1,98 см против 24,85±1,66 см, $p = 0,023$) и не отличался от значений контрольной группы на 21-й и 30-й дни лечения. Значимо менее выраженное увеличение этого параметра было зафиксировано в группе эсцина в двух первых временных точках (10-й день: 1,37±0,52 против 2,36±0,93, $p < 0,001$; 21-й день: 0,58±0,60 против 1,14±0,88; $p = 0,002$). Применение эсцина обеспечивало значимое изменение обхвата лодыжки на -1,00±0,17 см (95% ДИ -1,34, -0,66) и -0,57±0,17 см (95% ДИ -0,91, -0,22) по сравнению с контролем к 10-му и 21-му дням исследования соответственно.

Таблица 6

Характеристика протоколов интервенции во включенных в обзор исследованиях

Параметр	Клиническое исследование						
	Yang X., 2024 [27]		Wei L., 2018 [28]		Wang B., 2016 [29]		
	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа маннитола	Группа эсцина + маннитола
Интервенция	натрия эсцинат	нет	натрия эсцинат	нет	натрия эсцинат	маннитол	натрия эсцинат + маннитол
Путь введения	п/о	–	в/в капельно	–	в/в капельно	в/в капельно	в/в капельно
Доза на одно введение, мг	60	–	0,2 / кг, не более 20 в день	–	20	25	10 + 25
Кратность введения, раз в день	2	–	1	–	1	2	1
Суточная доза, мг	120	–	0,2 / кг, не более 20 в день	–	20	50	10 + 25
Длительность терапии, дней	20		7		7		
Базисная терапия	Немедикаментозная (компрессионные чулки II класса компрессии)		Медикаментозная (анальгетики, антибактериальные средства, средства нутритивной поддержки, регуляторы водно-электролитного баланса)		Нет		

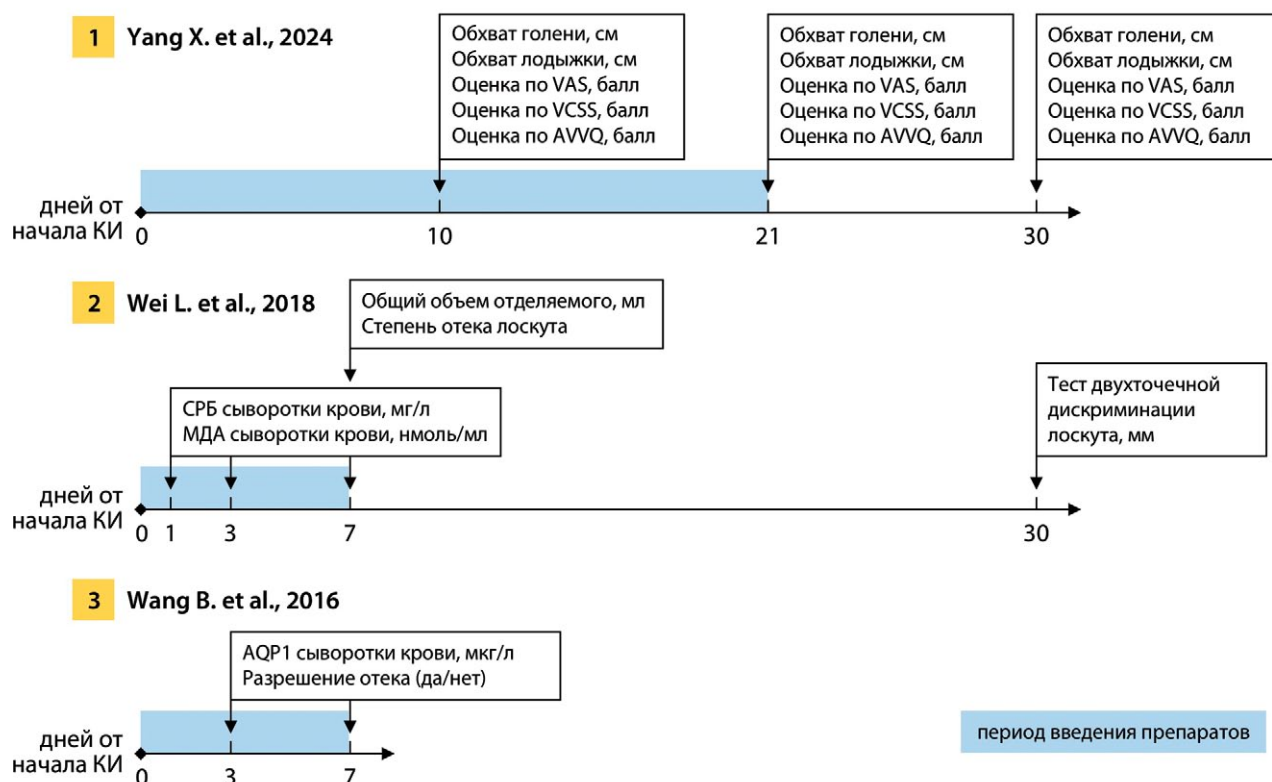


Рис. 2. Временные и конечные точки включенных в обзор клинических исследований
Figure 2. Time points and endpoints of the trials included in the review

Выраженность боли по VAS, общая тяжесть ХЗВ и качество жизни пациентов по VCSS и AVVQ значимо не различались между руками на протяжении всего периода при анализе FAS. Для PPS была установлена значимо меньшая выраженность боли по VAS на 21-й день исследования в группе эсцина по сравнению с участниками, не получавшими медикаментозной терапии ($0,508 \pm 0,794$ против $0,953 \pm 0,916$, $p = 0,047$). Средние групповые оценки по VCSS и AVVQ не различались значимо между руками вне зависимости от приверженности пациентов к протоколу.

Общая частота нежелательных явлений (НЯ) составила 16,7% ($n = 7$) и 11,1% ($n = 5$) в группах эсцина и контроля соответственно и значимо не различалась между ними. Ни одно НЯ не было расценено как серьезное. В числе НЯ были диспепсические явления ($n = 5$; 2 пациента прекратили прием препарата), дискомфорт в грудной клетке ($n = 2$), реакции со стороны кожных покровов ($n = 4$), явления гиперчувствительности ($n = 1$). Частота возникновения НЯ не различалась значимо между двумя группами участников. Результаты оценки переносимости интервенций во включенных КИ представлены в таблице 7.

Таблица 7

Частота возникновения нежелательных явлений во включенных в обзор исследованиях, число пациентов (%)

Нежелательное явление	Клиническое исследование						
	Yang X., 2024 [35]		Wei L., 2018 [36]		Wang B., 2016 [37]		
	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа маннитола	Группа эсцина + маннитола
Все НЯ	7 (16,7)	5 (11,1)	1 (2,2)	0	6 (17,7)	8 (23,5)	2 (5,9)
Диспепсические явления, тошнота, диарея		5*	0	0		Нет данных	
Дискомфорт в грудной клетке, ощущение сердцебиения	2	0	0	0		Нет данных	
Реакции со стороны кожных покровов, пузыри на коже	4	0	Нет данных		3	2	1

Окончание таблицы 7

Нежелательное явление	Клиническое исследование						
	Yang X., 2024 [35]		Wei L., 2018 [36]		Wang B., 2016 [37]		
	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа контроля	Группа эсцина	Группа маннитола	Группа эсцина + маннитола
Реакции гиперчувствительности	1	0	0	0	1	1	0
Реакции в месте введения	Нет данных		1	0	Нет данных		
Головокружение	Нет данных		0	0	Нет данных		
Нарушения функции печени	Нет данных		0	0	Нет данных		
Нарушения функции почек	Нет данных		0	0	0	4	0
Электролитные нарушения	Нет данных		0	0	0	2	0
Дизурия, изменения частоты мочеиспускания	Нет данных		0	0	Нет данных		
Флебит	Нет данных		Нет данных		2	0	1

* Данные первоисточника без разделения по группам.

Таким образом, в исследовании, проведенном X. Yang с соавторами, эсцин (60 мг внутрь 2 раза в день в течение 20 дней) при добавлении к ношению компрессионного трикотажа эффективно уменьшал выраженность отека нижних конечностей, уменьшал боль (при высокой приверженности к протоколу), не влиял на общее течение заболевания и качество жизни у больных ХЗВ, перенесших ЭВЛА с опциональной склеротерапией и/или флебэктомией [27].

КИ 2. Инъекционное введение натрия эсцината при пересадке кожного лоскута на верхнюю или нижнюю конечность у детей (L. Wei с соавторами, 2018) [28]

L. Wei соавторами оценивали влияние парентерального введения эсцина на разрешение отека и экссудации, уровни сывороточных маркеров (С-реактивный белок (СРБ), малоновый диальдегид (МДА)) и восстановление сенсорной функции при пересадке кожного лоскута для лечения травматического повреждения конечностей у детей. Авторы не раскрыли источники финансирования, но заявили об отсутствии явного и потенциального конфликта интересов [28].

СРБ — один из так называемых белков острой фазы, широко используемых лабораторных маркеров воспаления любой этиологии, демонстрирующий высокую чувствительность и быстрый ответ на развитие воспалительного процесса. Последние данные свидетельствуют, что СРБ может играть роль медиатора эндотелиальной дисфункции, нарушать нормальную реактивность эндотелия и способствовать повышению проницаемости стенок капилляров [30]. МДА — основной продукт перекисного окисления ненасыщенных липидов, отражающий интенсивность оксидативного стресса

и окислительного повреждения биомолекул и клеточных структур. МДА и неоантигены, образующиеся из модифицируемых им белков, обладают провоспалительной активностью за счет индукции соответствующих цитокинов и активации реакций клеточного иммунного ответа [31].

Участниками КИ стали 90 детей в возрасте от 5 до 14 лет (49 (54,4%) мальчиков, 41 (45,6%) девочка) с травмами верхней (62 (68,9%)) или нижней конечности (28 (31,1%)). Всем из них для лечения полученной травмы была выполнена пересадка кожного лоскута на питающей ножке, большинству (75 (83,3%)) — в рамках оказания неотложной медицинской помощи. Исходные характеристики участников, общие для трех включенных КИ, представлены в таблице 5. Критериями исключения были прием диуретических средств в течение 1 нед. и/или глюкокортикоидов в течение 1 мес. до начала КИ; наличие заболеваний сердца, перенесенных операций на сердце, поражений почек и/или почечной недостаточности, печеночной недостаточности, инфекции вируса иммунодефицита человека, нарушений свертываемости крови, водно-электролитного баланса, гемодинамической недостаточности.

Пациентов рандомизировали на две параллельные группы: А) группа интервенции (эсцина); В) группа минус-контроля. Группы значимо не различались по соотношению полов, средним значениям возраста, времени и обстоятельствам получения травмы, ее локализации и тяжести, протоколам и особенностям выполнения оперативного вмешательства, сывороточным концентрациям СРБ и МДА. Все дети получали базисную терапию, включавшую анальгетики, антибактериальные средства, средства нутритивной поддержки, регуляторы водно-электролитного баланса. Участники,

определенные в группу А, дополнительно получали соль эсцина (0,2 мг/кг, но не более 20 мг) внутривенно капельно 1 раз в день в течение 7 дней, начиная с дня осуществления пересадки. Параметры протокола интервенции в описываемом КИ представлены в таблице 6.

Оценку эффективности и переносимости препарата проводили на 1-й, 3-й, 7-й и 30-й дни исследования. Уровни СРБ (мг/л) и МДА (нмоль/мл) в сыворотке венозной крови определяли на 1-й, 3-й и 7-й дни, общий объем раневого отделяемого, полученного путем дренирования (мл), и степень отека кожного лоскута (по шкале от 0 до 3) — на 7-й день. Через 30 дней после начала КИ оценивали восстановление сенсорной функции пересаженного участка с помощью теста двухточечной дискриминации, определяя минимальное расстояние между двумя точками стимуляции, определяемое пациентом (мм). Временные и конечные точки КИ представлены на рисунке 2.

Все 90 участников завершили программу исследования и вошли в аналитическую выборку. Уровни СРБ и МДА были значимо ниже в группе, получавшей соль эсцина, по сравнению с контролем во всех временных точках, согласно t-критерию Стьюдента (СРБ: $t_1 = 3,272$, $t_3 = 8,597$, $t_7 = 8,003$, $p < 0,05$ для всех; МДА: $t_1 = 9,569$, $t_3 = 10,046$, $t_7 = 7,420$, $p < 0,05$ для всех). Объем раневого отделяемого на 7-й день после начала терапии был значимо меньшим в группе эсцина по сравнению с контролем ($58,11 \pm 20,51$ против $72,25 \pm 22,70$, $p = 0,005$). У пациентов, получавших эсцин, значимо чаще наблюдали локальный отек меньшей выраженности, чем у тех, кто получал только стандартную терапию (абсолютная встречаемость отека 0/1/II/III степени: 7/25/13/0 и 2/20/22/1 в двух группах соответственно, $p = 0,013$). Через 1 мес. после начала КИ результаты теста двухточечной дискриминации также значимо различались: расстояние определения равнялось $7,46 \pm 3,74$ мм и $9,73 \pm 3,68$ мм в группах эсцина и контроля соответственно ($p = 0,004$).

В группе экспериментальной терапии в качестве НЯ был зарегистрирован один случай местного раздражения и боли во время введения раствора эсцина, разрешившихся самостоятельно после снижения скорости инфузии. Общая частота НЯ не различалась значимо между двумя группами. Результаты оценки переносимости интервенций во включенных КИ представлены в таблице 7.

Таким образом, в исследовании, проведенном L. Wei с соавторами, эсцин (0,2 мг/кг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 7 дней) при включении в схему медикаментозной терапии состояния после травмы конечности и пересадки кожного лоскута у детей значимо снижал сывороточные уровни СРБ и МДА, снижал выраженность отека и

экссудации пораженного участка, а также способствовал улучшению показателей восстановления сенсорной функции лоскута в отдаленном периоде [28].

КИ 3. Клинические эффекты комбинированного применения натрия β-эсцината и маннитола для коррекции отека в раннем периоде после хирургического лечения травмы верхней конечности (B. Wang с соавторами, 2016) [29]

B. Wang с соавторами оценивали влияние эсцина в режиме монотерапии и в рамках комбинации с маннитолом на выраженность локального отека и сывороточные уровни маркера проницаемости сосудистой стенки аквапорина-1 (AQP1) при оперативных вмешательствах на верхней конечности по поводу ее тупой травмы. Авторы не раскрыли источники финансирования и не сообщили о наличии или отсутствии конфликта интересов [29].

AQP1 — трансмембранный белок, обеспечивающий транспорт воды через клеточные мембраны в направлении осмотического градиента, а также принимающий участие в неселективном транспорте ионов по механизму, зависящему от циклического гуанозинмонофосфата. Наивысшие уровни экспрессии AQP1 у взрослого человека обнаружены в клетках эндотелия практически любой локализации, а также в структурах почки, сосудистом сплетении головного мозга, внутрипеченочных желчных протоках, желчном пузыре и других участках пищеварительного тракта [32]. Индукция AQP1 и других аквапоринов демонстрирует положительную ассоциацию с тяжестью отеков при застойной хронической сердечной недостаточности, циррозе печени, хронической болезни почек и других патологиях [33].

Исследование проведено с участием 102 взрослых пациентов, которым было выполнено хирургическое лечение травмы верхней конечности, полученной не ранее 8 ч. до момента включения. Исходные характеристики участников, общие для трех включенных КИ, представлены в таблице 3. Не включали больных с отеками на фоне тяжелого поражения нервной системы и/или кровеносных сосудов, ожогов, обструкции вен и/или лимфатических сосудов, опухолевых процессов, а также лиц с сопутствующими патологиями сердца, почек, головного мозга.

Участники были рандомизированы на три группы ($n = 34$ для всех): А) группа интервенции (монотерапии эсцином); В) группа активного контроля; С) группа комбинированной терапии. Средний возраст составил $45,3 \pm 7,6$; $46,8 \pm 7,3$ и $45,8 \pm 6,3$ года, время от момента получения травмы — $5,6 \pm 1,1$; $5,4 \pm 1,5$ и $5,8 \pm 1,3$ ч. в группах А, В, С соответственно. В группе А — 18 (52,9%), в группе В — 15 (44,1%),

в группе С — 17 (50,0%) больных имели отек II степени; все остальные имели отек III степени. Группы значительно не различались по соотношению полов, средним значениям возраста, времени от момента получения травмы и выраженности отека по шкале от I до III.

Пациенты, включенные в группу А, получали соль эсцина (20 мг) внутривенно капельно 1 раз в день. Участники группы В получали препарат сравнения — осмотический диуретик маннитол в виде 20% раствора (125 мл; 25 мг) внутривенно капельно 2 раза в день (каждые 12 ч.). Пациентам группы С проводили комбинированную терапию половинными суточными дозами: эсцин (10 мг) внутривенно капельно 1 раз в день + 20% маннитол (125 мл; 25 мг) внутривенно капельно 1 раз в день. Параметры протокола интервенции в описываемом КИ представлены в таблице 6.

Эффективность и переносимость интервенций оценивали посредством измерения сывороточных концентраций AQP1 (мкг/л) на 3-й и 7-й дни лечения, а также времени до полного разрешения отека. Терапия считалась эффективной в случае, если отек разрешался за менее чем 3 дня, частично эффективной — от 4 до 7 дней, и неэффективной — более чем 7 дней. Общую эффективность рассчитывали как долю пациентов с полным или частичным ответом относительно общего числа больных (%). Временные и конечные точки КИ представлены на рисунке 2.

Среднее время до разрешения отека пораженного участка составило $6,38 \pm 1,37$; $6,61 \pm 1,63$ и $4,16 \pm 1,72$ дней в группах эсцина, маннитол и их комбинации соответственно; комбинация имела значительно больший эффект ($p = 0,027$). Проводимое лечение было эффективным в отношении отека у 79,4%; 70,6% и 94,1% в трех группах соответственно; значительно большая эффективность была также показана для комбинированной терапии ($p = 0,042$). На момент начала лечения пациенты трех групп значительно не различались по уровню AQP1 в сыворотке крови. В ходе исследования этот показатель сохранялся на исходном уровне в группе маннитол, однако значительно снижался в группах эсцина и комбинации (эсцин: начало лечения — $16,54 \pm 3,06$ мкг/л, 3-й день — $11,34 \pm 2,52$ мкг/л, 7-й день — $7,28 \pm 1,23$ мкг/л ($p < 0,05$); эсцин + маннитол: начало лечения — $17,24 \pm 3,26$ мкг/л, 3-й день — $11,36 \pm 2,85$ мкг/л, 7-й день — $7,31 \pm 1,52$ мкг/л ($p < 0,05$)). Статистически значимые различия по уровню AQP1 между группами при этом отсутствовали.

В группе эсцина за период исследования наблюдали НЯ с общей частотой 17,65%, включая появление пузырей на коже ($n = 3$), флебит ($n = 2$) и аллергические реакции ($n = 1$). В группе маннитол общая частота НЯ составила 23,53%; наблюдали

нарушения функции почек ($n = 4$), появление пузырей на коже ($n = 2$), нарушения электролитного баланса ($n = 2$) и аллергические реакции ($n = 1$). В группе комбинированной терапии НЯ возникали с частотой 5,88% и были представлены флебитом и появлением кожных пузырей (по $n = 1$). Общая частота НЯ не имела статистически значимых различий между группами пациентов. Результаты оценки переносимости интервенций во включенных КИ представлены в таблице 7.

Таким образом, в исследовании B. Wang с соавторами эсцин (20 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 7 дней) способствовал разрешению отека, не отличаясь значимо от маннитол (25 мг внутривенно капельно 2 раза в день в течение 7 дней). Комбинированное введение половинных доз эсцина и маннитол (10 мг + 25 мг внутривенно капельно 1 раз в день в течение 7 дней) значимо увеличивало общий противоотечный эффект компонентов. Эсцин и его комбинация с маннитолом значимо снижали сывороточные концентрации маркера AQP1, что не было характерно для монотерапии маннитолом [29].

Оценка риска смещения

Согласно оценке по алгоритмам системы RoB2, во всех включенных в обзор КИ были найдены основания для некоторых опасений в отношении общего риска смещения эффекта (рис. 3). Все КИ имели средний риск смещения, связанного с рандомизацией, поскольку ни в одном из них не использовалось сокрытие распределения пациентов по группам как мера защиты процесса рандомизации. Риск смещения, связанного с отклонениями от протокола интервенции, был оценен как средний для КИ X. Yang с соавторами на основании сообщаемого авторами значимого влияния низкой приверженности к протоколу на одну из конечных точек, а также отсутствием медикаментозной терапии в группе минус-контроля. Для этого же КИ риск смещения, связанного с недостающими данными конечных точек, был оценен как средний в связи с отсутствием соответствующих данных для более чем 10% участников [27]. Все включенные КИ вызвали некоторые опасения в отношении риска, связанного с оценкой конечных точек, в связи с отсутствием ослепления как участников, так и медицинского персонала. Риск смещения, связанный с выборочным сообщением результатов, был оценен как низкий во всех случаях.

Риск смещения, связанного с выборочными публикацией и/или сообщением результатов, в рамках проведенного синтеза был низким: все три включенных в обзор КИ сообщали результаты оценки всех конечных точек, заявленных в разделе методов соответствующих публикаций.

Первый автор, год публикации	Риск смещения по доменам					Общий риск смещения	
	R	D	Mi	Me	S		
Yang X., 2024	?	?	?	?	+	?	— высокий риск
Wei L., 2018	?	+	+	?	+	?	? некоторые опасения
Wang B., 2016	?	+	+	?	+	?	+ низкий риск

Рис. 3. Результаты оценки риска смещения эффекта во включенных клинических исследованиях по шкале RoB 2: R — смещение, связанное с рандомизацией; D — смещение, связанное с отклонениями от протокола интервенции; Mi — смещение, связанное с недостающими данными конечных точек; Me — смещение, связанное с оценкой конечных точек; S — смещение, связанное с выборочным сообщением результатов

Figure 3. Risk of bias assessment for the included clinical trials according to the RoB 2 tool: R — bias related to randomization; D — bias related to deviations from the intervention protocol; Mi — bias related to missing endpoint data; Me — bias related to endpoint assessment; S — bias related to the selective reporting of results

ОБСУЖДЕНИЕ

Противоотечный эффект эсцина может быть связан с его влиянием на некоторые патогенетические звенья, общие для отеков различного генеза, включая воспаление, оксидативный стресс, перекисное окисление липидов и нарушения функции трансмембранных водных каналов, что отражалось в изменении соответствующих лабораторных маркеров у получавших эсцин участников КИ.

Результаты трех рандомизированных КИ, идентифицированных в процессе поиска, позволяют с определенной долей уверенности заключить, что системное введение препаратов эсцина может быть эффективным для коррекции локального отека у пациентов с состояниями после перенесенных травм или оперативных вмешательств, в том числе в случаях хирургического лечения травм. При этом системное применение эсцина в остром периоде после травмы или оперативного вмешательства было безопасным во включенных в обзор КИ и имело переносимость, значимо не отличавшуюся от минус-контроля или препарата сравнения (маннитола).

Результаты проведенного нами систематического обзора согласуются с работами других авторов. Так, в обзоре литературы L. Gallelli приведены данные в пользу наличия у эсцина противоотечного, противовоспалительного, вентотонизирующего эффектов, а также способности уменьшать тяжесть ишемически-гипоксического повреждения эндотелиоцитов и восстанавливать физиологическую проницаемость стенок микрокапилляров [12]. Y. Yang с соавторами обобщили результаты широкого ряда доклинических исследований, в которых для эсцина была продемонстрирована эффективность при отеках головного мозга, легких, воспалительных заболеваниях различной локализации, сопровождающихся отеком [34]. Снижение при

применении эсцина или содержащих его комбинаций уровней циркулирующих МДА [35] и СРБ [36] также ранее наблюдали в экспериментах на животных. О подавлении эсцином индуцированной гиперэкспрессии AQP1 эндотелиоцитами *in vitro* сообщают C. Chen с соавторами [37].

Сравнительно высокая неопределенность в вышеприведенной качественной оценке связана, во-первых, с малым объемом общей выборки КИ ($n = 3$) и их участников ($n = 279$), во-вторых — с высокой степенью гетерогенности включенных КИ, в-третьих — со значительным риском смещения наблюдаемого эффекта, происходящего главным образом из неоптимальности некоторых методологических аспектов анализируемых КИ. Включенные в обзор КИ высоко гетерогенны по характеристикам популяций пациентов (показаниям к проведению лечения), использованным протоколам интервенции (пути введения, дозе, длительности лечения), конечным точкам и подходам к их оценке, а также выбранным для этого методам статистического анализа.

Более точная, а также количественная оценка эффективности и безопасности системного применения эсцина по отдельным показаниям или группам показаний может быть возможна при проведении КИ с большей статистической мощностью и дизайном, максимально приближенным к эталонному (двойные слепые плацебо-контролируемые КИ). Ключевые результаты, полученные в ходе настоящего обзора, и степень уверенности в них авторов обзора отражены в таблице SoQF, составленной в соответствии с руководством по применению GRADE-CERQual [24] (табл. 8). Результаты обзора могут найти дальнейшее применение при обосновании новых, более совершенных подходов к проведению медикаментозной коррекции отеков различной этиологии.

Таблица 8

Резюме результатов обзора по методу GRADE-CERQual

Результат обзора	Поддерживающие исследования	Методологические ограничения	Согласованность	Адекватность	Релевантность	Оценка уверенности в результате	Обоснование оценки
Системное (пероральное или парентеральное) введение эсцина эффективно уменьшало выраженность отека в остром периоде после травм и оперативных вмешательств	[27, 28, 29]	Умеренные методологические ограничения: три КИ с умеренными методологическими ограничениями (открытый дизайн, отсутствие защиты процесса рандомизации)	Нет опасений по поводу согласованности: три КИ с высокой степенью согласованности первичных данных и результатов синтеза	Умеренные опасения по поводу адекватности: одно КИ с отсутствием опасений, два КИ с умеренными опасениями по поводу адекватности (непрозрачное представление результатов статистической обработки)	Нет опасений по поводу релевантности: три КИ с высокой степенью релевантности	Умеренная уверенность	Умеренные методологические ограничения и опасения по поводу адекватности, нет опасений по поводу согласованности и релевантности
Системное (пероральное или парентеральное) введение эсцина в остром периоде после травм и оперативных вмешательств хорошо переносилось и по частоте возникновения нежелательных явлений не отличалось от минус-контроля, от препарата сравнения (маннитола)	[27, 28, 29]	Умеренные методологические ограничения: три КИ с умеренными методологическими ограничениями (открытый дизайн, отсутствие защиты процесса рандомизации)	Нет опасений по поводу согласованности: три КИ с высокой степенью согласованности первичных данных и результатов синтеза	Умеренные опасения по поводу адекватности: два КИ с отсутствием опасений, одно КИ с умеренными опасениями по поводу адекватности (недостаточные объем и глубина информации)	Нет опасений по поводу релевантности: три КИ с высокой степенью релевантности	Умеренная уверенность	Умеренные методологические ограничения и опасения по поводу адекватности, нет опасений по поводу согласованности и релевантности

Ограничения

Настоящий обзор имеет ряд особенностей, ограничивающих потенциальную доказательную ценность его результатов. В стратегию поиска не включали фиксированные комбинации эсцина, а также суммарные препараты, в том числе растительные экстракты, содержащие эсцин, поскольку состав таких комбинаций не всегда может быть в полной мере охарактеризован, а наблюдаемые эффекты, соответственно, отнесены на счет того или иного компонента. Поиск проводили только на языках из числа тех, которыми в достаточной мере владел хотя бы один из авторов обзора, и не прибегали к средствам перевода для ознакомления с потенциально релевантными источниками на других языках. Поиск проводили только в базах данных и регистрах с открытым доступом, что могло помешать идентификации дополнительных потенциально релевантных источников. Качественный синтез доказательств осуществляли в нарративно-текстовой форме без применения продвинутого подхода, что было главным образом связано с малым объемом выборки исследований и их значительной гетерогенностью.

ДОПОЛНИТЕЛЬНАЯ ИНФОРМАЦИЯ

Заявленный вклад авторов

Приходько В.А. — поиск и скрининг источников, обзор литературных данных, написание текста рукописи, подготовка иллюстраций.

Оковитый С.В. — концепция и методология исследования, поиск и скрининг источников, обзор литературных данных, редактирование текста рукописи.

Все авторы прочли и одобрили финальную версию рукописи статьи. Все авторы согласны нести ответственность за все аспекты работы, чтобы обеспечить надлежащее рассмотрение и решение всех возможных вопросов, связанных с корректностью и надежностью любой части работы.

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

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

Этическая экспертиза. Не применима.

Информированное согласие на публикацию. Не требуется.

ЛИТЕРАТУРА [REFERENCES]

1. Cho S., Atwood J.E. Peripheral edema. *Am J Med.* 2002;113(7):580-586. doi: 10.1016/s0002-9343(02)01322-0.
2. Lent-Schochet D., Jialal I. Physiology, Edema. StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537065>.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ходе систематического обзора 237 источников идентифицировано три рандомизированных КИ, посвященных оценке эффективности и безопасности препаратов эсцина для системного введения при посттравматическом или постоперационном отеке. В этих КИ эсцин для перорального или инфузионного введения был эффективен в отношении выраженности локальных отеков у больных после ЭВЛА варикозно расширенных вен нижних конечностей (одно КИ), а также с механическими травмами конечностей и последующим их хирургическим лечением (два КИ). Применение эсцина сопровождалось изменением в сторону нормализации сывороточных уровней некоторых маркеров воспаления, оксидативного стресса и повышенной проницаемости эндотелиальных барьеров. Препараты эсцина имели хорошую переносимость во всех КИ. Таким образом, системное введение эсцина может быть эффективным и безопасным при посттравматическом и постоперационном отеке, однако подтверждение этой гипотезы требует получения дополнительных доказательств.

DISCLAIMERS

Author contribution

Prikhodko V.A. — source search and screening, literature data review, drafting the manuscript, figure preparation.

Okovityi S.V. — study concept and methodology, source search and screening, literature data review, editing the manuscript.

All authors have read and approved the final version of the manuscript of the article. All authors agree to bear responsibility for all aspects of the study to ensure proper consideration and resolution of all possible issues related to the correctness and reliability of any part of the work.

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

Disclosure competing interests. The authors declare that they have no competing interests.

Ethics approval. Not applicable.

Consent for publication. Not required.

3. Hareyama H., Hada K., Goto K., Watanabe S., Hakoyama M., Oku K. et al. Prevalence, classification, and risk factors for postoperative lower extremity lymphedema in women with gynecologic malignancies: a retrospective study. *Int J Gynecol Cancer.* 2015;25(4):751-757. doi: 10.1097/IGC.0000000000000405.
4. Dean S.M., Valenti E., Hock K., Leffler J., Compston A., Abraham W.T. The clinical characteristics of lower extremity lymphedema in 440 patients. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord.* 2020;8(5):851-859. doi: 10.1016/j.jvsv.2019.11.014.

5. Jeong Y.K., Ku J.K., Baik S.H., You J.S., Leem D.H., Choi S.K. Classification of postoperative edema based on the anatomic division with mandibular third molar extraction. *Maxillofac Plast Reconstr Surg.* 2021;43(1):4. doi: 10.1186/s40902-021-00291-w.
6. Wickline A., Cole W., Melin M., Ehmann S., Aviles F., Bradt J. Mitigating the Post-operative Swelling Tsunami in Total Knee Arthroplasty: A Call to Action. *Journal of Orthopaedic Experience & Innovation.* 2023;4(2): 2-14. doi: 10.60118/001c.77444.
7. Keeley V. Pharmacological treatment for chronic oedema. *Br J Community Nurs.* 2008;13(4):S4-S10. doi: 10.12968/bjcn.2008.13.Sup2.29394.
8. van den Bekerom M.P., Struijs P.A., Blankevoort L., Welling L., van Dijk C.N., Kerkhoffs G.M. What is the evidence for rest, ice, compression, and elevation therapy in the treatment of ankle sprains in adults? *J Athl Train.* 2012;47(4):435-443. doi: 10.4085/1062-6050-47.4.14.
9. Sortino F., Cicciù M. Strategies used to inhibit postoperative swelling following removal of impacted lower third molar. *Dent Res J (Isfahan).* 2011;8(4):162-171. doi: 10.4103/1735-3327.86031.
10. Гайдарова А.Х., Котенко Н.В., Манжосова М.И., Гигинейшвили Г.Р. Современные возможности медицинской реабилитации пациенток после лечения рака молочной железы (обзор литературы). *Проблемы репродукции.* 2016;22(6):18-23. doi: 10.17116/repro201622618-23.
Gaydarova A.H., Kotenko N.V., Manzhosova M.I., Gigineishvili G.R. Modern possibilities of medical rehabilitation of patients after breast cancer (a review). *Russian Journal of Human Reproduction.* 2016;22(6):18-23. (In Russian). doi: 10.17116/repro201622618-23.
11. Sirtori C.R. Aescin: pharmacology, pharmacokinetics and therapeutic profile. *Pharmacol Res.* 2001;44(3):183-193. doi: 10.1006/phrs.2001.0847.
12. Gallelli L. Escin: a review of its anti-edematous, anti-inflammatory, and venotonic properties. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3425-3437. doi: 10.2147/DDDT.S207720.
13. Domanski D., Zegrocka-Stendel O., Perzanowska A., Dutkiewicz M., Kowalewska M., Grabowska I. et al. Molecular Mechanism for Cellular Response to β -Escin and Its Therapeutic Implications. *PLoS One.* 2016;11(10):e0164365. doi: 10.1371/journal.pone.0164365.
14. Marcianò G., Vocca C., Dıraçoğlu D., Sevgin R.Ö., Gallelli L. Escin's Action on Bradykinin Pathway: Advantageous Clinical Properties for an Unknown Mechanism? *Antioxidants (Basel).* 2024;13(9):1130. doi: 10.3390/antiox13091130.
15. Pittler M.H., Ernst E. Horse chestnut seed extract for chronic venous insufficiency. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;11(11):CD003230. doi: 10.1002/14651858.CD003230.pub4.
16. Dudek-Makuch M., Studzińska-Sroka E. Horse chestnut – efficacy and safety in chronic venous insufficiency: an overview. *Rev Bras Pharmacogn.* 2015;25(5):533-541. doi: 10.1016/j.bjpr.2015.05.009.
17. Каторкин С.Е., Мышенцев П.Н., Лисин О.Е., Розанова А.А. Сравнительная оценка клинической эффективности применения флеботоника первого поколения в комплексном лечении пациентов с хроническими заболеваниями вен нижних конечностей. *Стационарзамещающие технологии: амбулаторная хирургия.* 2019;(3-4):96-103. doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-96-103.
18. Katorkin S.E., Myshentsev P.N., Lisin O.E., Rozanova A.A. Comparative assessment of the clinical efficacy of first-generation phlebotonics in the complex treatment of patients with chronic venous diseases of the lower limbs. *Ambulatory Surgery: Hospital-Replacing Technologies.* 2019;(3-4):96-103. (In Russian). doi: 10.21518/1995-1477-2019-3-4-96-103.
19. Page M.J., McKenzie J.E., Bossuyt P.M., Boutron I., Hoffmann T.C., Mulrow C.D. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n71. doi: 10.1136/bmj.n71.
20. Böhn S., Mathes T., Prengel P., Wegewitz U., Ostermann T., Robens S. et al. The risk of bias in systematic reviews tool showed fair reliability and good construct validity. *J Clin Epidemiol.* 2017;91:121-128. doi: 10.1016/j.jclinepi.2017.06.019.
21. Shea B.J., Reeves B.C., Wells G., Thuku M., Hamel C., Moran J. et al. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017;358:j4008. doi: 10.1136/bmj.j4008.
22. Schardt C., Adams M.B., Owens T., Keitz S., Fontelo P. Utilization of the PICO framework to improve searching PubMed for clinical questions. *BMC Med Inform Decis Mak.* 2007;7:16. doi: 10.1186/1472-6947-7-16.
23. Hong Q.N., Pluye P., Bujold M., Wassef M. Convergent and sequential synthesis designs: implications for conducting and reporting systematic reviews of qualitative and quantitative evidence. *Syst Rev.* 2017;6(1):61. doi: 10.1186/s13643-017-0454-2.
24. Lewin S., Glenton C., Munthe-Kaas H., Carlsen B., Colvin C.J., Gülmezoglu M. et al. Using Qualitative Evidence in Decision Making for Health and Social Interventions: An Approach to Assess Confidence in Findings from Qualitative Evidence Syntheses (GRADE-CERQual). *PLoS Med.* 2015;12(10):e1001895. doi: 10.1371/journal.pmed.1001895.
25. Lewin S., Bohren M., Rashidian A., Munthe-Kaas H., Glenton C., Colvin C.J. et al. Applying GRADE-CERQual to qualitative evidence synthesis findings – paper 2: how to make an overall CERQual assessment of confidence and create a Summary of Qualitative Findings table. *Implementation Sci.* 2018;13(S1):10. doi: 10.1186/s13012-017-0689-2.
26. Sterne J.A.C., Savović J., Page M.J., Elbers R.G., Blencowe N.S., Boutron I. et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ.* 2019;366:l4898. doi: 10.1136/bmj.l4898.
27. Sterne J.A., Hernán M.A., Reeves B.C., Savović J., Berkman N.D., Viswanathan M. et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ.* 2016;355:i4919. doi: 10.1136/bmj.i4919.
28. Yang X., Jin J., Huang S., Qiu P., Wang R., Ye K. et al. Clinical efficacy of sodium aescinate administration following endovenous laser ablation for varicose veins. *Vascular.* 2024 Apr. 26 (Epub. ahead of print). doi: 10.1177/17085381241249288.
29. Wei L., Liu Z., Zhang H., Wang G. Sodium aescinate injection for skin flap transplantation of hand or foot in children. *Afr J Tradit Complement Altern Med.* 2018;15(2):103-110. doi: 10.21010/ajtcam.v15i2.13.
30. Wang B., Yang R., Ju Q., Liu S., Zhang Y., Ma Y. Clinical effects of joint application of β -sodium aescinate and mannitol in treating early swelling after upper limb trauma surgery. *Exp Ther Med.* 2016;12(5):3320-3322. doi: 10.3892/etm.2016.3743.

30. Amezcua-Castillo E., González-Pacheco H., Sáenz-San Martín A., Méndez-Ocampo P., Gutierrez-Moctezuma I., Massó F. et al. C-Reactive Protein: The Quintessential Marker of Systemic Inflammation in Coronary Artery Disease-Advancing toward Precision Medicine. *Biomedicines*. 2023;11(9):2444. doi: 10.3390/biomedicines11092444.
31. Busch C.J., Binder C.J. Malondialdehyde epitopes as mediators of sterile inflammation. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids*. 2017;1862(4):398-406. doi: 10.1016/j.bbalip.2016.06.016.
32. Mobasheri A., Marples D. Expression of the AQP-1 water channel in normal human tissues: a semiquantitative study using tissue microarray technology. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2004;286(3):C529-C537. doi: 10.1152/ajpcell.00408.2003.
33. Li N., Ying Y., Yang B. Aquaporins in Edema. *Adv Exp Med Biol*. 2023;1398:281-287. doi: 10.1007/978-981-19-7415-1_19.
34. Yang Y., Wang L., Yuan M., Yu Q., Fu F. Anti-Inflammatory and Gastroprotective Effects of Escin. *Natural Product Communications*. 2020;15(12):1-10. doi: 10.1177/1934578X20982111.
35. Zhang K., Jiang Z., Ning X., Yu X., Xu J., Buzzacott P. et al. Endothelia-Targeting Protection by Escin in Decompression Sickness Rats. *Sci Rep*. 2017;7:41288. doi: 10.1038/srep41288.
36. Ali F.E.M., Ahmed S.F., Eltrawy A.H., Yousef R.S., Ali H.S., Mahmoud A.R. et al. Pretreatment with Coenzyme Q10 Combined with Aescin Protects against Sepsis-Induced Acute Lung Injury. *Cells Tissues Organs*. 2021;210(3):195-217. doi: 10.1159/000516192.
37. Chen C., Wang S., Chen J., Liu X., Zhang M., Wang X. et al. Escin suppresses HMGB1-induced overexpression of aquaporin-1 and increased permeability in endothelial cells. *FEBS Open Bio*. 2019;9(5):891-900. doi: 10.1002/2211-5463.12622.
38. Singhai A., Kambala R., Bhola N. Comparison of the efficacy of aescin and diclofenac sodium in the management of postoperative sequelae and their effect on salivary Prostaglandin E2 and serum C-reactive protein levels after surgical removal of impacted mandibular third molar: a randomized, double-blind, controlled clinical trial. *F1000Res*. 2024;13:106. doi: 10.12688/f1000research.145643.3.
39. Xie Q., Zong X., Ge B., Wang S., Ji J., Ye Y. et al. Pilot postoperative ileus study of escin in cancer patients after colorectal surgery. *World J Surg*. 2009;33(2):348-354. doi: 10.1007/s00268-008-9816-1.
40. Dusková M., Wald M. Orally administered proteases in aesthetic surgery. *Aesthetic Plast Surg*. 1999;23(1):41-44. doi: 10.1007/s002669900241.

Сведения об авторах

✉ Приходько Вероника Александровна — канд. биол. наук
 Адрес: Россия, 197022, г. Санкт-Петербург,
 ул. Профессора Попова, д. 14
<https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>
 e-mail: vaprikhodko@rambler.ru
 Оковитый Сергей Владимирович — д-р мед. наук,
 профессор
<https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>
 e-mail: okovityy@mail.ru

Authors' information

✉ Veronika A. Prikhodko — Cand. Sci. (Biol.)
 Address: 14, Professora Popova st., St. Petersburg,
 197022, Russia
<https://orcid.org/0000-0002-4690-1811>
 e-mail: vaprikhodko@rambler.ru
 Sergey V. Okovityi — Dr. Sci. (Med.), Professor
<https://orcid.org/0000-0003-4294-5531>
 e-mail: okovityy@mail.ru