

ротке крови не изменяется одновременно с изменением концентрации йода в моче. Это подтверждают данные литературы о том, что низкая йодная обеспеченность не обязательно приводит к немедленному изменению содержания ТТГ в сыворотке крови [15, 20, 21].

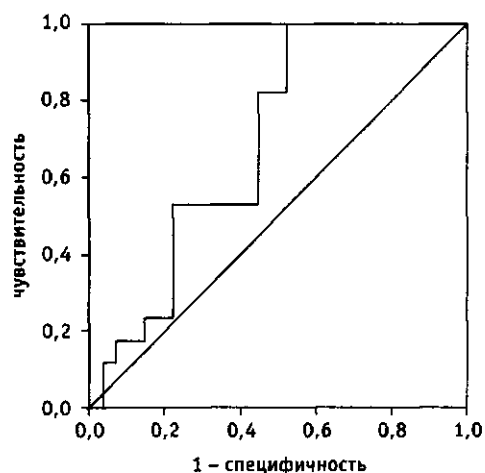


Рис. 11. Эффективность определения избыточной ИЙН по сывороточному уровню ТТГ

Выводы

Результаты, полученные с помощью доказательной медицины и статистических методов, не противоречат, но дополняют друг друга. Проведенный анализ позволил сделать вывод о том, что не все показатели функциональной активности ЩЖ являются достаточно надежными для оценки йодной обеспеченности. Скрининг избыточной индивидуальной йодной обеспеченности может проводиться по сывороточному уровню тироксина и величине индекса $100 \cdot T_3/T_4$. Прогнозировать нормальную обеспеченность йодом можно по содержанию T_3 в сыворотке крови. С достаточной надежностью диагностировать стабильную йодную недостаточность не позволяет ни один из изученных показателей функционального состояния гипофизарно-тиреоидной системы.

С другой стороны, изученные гормоны позволяют с достаточной точностью судить о пониженном выведении йода на момент оценки тиреоидного статуса. Достоверно диагностировать снижение концентрации йода в моче (менее 100 мкг/л) можно по содержанию T_4 в сыворотке крови, а также по величине индекса $100 \cdot T_3/T_4$.

Следует подчеркнуть, что нормальное функциональное состояние гипофизарно-тиреоидной системы не является синонимом нормальной йодной обеспеченности. По данным литературы, область нормальных значений T_3 находится в пределах 0,5–3,5 нмоль/л [11], однако более половины детей с уровнем трийодтиронина выше 2,3 нмоль/л с большой вероятностью имеют стабильную йодную недостаточность. Нормальные значения T_4 находятся в диапазоне 50–110 нмоль/л [11], при этом у детей с сывороточной концентрацией тироксина ниже 81,8 нмоль/л вероятность наличия избыточной йодной обеспеченности составляет 85%. Это необходимо учитывать при оценке результатов функционального обследования ЩЖ и планировании рекомендаций по йодной профилактике.

Литература

1. Аринчин А.Н., Мошук К.В., Петренко С.В. и др. Микроэлементозы дефицита (йодная недостаточность) // Экология детей Беларуси. 15 лет после катастрофы на ЧАЭС. Сб. науч. тр. / Под ред. К.А. Гресь, А.Н. Аринчина. Мн., 2001. С. 25–31.
2. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Марова Е.И. и др. Болезни органов эндокринной системы: Руководство для врачей / Под ред. И.И. Дедова. М., 2000. 568 с.
3. Болезни щитовидной железы / Пер. с англ.; под ред. Л.И. Бравермана. М., 2000. 432 с.

4. Власов В.В. Введение в доказательную медицину. М., 2001. 392 с.
5. Гринхальх Т. Основы доказательной медицины / Пер. с англ. М., 2004. 240 с.
6. Данн Д., Ван дер Хвар Ф. Практическое руководство по устранению йодной недостаточности / Технич. пособие № 3. WHO, UNICEF, ICCIDD. 1994. № 3. С. 59.
7. Дедов И.И., Свириденко Н.Ю. Йоддефицитные заболевания в Российской Федерации // Вестник российской академии мед. наук. 2001. № 6. С. 3–12.
8. Забаровская З.В., Катушкина А.П., Костеева И.А., Губевич Н.В. Йоддефицитные заболевания: новый взгляд на старую проблему // Здоровье. 2002. № 2. С. 30–34.
9. Ключко Н.М. Проблемы эпидемиологии и коррекции йоддефицитных состояний у детей // Экология человека в постчернобыльский период. Мат. XI Междунар. науч.-практ. конф. Мн., 2004. С. 190–194.
10. Авцын А.И., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этиология, классификация, органоопатология. М., 1991. С. 237–254.
11. Холодова Е.А., Байко Ю.Н., Гиткина Л.С. и др. Справочник по клинической эндокринологии / Науч. ред. и сост. Е.А. Холодова. Мн., 2004. С. 31–97.
12. Кубарко А.И., Yamashita S., Денисов С.Д. и др. Щитовидная железа. Фундаментальные аспекты / Под ред. А.И. Кубарко. Мн.: Нагасаки, 1998. 368 с.
13. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. М., 2000. 632 с.
14. Delange F. Iodine deficiency // The thyroid. A fundamental and clinical text. L.E. Braverman and R.D. Utiger editors. Philadelphia, 2000. P. 295–316.
15. Delange F. Neonatal thyroid screening as a monitoring tool for the control of iodine deficiency // Acta Paediatr. Scand. Suppl. 1999. Vol. 432. P. 21–24.
16. Delange F. Screening for congenital hypothyroidism used as an indicator of IDD control // Thyroid. 1998. Vol. 8. P. 1185–1192.
17. Dumont J.E., Ermans A.M., Maenhaut G. et al. Large goiter as a maladaptation to iodine deficiency // Clin. Endocrinol. 1995. Vol. 43. P. 1–10.
18. Dunn J.I., Crutchfield H.E., Gutekunst R., Dunn A.D. Methods for measuring iodine in urine // Wageningen: International Council for Control of Iodine deficiency Disorders. Netherlands. 1993. P. 18–29.
19. Kulpa J. Charakterystyka uyteczności diagnostycznej wyników badań laboratoryjnych // Cormay diagnostyka. 1999. Vol. 1. N 10. P. 13–17.
20. Nauman J., Glinzer D., Braverman I.F., Hostalek U. The Thyroid and Iodine. Warsaw, 1996. 225 p.
21. Sankar R., Pulger T., Rai B. et al. Thyroid function in a goiter endemic // J. Assoc. Physicians. India. 1995. N 43(11). P. 751–753.
22. Van den Briel T., West C.E., Hautvast J.G. et al. Serum thyroglobulin and urinary iodine concentration are the most appropriate indicators of iodine status and thyroid function under conditions of increasing iodine supply in schoolchildren in Benin // J. Nutr. 2001. Vol. 131. P. 2701–2706.
23. WHO, UNICEF and ICCIDD. Assessment of the Iodine Deficiency Disorders and monitoring their elimination // Geneva: WHO, WHO/Euro/NUT/. 2001. P. 1–107.

Баешко А.А.
БГМУ

Механизмы этиопатогенеза варикозной болезни и роль микронизированной очищенной флавоноидной фракции (детралекса) в лечении хронической венозной недостаточности

Варикозная болезнь (ВБ) – одна из самых распространенных патологий сосудов, которой страдает от 26 до 38 % женщин и от 10 до 20 % мужчин. Это постоянно прогрессирующее заболевание, снижающее качество жизни [2, 14, 23].

Хотя гипотезы развития и некоторые известные механизмы этиопатогенеза первичной ВБ не выстраиваются в последовательную и логичную схему, позволяющую объяснить появление и дальнейшее прогрессирование заболевания, тем не менее, считают, что основными этиологическими факторами развития его являются: «слабость» венозной стенки, пораже-

ние клапанного аппарата, функциональные и структурные изменения эндотелия, расстройства микроциркуляции и лейкоцитарная агрессия. Три первых фактора обуславливают возникновение рефлюкса крови из глубокой системы в поверхностную с развитием стаза и венозной гипертензии, хотя выделить наиболее важный из них невозможно. Последние два фактора лежат в основе типичных осложнений ВБ в стадии трофических поражений: пигментации, липодерматосклероза, дерматита, язвы [8, 14, 28]. Важно отметить, что в последнее время рассматривается роль лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия и на самых ранних патогенетических стадиях ХВН [32].

Теорию «слабости» венозной стенки подтверждают исследования А. Mashiah et al. [21], обнаруживших различную степень истончения *media*, участки которой чередуются с участками сохранившейся нормальной стенки.

Структурные изменения при ВБ связывают главным образом со сниженным содержанием коллагена – следствия высокой протеолитической активности и повышения уровня свободных радикалов. Кроме того, отмечается увеличение уровня гликозаминогликанов, вызванное нарушением регуляции биосинтеза клеточного матрикса, особенно гладкой мускулатуры [11, 14]. При изучении синтеза гликоосоединений выявляется, что гликозамины быстрее включаются в состав соединений культуры клеток варикозно измененных вен пациентов с лимфатическим отеком, при этом синтезируя меньше гликоосоединений. [20, 34].

По другим данным [35], имеет значение не столько изменение содержания коллагена, сколько нарушение процентного соотношения эластина к коллагену: оно уменьшено в расширенных участках за счет снижения содержания эластина. При исследовании участков большой подкожной вены, расположенных ниже уровня коленного сустава, пациентов с хронической венозной недостаточностью (ХВН) различной степени выраженности выявляются участки разрыва эластичных волокон и увеличение содержания эластина в пограничном слое между интимой и медией. Эти изменения более выражены при увеличении тяжести ХВН.

Помимо структурных нарушений изменяется также реакция стенки вен на вещества, оказывающие влияние на ее тонус [6, 36]. Так, в частности, установлено, что при воздействии норадреналина максимальное сокращение варикозной вены на 30% меньше по сравнению со здоровой. Это связано с активностью эндотелия. При удалении последнего констрикторный ответ контрольной вены на норадреналин снижается на 40%, тогда как в исследуемых венах не изменяется. Это позволяет предположить, что эндотелий способствует проявлению сократительной реакции, которая снижена в варикозных венах вследствие возможного повреждения этого слоя.

Нарушением чувствительности поверхностных вен к веществам, регулирующим их тонус, и объясняется, вероятно, увеличение частоты ВБ с возрастом. При сравнении реакции поверхностной вены руки к локальной инфузии норадреналина, установлено, что у пациентов с ВБ доза, необходимая для достижения половины максимальной веноконстрикции, в 2,4 раза больше, чем у здоровых людей. Исследователи связывают это с первичным дефектом альфа-адренорецепторов [6]. Также было выявлено значительное снижение действия норадреналина и 5-гидрокситриптамина (серотонина) на соответствующие рецепторы вены с увеличением возраста исследуемых.

Слабость гладкой мускулатуры стенки и увеличение ее просвета приводят к недостаточности клапанов и возникновению рефлюкса из глубоких вен в поверхностные. Вместе с тем возможно и первичное поражение клапанного аппарата (деструктивные, диспластические процессы), что и становится причиной их несостоятельности. Морфологическое изучение клапанов варикозных вен выявляет гипотрофию створок, а иногда и их

отсутствие, причем выраженность этих изменений зависит от длительности заболевания [8, 10, 19, 20].

Также выявляется моноцитарно-макрофагальная инфильтрация не только венозной стенки, но и створок клапанов. Инфильтрация как эндотелиального слоя, так и субэндотелиальных структур более выражена у основания створки и в проксимальных участках. Есть основания полагать, что турбулентные потоки крови, возникающие вблизи створки клапана, способствуют проникновению лейкоцитов в эндотелий [25, 32, 33].

Стаз крови в венах нижних конечностей приводит к снижению потребления кислорода тканями (приблизительно в 3 раза) [31]. Эндотелий как структура, расположенная на границе между тканями и кровью, становится первой мишенью кислородного голодания, приводящего к дезорганизации венозной стенки. Так, в условиях гипоксии заметно возрастают синтез провоспалительных медиаторов и адгезия полиморфноядерных нейтрофилов, что является начальным этапом в диapedезе и инфильтрации средней оболочки вен, с поражением ГМК и соединительной ткани. Эти изменения наряду с генетическими, гормональными и механическими факторами становятся одной из причин венозных расстройств [27, 28].

Адгезия нейтрофилов к эндотелию более выражена в условиях кислородного голодания по сравнению с нормоксией. К тому же содержание супероксидного аниона и лейкотриена V_4 в нейтрофилах увеличено. Эти данные согласуются с результатами экспериментальных исследований *in vitro*: изолированные эндотелиальные клетки в гипоксических условиях высвобождают медиаторы воспаления, которые способствуют адгезии нейтрофилов [22, 25].

Уровень биологически активных факторов (*endothelial leukocyte adhesion molecule-1*, *intercellular adhesion molecule-1*, *vascular cell adhesion molecule-1*) в плазме крови здоровых добровольцев значительно повышался после кратковременной венозной гипертензии, что свидетельствует о повышении активности эндотелиоцитов; особенно высок базальный уровень одного из этих веществ (*VCAM-1*) у больных ВБ, осложненной липодерматосклерозом. Молекулярные механизмы при адгезии и активации лейкоцитов у пациентов с ВБ включают и повышенную экспрессию нескольких типов адгезивных молекул на поверхности лейкоцитов, особенно L-селектинов и интегринов.

Гипоксические нарушения развиваются не только во внутреннем слое стенки вены. Трофику вены обеспечивают также *vasa vasorum*, и повреждение этого пути доставки кислорода усугубляет гипоксию сосудистой стенки. При изучении *in vivo* метаболических процессов в стенке большой подкожной вены у больных ВБ и пациентов со здоровой венозной сетью обнаруживаемый профиль PO_2 схож [31]. Установлено постоянное снижение этого показателя от адвентиции к границе внутренней и средней третей венозной стенки, где значение его наименьшее, тогда как в просвете *v. saphena magna* и интима уровень наиболее высокий. Оксигенация наружных двух третей венозной стенки обеспечивается *vasa vasorum*, а эндотелия и внутренней трети – путем диффузии из просвета.

Минимальное PO_2 в *media* значительно ниже в варикозно измененной вене по сравнению с контрольной группой. Это позволяет говорить о первичном или вторичном кислородном голодании в стенке варикозной вены [30, 31]. У больных с тяжелой стадией ВБ, приведшей к трофическим изменениям кожных покровов в виде дерматосклероза, PO_2 в пораженных тканях ниже, чем в контроле и у пациентов с менее тяжелым течением заболевания.

Vasa vasorum в варикозно измененной вене выявляются в адвентиции и наружной трети *media*, они часто увеличены [5, 37].

Гипотезу влияния гипоксии на развитие ВБ подтверждают морфологические исследования *v. saphena magna*. Они выявляют

нарушение гистологической структуры венозной стенки, утолщение media, перестройку внеклеточного матрикса, изменения эластической мембраны, появление гладкомышечных клеток в интиме [21].

Одним из основных факторов, влияющих на микроциркуляцию в коже и подкожно-жировой клетчатке нижних конечностей, является венозная гипертензия. От степени ее выраженности зависит глубина клинических проявлений заболевания и риск развития трофических расстройств [28].

Так как ВБ в большинстве случаев сопровождается симптомами (отек, боль и др.) и приводит к осложнениям (ХВН, тромбоз, язвы), то при любом методе лечения этой патологии должны преследоваться две цели: во-первых, быстро и эффективно избавить пациента от симптомов, чтобы помочь ему восстановить качество жизни; во-вторых, предупредить развитие возможных осложнений. А поскольку главной мишенью фармакологического лечения являются биохимические процессы, лежащие в основе развития ВБ, то, изменяя их систематическим применением препаратов, можно добиться поставленных целей.

Среди препаратов, используемых в консервативной терапии ВБ и ее осложнений, наиболее широко применяемым и эффективным является детралекс – микронизированная очищенная флавоноидная фракция диосмина и гесперидина – «золотой» стандарт флеботропных средств. Он избирательно уменьшает венозную емкость нижних конечностей путем повышения тонуса венул и внутримышечных вен, обладает выраженным антиэкссудативным (мембраностабилизирующим) и лимфотоническим эффектом.

Препарат оказывает комплексное действие: во-первых, улучшает гемодинамику (повышает тонус вен, снимает артериальный спазм, регулирует наполнение венозного русла); во-вторых, снижает гиперпроницаемость сосудистой стенки, обеспечивая тем самым противоотечный эффект. Помимо этого, он оказывает прямое воздействие на лимфатические сосуды, улучшая тем самым лимфодренаж, а также подавляет факторы воспаления и восстанавливает оксигенацию ишемизированных тканей [2, 14, 32].

Этот комплексный механизм действия усиливается запатентованной микронизированной формой детралекса, которая позволяет значительно повысить абсорбцию препарата в пищеварительном тракте [13]. Это объясняет более высокую клиническую эффективность детралекса по сравнению с немикронизированным диосмином [9]. Так, детралекс снижает повышенную проницаемость капилляров более чем на 83% по отношению к контролю. Даже при самой низкой концентрации эффективность детралекса на 20% выше, чем немикронизированного диосмина, а при самой высокой его концентрации это различие в эффективности снижения повышенной проницаемости достигает 70% (рис.).

На основании многочисленных клинических и экспериментальных исследований установлено, что детралекс подавляет адгезию лейкоцитов и их миграцию через венозный эндотелий, а также пропотевание протеинов, увеличивающих отечность тканей. При восстановлении гемодинамики число адгезированных и мигрирующих лейкоцитов, так же как и число клеток паренхимы, подверженных апоптозу, значительно уменьшается в сравнении с группой контроля [12, 15].

После 60-дневного лечения детралексом пациентов с ХВН отмечено угнетение молекул адгезии лейкоцитов – селектинов и интегринов (на моноцитах и нейтрофилах), что подтверждает эффективность препарата, как средства, подавляющего воспалительный процесс у больных ВБ [24].

Кроме того, доказано, что детралекс тормозит взаимодействие лейкоцитов с эндотелием. У пациентов с ХВН, так же как и у здоровых людей, в ортостазе увеличивается концентрация в плазме эндотелиальных адгезивных молекул, адгезивных молекул

сосудистых клеток и интерстициальных адгезивных молекул. В исследованиях S. Shoab [29] их уровень в плазме крови значительно уменьшился в группах пациентов, принимавших детралекс. Это отражает способность препарата предотвращать взаимодействие эндотелия с лейкоцитами, лежащее в основе прогрессирования ВБ.



Рис. Микронизация повышает протективный эффект очищенной флавоноидной фракции в отношении постишемического повреждения микрососудов

Детралекс защищает также клапаны от разрушения путем подавления активации лейкоцитов. Так, в исследовании R. Korthuis et al. [17], выполненном в эксперименте, препарат уменьшал проникновение лейкоцитов в стенки сосудов и снижал экспрессию адгезивных молекул лейкоцитов.

В результате целого ряда проспективных исследований установлено, что микронизированный диосмин препятствует повреждению венозной стенки и клапанов, а также значительно уменьшает выраженность рефлюкса [3]. Действуя на причину болезни, т. е. на взаимодействие лейкоцитов и эндотелия, детралекс, по сути, является единственным флеботропным препаратом с защитным действием на эндотелий клапанов. Он задерживает появление рефлюкса и поэтому показан для предотвращения осложнений ВБ.

В исследовании RELIEF (Reflux assessment and quality of life improvement with micronized Flavonoids) с участием 4527 пациентов, получавших по 2 таблетки детралекса ежедневно, подтверждена регрессия проявлений ХВН [16]. После 6 месяцев лечения у пациентов, находившихся под наблюдением, отмечались значительные улучшения и уменьшение симптомов (отека лодыжки, боли, тяжести в ногах, судорог, чувства распирания; $p < 0,012$).

В клиническом исследовании B. Friesenecker [12] у 170 пациентов, получавших ежедневно (продолжительностью 1 год) по две таблетки детралекса, наблюдались значительные улучшения (по сравнению с исходным уровнем) клинических симптомов, оценивавшихся врачами (функциональный дискомфорт, судороги и вечерние отеки), окружностей лодыжек и голени и общей оценки пациентами тяжести симптомов, что подтверждали комплексные осмотры, проводившиеся каждые 2 месяца ($p < 0,001$).

Уменьшение отеков нижних конечностей при ежедневном приеме двух таблеток детралекса отмечалось у пациентов в исследовании J. Blume (оценка этого параметра производилась путем измерения объемов голени) [7]. Это исследова-

ние показало уменьшение объемов на 263 мл (8%) у всех пациентов и на 392 мл (12%) у пациентов, у которых отечность нижних конечностей была связана с варикозным заболеванием. В обоих случаях уменьшение объема голени было значительным ($p < 0,001$). Изменения отеков, наблюдаемые при помощи измерения объемов нижних конечностей, были гораздо более значительными по сравнению с результатами исследования RELIEF [16].

Неоспорима роль микронизированной очищенной флавоноидной фракции диосмина и гесперидина (детралекса) в достижении терапевтического эффекта при лечении варикозных язв. Предварительные результаты мета-анализа пяти сравнительных, проспективных, рандомизированных, плацебо-контролируемых исследований, взятых из баз данных по медицинской литературе с участием 723 пациентов, подтверждают тот факт, что прием детралекса (ежедневно по 2 таблетки) ускоряет заживление варикозных язв по сравнению с традиционной терапией: доля полного излечения язв в течение 6 месяцев была большей в группе детралекса (61,3% по сравнению с 47,7%) [37].

Аналогичные результаты получены в исследовании, проведенном В.С. Савельевым с соавт. [1]. Оказалось, что скорость заживления язв на фоне приема детралекса была статистически значимо выше, чем в контрольной группе. Так, в основной группе среднестатистическое время заживления составило 90 дней, а в контрольной – 119 дней ($p = 0,001$). Улучшение трофики кожи сопровождалось мобилизацией гемосидерина и разрешением гиперпигментации, достоверно более быстро происходившими на фоне приема детралекса. По мере удаления гемосидерина в основной и контрольной группах отмечено угасание местных воспалительных и аллергических реакций, проявляющихся экзематозным дерматитом. Достоверно более быстро это происходило в основной группе.

Таким образом, в основе ВБ лежат различные патогенетические механизмы, приводящие к клапанной несостоятельности, к развитию патологических рефлюксов и формированию отека и трофических язв нижних конечностей. Фармакологическая активность детралекса, обусловленная его комплексным механизмом действия, включает: повышение тонуса вен, улучшение микроциркуляции (нарушенной в связи с местным повреждением тканей и переполнением лимфатических сосудов), снижение повышенной проницаемости капилляров. Подавление активации лейкоцитов и их взаимодействия с эндотелием на уровне венозных клапанов, стенок вен и капиллярного кровообращения предупреждает развитие осложнений ХВН, а также является объяснением того улучшения, которое наблюдается при лечении варикозных язв, так же как и уменьшения симптомов, их сопровождающих.

Доказанная высокая клиническая эффективность очищенной микронизированной флавоноидной фракции (детралекса) позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора при консервативной терапии больных с различными формами ВБ.

Литература

1. Савельев В.С., Покровский А.В., Кириенко А.И. и др. Системная терапия венозных трофических язв. Результаты применения микронизированного диосмина (детралекс) // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2002. № 4. С. 47-53.
2. Ameil R., Barbe M. // *Phlebot*. 1992 (suppl. 2). P. 41-44.
3. Arnould B., Regnault A., Perrin M. Change in the quality of life in patients with chronic venous disease: results of a 6 month study using Daflon 500 mg. *European Venous Forum abstracts*, June 25-27, 2004 // *Phlebot*. 2004. Vol. 19. P. 2.
4. Bergan J.J., Schmid-Schanbein G., Takase S. Therapeutic approach to chronic venous insufficiency and its complications: place of Daflon 500 mg // *Angiol*. 2001 (suppl. 1). P. S43-S47.
5. Bigel P., Taccoen A. Morphology and vascularization of the varicose internal saphenous vein. Comparison with the normal structure // *J. Mal. Vasc*. 1996. Vol. 21 (suppl. C). P. 249-252.
6. Blochl-Daum B., Schuller-Petrovic S., Wolzt M. et al. Primary defect in alpha-adrenergic responsiveness in patients with varicose veins // *Clin. Pharmacol. Ther*. 1991. Vol. 49, N 1. P. 49-52.

7. Blume J., Langenbahn H., de Champvallins M. Quantification of edema using the volometer technique: therapeutic application of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency // *Phlebot*. 1992. Vol. 7 (suppl. 2). P. 31-40.
8. Bouchet A. Morphologic anatomy of the valves of the lower limbs // *Phlebot*. 1992. Vol. 45, N 3. P. 233-245.
9. Bouskela E., Czirny F.Z.G.A., Lerond L. Micronization enhances the protective effect of purified flavonoid fraction on postischemic microvascular injury in the hamster cheek pouch // *Int. Angiol*. 2001. Vol. 20 (suppl. 1). P. 19.
10. Carcos L., Procacci T., Peruzzi G. et al. Sapheno-femoral valvs. Histopathological observations and diagnostic approach before surgery // *Dermatol. Surg*. 1996. Vol. 22, N 10. P. 873-880.
11. Drubaix I., Viljanen-Tarifa E., Robert A.M., Robert L. Role of glycosaminoglycans in venous disease. Mode of action of some flavonoid drugs // *Pathol. Biol. Paris*. 1995. Vol. 43, N 5. P. 461-470.
12. Friesenecker B., Tsai A.G., Intaglietta M. Cellular basis of inflammation, edema and the activity of Daflon 500 mg // *Int. J. Microcirc. Clin. Exp*. 1995. Vol. 15 (suppl. 1). P. 17-21.
13. Garner R.C. et al. Comparison of the absorption of micronized and nonmicronized C-diosmin tablets after oral administration to healthy volunteers // *J. Pharm. Sci*. 2002. Vol. 91. P. 32-40.
14. Gilly R., Pilon G., Frileux C. // *Phlebot*. 1994. Vol. 9. P. 67-70.
15. Guillot B., Guilhou J.J., de Champvallins M. et al. A long term treatment with a venotropic drug: results on efficacy and safety of Daflon 500 mg in chronic venous insufficiency // *Int. Angiol*. 1989. Vol. 8 (suppl. 4). P. 67-71.
16. Jantet G. Chronic venous insufficiency: worldwide results of the RELIEF study. Reflux assessment and quality of life in proflment with micronized Flavonoids // *Angiol*. 2002. Vol. 53. P. 245-256.
17. Korzhuis R.J., Gute D.C. Adhesion molecule expression in postischemic microvascular dysfunction: activity of a micronized purified flavonoid fraction // *J. Vase Res*. 1999. Vol. 36 (suppl. 1). P. 15-23.
18. Krasinski Z., Kotwicka M., Oszkini G. et al. Investigations on the pathogenesis of primary varicose veins // *Wiad. Lek*. 1997. Vol. 50, N 10-12. P. 275-280.
19. Lowell R.C., Glaviczi P., Miller V.M. In vitro evaluation of endothelial and smooth muscle function of primary varicose veins // *J. Vasc. Surg*. 1992. Vol. 16, N 5. P. 679-686.
20. Marinov G.R. Ultrastructural characteristics of the venous endothelium in primary varices of the legs // *Phlebot*. 1992. Vol. 45, N 1. P. 113-120.
21. Mashiah A., Rose S.S., Hod I. The scanning electron microscope in the pathology of varicose veins // *Isr. J. Med. Sci*. 1991. Vol. 27, N 4. P. 207-206.
22. Michiels C., Arnould T., Janssens D. et al. Interactions between endothelial cells and smooth muscle cells after their activation by hypoxia. A possible etiology for venous disease // *Int. Angiol*. 1996. Vol. 15, N 2. P. 174-130.
23. Porter J.M., Moneta G.L. International Consensus Committee on chronic venous disease. Repairing standards in venous disease: an update // *J. Vasc. Surg*. 1995. Vol. 21. P. 635-645.
24. Ramelet A. Clinical benefits of Daflon 500 mg in the most severe stages of chronic venous insufficiency // *Angiol*. 2001. Vol. 52. P. 49-56.
25. Ramelet A.A. et al. Factors affecting venous leg ulcer healing. Abstracts of the 21st World Congress of the International Union of Angiology // *Int. Angiol*. 2004. Vol. 23 (suppl. 1). P. 158.
26. Saharav M., Shields D.A., Porter J.B. et al. Leukocyte activity in the microcirculation of the leg in patients with chronic venous disease // *J. Vasc. Surg*. 1997. Vol. 26, N 2. P. 265-273.
27. Ehrenburg U.S., Reich S., Robak Pawelczyk B. et al. Prospective epidemiological study of developing varicose veins over a period of two decades (Bochum I-IV). Abstract presented at the 2003 UIP World Chapter Meeting, August 27-31, 2003. San Diego, California, USA.
28. Ehrenburg U.S., Weindorf N., Matthes U. et al. Epidemiological study on the pathogenesis of varicose veins (Bochum 1) // *Phlebot*. 1992. Vol. 45. P. 497-500.
29. Shaab S.S., Porter J.B., Scurr J.H. et al. Effect of oral micronized purified flavonoid fraction treatment on leukocyte adhesion molecule expression in patients with chronic venous disease a pilot study // *J. Vasc. Surg*. 2000. Vol. 31. P. 456-161.
30. Stvrtnova V., Ferencikova J. Lysosomal enzymes and superoxide production in polymorphonuclear leukocytes of patients with primary varicose veins // *Corvasa*. 1992. Vol. 34, N 3. P. 255-264.
31. Taccoen A., Lebard C., Borie H. et al. Measurement of oxygen tension in normal and varicose vein walls // *J. Mal. Vasc*. 1996. Vol. 21 (suppl. C). P. 259-265.
32. Takase S., Lerond L., Bergan J.J., Schmid-Schanbein G.W. Venous hypertension, inflammation and valve remodeling // *Micronisation*. 2000. Vol. 7. P. 41-52.
33. Takashi O., Bergan J.J., Schmid-Schoenbein G.P. Leukocyte infiltration of venous valves // *Am. Venous Forum*, Abstract. 1997. N 6. P. 31.
34. Travers J.P., Brookes C.E., Evans J. et al. Assessment of wall structure and composition of varicose veins with reference to collagen, elastin and smooth muscle content // *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg*. 1996. Vol. 11, N 2. P. 230-237.
35. Venluri M., Bonovina L., Annoni F. et al. Biochemical assay of collagen and elastin in the normal and varicose vein wall // *J. Surg. Res*. 1996. Vol. 60, N 1. P. 245-248.
36. Weiss R., Feided C., Weiss M. *Vein diagnosis and treatment (a comprehensive approach)*. McGraw-Hill Medical Publishing Division. 2001. 304 p.
37. Yamada T., Yamamoto H., Ogawa A. et al. Ultrastructural demonstration of mast cells in varicose veins of lower limbs: presence of mast cell-mediated mechanism // *J. Cardiovasc. Surg. Torino*. 1997. Vol. 38, N 5. P. 443-446.