



# Гормональные аспекты варикозного поражения и их коррекция\*

Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов

Кафедра хирургических болезней с курсом урологии последипломного образования Омской государственной медицинской академии

Будучи распространенной среди людей до уровня существенного социального фактора, варикозная болезнь отсутствует у животных [1, 2]. С точки зрения выявления патогенетических факторов, создание экспериментальной модели варикоза представляет большой научно-практический интерес. Такая модель была создана одним из авторов четверть века назад (авт. свидетельство СССР на изобретение № 1072088, приоритет от 25.06.82 «Способ моделирования варикозного расширения вен конечностей»). В процессе ее создания венозные сосуды подвергались различным нагрузкам. Однако формирование магистрального варикоза вен задней лапы у собаки было достигнуто, когда была смоделирована ситуация, наблюдаемая у женщин фертильного возраста: гипертензия в венах создавалась на фоне введения в организм животного прогестерона и гонадотропина\*\*. Успех модели еще раз подчеркнул ведущую роль гормонального фактора как одного из ведущих обстоятельств в развитии варикоза вен и объясняющего высокую частоту варикозной болезни у женщин в сравнении с мужчинами [1, 3, 4].

Ортостатическая нагрузка является естественной для венозной системы нижних конечностей до того момента, пока объем венозного ложа не меняется значительно. Ее критерии, хотя и носят индивидуальный и, видимо, наследственно обусловленный характер, требуют дальнейшего уточнения. Однако поиск факторов, ослабляющих вязко-упругие и мышечно-тонические свойства венозной стенки и усиливающих склонность к увеличению просвета сосудов, актуален [4, 5].

В настоящее время широкую распространенность получили комбинированные оральные контрацептивы (КОК), применяемые как с профилактической, так и лечебной целью. О значимости влияния прогестерона и эстрогенов как факторов, воздействующих на развитие хронической венозной не-

достаточности (ХВН), свидетельствуют результаты гормональной контрацепции, носящей в настоящее время массовый характер и вызвавшей появление новой нозологической формы – гормониндуцированной флебопатии [5, 6]. С учетом представлений о значимости гормонального фактора в развитии варикоза и флебопатии был разработан дизайн настоящего исследования.

Цель исследования: выяснение значимости приема КОК в развитии варикозной патологии вен у пациенток и оценка возможности ее медикаментозной коррекции применением препарата на основе биофлавоноида диосмина.

## Материалы и методы исследования

Клинические наблюдения включали 214 женщин в возрасте от 17 до 42 лет, средний возраст –  $31,6 \pm 4,3$  года, наблюдавшихся с 2006 по 2007 г. С ХВН на стадии С-0 (по СЕАР) было 37 женщин, с С-1 – 76 женщин, с С-2 – 101 женщина.

Всем женщинам проведено повторное ультразвуковое дуплексное сканирование на аппарате Sonosite 180 Plus (Dalco Int., США) с датчиком частотой 5-10 МГц. Исследования выполняли в утренние и вечерние часы. Визуализацию вены осуществляли при положении датчика поперечно оси сосуда на протяжении от нижней трети голени до сафено-фemorального соустья. Оценивали реакцию большой подкожной вены (БПВ), общей бедренной вены (БВ) и задней большеберцовой вены (ЗБВ) на вертикальную нагрузку, характеризующую вязко-упругие и мышечно-тонические свойства венозной стенки. В качестве критерия был избран непосредственно просвет сосудов с оценкой их ортостатического расширения. Измеряли два показателя: диаметр венозного сосуда и прирост диаметра при вечернем измерении в сравнении с утренним при обычном для больной уровне физической активности.

\*Опубликовано в журнале «Репродуктивное здоровье женщины», 2008, № 2.

\*\*Формула изобретения: животному вводят гонадотропин и 1% раствор прогестерона в дозах 200-400 ЕД/кг и 0,1-0,3 мл/кг соответственно, затем на следующие сутки на проксимальную часть конечности под кожей накладывают жгут на 6-8 дней до исчезновения пульсации в артерии дистального отдела с последующим его ослаблением до появления пульсации дистальнее, продолжая введение препарата до 6-8 сут.



В качестве лечебного воздействия применен препарат Флебодиа-600 – полусинтетический диосмин, полученный по технологии коагрегации, которая освобождает его от примесей и тем самым обеспечивает высокую эффективность и хорошую переносимость [7, 8]. Использован вариант монотерапии в дозе по 1 таблетке в сутки в течение не менее 2 мес (при продолжающемся приеме КОК длительность назначения Флебодиа-600 пролонгировалась).

Пациентки разделены на 3 группы. В 1-ю группу (68 человек) вошли женщины с ХВН С-1, С-2, которым по рекомендации акушера-гинеколога предполагалось назначение КОК, но ранее они не получали препараты диосмина. Ультразвуковые измерения у них проведены до назначения и через 2 мес после начала приема КОК.

Во 2-й группе (69 женщин) исследования при ХВН С-0, С-1, С-2 проведены на фоне длительного (не менее 6 мес) регулярного приема КОК и через 2 мес после их отмены и назначения препарата Флебодиа-600.

В 3-й группе (77 женщин) при ХВН С-0, С-1, С-2 измерения венозных сосудов проведены при непрекращающемся приеме КОК до и после параллельного проведения 2-месячного курса приема Флебодиа-600.

В группе КОК использовали такие препараты, как регулон, жанин, ярина, логест, микрогинон (моnofазные: эстроген и гестаген) и три-регол (трехфазные: эстроген и гестаген).

Статистические данные представлены в виде  $M \pm m$ , где  $M$  – среднее значение,  $m$  – стандартное отклонение. Для оценки статистической значимости изменений показателей в динамике использовали метод Wilcoxon с использованием компьютерной программы Statistica 6.0 for Windows.

### Результаты исследований и их обсуждение

В 1-й группе исследованы 68 пациенток, которым проведено ультразвуковое исследование до назначения гинекологом КОК и спустя 2 мес после начала их приема. Установлено, что и в группе с ХВН С-1 и в группе с ХВН С-2 при повторном измерении отме-

чен достоверный прирост диаметра венозных сосудов во всех выбранных точках лоцирования (табл. 1).

Во 2-й группе, включающей 69 женщин, принимавших КОК в течение не менее 6 мес, по согласованию с гинекологом препарат был отменен и назначен Флебодиа-600. Им выполнены ультразвуковые исследования на фоне приема КОК и через 2 мес после начала приема полусинтетического диосмина, назначенного после отмены КОК. В таблице 2 отражена динамика исследуемых показателей. Так, установлено статистически значимое уменьшение ортостатического градиента диаметра всех измеряемых сосудов, что свидетельствует о повышении их тонуса в результате действия оригинального полусинтетического диосмина.

Назначение КОК, не имеющих альтернатив в решении частных лечебных задач при лечении заболеваний гинекологической сферы, в ряде случаев делает нежелательной или невозможной отмену этого препарата, несмотря на неблагоприятные флеботропные эффекты. В 3-й группе, в которую включено 77 пациенток, изучена возможность препаратов полусинтетического диосмина оказывать защищающее действие на венозную стенку при продолжающемся лечении препаратами КОК (табл. 3). Установлено, что в целом у пациенток был отмечен положительный, хотя и не во всех исследуемых участках венозной системы достоверный, эффект 2-месячного курса препарата Флебодиа-600. Наблюдаемый эффект выражался в статистически значимом снижении растяжимости венозных сосудов на всех описываемых уровнях. Изменения диаметра носили более скромный характер и в части случаев не были статистически значимыми, что, очевидно, обусловлено персистирующим действием КОК на стенку вен.

Все 146 пациенток хорошо перенесли прием Флебодиа-600, кроме 3 (2,1%), у которых преимущественно в первую неделю приема была отмечена легкая тошнота, купировавшаяся самостоятельно уже на следующий день и не потребовавшая прекращения курса лечения. Наряду со стабильным и стабильно воспроизводимым лечебным эффектом и

Таблица 1. Оценка диаметра венозных сосудов до лечения и через 2 мес после начала приема КОК у больных с ХВН С-1, С-2 (n = 68)

Степень ХВН по СЕАР	Локализация вены	До приема КОК		Через 2 мес после начала приема КОК		p*	p**
		Диаметр	Ортостатический градиент диаметра	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра		
С-1, n = 29	БВ	1,32 ± 0,13	0,17 ± 0,04	1,40 ± 0,14	0,19 ± 0,04	p < 0,001	p < 0,001
	БПВ	0,66 ± 0,08	0,07 ± 0,02	0,70 ± 0,09	0,09 ± 0,02	p < 0,001	p < 0,001
	ЗБВ	0,14 ± 0,01	0,011 ± 0,008	0,15 ± 0,01	0,02 ± 0,008	p < 0,001	p < 0,001
С-2, n = 39	БВ	1,38 ± 0,11	0,19 ± 0,03	1,46 ± 0,12	0,21 ± 0,04	p < 0,001	p < 0,001
	БПВ	0,68 ± 0,06	0,08 ± 0,02	0,72 ± 0,07	0,099 ± 0,024	p < 0,001	p < 0,001
	ЗБВ	0,14 ± 0,01	0,013 ± 0,008	0,15 ± 0,01	0,03 ± 0,03	p < 0,001	p < 0,001

\* Уровень ошибки p при сравнении изменения диаметра вен;

\*\* уровень ошибки p при сравнении изменения ортостатического градиента.



Таблица 2. Оценка диаметра венозных сосудов во время приема КОК и через 2 мес после их отмены и приема Флебодиа-600 у больных с ХВН С-0, С-1, С-2 (n = 69)

Степень ХВН по СЕАР		Во время приема КОК не менее 6 мес		Через 2 мес приема Флебодиа-600 после отмены КОК		p*	p**
		Диаметр	Ортостатический градиент диаметра	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра		
С-0, n = 18	БВ	1,43 ± 0,14	0,20 ± 0,04	1,37 ± 0,14	0,18 ± 0,04	p < 0,01	p < 0,001
	БПВ	0,75 ± 0,25	0,10 ± 0,04	0,71 ± 0,25	0,08 ± 0,04	p < 0,01	p < 0,001
	ЗБВ	0,14 ± 0,01	0,02 ± 0,008	0,13 ± 0,01	0,008 ± 0,006	p < 0,01	p < 0,001
С-1, n = 21	БВ	1,51 ± 0,15	0,22 ± 0,05	1,47 ± 0,15	0,18 ± 0,04	p < 0,01	p < 0,001
	БПВ	0,76 ± 0,24	0,12 ± 0,04	0,72 ± 0,23	0,10 ± 0,04	p < 0,01	p < 0,001
	ЗБВ	0,18 ± 0,03	0,03 ± 0,01	0,15 ± 0,03	0,02 ± 0,009	p < 0,01	p < 0,001
С-2, n = 30	БВ	1,58 ± 0,14	0,23 ± 0,04	1,54 ± 0,14	0,19 ± 0,03	p < 0,01	p < 0,001
	БПВ	0,70 ± 0,10	0,13 ± 0,04	0,66 ± 0,04	0,12 ± 0,03	p < 0,01	p < 0,001
	ЗБВ	0,18 ± 0,04	0,03 ± 0,02	0,16 ± 0,03	0,02 ± 0,008	p < 0,01	p < 0,001

\* Уровень ошибки p при сравнении изменения диаметра вен;

\*\* уровень ошибки p при сравнении изменения ортостатического градиента.

Таблица 3. Оценка диаметра венозных сосудов при продолжающемся приеме КОК до лечения и после 2-месячного курса приема с Флебодиа-600 у больных с ХВН С-0, С-1, С-2 (n = 77)

Степень ХВН по СЕАР		На фоне приема КОК не менее 6 мес		Через 2 мес после назначения Флебодиа-600 при сохранении приема КОК		p*	p**
		Диаметр	Ортостатический градиент диаметра	Диаметр	Ортостатический градиент диаметра		
С-0, n = 19	БВ	1,52 ± 0,14	0,23 ± 0,05	1,50 ± 0,14	0,17 ± 0,04	p < 0,05	p < 0,001
	БПВ	0,73 ± 0,20	0,13 ± 0,04	0,71 ± 0,18	0,11 ± 0,04	p > 0,05	p < 0,001
	ЗБВ	0,14 ± 0,02	0,03 ± 0,01	0,12 ± 0,02	0,02 ± 0,008	p < 0,05	p < 0,001
С-1, n = 26	БВ	1,54 ± 0,13	0,22 ± 0,04	1,52 ± 0,12	0,19 ± 0,02	p > 0,05	p < 0,001
	БПВ	0,78 ± 0,21	0,14 ± 0,05	0,75 ± 0,23	0,12 ± 0,03	p < 0,05	p < 0,001
	ЗБВ	0,16 ± 0,03	0,04 ± 0,02	0,14 ± 0,02	0,02 ± 0,009	p > 0,05	p < 0,001
С-2, n = 32	БВ	1,60 ± 0,15	0,26 ± 0,04	1,55 ± 0,13	0,15 ± 0,03	p < 0,05	p < 0,001
	БПВ	0,81 ± 0,22	0,13 ± 0,04	0,78 ± 0,20	0,07 ± 0,03	p > 0,05	p < 0,001
	ЗБВ	0,18 ± 0,03	0,04 ± 0,02	0,16 ± 0,02	0,02 ± 0,007	p < 0,05	p < 0,001

\* Уровень ошибки p при сравнении изменения диаметра вен;

\*\* уровень ошибки p при сравнении изменения ортостатического градиента.

отсутствием побочных реакций все пациентки отметили как преимущество препарата его однократный прием в сутки.

### Выводы

Проведенное исследование показало отрицательный флеботропный эффект препаратов КОК. Оно также демонстрирует эффективность и безопасность полусинтетического диосмина Флебодиа-600 у женщин фертильного возраста с ХВН 1-3 клинических классов (согласно классификации СЕАР) по коррекции гормональной ортостазозависимой флеботопии. Полученные данные позволяют рекомендовать Флебодиа-600 для широкого клинического применения в случаях аргументированного назначения гормональных контрацептивов.

### Список использованной литературы

1. Флебология. Руководство для врачей. Под ред. Савельева В.С. – М., Медицина, 2001. – 660 с.
2. Labropoulos N. Гемодинамические изменения и классификация СЕАР // Флебология. – 2004. – 23: 2-6.
3. Gaspard U. Metabolic effects of oral contraceptives // Am. J. Obstet. Gynecol. – 1987. – 157: 1029-1041.
4. Богачев В.Ю. Гормоноиндуцированная флеботопия. Новая проблема современной флебологии // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2002. – Т. 8, № 3. – С. 53-57.
5. Clarke H., Smith S.R.G., Vasdekis S.N. et al. Role of venous elasticity in the development of varicose veins // Br. J. Surg. – 1989; 76: 577-580.
6. Цуканов Ю.Т., Цуканов А.Ю. Флебопатия как нарушение вязко-упругих свойств стенки вен и факторы, влияющие на ее клиническое течение при варикозной болезни // Флебология. – 2003. – 18; 8-13.
7. Покровский А.В., Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении больных с ХВН – результаты проспективного исследования с применением препарата Флебодиа-600 // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2005. – 11:4: 73-79.
8. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А., Голованова О.В. Полусинтетический диосмин (Флебодиа 600) в лечении хронической венозной недостаточности нижних конечностей // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2006. – 12:2: 73-75.