

Клиническая эффективность комплексной антиоксидантной терапии при варикозе вен малого таза у женщин

Д.А. Ступин^{✉1}, Л.И. Колесникова¹, А.А. Семендяев², М.А. Даренская¹, Д.В. Тухиева²,
Е.С. Быстрова³, К.В. Курышова², А.И. Гус⁴

¹ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека», Иркутск, Россия;

²ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет», Иркутск, Россия;

³ООО «Лаборатория здоровья», Санкт-Петербург, Россия;

⁴ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Минздрава России, Москва, Россия

Аннотация

Цель. Оценить клиническую эффективность комплексной антиоксидантной терапии (КАТ) при лечении пациенток с варикозным расширением вен малого таза (ВРВМТ).

Материалы и методы. Пациентки с ВРВМТ (n=150) разделены на группы 1 и 2 по 75 человек, сопоставимые между собой. Лечение в обеих группах включало стандартную терапию одним из венотропных препаратов (60 дней). Пациентки группы 1 дополнительно на протяжении 30 дней (1 курс) получали КАТ кратностью 3 курса через 2 мес.

Результаты. При оценке показателей системы липопероксидации – антиоксидантной защиты – в группе 1 на фоне КАТ в сочетании с базисной венотропной терапией отмечены статистически значимое снижение уровня гидроперекисей липидов ($p<0,0001$), диеновых конъюгатов ($p=0,001$), малонового диальдегида ($p<0,0001$), рост значений каталазы ($p<0,0001$), супероксиддисмутазы ($p<0,0001$), глутатионпероксидазы ($p<0,0001$), глутатионредуктазы ($p<0,0001$), глутатион-S-трансферазы ($p=0,002$) и содержания восстановленного глутатиона ($p=0,032$) в сравнении с данными до лечения. В приведенной группе выявлены уменьшение диаметра варикозно-расширенных вен таза – внутренних подвздошных ($p<0,001$), яичниковых ($p<0,0001$) и аркуатных ($p<0,001$), увеличение скорости кровотока в них ($p=0,003$, $0,041$ и $0,040$ соответственно), снижение продолжительности ретроградного сброса до 0,3 см. Отмечено снижение болей в области таза ($p<0,0001$), дисменореи ($p=0,024$), диспареунии ($p=0,037$), частоты нерегулярных менструаций ($p=0,031$), достигнуто улучшение по таким показателям, как качество жизни ($p=0,047$), наступление беременности ($p=0,013$), число живорождений ($p=0,004$), длительность ремиссии ($p=0,047$).

Заключение. Использование комбинации антиоксидантных средств – супероксиддисмутазы в дозе 250 мг 2 раза в сутки, ацетил-глутатиона по 100 мг 2 раза в сутки, астаксантина по 400 мг/сут на протяжении 30 дней 3 курсами с перерывом на 2 мес – в комплексе с венотропной терапией позволяет значительно улучшить результаты лечения пациенток с ВРВМТ.

Ключевые слова: варикозное расширение вен малого таза, про- и антиоксидантный статус, комплекс антиоксидантных средств, регионарная флебодинамика, качество жизни

Для цитирования: Ступин Д.А., Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Даренская М.А., Тухиева Д.В., Быстрова Е.С., Курышова К.В., Гус А.И. Клиническая эффективность комплексной антиоксидантной терапии при варикозе вен малого таза у женщин. Гинекология. 2024;26(1):52–58. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202556

© ООО «КОНСИЛИУМ МЕДИКУМ», 2024 г.

Информация об авторах / Information about the authors

[✉]Ступин Дмитрий Андреевич – канд. мед. наук, доц., докторант ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: stupindima@stupindima.ru; ORCID: 0000-0002-0687-4804

Колесникова Любовь Ильинична – акад. РАН, д-р мед. наук, науч. рук. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ, засл. деят. науки РФ. ORCID: 0000-0003-3354-2992

Семендяев Андрей Александрович – д-р мед. наук, проф. каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. E-mail: aasemendiaev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4107-6285

Даренская Марина Александровна – проф. РАН, д-р биол. наук, гл. науч. сотр. ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ. E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3255-2013

Тухиева Дарья Владиславовна – ассистент каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0009-0006-4238-8797

Быстрова Екатерина Сергеевна – врач – акушер-гинеколог ООО «Лаборатория здоровья». ORCID: 0009-0005-0193-3165

Курьшова Ксения Вячеславовна – ординатор каф. акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков ФГБОУ ВО ИГМУ. ORCID: 0009-0007-5802-2682

Гус Александр Иосифович – д-р мед. наук, проф., зав. отд-нием функциональной диагностики отд. визуальной диагностики ФГБУ «НМИЦ АГП им. акад. В.И. Кулакова». E-mail: a_gus@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1377-3128; SPIN-код: 1464-2786

[✉]Dmitry A. Stupin – Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction. E-mail: stupindima@stupindima.ru; ORCID: 0000-0002-0687-4804

Lyubov I. Kolesnikova – D. Sci. (Med.), Acad. RAS, Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction. ORCID: 0000-0003-3354-2992

Andrey A. Semendyaev – D. Sci. (Med.), Irkutsk State Medical University. E-mail: aasemendiaev@mail.ru; ORCID: 0000-0002-4107-6285

Marina A. Darenskaya – D. Sci. (Biol.), Prof. of the RAS, Scientific Centre for Problems of Family Health and Human Reproduction. E-mail: marina_darenskaya@inbox.ru; ORCID: 0000-0003-3255-2013

Daria V. Tukhieva – Assistant, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0006-4238-8797

Ekaterina S. Bystrova – obstetrician-gynecologist, Laboratory of Health LLC. ORCID: 0009-0005-0193-3165

Ksenia V. Kuryshova – Resident, Irkutsk State Medical University. ORCID: 0009-0007-5802-2682

Aleksandr I. Gus – D. Sci. (Med.), Prof., Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology. E-mail: a_gus@oparina4.ru; ORCID: 0000-0003-1377-3128; SPIN-код: 1464-2786

Clinical efficacy of complex antioxidant therapy for pelvic varicose veins in women: A prospective non-randomized controlled study

Dmitry A. Stupin^{✉1}, Lyubov I. Kolesnikova¹, Andrey A. Semendyaev², Marina A. Darenskaya¹, Daria V. Tukhieva², Ekaterina S. Bystrova³, Ksenia V. Kuryshova², Aleksandr I. Gus⁴

¹Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction, Irkutsk, Russia;

²Irkutsk State Medical University, Irkutsk, Russia;

³Laboratory of Health LLC, Saint Petersburg, Russia;

⁴Kulakov National Medical Research Center for Obstetrics, Gynecology and Perinatology, Moscow, Russia

Abstract

Aim. To evaluate the clinical efficacy of complex antioxidant therapy (CAT) in the treatment of patients with pelvic varicose veins (PVV).

Materials and methods. Patients with PVV (n=150) were divided into groups 1 and 2 of 75 subjects; the groups were comparable. Treatment in both groups included standard therapy with one of the venotropic agents (60 days). Patients of group 1 additionally received CAT for 30 days (1 course), in total 3 courses with 2-month intervals.

Results. When assessing the parameters of the lipoperoxidation system (antioxidant protection) in group 1 during CAT combined with standard venotropic therapy, there was a statistically significant decrease in the levels of lipid hydroperoxides ($p<0.0001$), diene conjugates ($p=0.001$), malonic dialdehyde ($p<0.0001$), an increase in the levels of catalase ($p<0.0001$), superoxide dismutase ($p<0.0001$), glutathione peroxidase ($p<0.0001$), glutathione reductase ($p<0.0001$), glutathione-S-transferase ($p=0.002$) and the reduced glutathione content ($p=0.032$) compared to levels before treatment. The above group showed a decrease in the diameter of the pelvic varicose veins: internal iliac ($p<0.001$), ovarian ($p<0.0001$) and arcuate ($p<0.001$), an increase in their blood flow velocity ($p=0.003$, 0.041 , and 0.040 , respectively), a decrease in the duration of retrograde flow to 0.3 cm. There was a decrease in pelvic pain ($p<0.0001$), dysmenorrhea ($p=0.024$), dyspareunia ($p=0.037$), the frequency of irregular menstruation ($p=0.031$), an improvement in quality of life ($p=0.047$), pregnancy rate ($p=0.013$), the number of live births ($p=0.004$), and the duration of remission ($p=0.047$).

Conclusion. The use of a combination of antioxidants superoxide dismutase 250 mg 2 times a day, acetyl-glutathione at 100 mg 2 times a day, and astaxanthin 400 mg/day for 30 days in 3 courses with 2-month intervals combined with venotropic therapy can significantly improve the treatment outcomes of patients with PVV.

Keywords: pelvic varicose veins, pro- and antioxidant status, antioxidant complex, regional vein hemodynamics, quality of life

For citation: Stupin DA, Kolesnikova LI, Semendyaev AA, Darenskaya MA, Tukhieva DV, Bystrova ES, Kuryshova KV, Gus AI. Clinical efficacy of complex antioxidant therapy for pelvic varicose veins in women: A prospective non-randomized controlled study. *Gynecology*. 2024;26(1):52–58. DOI: 10.26442/20795696.2024.1.202556

Проблема варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин крайне актуальна по причине роста распространенности (10–25% женщин репродуктивного возраста) и наличия целого ряда тяжелых осложнений, среди которых хроническая тазовая боль (ТБ), нарушения репродуктивной функции, психоэмоциональные расстройства [1, 2]. К факторам, обуславливающим венозное полнокровие и стаз, относят клапанную недостаточность, венозную обструкцию, воспалительные заболевания органов МТ, наличие более 2 беременностей в анамнезе и др. [3, 4]. Течение ВРВМТ обычно имеет хронический характер и, в случае отсутствия адекватного лечения, прогрессирует [4].

Современные принципы лечения больных с ВРВМТ включают использование минимально инвазивных технологий для ликвидации зон с патологическим рефлюксным кровотоком в МТ [5, 6]. В настоящее время единых стандартов использования неоперативного или оперативного лечения пациенток с ВРВМТ не существует. Считается, что консервативное лечение не следует рассматривать в качестве патогенетического, т.к. ни один препарат не ликвидирует морфологический субстрат заболевания и венозные застои в МТ, что обуславливает кратковременный клинический эффект при использовании препаратов различных фармакологических групп (венотропные, вазоактивные, улучшающие микроциркуляцию, нестероидные противовоспалительные), в связи с чем приведенные медикаменты предложено рассматривать только в качестве адъювантной терапии заболевания [7–10]. При этом большинство работ посвящено оценке эффективности терапии с позиции нормализации эластичности (упругости) стенки вен [11–13].

Бурный прогресс фундаментальной науки и внедрение достижений в клиническую практику позволили коренным образом пересмотреть традиционные каноны лечения ВРВМТ. Особая роль в этом принадлежит академиком РАН

В.Н. Серову и Л.И. Колесниковой [8, 9, 14, 15]. Ведущее место занимают сведения о разработке новых лечебно-профилактических мероприятий, направленных на купирование реакций окислительного стресса (ОС), поддерживающих механизм нарушения крово- и лимфооттока в МТ и инициирующих развитие трофических процессов в стенках сосудов и тканях МТ, что значительно ухудшает качество жизни (КЖ) женщин [16, 17].

Исходя из сказанного, проведение комплексного терапевтического воздействия для нормализации гемодинамики в венозной системе МТ и нарушенных про- и антиоксидантных взаимодействий нам представляется весьма перспективным. Дополнительным компонентом, обуславливающим улучшение результатов применения базовой венотропной терапии, может стать проведение указанным пациенткам адаптирующей метаболической терапии с использованием комплекса природных антиоксидантов в целях получения доказательного уровня, подтверждающего эффективность терапевтического антиоксидантного воздействия, достаточного для нормализации нарушенных прооксидантных/антиоксидантных взаимодействий как одного из основных механизмов возникновения регионарного варикоза.

Цель исследования – оценить клиническую эффективность комплексной антиоксидантной терапии (КАТ) при лечении пациенток с ВРВМТ.

Материалы и методы

Набор материала и наблюдение проводили с января 2019 по август 2023 г. на клинических базах ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ и ФГБОУ ВО ИГМУ. При создании протокола исследования учитывали требования Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., ред. от 2013 г.). Исследование одобрено локальным этическим комитетом ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ (выписка из протокола заседания №1

от 15.01.2019). Все обследуемые дали письменное информированное согласие на участие в исследовании.

В исследование включены пациентки с установленным диагнозом ВРВМТ (основная группа, $n=150$), не получавшие в течение последних 6 мес препаратов, обладающих антиоксидантным, венотонизирующим, ангиопротективным действием, или синтетических аналогов женских половых гормонов (комбинированные оральные контрацептивы). Первичную верификацию диагноза осуществляли на основании ультразвукового дуплексного ангиосканирования (УЗДАС) тазовых вен (ТВ), а окончательный диагноз подтверждали по результатам гистологического исследования биопсийного материала вен, взятого во время проведения лечебно-диагностической лапароскопии.

Критерии включения в основную группу: возраст пациенток – 20–45 лет; клиническая симптоматика жалоб, свидетельствовавших о стойкой дисменорее и/или хронической ТВ, устойчивых к действию нестероидных противовоспалительных препаратов и спазмолитических средств; информированное согласие на включение в исследование.

Критерии исключения: возраст младше 18 или старше 45 лет; беременность и послеродовый период (менее 6 мес), сопутствующая гинекологическая или иная патология МТ, острые воспалительные заболевания, тяжелая соматическая патология; оперативные вмешательства на органах МТ в анамнезе (не ранее 6 мес).

Пациентки разделены на группы 1 и 2 по 75 человек, сопоставимые по полу, возрасту, представленности жалоб, степени выраженности ВРВМТ. Лечение в обеих группах включало стандартную терапию таким венотропным препаратом, как Детралекс 1000 мг (диосмин 900 мг + гесперидин 100 мг) производства «Сервье Рус ООО» (Россия), который назначали по 500 мг (1/2 таблетки) 1 раз в день на протяжении 2 мес перорально. Пациентки группы 1 дополнительно на протяжении 30 дней (1 курс) получали КАТ кратностью 3 курса через 2 мес. КАТ включала следующие препараты:

1) супероксиддисмутаза (СОД) – является эндогенным акцептором активных форм кислорода, определяющих развитие кислород-зависимых патологических процессов: гипоксии, интоксикации, воспаления. СОД катализирует реакцию дисмутации супероксидного анион-радикала, предотвращает образование гидроксильного радикала и синглетного кислорода, накопление в очаге воспаления нейтрофилов, секретирующих значительные количества лизосомальных ферментов, нормализует окислительные процессы, предупреждая окислительную модификацию белков, а также связанное с активацией перекисного окисления липидов разрушение биомембран клеток. СОД назначали по 1 капсуле (250 мг) 2 раза в сутки на протяжении 30 дней с повторным назначением курса через 2 и 4 мес;

2) ацетил-глутатион – тиол-дисульфидное соединение, которое выполняет антиоксидантную защиту (АОЗ), активно выводит токсичные вещества и тяжелые металлы из организма, улучшает работу легких и печени, снижает активность воспаления, повышает иммунную защиту, способствует восстановлению поврежденных тканей. Ацетил-глутатион назначали по 1 таблетке (100 мг) 2 раза в сутки на протяжении 30 дней с повторным назначением курса через 2 и 4 мес;

3) астаксантин – один из самых сильных натуральных антиоксидантов. Молекула астаксантина имеет особое строение, позволяющее осуществлять защиту на уровне биомембран, участвовать в нормализации обмена веществ на клеточном уровне, восстанавливать поврежденные ткани. Астаксантин назначали по 1 капсуле (400 мг) один раз

в сутки на протяжении 30 дней с повторным назначением курса через 2 и 4 мес.

Обследование пациенток включало анкетный опрос, анализ медицинской документации, сбор данных анамнеза, УЗИ и гинекологический осмотры.

Эффективность лечения оценивали посредством анализа состояния системы липопероксидации – АОЗ – после проведенного лечения, регинарной флебогемодинамики у женщин с ВРВМТ после лечения [характеристики диаметра ТВ (повздошных, яичниковых, аркуатных), пиковой систолической скорости кровотока ТВ (в повздошных, яичниковых и маточных венах), продолжительности ретроградного сброса крови по яичниковым венам], а также по следующим клиническим проявлениям заболевания: боли в области таза, не связанные с половым актом или менструацией; дисменорея, диспареуния; критерий нерегулярности менструации. Эффективность лечебных мероприятий оценивали по следующим показателям: КЖ, соответствующее критерию «близко к здоровью»; наступление беременности среди заинтересованных пациенток и при фертильных показателях спермы; число живорождений; длительность ремиссии.

Для оценки эффективности купирования варикозных ТВ применяли Визуальную аналоговую шкалу, представляющую собой градацию боли от 0 (нет боли) до 10 (нестерпимая боль), и опросники MOS SF-36 (Medical Outcomes Study-Short Form) и CIVIQ (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire – CIVIQ) [18], достоверно отражающие и оценивающие состояние пациента – позитивные и/или негативные стороны жизнедеятельности, влияющие на отдельные аспекты повседневной жизни: общую активность, работоспособность, настроение, взаимоотношения с другими людьми, характер сна и благополучие в целом. Для оценки КЖ использовали предварительно выбранный нами опросник MOS SF-36, который мы переработали, включив вопросы, адаптированные к специфике заболевания. Данный опросник отражал следующие критерии: физическая боль, физическое функционирование, восприятие собственного здоровья, социальное функционирование, состояние менструального цикла и репродуктивной функции. Ответы на вопросы оценивали в баллах от 0 до 10, которые затем суммировали. Максимальное количество баллов составляет 100, что соответствует показателю «полное здоровье», 91–99 – «близко к полному здоровью», 71–90 – «хорошее здоровье», 51–70 – «удовлетворительное здоровье», 0–50 – «плохое здоровье».

Показатели тазовой флебогемодинамики оценивали на основании результатов УЗДАС ТВ. Данные УЗДАС получены с помощью аппарата экспертного класса Voluson GE10 (Healthcare, Австрия) с использованием конвексных датчиков частотой 3,5 и 7,0 МГц. Окончательный диагноз ВРВМТ подтверждали после гистологического изучения биопсийного материала вен, взятого при выполнении лапароскопии с использованием приборов и инструментов фирмы Karl Storz (Германия). Регистрацию морфометрических исследований стенок вен (окраска гематоксин-эозином, увеличение 400) выполняли на компьютерной микроскопической установке Quantimet-550 IW (Leica, Великобритания).

Для определения состояния про- и антиоксидантных систем осуществляли забор крови из локтевой вены натошак в соответствии с общепринятыми методиками. Показатели процесса перекисного окисления липидов (ПОЛ) – гидроперекисей липидов (ГПЛ), диеновых конъюгатов (ДК) – определяли спектрофотометрическим методом, содержание малонового диальдегида (МДА) – флуорометрически [14]. О состоянии системы АОЗ судили по следующим ее

Таблица 1. Компоненты системы липопероксидации – АОЗ – у женщин с ВРВМТ до и после применения КАТ [Ме (Q1–Q3)]
Table 1. Components of the lipoperoxidation and antioxidant protection system in women with pelvic varicose veins (PVV) before and after the complex antioxidant therapy (CAT) [Me (Q1–Q3)]

Показатели	Группа (n=75)	До лечения	После лечения	p*
ГПЛ, отн. ед.	1	6,51 (6,38–6,77)	5,22 (5,14–5,43)	0,000
	2	6,25 (6,10–6,41)	6,05 (5,71–6,11)	0,054
ДК, мкмоль/л	1	2,79 (2,66–2,94)	2,45 (2,40–2,61)	0,001
	2	2,80 (2,73–2,90)	2,73 (2,60–2,82)	0,057
МДА, мкмоль/л	1	4,47 (4,30–4,65)	3,90 (3,74–4,02)	0,000
	2	4,35 (4,18–4,52)	4,28 (4,10–4,33)	0,043
Кат, мкмоль/мл	1	38,72 (36,50–42,31)	55,74 (46,92–68,09)	0,000
	2	41,66 (40,50–44,21)	37,50 (35,92–41,09)	0,061
СОД, усл. ед.	1	43,21 (40,19–45,97)	59,17 (46,03–65,16)	0,000
	2	45,21 (42,19–50,97)	42,17 (38,83–42,69)	0,077
ГПО, мкмоль GSH/г Нв	1	40,94 (38,69–42,10)	65,47 (62,12–72,38)	0,000
	2	41,15 (39,90–42,07)	39,16 (38,22–42,25)	0,052
ГР, мкмоль/мл	1	39,27 (36,11–43,85)	53,81 (49,15–62,20)	0,000
	2	40,61 (39,31–42,85)	38,31 (37,20–42,05)	0,064
Г-S-T, ммоль/г Нв	1	5,06 (4,87–5,19)	6,85 (6,60–7,27)	0,002
	2	5,10 (4,97–5,32)	4,52 (4,45–4,97)	0,001
GSH, ммоль/л	1	2,03 (1,95–2,19)	2,20 (2,08–2,35)	0,032
	2	1,87 (1,95–1,93)	1,52 (1,40–1,59)	0,001

* Здесь и далее в табл. 2 – критерий Вилкоксона.

Таблица 2. Показатели регионарной флебогемодинамики у женщин с ВРВМТ до и после применения КАТ
Table 2. Parameters of regional vein hemodynamics in women with PVV before and after the CAT

Показатели	Группа	До лечения	После лечения	p*
Диаметр ТВ, мм				
подвздошных	1	12,0 (10,5–13,2)	9,5 (9,4–10,3)	0,001
	2	11,5 (9,9–12,1)	11,0 (10,5–11,5)	0,051
яичниковых	1	9,5 (8,5–11,0)	6,5 (5,8–7,0)	0,000
	2	10,0 (8,0–9,0)	8,5 (7,5–9,0)	0,039
аркуатных	1	6,0 (5,3–6,5)	4,5 (4,0–5,0)	0,001
	2	6,2 (5,5–7,0)	5,0 (4,3–5,3)	0,064
Пиковая систолическая скорость кровотока, см/с				
в подвздошных венах	1	12,0 (11,2–15,4)	15,0 (13,5–16,0)	0,003
	2	11,0 (10,0–13,0)	11,5 (10,5–12,5)	0,069
в яичниковых венах	1	7,6 (6,5–8,0)	8,5 (7,6–9,0)	0,041
	2	7,4 (6,2–8,0)	8,0 (7,0–8,5)	0,075
в аркуатных венах	1	3,5 (3,0–4,2)	4,0 (3,6–4,7)	0,040
	2	3,4 (2,8–3,7)	3,5 (3,1–4,0)	0,71
Продолжительность ретроградного сброса по яичниковым венам, с	1	0,6 (0,4–7,0)	0,3 (0,2–0,4)	0,052
	2	0,7 (0,5–1,1)	0,5 (0,3–0,6)	0,061

компонентам: активность СОД [14], содержание восстановленного глутатиона (GSH) [14], уровень каталазы (Кат), глутатионпероксидазы (ГПО), глутатионредуктазы (ГР) и глутатион-S-трансферазы (Г-S-T), содержание которых в крови определяли с помощью коммерческих наборов фирмы Randox (Великобритания). Измерения проводили на им-

муноферментном анализаторе MultiScan ELX808 (Biotek). Данная работа выполнена с использованием оборудования ЦКП «Центр разработки прогрессивных персонализированных технологий здоровья» ФГБНУ НЦ ПЗСРЧ.

Статистический анализ

Статистический анализ данных выполняли с использованием программы Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для определения нормальности распределения количественных признаков использовали визуально-графический метод и критерии согласия Колмогорова–Смирнова с поправкой Лиллиефорса и Шапиро–Уилка. В связи с тем что распределение в исследуемых выборках отличалось от нормального, использовали непараметрический критерий Манна–Уитни. Категориальные данные описывали с указанием абсолютных значений и процентных долей, количественные данные – с помощью медианы (Me), нижнего и верхнего квартилей (Q1–Q3). Сравнение процентных долей при анализе 4-польных таблиц сопряженности выполняли с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) Пирсона (при значениях ожидаемого явления более 10), точного двустороннего критерия Фишера (при значениях ожидаемого явления менее 10). Критический уровень значимости принимали равным 5% (0,05).

Результаты и обсуждение

При оценке показателей системы липопероксидации – АОЗ – в группе 1 на фоне КАТ в сочетании с базисной венотропной терапией отмечены статистически значимое снижение уровня ГПЛ ($p<0,0001$), ДК ($p=0,001$), МДА ($p<0,0001$), рост значений Кат ($p<0,0001$), СОД ($p<0,0001$), ГПО ($p<0,0001$), ГР ($p<0,0001$), Г-S-T ($p=0,002$) и GSH ($p=0,032$). В группе 2 выявлено статистически значимое снижение МДА ($p=0,041$), Г-S-T ($p=0,001$) и GSH ($p<0,001$). Различия между группами по приведенным параметрам после лечения зарегистрированы в отношении более низких показателей ГПЛ ($p<0,0001$), ДК ($p<0,0001$), МДА ($p<0,0001$), более высоких показателей Кат ($p<0,0001$), СОД ($p<0,0001$), ГПО ($p<0,0001$), ГР ($p<0,0001$), Г-S-T ($p<0,0001$) и GSH ($p=0,004$); табл. 1.

Оценка показателей регионарной флебогемодинамики у женщин с ВРВМТ до лечения показала наличие умеренного застоя крови в органах МТ – дилатации основных коллекторов венозной системы: внутренних подвздошных – в среднем до 12, овариальных – до 9,5, аркуатных вен матки – до 6 мм, на фоне снижения систолической скорости кровотока в перечисленных сосудах до 12,0, 7,6 и 3,5 см/с соответственно, при одновременном увеличении продолжительности в них ретроградного потока до 0,6–0,7 см. После проведения КАТ в группе 1 отмечено уменьшение диаметра варикозно-расширенных вен таза – внутренних подвздошных ($p<0,001$), яичниковых ($p<0,0001$) и маточных ($p<0,001$), происходило увеличение скорости кровотока в них [в подвздошных ($p=0,003$), яичниковых ($p=0,041$) и аркуатных ($p=0,040$)], а также снижение продолжительности ретроградного сброса до 0,3 см. В группе 2 после лечения значимые изменения зафиксированы только в отношении снижения значений диаметра яичниковых вен ($p=0,039$). Межгрупповые различия заключались в более низких параметрах диаметра яичниковых ($p=0,002$), аркуатных ($p=0,044$) вен, более высокой скорости кровотока в подвздошных ($p=0,029$), яичниковых ($p=0,033$), аркуатных ($p=0,041$) венах (табл. 2).

Далее зарегистрировано статистически значимое снижение частоты клинических проявлений ВРВМТ в группе 1 после лечения: болей в области таза (F-критерий; $p<0,0001$),

Таблица 3. Характеристика клинических проявлений ВРВМТ у женщин до и после применения КАТ, абс. (%)**Table 3. Characteristics of the PVV clinical manifestations in women before and after the CAT, abs. (%)**

Симптом	Группа 1		Группа 2		p
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Боли в области таза, не связанные с половым актом или менструацией	45/75 (60)	8/75 (10,7)	43/75 (57,3)	32/75 (42,7)	$p_{1-2}<0,0001^*$ $p_{2-4}<0,001^*$
Дисменорея	47/75 (62,7)	24/75 (32)	47/75 (62,7)	43/75 (57,3)	$p_{1-2}=0,024^{**}$
Диспареуния	28/75 (37,7)	13/75 (17,3)	28/75 (37,7)	21/75 (28)	$p_{1-2}=0,037^{**}$
Нерегулярность менструации	12/75 (16)	3/75 (4)	12/75 (16)	10/75 (13,3)	$p_{1-2}=0,031^*$

* F-критерий Фишера, ** критерий χ^2 Пирсона.**Таблица 4. Показатели КЖ, наступления беременности, живорождений и длительности ремиссии у женщин с ВРВМТ до и после применения КАТ, абс. (%)****Table 4. Parameters of quality of life, pregnancy rate, live births and duration of remission in women with PVV before and after the CAT, abs. (%)**

Показатели	Группа 1		Группа 2		p*
	до лечения	после лечения	до лечения	после лечения	
Уровень КЖ, соответствующий критерию «близко к полному здоровью»	44/75 (58,7)	71/75 (94,7)	47/75 (62,6)	53/75 (70,7)	$p_{1-2}=0,047$
Наступление беременности из числа заинтересованных пациенток и при фертильных показателях спермы	13/75 (17,3)	32/75 (41,3)	15/75 (20)	19/75 (25,3)	$p_{1-2}=0,013$
Число живорождений	34/75 (45,3)	73/75 (97,3)	39/75 (52)	64/75 (85,3)	$p_{1-2}=0,004$
Длительность ремиссии	44/75 (58,7)	71/75 (94,7)	47/75 (62,6)	53/75 (70,7)	$p_{1-2}=0,047$

* Критерий χ^2 Пирсона.

дисменореи ($\chi^2=5,11$, $p=0,024$), диспареунии ($\chi^2=4,34$, $p=0,037$), частоты нерегулярных менструаций (F-критерий; $p=0,031$). В группе 2 статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Межгрупповые различия выявлены в отношении частоты ТБ после проведенного лечения. Так, более низкие значения отмечены в группе 1 ($p<0,001$, F-критерий); табл. 3.

При анализе параметров КЖ, наступления беременности, живорождений и длительности ремиссии у женщин с ВРВМТ в группе 1 после лечения отмечен статистически значимый рост следующих показателей: КЖ – в 1,73 раза ($\chi^2=3,95$; $p=0,047$), наступления беременности – в 1,78 раза ($\chi^2=6,23$; $p=0,013$), числа живорождений – в 2,72 раза ($\chi^2=8,49$; $p=0,004$), длительности ремиссии – в 4,8 раза ($\chi^2=3,95$; $p=0,047$). В группе 2 статистически значимых различий не выявлено ($p>0,05$). Кроме того, не установлено значимых межгрупповых различий после лечения ($p>0,05$); табл. 4.

Обсуждение

ВРВМТ – хроническое заболевание, трудно поддающееся лечению из-за разнообразия факторов, действующих на венозную стенку [1, 2, 19]. При этом точный механизм патогенеза данного синдрома еще не до конца понятен. Одним из важнейших патогенетических факторов, влияющих на развитие и прогрессирование патологического состояния, может быть активация реакций ОС в биомембранах клеток [20, 21]. Так, имеются данные о том, что у женщин с ВРВМТ чаще возникают ТБ и различные нарушения, которые, как уже показано, связаны с ОС [22, 23]. В частности, накопление МДА и снижение антиоксидантной активности положительно коррелируют с интенсивностью ТБ [23, 24].

В нашем исследовании показано значительное снижение уровня продуктов ПОЛ у женщин с ВРВМТ группы 1 на фоне КАТ в сочетании с базисной терапией венотропным лекарственным средством. Известно, что в избыточных концентрациях продукты ПОЛ высокотоксичны и оказывают повреждающее действие на структурное и функциональное состояние клеток [14, 20]. На молекулярном уровне

свободнорадикальные продукты ПОЛ, образующиеся на разных стадиях цепной реакции (гидроперекиси липидов, ДК, альдегиды и др.), отрицательно влияют на метаболизм белков, ферментов и нуклеиновых кислот, что может вызвать апоптоз клеток, ингибирующий пролиферацию, созревание, рост клеток [25]. В отношении венозного кровотока в данном случае возможны негативные изменения гемодинамики, развитие тканевой ишемии и гипоксии [7, 23, 24, 26]. Морфологические изменения венозной стенки, вызванные указанными процессами, могут приводить к рефлюксу, что еще больше усугубляет гемодинамические нарушения, при этом может нарушаться и регуляторная антиоксидантная функция эндотелиальных клеток венозной стенки [17]. Соответственно, назначение препаратов сочетанного действия, с антиоксидантным и флеботропным терапевтическим воздействиями, является целесообразным [27, 28]. Мы наблюдали сопутствующее стимулирующее действие на систему АОЗ после лечения, что выражалось в росте значений ферментов антиоксидантного действия – Кат, СОД, компонентов глутатионового статуса. Полученные данные подтверждают обратимость системных повреждений клеточных мембран при своевременном начале лечения. Параллельно снижению интенсивности свободно-радикальных реакций и активации системы АОЗ происходили процессы, способствовавшие нормализации УЗ-показателей гемодинамики в венозном бассейне МТ. Так, если до лечения отмечены признаки умеренного застоя крови в органах МТ, что в свою очередь свидетельствовало о гипоксии тканей, то после проведенного лечения выявлены уменьшение диаметра ВРВМТ и увеличение скорости кровотока в них, а также снижение продолжительности ретроградного сброса. Данные изменения могут указывать на значительное улучшение венозного оттока от органов МТ в группе пациенток с ВРВМТ после лечения. Очень хорошие результаты после лечения получены и в отношении купирования клинических проявлений заболевания, что касалось снижения частоты ТБ, дисменореи, диспареунии, нерегулярных менструаций. Эффективность лечения пациенток группы 1

по сравнению с группой 2 выражалась и в более низкой у них частоте возникновения ТБ.

Повышение уровня КЖ, преодоление варикозных ТБ, а также ассоциированного с регионарным варикозом бесплодия и рецидива варикозного патологического процесса представляют определенные трудности, которые обусловлены сложностью установления патогенеза заболевания, что мотивирует исследователей к поиску новых методов воздействия на варикозный процесс [8–10]. Большинство авторов поддерживают применение флеботропной терапии в лечении варикозных вен МТ [10, 11]. Однако отмечается, что при длительном течении варикозной болезни вен вероятность повышения КЖ и наступления спонтанной беременности практически отсутствует, при этом увеличивается риск развития рецидива заболевания [10]. Имеются доказательства того, что формирование варикозной трансформации вен связано не только с гемодинамическими нарушениями в венозной системе МТ у женщин, но и с состоянием прооксидантного/антиоксидантного баланса в организме, которое характеризуется усилением активности реакций ПОЛ и ингибированием активности антиоксидантной системы [14, 15, 19, 20]. Таким образом, КАТ может являться патогенетически обоснованным подходом в комплексном лечении женщин с ВРВМТ, что и подтверждено в нашем исследовании. У женщин с ВРВМТ на фоне лечения антиоксидантами выявлено улучшение по таким показателям, как КЖ, наступление беременности, число живорождений, длительность ремиссии. Необходимо отметить, что особенно весомо комплексное назначение антиоксидантных препаратов, т.к. в этом случае не только суммируются все эффекты, но и обеспечивается синергетическое действие, способствующее усилению положительных влияний, связанных с наличием в организме единой системы АОЗ. С указанных позиций патогенетически обосновано применение таких средств, как СОД, ацетил-глутатион и астаксантин.

Заключение

Использование комбинации антиоксидантных препаратов в комплексе с венотропной терапией для лечения пациенток с ВРВМТ позволяет значимо повысить его эффективность. На фоне снижения интенсивности процессов липопероксидации и активации системы АОЗ у женщин с ВРВМТ группы 1 происходит нормализация УЗ-показателей гемодинамики в венозном бассейне МТ, а также достигается улучшение по таким показателям, как КЖ, наступление беременности, число живорождений, длительность ремиссии.

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

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

Вклад авторов. Авторы декларируют соответствие своего авторства международным критериям ICMJE. Все авторы в равной степени участвовали в подготовке публикации: Л.И. Колесникова, М.А. Даренская – разработка концепции, дизайна и программы исследования, руководство в ходе исследования, редактирование и утверждение финальной версии рукописи; Д.А. Ступин, А.А. Семендяев – организация исследования на клинических базах, сбор клинического материала, написание фрагментов статьи; А.И. Гус – анализ результатов исследований, структурирование текста и окончательное написание статьи; Д.В. Тухиева, К.В. Курышова, Е.С. Быстрова – выполнение лабораторных исследований, поиск литературных источников, формирование

электронной базы данных, статистический анализ и интерпретация результатов исследования.

Authors' contribution. The authors declare the compliance of their authorship according to the international ICMJE criteria. All authors made a substantial contribution to the conception of the work: L.I. Kolesnikova, M.A. Darenskaya – development of the concept, design and program of the study, supervision during the study, editing and approval of the final version of the manuscript; D.A. Stupin, A.A. Semendyaev – organization of research at clinical sites, collection of clinical material, writing fragments of the article; A.I. Gus – analysis of research results, text structuring and final writing of the article; D.V. Tukhieva, K.V. Kuryshova, E.S. Bystrova – performing laboratory research, searching for literary sources, creating an electronic database, statistical analysis and interpretation of research results.

Источник финансирования. Авторы декларируют отсутствие внешнего финансирования для проведения исследования и публикации статьи.

Funding source. The authors declare that there is no external funding for the exploration and analysis work.

Информированное согласие на публикацию. Пациенты подписали форму добровольного информированного согласия на публикацию медицинской информации.

Consent for publication. Written consent was obtained from the patients for publication of relevant medical information and all of accompanying images within the manuscript.

Соответствие принципам этики. Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (выписка из протокола заседания №1 от 15.01.2019). Одобрение и процедуру проведения протокола получали по принципам Хельсинкской конвенции.

Ethics approval. The study was approved by the local ethics committee of Scientific Center for Problems of Family Health and Human Reproduction (protocol No. 1 dated 15.01.2019). The approval and procedure for the protocol were obtained in accordance with the principles of the Helsinki Convention.

Литература / References

1. Champaneria R, Shah L, Moss J, et al. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness. *Health Technol Assess.* 2016;20(5):1-108. DOI:10.3310/hta20050
2. Riding DM, Hansrani V, McCollum C. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives. *Vasc Health Risk Manag.* 2017;13:439-47. DOI:10.2147/VHRM.S132827
3. Campbell B, Goodyear S, Franklin I, et al. Investigation and treatment of pelvic vein reflux associated with varicose veins: Current views and practice of 100 UK vascular specialists. *Phlebology.* 2020;35(1):56-61. DOI:10.1177/0268355519848621
4. Hansrani V, Dhorat Z, McCollum CN. Diagnosing of pelvic vein incompetence using minimally invasive ultrasound techniques. *Vascular.* 2017;25(3):253-9. DOI:10.1177/1708538116670499
5. Santamaria MV, Ferrer-Puchol MD, Solaz JS, et al. Evaluation of outcomes after embolization for pelvic congestion syndrome. *Eur Congr Radiol.* 2018:2018.
6. Lopez AJ. Female Pelvic Vein Embolization: Indications, Techniques, and Outcomes. *Cardiovasc Intervent Radiol.* 2015;38(4):806-20. DOI:10.1007/s00270-015-1074-7
7. Drohomiretska N, Henyk N. Endothelial Dysfunction in the Pathogenesis of Chronic Inflammatory Processes of the Internal Genital Organs in Women. *Galician Med J.* 2017;24(4):e201746. DOI:10.21802/gmj.2017.4.6
8. Адамян Л.В., Серов В.Н., Сухих Г.Т., Филиппов О.С. Клинические рекомендации. Акушерство и гинекология (спецвыпуск). М.: МЕДИА-СФЕРА, 2016 [Adamian LV, Serov VN, Sukhikh GT,

- Filippov OS. Klinicheskie rekomendatsii. Akusherstvo i ginekologiya (spetsvyпуск). Moscow: MEDIA-SFERA, 2016 (in Russian)].
9. Савельева Г.М., Сухих Г.Т., Серов В.Н., и др. Гинекология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020 [Savel'eva GM, Sukhikh GT, Serov VN, et al. Ginekologiya: natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media, 2020 (in Russian)].
 10. Гаврилов С.Г., Кириенко А.И. Варикозная болезнь таза. М.: Планида ТМ, 2015 [Gavrilov SG, Kirienko AI. Varikoznaia bolez' taза. Moscow: Planida TM, 2015 (in Russian)].
 11. Гаврилов С.Г., Турищева О.О. Консервативное лечение варикозной болезни таза: показания и возможности терапии. *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2016;22(3):98-104 [Gavrilov SG, Turishcheva OO. Conservative treatment of pelvic varicose veins: indications for and possibilities of therapy. *Angiol Sosud Khir*. 2016;22(3):98-104 (in Russian)].
 12. De Souza Md, Cyrino FZ, Mayall MR, et al. Beneficial effects of the micronized purified flavonoid fraction (MPFF, Daflon® 500 mg) on microvascular damage elicited by sclerotherapy. *Phlebology*. 2016;31(1):50-6. DOI:10.1177/0268355514564414
 13. Гус А.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Профилактика рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин. *Акушерство и гинекология*. 2016;10:103-8 [Gus AI, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. Prevention of recurrence of varicose veins of the small pelvis in women. *Obstetrics and Gynecology*. 2016;10:103-8 (in Russian)].
 14. Колесникова Л.И., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Интенсивность процессов липопероксидации у женщин с первичным варикозным расширением вен малого таза в зависимости от стадии заболевания. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2018;73(4):229-35 [Kolesnikova LI, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. The intensity of lipid peroxidation processes in women with primary varicose veins of the small pelvis, depending on the stage of the disease. *Annals of the Russian Academy of Medical Sciences*. 2018;73(4):229-35 (in Russian)].
 15. Даренская М.А., Семендяев А.А., Ступин Д.А., и др. Активность ферментов-антиоксидантов в области коллатеральных притоков основных стволов яичниковых вен при варикозном расширении вен малого таза у женщин. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2020;169(6):687-90 [Darenskaya MA, Semendyaev AA, Stupin DA, et al. Activity of antioxidant enzymes in the area of collateral tributaries of the main trunks of the ovarian veins with varicose veins of the small pelvis in women. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2020;169(6):687-90 (in Russian)].
 16. Yetkin E, Ileri M. Dilating venous disease: Pathophysiology and a systematic aspect to different vascular territories. *Med Hypotheses*. 2016;91:73-6. DOI:10.1016/j.mehy.2016.04.016
 17. Heydari L, Mugahi SMHN, Fazelpour S, et al. Effects of Ovarian Varicose Vein on Mitochondrial Structure, Malondialdehyde and Prooxidants: Antioxidants Balance in Rat Ovaries. *Int J Morphol*. 2015;33:930-5.
 18. Launois R. A quality of life tool kit in chronic venous disorders. *Phlebology*. 2014;21(3):152-60.
 19. Galea M, Brincat MR, Calleja-Agius J. A review of the pathophysiology and evidence-based management of varicoceles and pelvic congestion syndrome. *Hum Fertil (Camb)*. 2023;26(6):1597-608. DOI:10.1080/14647273.2023.2212846
 20. Darenskaya MA, Stupin DA, Semendyaev AA, et al. Pelvic venous insufficiency: lipid peroxidation levels in ovarian venous blood. *Biomed Res Ther*. 2022;9(2):4884-91.
 21. Darenskaya MA, Stupin DA, Semendyaev AA, et al. Cytokine profile and oxidative stress parameters in women with initial manifestations of pelvic venous insufficiency. *AIMS Medical Science*. 2022;9(3):414-23. DOI:10.3934/medsci.2022020
 22. Khatri G, Khan A, Raval G, Chhabra A. Diagnostic Evaluation of Chronic Pelvic Pain. *Phys Med Rehabil Clin N Am*. 2017;28(3):477-500. DOI:10.1016/j.pmr.2017.03.004
 23. Guo R, Yin L. The relationship between oxidative stress and estrogen receptor levels in ectopic endometrium and pelvic pain. *Tianjin Med J*. 2016;44:88-90.
 24. Naoum JJ, Hunter GC, Woodside KJ, Chen C. Current advances in the pathogenesis of varicose veins. *J Surg Res*. 2007;141(2):311-6. DOI:10.1016/j.jss.2006.08.007
 25. Sies H. Oxidative Stress: Concept and Some Practical Aspects. *Antioxidants (Basel)*. 2020;9(9). DOI:10.3390/antiox9090852
 26. Zeliger HI. Oxidative Stress Index as a Public Health Survey Instrument. *Eur J Med Health Sci*. 2019;1.
 27. Dahikar GD, Giradkar DD, Khan SA, Ganjiwale RO. A review on remedies used in treatment of varicose veins and varicocele. *GSC Biological and Pharmaceutical Sciences*. 2022;18(2):244-52. DOI:10.30574/gscbps.2022.18.2.0078
 28. Гус А.И., Колесникова Л.И., Семендяев А.А., и др. Оптимизация тактики ведения женщин с варикозным расширением вен малого таза. *Акушерство и гинекология*. 2019;4:58-64 [Gus AI, Kolesnikova LI, Semendyaev AA, et al. Optimizing management strategy in women with pelvic varicose veins. *Obstetrics and Gynecology*. 2019;4:58-64 (in Russian)].

Статья поступила в редакцию / The article received: 30.09.2023

Статья принята к печати / The article approved for publication: 28.02.2024



OMNIDOCTOR.RU