

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«НАУЧНЫЙ ЦЕНТР ПРОБЛЕМ ЗДОРОВЬЯ СЕМЬИ И РЕПРОДУКЦИИ ЧЕЛОВЕКА»  
ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ  
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ  
«ИРКУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»  
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

**Ступин  
Дмитрий Андреевич**

**КЛИНИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ ПРОЦЕССОВ ПЕРЕКИСНОГО  
ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН  
МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН**

14.01.01 – акушерство и гинекология  
14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация  
на соискание ученой степени кандидата медицинских наук

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор  
***Семендяев Андрей Александрович***

**Научный консультант:**

доктор медицинских наук, академик РАН,  
профессор, Заслуженный деятель науки РФ  
***Колесникова Любовь Ильинична***

Иркутск – 2018

## Оглавление

<b>Введение</b> .....	4–11
<b>Глава 1. Современные представления о варикозном расширении вен малого таза у женщин (обзор литературы)</b> .....	12–46
1.1. Частота, факторы риска, вопросы этиологии и патогенеза .....	12–25
1.2. Роль активных форм кислорода и компонентов антиоксидантной защиты в патогенезе .....	25–31
1.3. Клинические проявления, диагностика и классификация.....	31–40
1.4. Современные аспекты лечения и профилактика рецидивирования.....	40–46
<b>Глава 2. Материал, методы исследования и лечения пациенток варикозным расширением вен малого таза</b> .....	47–60
2.1. Характеристика базы и объект исследования.....	47–50
2.2. Методы исследования.....	51–55
2.3. Методы лечения.....	55–58
2.4. Статистическая обработка полученных результатов.....	59
2.5. Дизайн исследования.....	59–60
<b>Глава 3. Особенности факторов риска и флебогемодинамических параметров в диагностике ВРВМТ у женщин</b> .....	61–72
3.1. Анализ факторов риска связанных с ВРВМТ.....	61–65
3.2. Анализ флебогемодинамических параметров связанных с ВРВМТ.....	65–72
<b>Глава 4. Результаты исследования состояния процессов ПОЛ-АОЗ у женщин с ВРВМТ</b> .....	73–87
4.1. Исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности компонентов антиоксидантной защиты.....	73–82
4.2. Прогностическое значение процессов ПОЛ-АОЗ в ранней диагностике ВРВМТ у женщин.....	82–87
<b>Глава 5. Морфологическое исследование вен малого таза у женщин с ВРВМТ</b> .....	88–96
<b>Глава 6. Обоснование терапии, результаты лечения и разработка алгоритма прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин</b> .....	97–119
6.1. Новые патогенетические подходы в лечении женщин с ВРВМТ.....	98–103
6.2. Результаты лечения и обоснование использования показателей ПОЛ для прогноза наступления беременности и развития рецидива ВРВМТ у женщин.....	104–116

6.3. Разработка алгоритма прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин.....	116–118
6.4. Разработка протоколов обследования венозной системы малого таза у женщин.....	118–119
<b>Заключение</b> .....	120–131
<b>Выводы</b> .....	132–134
<b>Практические рекомендации</b> .....	134
<b>Список сокращений</b> .....	135
<b>Список использованной литературы</b> .....	136–150

## ВВЕДЕНИЕ

### **Актуальность темы исследования**

Несмотря на более чем вековую (Снегирев, В. Ф., 1899) историю изучения различных сторон варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин, единого мнения о механизмах развития, диагностике и терапии заболевания до настоящего времени не существует. Медико-социальная значимость ВРВМТ обусловлена высокой частотой распространения (5,4–80 %), нарушением репродуктивной функции (15–25 %), отсутствием стойкого клинического эффекта после проведения различных видов терапии (5–100 %) и снижением качества жизни женщин [1, 10, 119, 120].

В настоящее время сложилось четкое представление о ВРВМТ как системном прогрессирующем заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов [31, 83, 91]. На высокую частоту мультифокальной локализации варикозных вен (бассейн малого таза и нижних конечностей) еще в 2000 году указывал отечественный акушер-гинеколог Н.В. Рымашевский [71].

По мнению Л. И. Колесниковой и соавт. (2016) [17], ВРВМТ формируется на фоне нарушений активности реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ), однако, до настоящего времени вопрос о роли процессов ПОЛ в возникновении и прогрессировании заболевания остается невыясненным.

Отсутствие достоверных клинико-биохимических критериев, обуславливают трудность ранней диагностики, оценки степени тяжести и выбора оптимальной тактики лечения больных ВРВМТ.

Лечение ВРВМТ у женщин относится к одной из наиболее сложных проблем в современной гинекологии, которая остается окончательно не решенной. Клиническая эффективность эндоваскулярных методов коррекции, предусматривающих эмболизацию окклюдорами (спиралями, эмболами, баллонами) или эндовенозную термическую облитерацию (радиочастотную,

лазерную) основного ствола яичниковых вен (ЯВ) остается недостаточной [143, 144, 146, 147].

Применение этих методик может только ухудшить отток крови из регионарного венозного русла и инициировать распространение локального полнокровия из бассейна ЯВ в смежные венозные сплетения. Их использование связано с риском перфорации сосудистой стенки при продвижении катетера или проводника по широко анастомозирующему регионарному венозному руслу, опасность представляет дислокация окклюдеров в почечную и нижнюю полую вены, движение инородного тела в сторону легочного кровотока [124, 162]. Совместное применение хирургического вмешательства с флеботропным лечением, также остается малоэффективным, что обусловлено высокой частотой (10–23 %) рецидивирования ВРВМТ [10] на фоне недостаточной нормализации биохимических и метаболических нарушений, как основных механизмов возникновения и развития ВРВМТ у женщин [10].

Перечисленные проблемы можно решить, разработав универсальный комплекс лечебно-диагностических мероприятий, использование которого позволило бы улучшить топическую диагностику варикоза в малом тазе, оценить адекватность выполнения эндовенозной коррекции, своевременно обнаружить и ликвидировать дефекты хирургических вмешательств при одновременном проведении антиоксидантного терапевтического воздействия, применение которого было бы основано на результатах изучения патогенеза ВРВМТ.

Поставленные задачи определили цель настоящего исследования: выявить особенности течения процессов перекисного окисления липидов у женщин с варикозным расширением вен малого таза для прогнозирования риска развития и прогрессирования ВРВМТ, разработки патогенетически обоснованной терапии этих пациенток.

#### **Задачи исследования:**

1. Выявить параметры клинико-anamнестического статуса и флебогемодинамики малого таза, обладающие высокой информативностью в прогнозировании риска развития и прогрессирования ВРВМТ у женщин.

2. Исследовать активность реакций перекисного окисления липидов и параметры регионарной флебогемодинамики у женщин с варикозным расширением вен малого таза в зависимости от степени тяжести патологического процесса.

3. Разработать методику качественной оценки распространения варикоза в венозной системе малого таза и интраоперационного контроля адекватности выполнения эндовенозной склеротерапии.

4. Усовершенствовать алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин.

### **Степень разработанности темы исследования**

Проведён углублённый анализ отечественных и зарубежных информационных источников, тесно связанных с темой настоящего исследования. Важность изучения ВРВМТ у женщин обусловлена высокой частотой встречаемости заболевания, нарушением репродуктивной функции, недостаточным качеством жизни, отсутствием оптимальной программы обследования и коротким периодом ремиссии заболевания, несмотря на проводимое лечение этих больных. Перечисленные проблемы свидетельствуют о существовании невыясненных механизмов формирования и развития патологического процесса, в частности, не изучены интенсивность ПОЛ и состояние глутатионовой редокс-системы в патогенезе заболевания, отсутствуют критерии патологического процесса, патогенетически обоснованные медикаментозные методы лечения, а также эффективные функциональные пробы, позволяющие оценить распространённость варикоза в регионарной венозной системе и качество эндовенозной коррекции.

### **Научная новизна**

Показано, что прогностически значимыми клиничко-анамнестическими факторами риска развития варикозного расширения вен малого таза у женщин являются: возраст старше 40 лет; наследственное предрасположение к варикозу; длительные статические нагрузки; тазовая боль; диспареуния; бесплодие; более 1 родов.

Формирование первичного ВРВМТ у женщин, в отличие от здоровых пациенток, характеризуется увеличением содержания диеновых конъюгатов, повышением активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы на фоне снижения концентрации восстановленного глутатиона в крови. Прогрессирование заболевания (от первой к третьей степени тяжести) сопровождается увеличением концентрации гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, снижением активности каталазы и супероксиддисмутазы при одновременном повышении активности ферментов глутатионовой редокс-системы, что проявляется увеличением содержания глутатионредуктазы, глутатион-S-трансферазы, сохранением уровня активности глутатионпероксидазы в крови.

Впервые доказано, что контроль антиоксидантной активности у пациенток с ВРВМТ является важной составляющей патогенетического лечения и профилактики морфофункциональных расстройств, имеющих место при прогрессировании заболевания, в частности, при 3-й степени тяжести ВРВМТ.

Впервые разработан новый алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин, который, помимо известных минимальных диагностических мероприятий, включает исследование уровня диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, активности каталазы супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы и концентрации восстановленного глутатиона, показатели которых целесообразно использовать для прогноза развития заболевания, а анализ прооксидантного/антиоксидантного баланса – для оценки степени тяжести и адекватности антиоксидантного терапевтического воздействия.

### **Теоретическая и практическая значимость работы**

Получены новые научные данные, расширяющие и углубляющие представления о патогенезе варикозного расширения вен малого таза у женщин.

Определение интенсивности процессов ПОЛ-АОЗ позволяет прогнозировать развитие и прогрессирование ВРВМТ, оценить степень тяжести заболевания.

Нормализация про-/антиоксидантного баланса под воздействием комплексной терапии, включавшей антиоксидантный препарат, в зависимости от степени тяжести заболевания поддерживает ремиссию заболевания в течение длительного периода времени, способствует восстановлению репродуктивной функции и повышению качества жизни женщин с ВРВМТ.

Разработана высокоинформативная методика исследования – ретроградная гемодинамическая проба под 3(D)-эндоскопическим контролем, которая позволяет значительно улучшить диагностику распространения варикоза в малом тазу, определить адекватность выполнения эндовенозной склеротерапии, своевременно обнаружить и ликвидировать дефекты флебосклерозирования.

Результаты проведённого комплексного исследования позволили усовершенствовать традиционный алгоритм обследования женщин с риском развития ВРВМТ с включением дополнительных специальных методов исследования – определения концентрации продуктов ПОЛ и активности компонентов АОЗ в крови.

Основные положения работы внедрены в работу учреждений практического здравоохранения, а также в учебный процесс ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Методология и методы работы**

Методом сплошной выборки в исследование включены женщины, из числа которых был выделен контингент с первичным варикозным расширением вен малого таза, проведено когортное проспективное исследование с учётом стадии заболевания. Аналогичное обследование выполнено пациенткам без патологии венозной системы. Углублённое исследование включало: клинико-anamnestическое обследование; определение концентрации продуктов перекисного окисления липидов и активности компонентов антиоксидантной

защиты; инструментальные методы исследования; гистологическое исследование биопсийного материала. Проведён статистический анализ значимости различий изучаемых показателей и их корреляций.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Прогностически значимыми клинико-анамнестическими факторами риска развития варикозного расширения вен малого таза у женщин являются: возраст старше 40 лет; тазовая боль; диспареуния; бесплодие; наследственное предрасположение к варикозу; длительное статическое положение тела; более 1 родов.

2. Формирование варикозного расширения вен малого таза у женщин сопровождается увеличением концентрации первичных продуктов перекисного окисления липидов, а прогрессирование заболевания – выраженным дисбалансом прооксидантного/ антиоксидантного статуса.

3. Определение соотношений между максимальными скоростями линейного кровотока: в каваовариальном сегменте и в области ворот правой яичниковой вены и реноовариальном сегменте и в области ворот левой яичниковой вены, – следует рассматривать в качестве диагностических критериев развития ВРВМТ у женщин.

4. В комплекс лечебно-профилактических мероприятий при ВРВМТ у женщин целесообразно включить ретроградную гемодинамическую пробу и склерозирование источников рефлюксного кровотока в венозной системе малого таза в комбинации с антиоксидантным терапевтическим воздействием, достаточные для нормализации регионарной флебогемодинамики и прооксидантного/антиоксидантного статуса.

### **Степень достоверности и апробации результатов**

Научные положения и выводы обоснованы достаточным объёмом выполненных исследований с использованием современных методов, сертифицированного оборудования и реактивов. Статистическая обработка полученных результатов проведена с помощью пакета современных статистических компьютерных программ.

Материалы диссертации доложены на Всероссийской научной интернет-конференции с международным участием (Иркутск, июнь 2014 г.); VII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» (Сочи, сентябрь 2014 г.); VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контрарверсии» (Сочи, сентябрь 2015 г.); VII Съезде Российской ассоциации специалистов ультразвуковой диагностики в медицине (Москва, октябрь 2015 г.); Республиканской научно-практической конференции «Хроническая тазовая боль как междисциплинарная проблема. Современные малоинвазивные методы лечения хронической венозной недостаточности» (Улан-Удэ, март 2015 г.); XVII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2016 г.); Всероссийском научно-образовательном конгрессе «Ультразвуковая и лучевая диагностика в акушерстве, гинекологии и перинатологии» (Москва, сентябрь 2016 г.); XVII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2016 г.); XVIII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2017 г.). XIX Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (Москва, сентябрь 2018 г.).

### **Внедрение**

Результаты исследований внедрены в практическую деятельность клиники ФГБНУ «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» (Иркутск); гинекологического и хирургических отделений НУЗ «Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-Пассажирский» ОАО «РЖД» (Иркутск); гинекологического, родильного отделений и отделения акушерской патологии беременности ОГАУЗ «Медсанчасть Иркутского авиационного производственного объединения» (Иркутск).

По материалам диссертации разработан и внедрён в клиническую практику «Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин» (Патент РФ № 2646563).

По результатам исследования разработаны и внедрены три учебно-методических пособия для врачей акушеров-гинекологов, хирургов, врачей-интернов и клинических ординаторов.

Результаты исследования внедрены в учебный процесс на кафедрах акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков, пропедевтики внутренних болезней человека и оперативной хирургии ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» Минздрава России.

### **Личное участие автора**

Личный вклад автора состоит в непосредственном участии в получении исходных данных, апробации результатов исследования, обработке и интерпретации полученных данных, подготовке основных публикаций по выполненной работе, оформлении текста кандидатской диссертации.

### **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 19 печатных работ, из них 10 – в журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ, из которых 1 работа – в зарубежном рецензируемом издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, 1 монография, 1 патент.

### **Объем и структура диссертации**

Диссертация изложена на 150 страницах машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, характеристики материалов и методов исследования, 4 глав с изложением и обсуждением результатов собственных исследований, выводов, заключения, практических рекомендаций и списка литературы, который содержит 163 источника, в том числе 93 отечественных и 70 – зарубежных авторов. Диссертация иллюстрирована 15 таблицами и 35 рисунками.

## **ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ВАРИКОЗНОМ РАСШИРЕНИИ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН**

### **1.1. Частота, факторы риска, вопросы этиологии и патогенеза**

#### ***Частота и факторы риска ВРВМТ***

Изучение различных сторон варикозного расширения вен у человека насчитывает 2,5 тысячную историю (IV в. до н. э. Гиппократ). Согласно современным представлениям о природе варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин, заболевание рассматривают как полиэтиологичный патологический процесс характеризующийся комплексом гемодинамических нарушений, варикозной трансформацией вен и хроническим рецидивирующим течением [10,31].

ВРВМТ – довольно часто встречаемая патология. Оно выявляется у 10–25% женщин репродуктивного возраста [119, 120,135,136,148]. В 24% одновременно с поражением вен таза встречается варикозная трансформация вен вульвы и промежности [138]. Варикозное расширение вен вульвы выявляется у 10% беременных женщин, причем чаще при второй беременности [16]. В целом, риск варикозной трансформации возрастает с увеличением количества беременностей [89]. Среди пациенток, страдающих хронической тазовой болью (ХТБ), почти у 30 %, болевой синдром непосредственно связан с варикозом тазовых вен и нарушением венозного оттока из тазовых сплетений [17, 18].

Очевидно, данные, приводимые авторами, не полностью соответствуют реальности. Можно согласиться с мнением [161], что истинная частота встречаемости данной патологии недооценена, так как женщины часто стесняются говорить о своих проблемах и нередко патология протекает бессимптомно.

Синдром тазового венозного полнокровия пример гендерных особенностей поражения венозной системы у женщин (Рис.1).

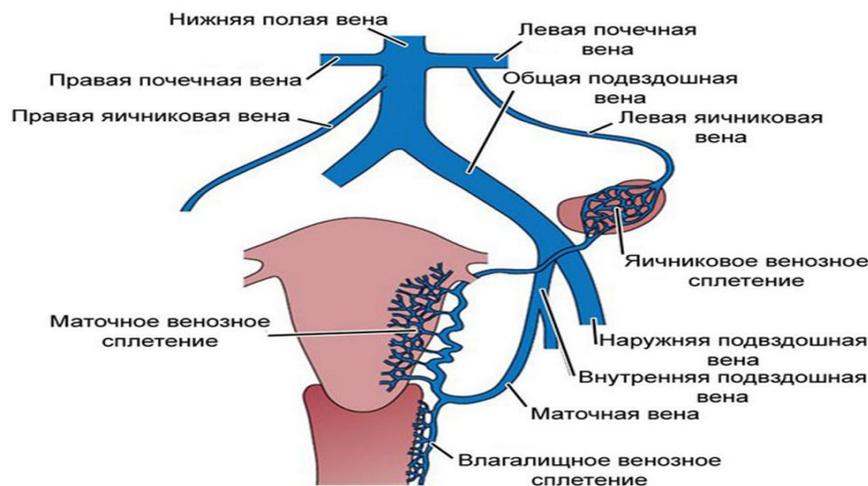


Рис. 1 - Схема венозного кровообращения внутренних половых органов женщины (интернет <https://www.google.ru/search?q>).

Согласно данным исследовательской программы ДЕВА (Диагностика и лечение хронической Венозной недостаточности у женщин) и VEIN CONSULT, из 6 тыс. человек обратившихся в поликлинику с венозными проблемами полностью здоровые вены имели лишь 16,3 % женщин, тогда как хроническая венозная недостаточность выявлена более чем у 50 % пациенток.

Этиология и патогенез заболевания до конца не известны. Отмечено, что варикозная деструкция вен формируется на фоне совокупного воздействия разных факторов, среди них, наибольшее значение имеют: наследственность, пол, возраст, характер трудовой деятельности, малоподвижный образ жизни, многократные беременности, прием гормональных контрацептивов, вредные привычки и т.д. [2,15,36].

Развитие ВРВМТ обусловленное генетической предрасположенностью отмечают до 70 % пациенток [65, 83].

По мнению Cornu-Thenard (2008), если болеют оба родителя риск развития варикозных вен у ребенка составляет 89 %, если болен один из родителей - 47 %, если ни один из родителей не имеет признаков венозной недостаточности - 20 % [53].

Одним из факторов передающимся по наследству, является врожденная неполноценность вен вследствие системного поражения соединительной ткани.

Морфологическая основа дисплазии соединительной ткани (ДСТ) обусловлена уменьшением содержания коллагена и эластина или нарушением их соотношения [34].

По мнению В.С. Савельева и соавт. (2001) [74], развитие ДСТ вызвано мультифакторным воздействием на плод, поэтому, человек рождается уже запрограммированным на развитие варикозной болезни вен (ВБВ).

В норме, основные черты организации стенки венозных сосудов появляются на 5-16 неделях внутриутробного периода развития человека [40]. В процессе формирования стенки вен происходит прогрессирующее нарастание клеточных элементов (миоцитов, адвентициальной оболочки) и накопление волокнистого компонента (коллагеновых и эластических волокон). При ДСТ происходит качественное и количественное несоответствие эластических, коллагеновых и мышечных компонентов, отсутствие их пространственного расположения. В.Г. Мозес и соавт. [53] развитие варикозной деструкции вен у больных с ДСТ связывают с неадекватно изменяющимся условиям гемодинамики.

Установлена связь между прогрессированием возраста женщин, числом беременностей и увеличением риска развития ВБВ. В частности, варикоз вен встречаются у 31 % людей моложе 50 лет и у 70 % - старше этого возраста, причем замечено, что у молодых людей венозные заболевания развиваются незаметно [31,55]. Дуплексное ангиосканирование, проведенное среди школьников в возрасте от 10 до 12 лет, позволило обнаружить в поверхностных венах рефлюксный кровоток у 3 %, а при повторном обследовании того же коллектива через 4 года (от 14 до 16 лет) – уже у 10 % пациентов.

Около 70-90 % женщин страдающих ВБВ связывают развитие заболевания с беременностью [10]. По мнению В.С. Савельева и соавт. [74], у 97 % женщин беременность является первым фактором риска возникновения хронической венозной недостаточности (ХВН). Авторы установили, что соотношение беременность/роды в группе больных венозной патологией составляет 4:2, а в группе здоровых – 2,5:1,5. Неблагоприятную

наследственность исследователи обнаружили у 46 % больных, что соответствовало второму по значимости (после беременности) фактору риска развития ВБВ. Сочетание отягощенной наследственности и беременности отмечено в 42 % случаях, наличие беременности и избыточной массы тела - у 27 % женщин с ХВН.

Развитие флебопатии и флебостаза при беременности связывают с гормоноиндуцированными и механическими факторами. Считается, что венозная сеть малого таза у женщин в силу особенностей строения, функционального состояния и гормональной зависимости изначально сконструирована к способности значительной дилатации во время беременности, создавая «идеальные» условия для возникновения ВРВМТ.

Беременная матка вызывает компрессию вен забрюшинного пространства и венозных коллекторов малого таза способствуя венозному застою. Начиная со второй половины, ближе к сороковой недели беременности, матка создает наибольшее давление, а в положении на спине может полностью перекрыть просвет нижней полой вены [55] .

Дедущей причиной инициирующей эктазию вен у беременных, является избыточная продукция прогестерона, уровень которого к концу беременности увеличивается в 250 раз, а в сочетании с релаксином, повышают растяжимость вен до 150 %. В первом триместре беременности, флебодилатацию наблюдали у 29 % женщин, во втором – у 58,4 %, в третьем – у всех пациенток. К окончанию срока гестации, общий диаметр тазовых вен увеличивается в 60 раз, а физиологический прирост объема циркулирующей крови возрастает на 15-25 %.

Варикозное расширение вен в период гестации, часто сопутствует угрозе прерывания беременности, гипертензии, плацентарным нарушениям, преждевременным родам и оперативным пособиям. Депонирование крови в венозных сплетениях малого таза в 47,4 % случаях сочетается с субкомпенсированной формой плацентарных нарушений, а в 26,3 % - с декомпенсацией.

После родов, почти у 20 % женщин сохраняется тазовый флестаз и нарушения функционального состояния органов малого таза.

Также, появлению ВБВ предрасполагают: образ жизни, профессиональная деятельность, преимущественное пребывание человека в жарких условиях, положение стоя, сидя или неподвижная позиция, которые провоцируют продольную и/или вертикальную флотацию крови (А.-А. Рамеле и соавт., 2008).

Таким образом, варикозное расширение вен малого таза у женщин, достаточно частое заболевание, которое предполагает наличие генной поломки, недостаточность соединительной ткани и совокупное воздействие неблагоприятных факторов (факторов риска).

### ***Анатомо-физиологические особенности венозного кровообращения***

Анатомо-физиологические особенности венозного кровообращения определяются набором морфологических механизмов, которые зависят от двигательной, прессорной и депонирующей функций. Венозное русло более филогенетически древнее образование по сравнению с артериальным, имеющее сложную систему компенсации, с превышением в несколько раз емкости и длины артериальной сети [3,52,60,61].

Стенка вен состоит из трех слоев: tunica intima, tunica media, tunica adventitia (Рис. 2). Каждой из оболочек отведена определенная роль в поддержании деятельности венозной стенки [52].

Изнутри вена выстлана одним слоем эндотелиальных клеток – интимой. Эндотелиальные клетки способны выполнять уникальные функции благодаря наличию на своей поверхности рецепторов способных к синтезу белков, таких как эндотелин и оксид азота регулирующих тонус сосудов. Подобно другим клеткам организма, клетки интимы для адекватного функционирования и сохранения жизнеспособности нуждаются в кислороде, который получают непосредственно из протекающей крови. Под интимой расположен тонкий

матрикс эластических волокон, называемый внутренней эластической мембраной.

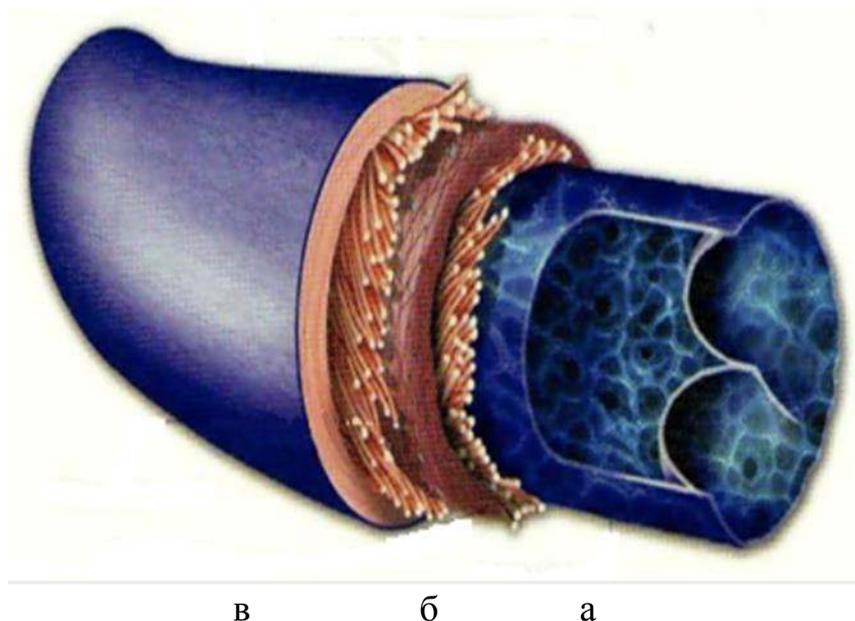


Рис. 2 - Строение венозного сосуда (интернет <https://www.google.ru/search?q>).

а. Интима (эндотелий);

б. Медиа (гладкомышечные клетки, белок матрицы, наружная эластическая мембрана);

в. Адвентиция (фиброзно-эластичная соединительная ткань).

Средний слой вен сформирован циркулярно-расположенными гладкомышечными клетками и различным количеством волокон эластина и коллагена. В основном, средняя оболочка реагирует на сигналы, полученные от клеток эндотелия и расположенной рядом интимы. В нормальных условиях медиа создает каркас сосуда и определяет тонус сосудистой стенки. В случае повреждения или заболевания, средняя оболочка становится мишенью клеточного ответа с деструкцией соединительнотканной основы.

Адвентиция – внешний слой вены, преимущественно состоит из волокнистого структурного белка и вегетативных нервов.

Структура каждого слоя незначительно меняется и сохраняет свои функциональные свойства вне зависимости от локализации венозного сосуда.

Венозная гемодинамика представляет сложный процесс, в котором слаженно и согласованно задействованы сердце, сосуды, мышцы, нервная,

эндокринная системы и др. Движение крови в организме подчиняется основным законам гидродинамики. Согласно закону Паскаля, частицы жидкости под действием давления легко перемещаются из области более высокого в область более низкого давления, разница между которыми называется градиентом. Чем больше градиент, тем быстрее протекает жидкость. Движущей силой кровотока является разница давления между различными отделами сосудистого русла. Для оценки скорости кровотока также необходимо учитывать гидродинамическое сопротивление, которое зависит от состояния сосудов и вязкости крови [64,67,75,79].

В физиологических условиях, продвижению крови к сердцу значительную помощь оказывает торако-абдоминальная венозная помпа, действие которой основано на присасывающем влиянии грудной полости. Во время вдоха объем грудной клетки увеличивается, диафрагма разъединяющая грудную и брюшную полости опускается, дополнительно увеличивая объем грудной полости с созданием области разреженного давления. В результате этого, внутрь грудной клетки втягивается воздух и венозная кровь. Одновременно происходит сдавливание крупных венозных сосудов брюшной полости и выжимание в сторону сердца содержащейся в них крови. Вены брюшной полости освобождаются для приема крови из вен малого таза и нижних конечностей. При выдохе диафрагма поднимается, объем брюшной полости увеличивается, давление в ней падает и кровь из нижележащих отделов устремляется в расположенные в ней вены. Указанный механизм усиливается за счет сокращения мышц нижних конечностей (при ритмических движениях – ходьба, бег и другие физические нагрузки) и вследствие сокращения стенок сосудов. Обратному кровотоку препятствует наличие венозных клапанов [64,66,75,87].

***Роль гемодинамических нарушений в формировании варикозной трансформации вен***

Ведущую роль в формировании эктазии вен играют гемодинамические нарушения вызывающие многообразие адаптационных процессов. Стенки вен после неоднократного растяжения не всегда и не полностью принимают первоначальное положение, что напрямую зависит от местной биофизической регуляции - числом и состоянием эластических и коллагеновых волокон. Утрата целостности соединительной ткани приводит к истончению сосудистой стенки, деструкции клапанного аппарата и с течением времени - развитию варикозной трансформации вен (ВТВ) (Рис. 3) [85].

Анатомо-морфологические изменения венозного русла способствуют формированию ретроградного потока крови, тазовой флебогипертензии, перфузионным нарушениям [59].

Выделяют две патогенетические формы варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин. Первичное ВРВМТ связанное с врожденной дисплазией соединительной ткани, несостоятельностью стенок и клапанного аппарата вен.

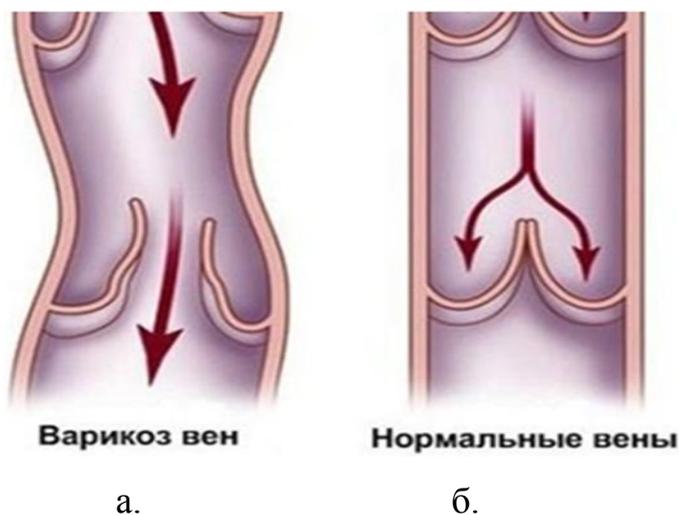


Рис. 3 - Клапаны вен (интернет <https://www.google.ru/search?q>)

- а. На схеме, при варикозном расширении вен створки клапана не полностью сомкнуты и не препятствуют току крови в направлении сверху вниз.
- б. В неизмененных венах, створки клапана закрыты и способствуют продвижению крови в проксимальном направлении от периферии к сердцу.

Ведущим сосудистым стволом отводящим кровь из малого таза являются яичниковые вены (ЯВ), в которых клапаны (Рис.4) встречаются только у 23 %

пациенток, причем, в правой яичниковой вене клапаны обнаруживают на 12 % реже чем в левой ЯВ. Правильная работа клапанной системы яичниковых вен имеет решающее значение для формирования нормального оттока крови от малого таза. Количество и расположение клапанов подчинены основной цели – продвижению крови к сердцу [111].

По данным С.Г. Гаврилова и А.И. Кириенко (2015) [10] в *v. iliaca externa* недостаточность клапанного аппарата имеют 65 % женщин, а в *v. iliaca communis* - клапаны вообще могли отсутствовать.

Отсутствие или недостаточность клапанов не позволяет обеспечить полноценный однонаправленный поток крови в нижнюю полую и левую почечную вену. Также необходимо отметить, что в физиологических условиях, клапанная недостаточность усугубляется с возрастом и наступлением беременности.

Дополнительное влияние на развитие патологического процесса оказывают: нетипичное расположение устья правой яичниковой вены (ПЯВ) с изменением угла ее впадения в нижнюю полую вену (несостоятельность каво-овариального анастомоза) и аорто-мезентериальная компрессия (ущемление левой почечной вены между аортой и верхней брыжеечной артерией - аортомезентериальный «пинцет», передний Nutcracker синдром Рис. 5) или между аортой и позвоночником – задний Nutcracker синдром, инициирующие патологические венозные сбросы и избыточный приток крови в венозную сеть малого таза (застойные явления вокруг матки, мочевого пузыря, венах широкой маточной связки) [32,46,152,158].

Необходимо также отметить, что кавальный рефлюкс возникает и в физиологических условиях, при каждом натуживании человека, инициируя флебогипертензию в сплетениях малого таза. Кавальному рефлюксу сопутствует варикозное изменение вен гроздьевидного сплетения правого яичника, а левосторонней рено-овариальной гипертензии - варикозная трансформация вен лозовидного сплетения (Рис. 6).

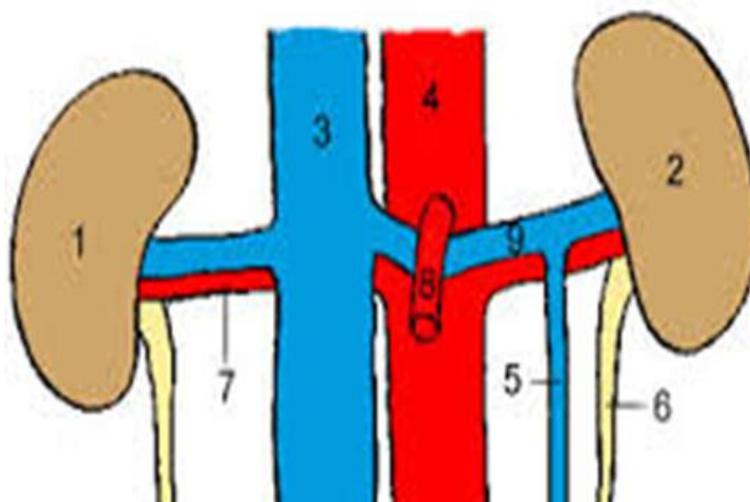


Рис. 4 - Схема расположения левой почечной вены  
(интернет <https://www.google.ru/search?q>).

1 – правая почка; 2 – левая почка; 3 – нижняя полая вена; 4 – аорта;  
5 – левая яичниковая вена; 6 – левый мочеточник; 7 – правая почечная  
артерия; 8 – верхнебрыжеечная артерия; 9 – левая почечная вена.

Дополнительным фактором способствующим развитию ВРВМТ, является субсерозное расположение ЯВ в дубликатах брюшины и вызванное этим отсутствие внешнего каркаса жесткости в виде фасциального футляра, поэтому повышению внутрисосудистого давления противостоят только компоненты венозной стенки.

Приток крови в венозную сеть малого таза может быть связан и с прямым сбросом крови из артерий в вены, вследствие открытия артериовенозных анастомозов [82]. Кроме того, существует возможность сброса крови по анастамозам между венозными сплетениями малого таза: из одного бассейна яичниковой вены, в другой, что ухудшает застойные явления и вызывает транзиторную регургитацию в системе гонадных вен, из маточно-влагалищного венозного сплетения – в венозную сеть прямой кишки и мочевого пузыря.

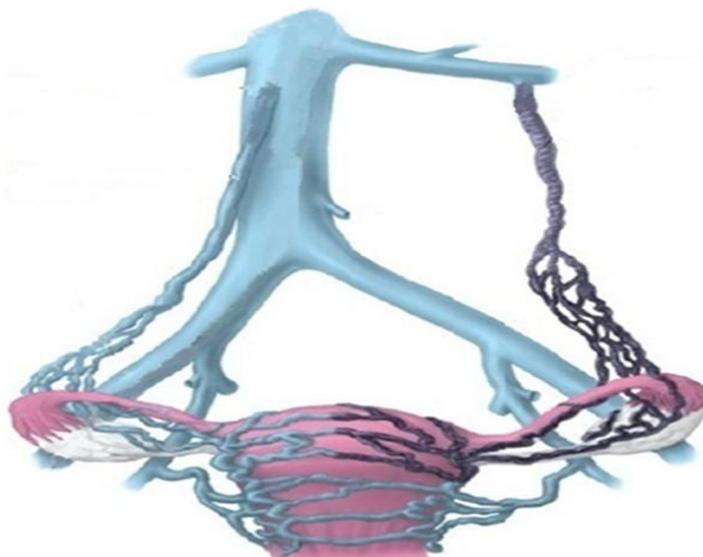


Рис. 5 - Схема венозного кровообращения внутренних половых органов женщины (интернет <https://www.google.ru/search?q>).

1 – нижняя полая вена; 2 – левая яичниковая вена; 3 – правая яичниковая вена; 4 – левая общая подвздошная вена; 5 – фаллопиева труба; 6 – левая общая подвздошная вена; 7 – левая внутренняя подвздошная вена; 8 – маточная вена; 9 – яичниковая ветвь маточной вены; 10 – аркуатные вены; 11 – маточная ветвь маточной вены.

Причиной развития вторичного варикозного расширения вен малого таза является наличие сопутствующих гинекологических заболеваний. Обнаружено, что 87 % больных, ВРВМТ сочеталось с воспалительными заболеваниями половых органов, у 69,6 % - миомой матки, у 48,7 % - генитальным эндометриозом [20,21,72].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о том, что для больных ВРВМТ характерным является: динамическая венозная гипертензия, застойная гемодинамика в венозном бассейне малого таза, ретроградный кровоток препятствующий нормальному оттоку и регионарная венозная гиперволемиа, которые обусловлены уменьшением сократительной способности венозной стенки, увеличением ее податливости и клапанной недостаточностью, препятствующей ретроградному движению крови.

Вместе с этим, патогенез ВРВМТ с позиции венозных гемодинамических нарушений не может полностью объяснить всего механизма развития

заболевания, что подтверждают клинические наблюдения - при наличии одинаковых условий (возраст, характер менструальной функции, число беременностей, аборт, родов, прием гормональных препаратов и др.), в одних случаях патологический процесс отсутствует, тогда как в других, приобретает распространенный характер [56,59].

По всей видимости, для развития варикозной болезни вен малого таза у женщин, помимо гемодинамических нарушений, необходимо участие общих метаболических реакций, универсальных для развития различных деструктивных процессов в тканях в условиях ишемии. Важную роль среди которых, отводят процессам перекисного окисления липидов. Указанной проблематике посвящено мало исследований, что усиливает интерес изучения данного раздела.

### ***Морфологические особенности вен при ВБВМТ***

Морфологическое исследование является самым достоверным методом диагностики варикозных вен, поскольку характер патологического процесса анализируется как на основании его макроскопической оценки, так и при микроскопическом исследовании [39,41,42,78].

Причиной морфологических изменений вен при ВБВМТ у женщин является нарушение оттока крови из венозного бассейна малого таза, тазовая венозная гипертензия, гиперволемиа и флебостаз. Нахождение избыточного объема крови в регионарном сосудистом русле, вызывает неспособность венозной стенкой длительно удерживать гидростатическое давление, вследствие этого развивается повреждение сосудистой стенки и флебэктазия.

Причину возникновения и развития варикоза связывают с несостоятельностью соединительной ткани вен, осуществляющей основную опорную функцию и является защитным механизмом от воздействия венозной гипертензии. Длительное влияние интравазального давления приводит к истощению компенсаторных механизмов соединительно-тканной основы, ее деструкции и как следствие – к варикозной деформации вен.

Особенности анатомии, морфологии и физиологии тазовых вен, ранее базировалось на результатах применения селективной яичниковой флебографии, с помощью которой оценивали семиотику сосудов яичникового бассейна. Однако данный метод исследования не позволяет судить о состоянии остальных венозных сплетений малого таза у женщин. Можно предположить, что использование для этой цели прицельного эндоскопического мониторинга путем лапароскопии с одновременным проведением функциональных проб, позволит максимально полно уточнить состояние регионарного венозного бассейна.

Некоторые исследователи к макроскопическим проявлениям тазовой венозной гиперволемии относят следующие признаки: удлинение, извилистость и увеличение объема сосудов. Варикозно измененные участки вен отличаются различной формой: от одиночных до множественных узловых образований, с определенным контуром и диаметром или представлены структурами с множеством кистозных включений и без четких границ.

Н.В. Рымашевский и соавт. (2000) [71] выявили отличия в строении нормальных и варикозных вен у пациенток с начальной формой ВРВМТ. Морфология нормальных вен характеризовалась: большим количеством эластических и коллагеновых волокон и меньшим содержанием продольных гладкомышечных клеток. При этом, стенки варикозных вен имели такое же строение, но отличались: преобладанием содержания продольных гладкомышечных тяжей окруженных соединительной тканью и меньшим количеством коллагеновых эластических структур.

Наличие выраженного мышечного слоя и снижение содержания соединительной ткани свидетельствует о гиперплазии стенки вен при начальной стадии патологического процесса, которое объяснялось защитной реакцией сосудов на застойную гемодинамику в регионарном венозном русле.

Прогрессированию заболевания сопутствуют дегенеративные процессы в сосудах: атрофия гладкомышечных элементов, разрушение коллагеновых и эластических волокон, преобладание соединительной ткани, формирование

флебосклероза, что обусловлено дисциркуляторными нарушениями и длительной гипоксией стенок сосудов. В случае гибели всех сократительных элементов, наблюдается ригидность и рубцовое перерождение вен [48].

Учитывая различную выраженность варикозной дилатации в зависимости от тяжести процесса, существует необходимость изучения морфологии вен в смежных к яичниковому бассейну регионах, с исследованием дистальных и проксимальных отделов сосудов.

Несмотря на частое рецидивирование патологического процесса, практически не изучен морфогенез и морфофункциональное состояние вен в зависимости от области их локализации, а также в обходных коллатералиях при рецидиве заболевания.

Таким образом, изучение морфологии и локальной ангиогенной активности при ВБВМТ у женщин представляет несомненный интерес, так как уточнение их особенностей позволит расширить представления о патогенезе самого заболевания и его рецидивах, а также причинах резистентности к терапевтическим воздействиям.

## **1.2. Роль активных форм кислорода и компонентов антиоксидантной защиты в патогенезе ВРВМТ**

Очевидно, что варикозная дилатация вен возникает вследствие совокупного воздействия целого ряда факторов, один из которых, возможно связан с повреждающим действием активных форм кислорода и развитием дисбаланса прооксидантной и антиоксидантной систем (АОС) [6,7,48,51].

В работах Л.И. Колесниковой и соавт. [34,35,36,37] показано, что свободнорадикальные процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) следует рассматривать как физиологические, поскольку они характерны для нормально метаболизирующих клеток и при небольших концентрациях оказывают биологически полезное действие.

При значительном количестве исследований, проведенных в «Научном центре проблем здоровья семьи и репродукции человека» (г. Иркутск)

посвященных изучению влияния свободнорадикальных процессов на функционирование женской репродуктивной системы [18,19,38,44,80,142] до настоящего времени отсутствуют работы, представляющие интегральную оценку внутриклеточных метаболических механизмов в формировании варикозной деструкции вен малого таза у женщин.

По мнению Б.Т. Величковского (2001) [6] и Л.И. Колесниковой (2016) [17], необходимость изучения данного раздела имеет особую ценность, так как система «перекисное окисление липидов–антиоксидантная защита» (ПОЛ-АОЗ) может отражать клинические проявления, прогрессивность и исходы варикозной болезни вен малого таза у женщин.

В исследованиях Н.В. Рымашевского и соавт. (2000) [71], показано, что индуктивным фактором патофизиологии варикозной болезни вен малого таза у женщин, является наличие локальной застойной венозной гемодинамики, инициирующей гипоксию, продукцию активных форм кислорода и снижение сатурации кислорода.

Одним из общих свойств высокоактивных кислородных соединений - гидроксильного радикала ( $\text{OH}\cdot$ ), супероксидного анион-радикала ( $\text{O}_2^{\cdot-}$ ) и перекиси водорода ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ), является наличие на их внешней орбите - одного или нескольких неспаренных электронов, усиливающих их способность вступать в различные реакции с образованием токсических продуктов окисления липидов [50,51,54,109,110]. Активация свободнорадикальных цепных реакций и чрезмерное накопление вторичных продуктов ПОЛ, кетонов и малонового диальдегида, вызывает резкое снижение окислительно-восстановительных процессов и синтеза АТФ в митохондриях, нехватку энергии, угнетение гликолиза, изменение биосинтеза белков, ДНК, конфигурации эндоплазматического ретикулума и нарушение структурно-функциональной организации венозных стенок. Развитие цепного механизма свободно-радикального окисления СРО и окисление липидов клеточных мембран сопровождается нарушением цитоскелета сосудов и распаду клеток на отдельные фрагменты. На месте, в прошлом функционально активных клеток

вен, происходит формирование соединительной ткани и развитие флебосклероза [112,113,114,156].

Представленный механизм воздействия свободнорадикальных процессов в реализации варикозной деструкции вен носит фрагментарный характер, не отражая целостной картины взаимодействия гемодинамических и прооксидантных нарушений в патогенезе ВБВМТ у женщин.

Регуляция процессов свободнорадикального окисления осуществляется антиоксидантной (от англ. scavengers - мусорщики) системой (АОС). Многокомпонентная антиоксидантная защита (АОЗ) в ее современном представлении состоит из двух основных звеньев: ферментативного и неферментативного [24,25,76].

Существует мнение, что на развитие ВБВМТ оказывает влияние изменение адекватного функционирования АОЗ. Усиление процессов СРО в организме, должно инициировать повышение антирадикальной активности, однако равновесие смещается в сторону действия прооксидантов, что вызывает дискоординацию функционирования АОС [48,50].

Действие антиоксидантных ферментов направлено на поддержание стационарной концентрации перекисей и кислородных радикалов. Ферментативное звено АОС разделяется на две группы: ферменты инактивирующие супероксид анион-радикал – супероксиддисмутаза и ферменты, разрушающие неорганические и органические перекиси – каталаза, глутатион-зависимые пероксидазы и трансферазы [50].

*Супероксиддисмутаза* (СОД), представлена семейством металлоферментов, катализирующих реакцию дисмутации супероксидных радикалов:  $(O^{\cdot -}_2) + (O^{\cdot -}_2) + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$

Основным регулятором активности СОД является уровень  $O^{\cdot -}_2$ , который выступает по отношению к ферменту в качестве индуцирующего фактора.

Вторым звеном защиты от АФК, удаляющим  $H_2O_2$  являются *каталаза и пероксидаза*. Эти ферменты, используя в качестве донора электронов  $H_2O_2$  в

случае каталазы или различные органические соединения в случае пероксидазы, катализируют двухэлектронное восстановление до  $H_2O$ .

Каталаза присутствует практически во всех тканях организма. Скорость реакции разложения пероксида лимитируется лишь скоростью диффузии субстрата к активному центру каталазы. Одна молекула каталазы способна разложить 44000 молекул  $H_2O_2$  в минуту. Каталаза относится к ферментам, наиболее длительно сохраняющим свою высокую активность.

Другая группа ферментов, способных удалять  $H_2O_2$  из биологических сред – это пероксидазы. Первостепенное значение в защите клетки от постоянно образуемой перекиси водорода принадлежит глутатионпероксидазе (ГП), обладающей в 1000 раз большим сродством к  $H_2O_2$ , чем каталаза. ГП способна восстанавливать гидроперекиси жирных кислот, перекиси белкового и нуклеиново-кислотного происхождения.

В соединительной ткани хорошо представленной в венозных сосудах, ГП, к сожалению, отличается своей низкой активностью. В целом, антиоксидативный эффект ГП проявляется в предотвращении продолжения цепей ПОЛ, обезвреживая уже образовавшиеся гидроперекиси жирных кислот, она предупреждает образование новых соединений, расщепляя  $H_2O_2$ .

Функционирование ГП тесно сопряжено с работой глутатионредуктазы, регенерирующей GSH из GSSG, это дает возможность использовать показатель активности ГР в диагностических целях. Биологическое значение ГР связано с обеспечением клеток восстановленной формой глутатиона без повышения его синтеза. Активность глутатионредуктазной/глутатионпероксидазной (ГР/ГП) системы существенно зависит от концентрации GSH. ГП и ГР образуют единую глутатионовую антипероксидную систему, осуществляющую глутатионовый редокс-цикл.

Помимо ферментативного звена, система антиоксидантной защиты организма включает в себя неферментативный компонент, играющий не менее важную роль и состоящий из низкомолекулярных эндогенных антиоксидантов.

По мнению Н.К.Зенкова (2001) [24] при окислительном стрессе, ферментативная АОС может оказаться иногда менее эффективной по сравнению с защитным действием низкомолекулярных соединений. Это связано с тем, что при оксидативном стрессе происходит инактивация ферментов свободными радикалами, а для индукции их синтеза *de novo* требуется определенное время. Кроме того, антиоксидантные ферменты имеют внутриклеточную локализацию и в биологических жидкостях обнаруживаются в следовых количествах. Поэтому в условиях окислительного стресса усиливается роль неферментативных антиоксидантов, которые в клетке выполняют важные метаболические функции.

Низкомолекулярные антиоксиданты способны проникать через биологические барьеры и понижать уровень гидрофильных (гидроксильных радикалов) и гидрофобных (пероксид-радикалов) окислителей. К таким соединениям относятся витамины Е, А и К, каротиноиды, таурин, глутатион, цистеин, аскорбиновая и мочевая кислоты, стероидные гормоны, тиоловые белки, некоторые микроэлементы – селен, цинк, медь и марганец.

Важнейшее место в неферментативном звене АОС занимают токоферолы, для обозначения которых используют термин «витамин Е». Витамин Е является эффективным «тушителем» синглетного кислорода, акцептором анион-радикала кислорода и «перехватчиком» свободных радикалов.  $\alpha$ -Токоферол при взаимодействии с пероксидными соединениями органической природы образует стабильные фенольные радикалы, которые не принимают участия в продолжении цепных реакций ПОЛ. Использование витамина Е приводит к нормализации этих изменений [43,80].

Аскорбиновая кислота также обладает выраженными антиоксидантными свойствами. Тесная взаимосвязь аскорбиновой кислоты с токоферолом и глутатионом делает ее важным компонентом неферментативной АОС.

В регулировании окислительно-восстановительных процессов активное участие принимают микроэлементы, которые снижают уровень ПОЛ,

улучшают функции клеточных мембран, регулируют синтез белков и клеточную пролиферацию.

Биологическая роль микроэлемента Селена состоит в том, что он является компонентом глутатионпероксидазы и синергистом витаминов обладающих антиоксидантным действием. От содержания селена в организме зависит функционирование цитохрома Р-450, а также транспорт электронов в митохондриях.

Цинк входит в состав 70 ферментов. Снижение уровня содержания цинка сопровождается угнетением активности металлопротеаз.

В состав многих важнейших ферментов (супероксиддисмутазы, тирозиназы, аминоксидазы, цитохром-С-оксидазы глутатионпероксидазы и др.) входит медь.

Марганец находится в эссенциальной части супероксиддисмутазы, играющей ключевую роль в регуляции свободнорадикальных процессов клеточного метаболизма.

Авторы некоторых исследований отмечают, что несмотря на активизацию эндогенной АОА (повышение активности СОД и Кат) у больных с ВБВМТ, нормализации процессов ПОЛ не происходит, что может свидетельствовать о снижении компенсаторной антирадикальной активности плазмы, в ответ на повышение СРО и возможно является одним из звеньев патогенеза заболевания [134,156].

Также существует предположение о различиях течения ВРВМТ в зависимости от степени гемодинамических нарушений, стадии заболевания и интенсивностью реакций ПОЛ [17,71].

Можно предположить, что в условиях стадийности патологического процесса, у больных ВБВМТ, имеется различный уровень обменно-метаболических процессов, что делает необходимым выявление специфики изменений реакций ПОЛ в патогенезе ВБВМТ, изучение которого, позволило бы с современных позиций приблизиться к решению проблемы применения антиоксидантов в терапии и профилактике заболевания.

Таким образом, приведенные сведения показывают, что в информационных источниках содержатся отрывочные, без системного анализа данные о нарушениях про-, антиоксидантного гомеостаза у женщин варикозной болезнью вен малого таза, также отсутствует информативный (с учетом чувствительности и специфичности) биомаркер диагностики ранних форм заболевания. Можно надеяться, что определение параметров системы ПОЛ-АОЗ позволит получить надежные данные, которые станут критериями состояния патологического процесса, а коррекция молекулярных нарушений с использованием антиоксидантных препаратов будет способствовать повышению эффективности комбинированной терапии ВБВМТ у женщин.

### **1.3. Клинические проявления, диагностика, классификация ВРВМТ у женщин**

#### ***Клинические проявления***

Клинические проявления варикозной болезни вен малого таза у женщин очень вариабельны и зависят от возраста больной, длительности течения заболевания, наличия сопутствующей генитальной и экстрагенитальной патологии, локализации и площади поражения варикозной деструкцией вен, психо-эмоционального состояния пациентки [2, 10,40,31,74].

ВБВ малого таза у женщин трудно диагностируемое заболевание, особенно на ранних этапах, в основном, диагноз устанавливается при обращении пациентки к врачу по поводу тазовой боли или в связи с бесплодием. Поэтому ВБВМТ часто называют упущенным заболеванием, поскольку проходит от 3 до 10 лет с момента появления первых признаков патологического процесса, до правильной постановки диагноза.

Без своевременной диагностики заболевания, патологический процесс может привести к развитию множественных нарушений функции органов малого таза, бесплодию, изменению качества жизни и даже к инвалидизации больных и, таким образом, проблема перестает быть только медицинской, а приобретает медико-социальное значение.

Приоритет описания клиники тазового венозного полнокровия принадлежит отечественному акушеру-гинекологу В.Ф.Снегиреву (1897), который связывал: болезненность и пастозность тканей в области широких маточных связок, овариоварикоцеле и варикозное расширение вен нижних конечностей с этим состоянием.

Поражение вен рассматривают как мультифокальное, медленно прогрессирующее заболевание с прогредиентным течением и постепенным уменьшением временных промежутков между периодами ремиссии. У каждой пациентки с ВБВ, заболевание может протекать по-разному. У некоторых больных клинические проявления носят минимальный характер, у других - становятся причиной инвалидизации. Также, не всегда наблюдается корреляция между длительностью процесса и степенью выраженности варикозной трансформации.

Варикозную болезнь вен, в той или иной степени сопровождают поражения всех вен организма. В молодом возрасте, наличие варикозных вен обычно характеризуется отсутствием симптоматики, однако, если диагноз установлен, то ВБВ следует рассматривать как системный патологический процесс.

Диагностика варикозной болезни вен малого таза у женщин базируется на учете совокупности жалоб, данных общего и гинекологического анамнезов, специального влагалищно-абдоминального исследования, результатов инструментальных методов. Как правило, симптоматика ВБВ вызвана турбулентным кровотоком, усиливающимся при достижении критического уровня диаметра вен. ВБВМТ проявляется разнообразием клинического течения и отличается определенными трудностями в правильной интерпретации симптомов, которые зависят от распространенности процесса в малом тазу у женщин[1,2,10].

Основным клиническим проявлением ВРВМТ, служит хроническая тазовая боль, которую наблюдают 3-91 % пациенток. Этот симптом является

субъективным и зависит от личностных особенностей (порога болевого ощущения) конкретного человека [9,29, 45,70,150,154,161].

Тазовую боль отличает острый или ноющий характер, нередко волнообразный характер течения. При длительности пельвиалгии свыше 6 месяцев, ее рассматривают как хронический болевой синдром.

Болевой синдром относят к непостоянному признаку ВРВМТ. Так у некоторых женщин с распространенной формой варикозной деструкции вен малого таза, боли вообще могут отсутствовать, в то время как при начальной форме заболевания, часть пациенток отмечают нестерпимую боль.

У больных ВБВ, субстрат боли связывают с повреждением структуры нервов вследствие стромального разрушения стенки вен [136,137,148].

Усиление болевого синдрома зависит от уровня флебогипертензии и прироста гиперволемии. При увеличении волемической нагрузки на сосудистую стенку, в связи с интенсивной физической деятельностью или длительным вынужденным положением (сидя или стоя) человека, вена расширяется, так как не способна сопротивляться давлению оказываемому кровью на ее стенку.

Обнаружена связь тазового болевого синдрома у женщин, с изменением гормонального фона - накануне овуляции, менструации или в связи с беременностью.

По специфике болевых ощущений невозможно уверенно сказать, что служит причиной тазовой веноконгестии. Так как аналогичный характер болей часто отмечают пациентки: с нарушением оттока менструальной крови при недостаточном развитии половых органов, синдромом Алена-Мастерса, хроническим воспалительным процессом внутренних половых органов и эндометриозом [133,138].

В связи с особенностями локализации болевых ощущений, пациентки с ВБВМТ нередко проходят у уролога, проктолога, невропатолога или у других специалистов, длительное, многократное лечение по поводу предполагаемых у них заболеваний органов малого таза.

Помимо пельвиалгий, в 50-60 % случаях, тазовое венозное полнокровие сопровождается диспареунией, в 20-30 % - расстройство менструального цикла: мено- и/или метроррагия или межменструальные кровотечения [10,55,56].

Нарушение репродуктивной функции встречается у 2 - 15 % женщин с ВБВМТ. Она часто обусловлена эндокринными нарушениями - синдромом лютеинизации неовулировавшего фолликула и дисфункцией лютеиновой фазы, которые сопровождаются неадекватной овуляцией и нарушением имплантации [10,58].

Одной из причин снижения фертильности женщин является процесс постепенного «истощения» фолликулярного аппарата яичников на фоне развития в нем трофических нарушений вызванных микроциркуляторным венозным застоем, хронической гипоксией, нарушением региональной иннервации [4,13].

По данным ВОЗ, при частоте бесплодия 15 % и выше его влияние на демографические показатели значительно превышает суммарное влияние невынашивания беременности и перинатальных потерь. По мнению экспертов ВОЗ, ситуации связанные с бесплодием и заболеваниями приводящими к этой патологии, являются следствием недостаточной научной разработанности вопроса, одним из аспектов которого является существование различий в подходах диагностики и лечения ВРВМТ у женщин.

У части больных ВРВМТ, заболевание сопровождается полнокровием мочепузырного и прямокишечного венозных сплетений, со снижением функции кровоснабжаемых органов.

Вышеприведенные факты свидетельствуют о неспецифичности клинической картины (тазовый болевой синдром, циклические маточные кровотечения, меноррагия, дисменорея, диспареуния) ВРВМТ у женщин. Вариабельность клинических проявлений, свойственная многим гинекологическим заболеваниям, может быть причиной диагностических ошибок при обследовании пациенток с подозрением на ВРВМТ [55].

В настоящее время не определены клинические критерии, которые четко бы свидетельствовали: когда симптомы варикозной болезни вен достигают своей «критической массы» и служат достоверным признаком варикозного расширения вен.

В последние годы, ранняя диагностика многих заболеваний основана на выделении факторов риска имеющих наибольшее влияние на развитие конкретной патологии. Многие исследователи к наиболее частым факторам которые способствуют развитию ВБВМТ у женщин относят: генетическую предрасположенность, профессиональные вредности, длительное ортостатическое (вертикальное) положение, тяжелые физические нагрузки, перенесенные аборт, роды, оперативные вмешательства на органах малого таза, прием гормональных контрацептивов, вредные привычки и др., а также различные клинические симптомы: пельвиалгия, диспареуния, дисменорея, маточные кровотечения и др., при отсутствии сочетанной гинекологической или иной патологии малого таза.

### ***Диагностика ВРВМТ***

Для точной топической диагностики ВРВМТ целесообразно использовать современные инструментальные методы исследования, однако, результаты их применения весьма противоречивы. Чувствительность ультразвукового исследования, компьютерной и магнитно-резонансной томографии в диагностике варикозного расширения вен малого таза достаточно низка и составляет 13% и 59 % соответственно, что обусловлено широким диапазоном артефактов вследствие разнообразия венозной ангиоархитектоники малого таза и наложением сплетений и анастомозов [28]. Поэтому, перечисленные исследования целесообразно использовать пациенткам с установленным диагнозом тазового венозного полнокровия, для исключения у них смежной патологии [72]. Дополнительным отрицательным моментом, ограничивающим использование указанных методов, служит высокая стоимость обследования.

Ультразвуковое исследование рассматривают как основной метод инструментальной диагностики ВРВМТ в поликлинических условиях [61, 62, 63]. Однако диагностическая точность УЗИ в выявлении варикозных вен малого таза у женщин колеблется в широких пределах 20-98,7 %, что обусловлено гипер- или гиподиагностикой вследствие получения косвенных эхографических признаков, субъективного восприятия врачом получаемых данных, отсутствием умения интерпритировать визуализируемые картины, а также при однократном проведении УЗИ. Помимо этого, ультразвуковое ангиосканирование не всегда позволяет визуализировать малые формы варикозной эктазии, в том числе при использовании функциональных проб - клино-ортостатической или Вальсальвы, результаты которых часто имеют сомнительный характер [8,9].

Несомненным преимуществом ультразвукового ангиосканирования (УЗАС) является его доступность, отсутствие лучевой нагрузки, неинвазивность, получение изображения вен в реальном времени, возможность оценки характера содержимого сосудов и контроль процесса лечения [21,22].

Актуальными темами флебологического обследования женщин с подозрением на ВРВМТ являются вопросы связанные с отсутствием общепринятых эхо- и эндоскопических стандартов варикозной болезни - особенностей анатомии, регионарного кровообращения, протоколов исследования, что приводит к разночтению трактовок выявляемых изменений [83].

По данным И.А. Озерской и М.А. Агеевой (2009) [56], до прохождения пациентками ультразвукового исследования тазовый флебостаз предполагают только у 2,4 % человек.

К признакам заболевания, авторы относят следующие анатомо-гемодинамические параметры яичниковых вен:

- диаметр сосуда - более 5 мм;
- скорость кровотока - менее 3 см/сек;
- длительность рефлюкса - свыше 0,3 с.

У пациенток с I степенью дилатации тазовых вен ретроградный кровоток регистрируется у 4,2 % женщин, при второй – у 40,5 %, при третьей - у 66,7 % больных.

При недостатке полученных результатов, предлагается проведение пробы Вальсальвы, с задержкой дыхания - от 3 до 10 секунд на высоте вдоха. Однако, выполнение пробы не исключает погрешности метода, что приводит к получению сомнительных результатов.

По мнению исследователей, ультразвуковое исследование является незаменимым скрининг-методом выявления варикозного расширения вен малого таза и может неоднократно применяться в процессе амбулаторного наблюдения. Для более точной верификации анатомо-гемодинамических нарушений в венозном бассейне малого таза у женщин, целесообразно проводить УЗИ в различные физиологические периоды: в динамике менструального цикла, учитывать возраст пациентки, визуализировать несколько эхографических признаков заболевания с обязательным сопоставлением их с жалобами, анамнезом и данными специального гинекологического осмотра [47].

Тазовую рентгеноконтрастную флебографию (селективную яичниковую флебографию) до настоящего времени рассматривают в качестве основного метода диагностики тазового венозного полнокровия . Данное исследование относится к инвазивным методам, его выполнение требует предварительной пункции бедренной, подключичной или яремной вены и введение в венозный кровоток водорастворимого рентгеноконтрастного раствора. Исследование позволяет выполнить измерение давления в почечных и яичниковых венах, установить наличие рефлюксного кровотока [12, 13,117,118].

Отрицательным моментом, существенно затрудняющим интерпритацию флебограмм малого таза, является многоуровневое расположение контрастированных вен, наличие множества «законтурных сосудистых теней», которые способствуют ложноположительной диагностике и не являются истинным проявлением варикозной эктазии.

Ложноотрицательный признак - обусловлен сдавлением варикозно расширенных вен извне аналогичными анатомически измененными сосудами, препятствующими поступлению в изучаемые вены контрастного вещества.

Использование тазовой флебографии в диагностике варикозных вен малого таза у женщин ограничено в применении, вследствие высокого риска гнойно-септических осложнений связанных с инвазивностью метода, лучевой нагрузкой на пациента, субъективной трактовкой получаемых данных.

Не умаляя определенной ценности рентгеноконтрастных методов исследования, перечисленные негативные эффекты которые их сопровождают, являются относительными противопоказаниями их применения.

Несомненным преимуществом перед другими методами исследования обладает лапароскопия. Лапароскопическое обследование пациенток с подозрением на ВБВМТ, позволяет: осуществить дифференциальную диагностику сопутствующей патологии (эндометриоз, новообразования и др.), провести биопсию тканей, выполнить хирургическое лечение интеркуррентного патологического процесса, а при подтверждении диагноза - уточнить распространенность процесса и определить оптимальный объем лечебного пособия [4,57].

Широкий диапазон диагностических и лечебных возможностей лапароскопии объясняется высокой достоверностью визуализации морфологического субстрата, в том числе, с использованием функциональных проб и что особенно важно - дает возможность одновременного выполнения инъекционной склеротерапии варикозных участков вен с оценкой качества проведенного лечения, что предупреждает рецидив заболевания.

«Золотым стандартом» и окончательным этапом диагностики варикозной болезни вен малого таза у женщин, является морфологическое исследование биопсийных участков вен [26,41,42,43,78].

В большинстве случаев, морфологическое подтверждение диагноза ВБВМТ у женщин, приходится на возраст от 30 до 40 лет, когда выполняется диагностическая лапароскопия по поводу бесплодия. Следует учитывать, что

варикозно измененные вены на начальных стадиях лучше поддаются медикаментозной терапии, меньшему числу рецидивов и более продолжительному безрецидивному периоду, чем при выраженных формах заболевания.

Учитывая, что лапароскопия является единственным универсальным методом которая позволяет осуществить диагностику, взятие биопсийного материала и выполнить миинвазивное консервативное лечение путем инъекционной склеротерапии, данный метод исследования следует считать обязательным этапом обследования пациенток с подозрением на ВБВ малого таза.

Таким образом, к настоящему времени диагностика варикозной болезни вен малого таза у женщин еще далека от своего совершенства. Каждый отдельно взятый метод исследования, в силу различных разрешающих способностей не позволяет абсолютно точно диагностировать масштаб поражения венозной системы малого таза.

Изложенные факты, также свидетельствуют что существует необходимость поиска дополнительных критериев характерных для доклинической и ранней формы заболевания, включая установление высокоинформативных лабораторных маркеров изучаемой патологии, использование которых, в сочетании с клинико-инструментальным обследованием будет способствовать разработке оптимального алгоритма обследования пациенток с подозрением на ВБВМТ, позволит принять правильные диагностические решения, определит стратегию и тактику ведения пациенток с ВБВМТ, с проведением патогенетически обоснованного лечения и спрогнозировать дальнейшее течение заболевания.

### ***Классификации варикозного расширения вен***

В настоящее время единой общепринятой классификации ВРВМТ нет. В международной практике при патологии вен нижних конечностей широко используется классификация хронических заболеваний вен CEAP [69].

Выделение патологии вен таза предусмотрено в МКБ-10. В ней имеется две рубрики: «186.2. Варикозное расширение вен таза» и «186.3. Варикозное расширение вен вульвы». Как правило, МКБ-10 и СЕАР используют для статистического учета [49].

#### **1.4. Современные аспекты лечения и профилактики рецидивирования ВРВМТ у женщин**

Лечение женщин с варикозной болезнью вен малого таза, до настоящего времени представляет значительные трудности, обусловленные достаточно ограниченным кругом предложенных на данный момент терапевтических стратегий и методов лечения, доказавших свою эффективность при нарушении венозного оттока от органов малого таза [17,23].

Чаще всего больные с варикозным расширением вен малого таза в течение длительного времени обследуются и безуспешно лечатся по поводу хронического воспаления придатков матки и генитального эндометриоза [72]. Проводимая пациенткам длительная, часто необоснованная гормональная и антибактериальная терапия еще больше усугубляют их состояние, вызывая нарушение функции других систем и органов [11].

Эффективность лечебных мероприятий при ВРВМТ, оценивают по снижению выраженности симптомов заболевания и улучшению дренирования вен малого таза.

Наиболее широкое распространение в терапии ВРВМТ получили аналоги друг друга «Детралекс 500/1000» и «Флебодиа 600», в состав которых входят диосмин и флавоноиды.

К сожалению, применение указанных препаратов не решает проблем прогрессирования и рецидивов заболевания. Общим недостатком средств, производимых на основе натурального диосмина, является их низкая абсорбция в желудочно-кишечном тракте и, как следствие, отсроченный клинический эффект и необходимость назначения высоких доз препарата [2]. Согласно клиническим рекомендациям сосудистых хирургов Американского венозного

форума, уровень доказательности названных препаратов невысок и составляет Ib-III.

Принимая во внимание мультифакторность причин, способствующих возникновению ВБВМТ у женщин, очевидно, что в большинстве случаев применение только препаратов одной фармакологической группы не приведет к стойкому клиническому эффекту [11,30,83].

К тому же консервативная терапия не является патогенетически обоснованной, так как не устраняет морфологический субстрат заболевания – источники рефлюксного кровотока и по своей природе является симптоматической [11].

По мнению Н.В. Рымашевского и соавт. (2000) [71] медикаментозное лечение эффективно только на начальной стадии ВБВМТ. Ее использование сопровождается только временным клиническим эффектом, а период ремиссии редко превышает 3 месяца.

Наиболее частой причиной возникновения тазового венозного полнокровия, служит венозный рефлюкс по яичниковым венам в направлении большого количества сплетений и анастомозов малого таза. Ранее, в большинстве случаев, рефлюксный кровоток устраняли путем перевязки или удаления гонадных вен и их притоков. Эффект такой терапии составляет не более 50 % и обусловлен кратковременным снижением патологически значимой венозной гипертензии. Указанные хирургические вмешательства сопровождаются частым кровотечением и травматизацией периваскулярных тканей, служит причиной ограниченного их применения [74].

В настоящее время, альтернативой венэкстракции являются малоинвазивные эндоваскулярные способы окклюзии яичниковых вен и ее притоков - баллонная ангиопластика и стентирование [81,86,130]. Однако, применение этих методов связано с развитием ряда серьезных осложнений, главными из которых, являются: риск тромботических осложнений вследствие тромбирования стента, кровотечение в результате длительного приема

антикоагулянтов, рестенозирование эмболизированных вен с возобновлением рефлюксного кровотока [124,162].

Помимо этого, использование в качестве окклюдоров баллонов, сопровождается снижением их объема, что усиливает вероятность их миграции, в направлении кавального кровотока - в сторону сердца и головного мозга. Помимо этого, выполнение перечисленных операций может быть вообще неосуществимо, ввиду отсутствия современного ангиографического оборудования или наличия у пациентки аллергии на рентгеноконтрастные средства.

Общим недостатком катетерных операций, включая радиочастотную внутрисосудистую коагуляцию (термолиз) [99] и эндовазальную лазерную коагуляцию [112,151] является невозможность ликвидации источников рефлюксного кровотока в средних и мелких по диаметру сосудах, что обусловлено трудностями ретроградного проведения радиочастотного катетера, лазерного световода и/или проводника с окклюдорами по руслу многочисленных притоков яичниковой вены, венозных коллекторов и сплетений других отделов венозной системы малого таза, что сопровождается оставлением непокрытыми большого числа притоков и коммуникаций, обеспечивающих быстрый возврат крови в дистальные отделы венозных сплетений, минуя облитерированные участки сосудов. Возникающие при выполнении данных интервенционных вмешательств многочисленные проблемы, свидетельствуют о ограниченном спектре их применения, главным из которых является отсутствие патогенетической оправданности [16].

Главным условием предупреждающим рецидив ВБВМТ у женщин, служит максимально полная флебооблитерация источников ретроградного потока в малом тазу. Использование дуплексного ангиосканирования (ДА) не во всех случаях позволяет адекватно оценить результаты лечения. С помощью эхографии можно идентифицировать отсутствие патологических сбросов только в основных притоках яичниковых вен и не обладает приоритетом в

диагностике зон рефлюксного кровотока в дистальном отделе венозного яичникового бассейна [88].

Даже с применением функциональной пробы Вальсальвы, комплексное доплерографическое исследование не является высокоинформативным методом диагностики и контроля эндоваскулярного лечения средних и мелких варикозных вен малого таза, что обусловлено большим количеством артефактов.

Необходимо также отметить, что в настоящее время отсутствуют четкие оценочные эхографические критерии пробы, что снижает объективность полученных результатов, вызывает трудности интерпритации данных, сопровождается принятием сомнительных заключений.

Описанные обстоятельства свидетельствуют о необходимости разработки универсальной пробы, позволявшей не только точно диагностировать несостоятельные вены в начальной стадии процесса, но и одновременно провести ликвидацию рефлюксогенных зон и осуществить контроль эндоваскулярного лечения.

В последние годы лапароскопию считают наиболее адекватным доступом для коррекции варикозной эктазии и контроля ее эффективности у больных ВБВМТ. Принцип консервативной хирургической коррекции варикозных вен малого таза у женщин лапароскопическим доступом, наиболее полно воплощен в технологии разработанной А.С. Коганом, А.А. Семендяевым и М.А. Черепановой (Патент на изобретение № 2295301).

Метод позволяет надежно и просто устранить патологический субстрат заболевания. Его тактико-технические особенности состояли в следующем: 1. Процедуру начинали с дистальных отделов вен (снизу-вверх), способствуя сохранению объема крови в проксимальных участках сосудов, что улучшало топическую диагностику рефлюксогенных зон; 2. Выделяли границы варикозно измененного участка вены, как правило, составлявшего в длину 0,5-1,0 см, накладывали на выделенный участок сосуда бранши мягких эндоскопических щипцов и из его просвета, тонкой (диаметром 28-30G) иглой эвакуировали

«остаточный» объем крови, а в освободившееся пространство вводили 0,5 мл вспененного раствора 1 % этоксисклерола, полученного с помощью техники Foam-form. Для этого, смешивали 1 часть флебосклерозанта и 5 частей воздуха, результатом взбивания 0,1 мл детергента, являлось получение 0,5 см<sup>3</sup> объема (в 5 раз больше первоначального), менее концентрированного, но более активного, благодаря качественному контакту вещества со стенкой сосуда раствора склерозанта;

4. Время экспозиции склерозанта составляло 3-5 минут и было достаточным для необратимого повреждения клеток эндотелия, склерозирования сосудистого просвета.

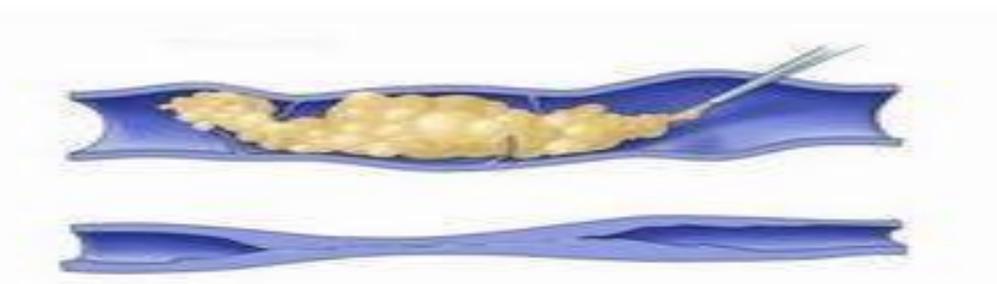


Рис. 8 - Инъекционная склеротерапия варикозных вен: введение «пенной» формы (foam-form) склерозанта в просвет сосуда; облитерация (склерозирование) измененного сосуда. (интернет <https://www.google.ru/search?q>).

Инъекционная склеротерапия позволяет устранить видимые патологические рефлюксы в бассейне яичниковых вен и в смежных венозных сплетениях малого таза у женщин с ВРВМТ. При наблюдении за пациентками в течение двух лет, рецидив патологического процесса отмечен только у 87,5 % человек [89].

По данным авторов, метод консервативной хирургии ВРВМТ, позволял купировать соматическую, висцеральную и нейрогенную ноцицептивную активность (болевой синдром), хорошо переносился пациентками, не сопровождался осложнениями, а у части больных, способствовал восстановлению репродуктивной функции.

По мнению А.И. Кириенко и соавт. (2001) [31], даже адекватно проведенная операция, не приводит к исчезновению варикозной болезни вен, она лишь ликвидирует проявления заболевания, которые периодически возникают на определенной стадии развития патологического процесса. Учитывая хронический характер течения заболевания, хирургическая коррекция, влияет только определенное звено патогенеза.

Являясь системной прогрессирующей патологией, варикозная болезнь подразумевает использование комплексного подхода с учетом уже известных и новых научных данных патогенеза. Поэтому основные положения лечения ВБВМТ у женщин, должны быть направлены на оптимизацию терапевтической составляющей консервативного и хирургического методов лечения, с индивидуальным дифференцированным подходом к конкретному клиническому случаю (возраст больной, выраженность клинической симптоматики, длительности течения, характер распространения патологии, эффективность ранее проводимой терапии), что позволит расширить возможности и исходы терапии.

В практической деятельности, для оценки КЖ используют специально разработанные шкалы: HRQoL – health-related quality of life, EuroQol; McGill Pain Questionnaire; Quality of life scales (SF-36), Visual analog scale (VAS) и др [93]. Индекс КЖ является интегративным показателем и позволяет достоверно оценить клиническое состояние пациента. Прослежена закономерность, что качество жизни пациентов с хронической венозной недостаточностью ниже, чем у людей здоровой популяции, но достоверно выше показателей до лечения [69].

Необходимо отметить, что варикозная болезнь требует значительных финансовых затрат, которые в странах Западной Европы составляют 2-3 % бюджетов здравоохранения, в Германии - 1 млрд евро в год, во Франции - 2,25 млрд € [66].

Таким образом, варикозное расширение вен малого таза у женщин является системным хроническим заболеванием, в основе которого лежат

сложные молекулярно-генетические и биохимические нарушения, инициирующие формирование и прогрессирование патологического процесса.

Принимая во внимание отсутствие четких позиций по многим аспектам ВРВМТ у женщин, уточнение новых патогенетических механизмов, включая исследование процессов перекисного окисления липидов с разработкой на основании полученных результатов критериев прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики, позволит усовершенствовать тактику ведения данного контингента пациенток.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1. Характеристика базы и объект исследования**

#### ***Характеристика базы исследования***

Исследование выполнено в период 2013-2017 г.г. в ФГБНУ Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека СО РАН (научный руководитель – д.м.н., академик РАН, проф. Л.И. Колесникова), лаборатории патофизиологии (зав. лабораторией – д.б.н. Л.А. Гребенкина), часть исследований выполнена в ФГБОУ ВО «Иркутский государственный медицинский университет» МЗ РФ кафедре акушерства и гинекологии с курсом гинекологии детей и подростков.

Клиническими базами исследования были: Центр инновационной медицины ФГБНУ «НЦ ПЗСРЧ» СО РАН (г. Иркутск), НУЗ Дорожная клиническая больница на ст. Иркутск-пасс. ОАО РЖД. В работе с пациентками соблюдали этические принципы, определенные Хельсинской декларацией Всемирной медицинской ассоциации (World Medical Association Declaration of Helsinki, 1964; 2000).

#### ***Объект исследования***

Для достижения цели и решения поставленных в настоящей работе задач проведено проспективное когортное исследование по типу «случай-контроль» с участием 250 женщин, обследование которых позволило выделить две клинические группы: в основную - вошли 137 пациенток с первичным варикозным расширением вен малого таза, не имевших сопутствующей регионарной патологии, в контрольную - 30 относительно здоровых женщин без патологии венозной системы организма, сопоставимых по возрасту и большинству показателей касающихся анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статуса с пациентками основной группы.

При формировании групп в качестве критериев включения использован набор условий. Для пациенток основной группы:

- возраст от 20 до 50 лет,
- информированное добровольное согласие на исследование,
- наличие эхографических признаков ВРВМТ.

Для пациенток контрольной группы:

- возраст от 20 до 50 лет,
- информированное добровольное согласие на исследование,
- отсутствие патологии венозной системы.

В качестве критериев исключения для обеих групп были определены следующие условия: беременность, сопутствующая гинекологическая или иная патология в малом тазу, наличие острых воспалительных заболеваний и тяжелой соматической патологии в организме, использование в течение последних 6 мес венотропных препаратов и синтетических аналогов женских половых гормонов (гормональных контрацептивов).

Женщины обследуемых групп были репрезентативными по возрасту и клинико-anamнестическим данным.

Средний возраст пациенток основной группы составил  $40,7 \pm 4,9$  лет, контрольной группы -  $38,6 \pm 3,7$  года

Распределение пациенток контрольной и основной групп в зависимости от возраста представлено в таблице 1.

Таблица 1 - Распределение пациенток контрольной и основной групп в зависимости от возраста, (n/%)

Возраст, лет	Пациентки контрольной группы (n = 30)	Пациентки основной группы (n = 137)
20 – 25 включительно	-	2/1,5 %
от 25 - 30	1/3,3 %	10/7,3 %
от 30 - 35	4/13,3 %	18/13,1 %
от 35 - 40	7/23,3 %	32/23,4 %
от 40 - 45	12/40,0 %	46/33,6 %
от 45 - 50	6/20,0 %	29/21,2 %

Из таблицы видно, что возраст большинства 75 (54,7 %) пациенток основной группы превышал 40-летний уровень, причем, у всех 137 (100,0 %) женщин он соответствовал репродуктивному периоду, что свидетельствует о зависимости частоты ВРВМТ от этого показателя.

Распределение женщин с ВРВМТ по клиническим подгруппам проведено с учетом оценки степени тяжести патологического процесса исходя из флебогемодинамических показателей полученных с помощью комплексного УЗИ с применением доплерафии и лапароскопической ретроградной гемодинамической пробы. В качестве матрицы ВРВМТ взяты параметры основного ствола яичниковых вен, являющегося самой мощной венозной магистралью отводящей венозную кровь из малого таза у женщин [60,79].

Таблица 2 - Нормативные флебогемодинамические критерии в зависимости от степени тяжести ВРВМТ у женщин

Флебогемодинамические признаки (магистральный ствол ЯВ)	Контроль (нормативные критерии)	Степень тяжести, гемодинамические критерии		
		I	II	III
Максимальный внутренний диаметр, мм	$\leq 5,0$	$> 5,0 - \leq 7,0$	$> 7,1 - \leq 10,0$	$> 10,0$
Скорость линейного кровотока, см/сек	$> 10,0$	$> 7,0 - \leq 10,0$	$\geq 4,0 - \leq 7,0$	$< 4,0$
Длительность рефлюксного потока, сек	$\leq 0,3$	$> 0,3 - \leq 1,5$	$> 1,5 - \leq 2,5$	$> 2,5$
Распространенность варикоза в венозных сплетениях малого таза	отсутствие стойкого венозного расширения	правое или левое яичниковое сплетение	в обоих яичниковых и пресакральном сплетении	тазовое венозное полнокровие

Степень тяжести ВРВМТ устанавливали по результатам исследования гемодинамических признаков: внутреннему диаметру - D, скорости линейного кровотока - V, длительности рефлюксного потока - R в ЯВ (Рис.10,11,12), а

распространенность варикоза в венозной системе малого таза – с помощью ретроградной гемодинамической пробы под контролем трехмерной (3D)-эндовизуализации (Рис. 13).

Учитывая отсутствие общепринятой классификации ВРВМТ у женщин, на основании оценки прогностического значения флебогемодинамических параметров нами разработаны качественные признаки и количественные критерии, которые вошли в систему идентификации степени тяжести патологического процесса (табл. 2).

С учетом степени тяжести патологического процесса, пациентки основной группы были разделены на три подгруппы: в 1-ую вошли 39 женщин с I степенью тяжести ВРВМТ, во 2-ую – 65 женщин с II степенью, в 3-ю – 33 женщины с III степенью (Рис. 6).

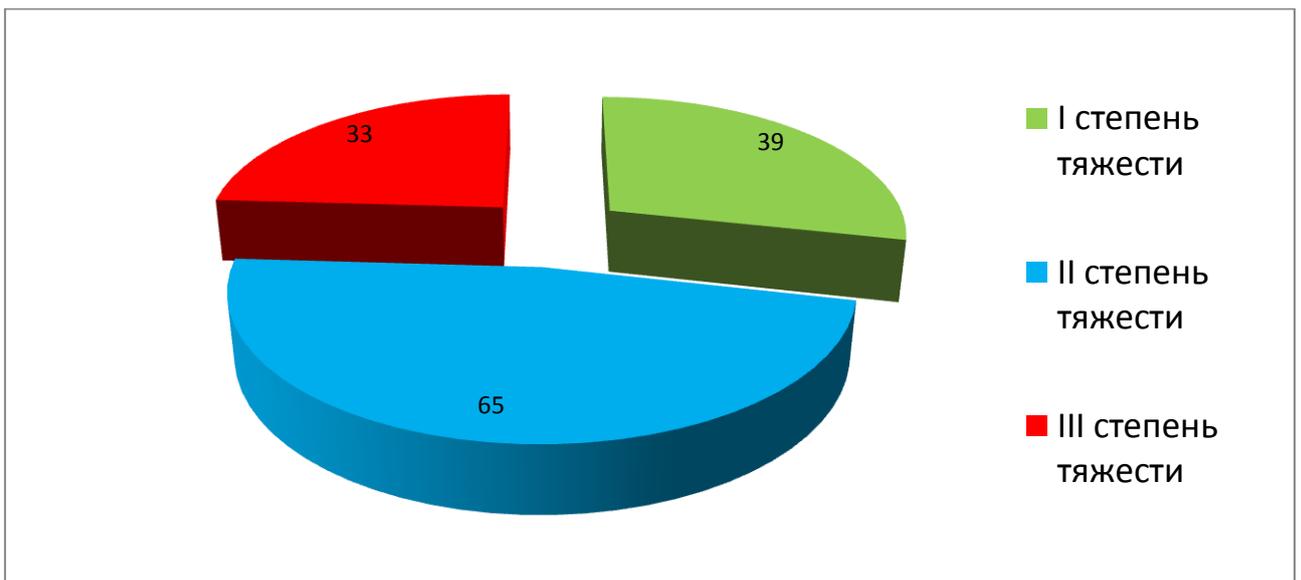


Рис. 6 - Распределение женщин с ВРВМТ по клиническим группам.

## **2.2. Методы исследования**

### ***Лабораторные методы исследования***

#### *Определение субстратов, продуктов ПОЛ и компонентов системы АОЗ*

В качестве материала для биохимических исследований использовали сыворотку, плазму крови и гемолизат, приготовленный из эритроцитов. Забор крови проводили из локтевой вены, натощак с 8 до 9 часов утра, в соответствии с общепринятыми требованиями.

Необходимо отметить, что продукты ПОЛ и компоненты АОЗ в полной мере отвечают требованиям концепции SMART, были: S (specific and sensitive) – чувствительными и специфичными, M (measurable) – измеряемыми, A (available and affordabl) – доступными, R (responsive and reproducibl) – воспроизводимыми и T (timely) своевременными.

В плазме определяли содержание гидроперекисей липидов (ГПЛ, отн. ед.) регистрировали по методу В.Б. Гаврилова (1987), диеновых конъюгатов (ДК, отн, ед) – по методике И.А. Волчегорского с соавт. (1989), малонового диальдегида (МДА, мкмоль/мл) – по методике G. Kurian (1976). В эритроцитарном цитолизате определяли активность супероксиддисмутазы (СОД, усл. ед.), каталазы (Кат, мкмоль/мл), глутатионпероксидазы (ГП, мкмоль GSH/г Нв), глутатион-редуктазы (ГР, мкмоль/мл), глутатион – S – трансферазы (GST, ммоль/г Нв) и концентрацию восстановленного (GSH, ммоль/мл) определяли с помощью коммерческих наборов фирмы «Randox» (Великобритания). Проведение реакций и расчёт результатов осуществляли в стандартных условиях согласно рекомендациям производителя. Измерения проводили на спектрофлуорофотометре Shimadzu RF=1501 (Япония).

### ***Морфологическое исследование вен***

Проводку материала осуществляли в автомате для вакуумной проводки “Sacura VIP-E 150F” /Япония/. Заливку в парафин и формирование блоков проводили на аппарате для автоматической заливки “Sacura TEC-IV”. Резку срезов выполняли на санных и роторных микротоммах фирмы “Microm”.

Толщина срезов составляла 3 микрона. Покраску срезов осуществляли в автомате “Sacura DRS-601”.

Окрашивание срезов для морфологического исследования выполняли с использованием гематоксилина и эозина. Покрытие срезов на предметных стеклах покровными стеклами проводили в автомате “Cover Tech”.

Морфологические исследования выполняли с помощью световой микроскопии на микроскопе “Olympus BX 50-32E01/PM20-L2” с автоматической фотонасадкой для высококачественной документации и с помощью бинокулярного светового микроскопа “Olympus СНТ –213Е”.

Морфометрические исследования и видеоотображение материала проводили на компьютерной микроскопической системе “Quantimet-550 IW” фирмы Leica /Великобритания/. Данная система позволяет проводить количественный анализ изображения по реальным цветам и оптическим плотностям. Формат изображения 6000x4000 пикселей, что позволяет подсчитывать трудно различаемые объекты.

В срезах определяли форму, просвет, четкость отграничения слоев венозной стенки. Оценивали форму и размеры клеток эндотелия. По характеру изменений нормальных и варикозных вен давали характеристику сосудам.

### ***Инструментальные методы исследования***

*Комплексное УЗИ с применением доплерографии сосудов малого таза (дуплексное ангиосканирование)*

Дуплексное ангиосканирование выполняли на аппарате «Voluson E8 expert» (США) с использованием мультислотных (6-12 МГц) датчиков. Глубина сканирования магистральных и периферических вен малого таза у женщин проводилась в нескольких режимах:

Методика дуплексного сканирования позволяет: оценить состояние просвета сосудов, локализацию и протяженность варикоза, характер и степень дилатации вен, толщину комплекса интима-медиа сосудистой стенки,

произвести расчеты линейной скорости кровотока и длительности реверсного потока.

### *Диагностическая лапароскопия*

Лапароскопическое исследование проводили на оборудовании фирм “Karl Storz” (Германия) и “Cooper Surgical” (США) под трехмерной 3 (D)-видеорегистрацией “Laser Optic System” (США-Германия).

Процедуру выполняли: в плановом порядке, после предварительного клинико-лабораторного обследования, под общим обезболиванием, в фазу пролиферации.

Противопоказанием для выполнения лапароскопии служили: тяжелая экстрагенитальная патология, в стадии суб- и декомпенсации, острые или обострение хронических инфекционных заболеваний, выраженный спаечный процесс брюшной полости, злокачественные заболевания.

Применяли типичную трех-портовую лапароскопию: umbиликальный порт – для введения 10 мм телескопа с 0<sup>0</sup> оптикой и два порта в подвздошных областях - для введения по 5,5 мм инструментов-манипуляторов.

Лапароскопию начинали с диагностического этапа, при горизонтальном положении тела пациентки на операционном столе что позволяло выполнить обследование верхнего и среднего этажей брюшной полости.

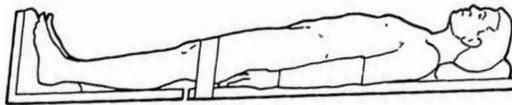
Затем выполняли ретроградную гемодинамическую пробу (РГП), с помощью которой идентифицировали источники рефлюксного кровотока, определяли распространенность варикозного процесса в малом тазу и уточняли объем склеротерапевтических вмешательств, после этого (для гистологического подтверждения диагноза, особенно при ранней форме ВРВМТ) проводили биопсию варикозно измененных участков вен и переходили к выполнению инъекционной склеротерапии (ИСТ) источников рефлюксного кровотока, повторяли РГП и оценивали адекватность выполнения ИСТ, что способствовало своевременному обнаружению и ликвидации дефектов ИСТ.

*Методика проведения ретроградной гемодинамической пробы*

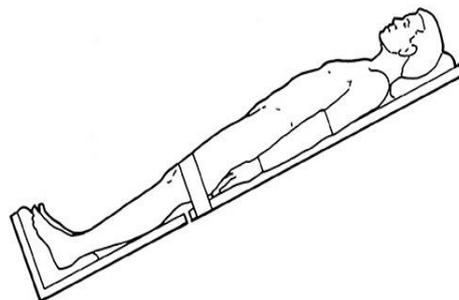
Согласно современным представлениям о патогенезе ВРВМТ, главная цель флебологического обследования женщин с подозрением на формирование патологического процесса состоит: в ранней диагностике несостоятельных вен (источников рефлюксного кровотока) - инициирующих прогрессирование и рецидив заболевания, ликвидации рефлюксогенных зон, проведение на интраоперационном этапе оценки качества выполнения инъекционной склеротерапии.

Для реализации поставленной цели, нами разработана ретроградная гемодинамическая проба под трехмерным 3 (D)-эндоскопическим наблюдением (Патент на изобретение № 2646563).

Тактико-технический принцип пробы предполагал изменение положения пациентки на операционном столе: из горизонтального положения - в позицию Фовлера (опущенный на  $15^{\circ}$  ножной конец и приподнятая на  $15^{\circ}$  головная часть тела пациентки) (Рис. 7).



а. Горизонтальное положение



б. Фовлеровская позиция

Рис. 7 - Положение пациентки на операционном столе:

- а. до проведения функциональной пробы;
- б. во время проведения пробы.

Ретро-ортостатическое положение тела, способствует смещению карбоксиперитонеума (объем 2,5-3,0 литра) в сторону диафрагмы, изменению направления кровотока с центростремительного (в сторону сердца) на центробежное – в нижний этаж брюшной полости.

При состоятельной сосудистой стенке и клапанного аппарата яичниковых вен, повышение внутривенозного давления не приводит к стойкой венэктазии и увеличению просвета овариальных вен (свыше 5 мм), что соответствует физиологической норме.

В случае недостаточности гонадных вен, создаваемая гидродинамическая нагрузка формирует обратный кровоток (в нормальных условиях, по овариальным венам кровь оттекает из малого таза) и избыточный приток крови в венозное русло малого таза. Указанные гемодинамические нарушения, инициируют тазовое венозное полнокровие, что является показанием для проведения инъекционной склеротерапии (ИСТ) варикозных участков вен.

### **2.3. Методы лечения**

#### ***Комплексная терапия ВРВМТ у женщин***

Стратегия ведения женщин с ВРВМТ подразумевает комбинацию различных видов терапии, преследуя при этом две основные задачи: первая - ликвидацию источников рефлюксного кровотока, как фактора, инициирующего функционирование порочного круга и прогрессирования патологического процесса, вторая - поддержание длительной ремиссии заболевания. Для достижения этих целей целесообразно использовать комплекс: инъекционную склеротерапию (ИСТ) и ретроградную гемодинамическую пробу (РГП), в сочетании с длительными курсовыми приемами флеботоника и антиоксидантного терапевтического воздействия.

*Инъекционная склеротерапия варикозно измененных участков вен малого таза*

Инъекционную склеротерапию относят к нехирургическим органосберегающим технологиям, эффект которой связан с необратимым повреждением эндотелия, фиброзом и облитерацией варикозных вен.

Технология инъекционной склеротерапии (ИСТ) варикозно измененных вен малого таза у женщин с использованием трехмерного 3 (D)-эндоскопического контроля состояла из нескольких этапов (Патент на изобретение № 2295301):

- проведение процедуры в положении Тренделенбурга, что способствует дренированию венозного русла малого таза;
- мобилизация варикозно измененного участка вены мягкими зажимами (расстояние между инструментами в среднем составляло 1,0 см);
- эвакуация из просвета ограниченного участка сосуда остаточной крови (что исключает разбавление и снижение концентрации детергента);
- введение через тонкую (30 G) иглу в «сухой» сосудистый просвет микропенной формы (foam-form) склерозанта: 1 % этоксисклерол в объеме 02,- 0,5 мл.

Препарат представляет новое поколение флебосклерозирующих средств, отличается безболезненностью, атромбогенностью и безопасностью (не инициирует гемолиз и внутрисосудистое свертывание крови). Механизм его действия обусловлен необратимым повреждением клеток эндотелия, полным склерозированием и последующим замещением сосуда фиброзной тканью. По данным электронной микроскопии необратимые морфологические изменения клеток эндотелия под влиянием детергента наступают уже через несколько минут [Weiss M.A., Weiss R.A., 1997].

Высокий эффект окклюзии достигается за счет пенной формы склерозанта, способствующей качественному контакту вещества с внутренней стенкой сосуда, что в несколько раз усиливает действие детергента, при снижении объема его расхода. Пенную форму склерозанта получали с

помощью техники foam-form, путем множественных перемещений смеси состоящей из 1 части склерозанта и 5 частей воздуха между двумя шприцами [].

Метод технически прост и дешев в применении, позволяет ликвидировать рефлюксогенные зоны уже на ранних стадиях развития. Эффективность инъекционной склеротерапии не зависит от диаметра внутреннего просвета вен (крупный ствол или мелкий приток), от типа строения венозного русла (многоствольный или рассыпной) или от количества патологических вен.

Технология лапароскопии позволяет выполнить как анте- (проксимальные отделы), так и ретроградное (дистальные области) склерозирование венозных сплетений малого таза, что позволяет минимизировать вероятность рецидива патологического процесса.

Важнейшим моментом эндохирургии, является трехмерное (3D)-изображение, с помощью которого имеется возможность с высокой точностью идентифицировать уровень поражения и мобилизовать патологический участок вены, выполнить качественное склерозирование рефлюксогенных зон.

Дополнительным преимуществом лапароскопического исследования и инъекционной склеротерапии является их антиангиогенное свойство, что обусловлено минимальной травмой и низким риском кровотечения.

Хроническое течение заболевания связано с появлением новых источников рефлюксного кровотока, поэтому эндовенозная склеротерапия, может быть неоднократной.

Перечисленные преимущества, выдвигают инъекционную склеротерапию в лидеры терапии ВРВМТ у женщин.

#### *Консервативное лечение*

Послеоперационная реабилитация женщин с ВРВМТ включала в себя терапию направленную на укрепление соединительной ткани. Для этого использовали флеботонизирующий препарат Флебодиа 600, по 1 таблетке в сутки, утром натощак в течение 2 месяцев.

В качестве патогенетической терапии ВРВМТ, применяли фармакологическое средство с антиоксидантным терапевтическим воздействием – Витрум антиоксидант, положительно влияющим и на стимуляцию естественной АОЗ организма. Препарат назначали внутрь, по одной таблетке в сутки после еды в течение 2 месяцев.

Повторный прием антиоксиданта обусловлен ухудшением прооксидантного/антиоксидантного баланса в организме. Преимуществом применения антиоксидантной терапии, также являлось приемлемость использования препарата витрум антиоксидант, в качестве предгравидарной подготовки и периконцепционной профилактики при беременности.

#### *Эластическая компрессия*

Эластическую компрессию нижних конечностей осуществляли специальным медицинским трикотажем (колготы или чулки) 1 степени компрессии, с давлением изделия на уровне лодыжек 18-21 мм.рт.ст.

#### *Оценка качества жизни женщин с ВРВМТ*

В качестве критерия оценки эффективности лечебно-профилактических мероприятий ВРВМТ у женщин, определяли показатель «Качество жизни» (КЖ), для этого использовали опросник MOS SF-36, который, предварительно, был нами переработан и включал вопросы адаптированные к специфике заболевания и отражал следующие критерии: телесную 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 суммировались. Максимальное количество баллов составляет 100, что соответствует «полному здоровью», 91-99 – «близко к полному здоровью», 71-90 – «хорошее здоровье», 51-70 - «удовлетворительное здоровье», 0-50 – «плохое здоровье».

## **2.4. Статистическая обработка полученных результатов**

Для статистического анализа использовалась программа SPSS (IBM, 21 версия). Все данные представлены в виде: средней (M), дисперсии ( $\delta$ ), медианы (Me, L-N, где: L-25 (нижний) квартиль, N – 75 (верхний) квартиль). Сравнение межгрупповых различий для независимых выборок проводилось с помощью параметрического критерия Стьюдента, для сравнения количественных данных имеющих распределение, отличное от нормального, применяли метод Манна-Уитни, для выявления корреляций использовали метод Спирмена. Статистически значимыми считали результаты при уровне ошибки  $p < 0,05$ . Для расчета порогового уровня значений флебогемодинамических параметров, концентраций продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ, специфичности и чувствительности методов был применен ROC-анализ.

## **2.5. Дизайн исследования**

Дизайн научной работы состоял из 5 этапов исследования:

I этап – Изучение клинико-anamнестических данных 250 пациенток с риском развития ВРВМТ, Дуплексное ангиосканирование обследуемых женщин;

II этап – Определение концентрации продуктов ПОЛ и активности компонентов АОЗ;

III этап – Проведение ретроградной гемодинамической пробы (РГП), биопсия и морфологическое исследование патологических участков вен малого таза. Инъекционная склеротерапия источников рефлюксного кровотока, проведение контроля качества выполнения ИСТ с помощью РГП;

IV этап – Проведение реабилитационных мероприятий, с применением курсовых приемов антиоксидантного препарата в комплексе с венотропным лекарственным средством. Статистическая обработка результатов обследования и лечения;

V этап – Разработка алгоритма прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин.

## I этап

*Контингент исследования, n= 250*  
Изучение клинико-anamнестических данных,  
соматического и акушерско-гинекологического анамнезов

## II этап

Дуплексное ангиосканирование  
(количество исследований, n=691)

## III этап

Определение продуктов ПОЛ, n= 300  
Определение активности компонентов АОЗ, n= 300  
Лечебно-диагностическая лапароскопия, n= 137  
Ретроградная гемодинамическая проба, n= 170  
Морфологическое исследование участков вен малого таза, n=30

## IV этап

Варианты комплексной терапии:  
инъекционная склеротерапия (n= 137)  
антиоксидантная терапия (n=137)  
венотропная терапия (n=137)  
Статистическая обработка результатов обследования и лечения

## V этап

Разработка алгоритма прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин

Рис. 8 - Дизайн исследования.

### **Глава 3. ОСОБЕННОСТИ ФАКТОРОВ РИСКА И ФЛЕБОГЕМОДИНАМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ В ДИАГНОСТИКЕ ВРВМТ У ЖЕНЩИН**

#### **3.1. Анализ факторов риска связанных с ВРВМТ**

Проведено комплексное клинико-ультразвуковое обследование 250 женщин в возрасте от 20 до 50 лет (медиана  $40,8 \pm 6,2$  года) группы риска развития ВРВМТ, имевших наиболее типичные клинико-anamнестические факторы в отношении прогноза развития заболевания (Таблица 3) [1,15,16,31, 89, 121,122,123]. Из них, у 137 (39,1 %) (основная группа исследования) - в последующем развилось ВРВМТ, группу контроля составили 30 женщин без ВРВМТ.

Анализ основанный на указании в анамнезе на фактор, предполагающий возможность формирования патологии, включал 24 параметра.

При обработке матрицы обнаружено, что из 24 параметров, только 7 отвечают критериям значимости весовых коэффициентов, силы взаимосвязей и взаимных влияний параметров. Значимыми факторами, связанными с ВРВМТ являлись:

- возраст старше 40 лет ( $\phi=0,652$ ;  $p<0,01$ );
- наследственное предрасположение к варикозу ( $\phi=0,791$ ;  $p<0,001$ );
- длительные статические нагрузки ( $\phi=0,274$ ;  $p<0,01$ );
- тазовая боль ( $\phi=0,438$ ;  $p<0,01$ );
- диспареуния ( $\phi=0,357$ ;  $p<0,01$ );
- бесплодие ( $\phi=0,134$ ;  $p<0,05$ );
- более 1 родов ( $\phi=0,415$ ;  $p<0,01$ ).

Таблица 3 - Структура этиологических факторов ВРВМТ в исследуемых группах (n/%)

Причина ВРВМТ	Контроль (n=30)	ВРВМТ (n=137)
Возраст свыше 40 лет	6/20,0 %	64/46,7 % *
Наследственное предрасположение к варикозу	4/13,3 %	65/47,4 % *
Длительные статические нагрузки	6/20,0 %	57/41,6 %*
Малоподвижный образ жизни	9/30,0 %	61/44,5 %
Тазовая боль	5/16,7 %	198/71,5 %*
Диспареуния	3/10,0 %	35/25,5 %*
Бесплодие	4/13,3 %	36/(35,3 % от 102)*
Дизурические нарушения	3/10,0 %	22/16,1 %
Психоэмоциональные нарушения	4/13,3 %	34/24,8 %
Расширение вен нижних конечностей	4/13,3 %	35/25,5 %
Вульварный варикоз	2/6,7 %	16/11,7 %
Нарушение функции тазовых органов	5/16,7 %	42/30,7 %
ВСД по смешанному типу	3/10,0 %	45/32,8 %
Гипертоническая болезнь	2/6,6 %	12/8,8 %
Ожирение	5/16,6 %	30/21,9 %
Сахарный диабет 2-го типа	2/6,7 %	16/11,7 %
Нерегулярность менструаций	8/26,7 %	52/38,0 %
Циклические маточные кровотечения	2/6,7 %	16/11,7 %
Ациклические маточные кровотечения	3/10,0 %	17/12,4 %
Более 1 родов в анамнезе	5/16,7 %	47/34,3 % *
Более 1 аборта в анамнезе	4/13,3 %	29/21,2 %
Самопроизвольные выкидыши	2/6,6 %	19/13,9 %
Использование КОК	7/23,3 %	32/23,4 %
Использование ВМС	3/10,0 %	21/15,3 %

Примечание. Для оценки значимости расхождения частот использовался  $\chi^2$ .

\* -  $p < 0,05$  относительно группы контроля.

Проведенный анализ позволил установить в 26/19,0 % случаях единственную вероятную причину патологического процесса, в 111/81,0 % - выявлено мультифакторное влияние, однако установить ведущий фактор, который инициирует развитие патологического процесса не представлялось возможным. Таким образом, комбинация факторов риска существенно повышает вероятность формирования ВРВМТ у женщин.

Проведенный ретроспективный анализ позволил установить роль ведущих этиологических факторов участвующих в формировании ВРВМТ, что согласуется с данными литературы.

Наиболее частым клиническим проявлением ВРВМТ, является болевой синдром [132,135,136], который отмечают 60–95% женщин [10,31,115]. Развитие синдрома хронических тазовых болей (ХТБ) связывают с гормональным влиянием. Установлено, что он усиливается во вторую фазу менструального цикла и при приеме гормональных препаратов [В.С. Савельев (2001). [74].

А.-А. Рамеле с соавт. (2008) [65], считает, что семейный анамнез серьезно увеличивает вероятность возникновения варикозно расширенных вен, причем этот фактор многократно усиливается если варикоз отмечен по обеим родословным ветвям (материнской и отцовской). Причем, по наследству передается не само заболевание, а только генетическая информация, инициирующая развитие несовершенной соединительной ткани. Формирование патологии также обусловлено нарушением соотношений коллагена, эластина и мышечных волокон, изменение равновесия создает условия к растяжению и истончению венозной стенки [10,121,122,123].

Возраст - один из основных факторов риска ВРВМТ у женщин. Варикоз встречается в 8-10 раз чаще у женщин старше 60 лет, по сравнению с лицами в возрасте 30 лет. Чем выше возраст возникновения первой беременности, тем чаще в этой группе женщин наблюдается варикозная болезнь. Число беременностей также является важным фактором риска. Заболевание развивается в 1,2 раз чаще у впервые забеременевших, по сравнению с не

имевшими ни одной беременности и в 5 раз чаще у женщин, имевших две и более беременности [122, 161].

По мнению М.Н. Meissner и К. Gibson (2015) [148] ВРВМТ в первую очередь проявляется дисменореей и диспареунией, также может развиваться бесплодие. С.Г. Гаврилов и А.И. Кириенко (2015) [31] у 22–25% пациенток с ВРВМТ отмечаются нарушения менструального цикла. Бесплодие развивается вследствие длительного венозного застоя в матке и яичниках. К факторам, предрасполагающих к развитию варикоза относят образ жизни и особенности труда.

Представленные литературные сведения свидетельствуют о гетерогенной клинической картины заболевания, причем, все перечисленные симптомокомплексы необязательно должны выявляться у пациентов. Кроме того, существует латентная форма [69], при которой на фоне выраженного варикоза клинические проявления могут отсутствовать. Согласно Российским клиническим рекомендациям по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2013) корреляции между распространенностью патологического процесса в малом тазу и клиническими проявлениями не выявлено [69].

При сочетанном использовании значимых этиологических факторов риска для диагностики ВРВМТ у женщин - чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата соответственно составили: 37 %, 50 %, 46 %, 29 % и 65 %. Это показывает низкую диагностическую значимость изолированного применения клинико-аналитических данных в диагностике ВРВМТ.

В связи с большим количеством и неопределенной ролью каждого из факторов риска, прогнозирование по ним ВРВМТ крайне затруднено. Известно, что фактор риска – это указание на повышенный относительный риск (RR-relativ risk) возникновения неблагоприятного исхода. Абсолютный же риск, т.е. вероятность его наступления для конкретной женщины, как правило незначительный.

Недостаточно высокие диагностические возможности использования традиционной диагностики путем анализа клинико-анамнестического обследования имеют низкую чувствительность, что инициировало поиск маркеров, способных дополнить спектр клинических признаков ВРВМТ.

В последнее время обсуждается вопрос о возможности использования флебогемодинамических параметров в качестве маркеров для прогноза развития ВРВМТ [5,8,20,21,56]. Регионарные флебогемодинамические нарушения, рассматривают с позиции адаптации организма к воздействию экзогенных и эндогенных факторов риска [64,66,67].

Нам представлялось важным изучение вопроса диагностической значимости гемодинамических параметров в прогнозировании развития и прогрессирования ВРВМТ у женщин.

### **3.2. Анализ флебогемодинамических параметров связанных с ВРВМТ**

Гемодинамические нарушения в малом тазу – это цена адаптации организма к воздействию экзогенных и эндогенных факторов риска.

Из 250 пациенток с высоким риском возникновения ВРВМТ, венэктазия ( $D \geq 95$ -го перцентиля) с последующим развитием заболевания зарегистрирована у 78 (31,2 %) женщин, из них: у 6 (7,7 %) – с I степенью тяжести патологического процесса, у 21 (26,9 %) - с II степенью, у 51 (65,4 %) - с III степенью.

Снижение средней скорости линейного кровотока ( $V \geq 95$ -го перцентиля) установлено у 112 (44,8 %) пациенток, из которых: у 9 (8,0 %) в последующем развилось ВРВМТ I степени тяжести, у 41 (36,6 %) - II степени, у 62 (55,4 %) - III степени.

Патологический рефлюксный кровоток ( $R \geq 95$ -го перцентиля) идентифицирован у 58 (23,2 %) пациенток. В дальнейшем, ВРВМТ I степени тяжести развилось у 3 (5,2 %) женщин, II степени – у 13 (22,4 %), III степени – у 42 (74,1 %).

Информативность гемодинамических параметров в диагностике степени тяжести ВРВМТ представлена в таблице 4.

Таблица 4 - Информативность гемодинамических признаков в диагностике степени тяжести первичного ВРВМТ у женщин, %

Признак	Степень тяжести ВРВМТ								
	I			II			III		
	Чувствительность	Специфичность	Точность	Чувствительность	Специфичность	Точность	Чувствительность	Специфичность	Точность
D $\geq$ 95 процентиля	63,8	77,4	70,8	86,9	94,8	90,9	95,2	98,8	96,8
V $\geq$ 95 процентиля	68,8	81,6	74,2	91,3	95,7	93,5	96,3	99,0	97,5
R $\geq$ 95 процентиля	59,3	72,6	65,7	94,5	96,2	95,7	97,5	99,5	98,9

Проведенный анализ диагностической достоверности применяемых признаков в качестве маркеров диагностики ранней формы ВРВМТ, свидетельствует о их недостаточно высокой прогностической значимости: чувствительность – имела пределы 59,3 - 68,8 %, специфичность – 72,6-81,6 %, точность – 65,7-74,2 %. Тогда как при тяжелых формах заболевания, исследование флебогемодинамических признаков можно рассматривать в качестве абсолютно надежных прогностических критериев. Информативность D, V и R при II степени патологического процесса составляла: чувствительность – в интервале 86,9 - 94,5 %, специфичность – 94,8 - 96,2 %, точность – 65,7 - 74,2 %, при III степени – соответственно 95,2 - 95,7 %, 98,8 - 99,5 % и 96,8 - 98,9 %.

Это показывает высокую специфичность, но невысокую чувствительность и точность дуплексного ангиосканирования при идентификации I степени тяжести патологического процесса и высокие значения изученных показателей в выявлении II и III степени тяжести ВРВМТ

у женщин, что свидетельствует о их диагностической ценности в выявлении тяжелых форм патологии.

Выявленные регионарные флебогемодинамические нарушения несомненно имеют значение для течения ВРВМТ, однако, указанные изменения не могут в достаточной степени объяснить механизм возникновения и прогрессирования патологического процесса, к тому же примененные методы исследования имеют диагностическую значимость лишь при неосложненных формах ВРВМТ.

К осложненным формам ВРВМТ относятся: непостоянные и нерезко выраженные формы заболевания в стадии компенсации, наличие скрытых («немых», без клинико-гемодинамических проявлений) источников рефлюксного кровотока в венозном русле малого таза и отсутствие характерных флебогемодинамических признаков прогрессирования патологического процесса.

Таким образом, развитие ВРВМТ до сих пор нуждается в прогностических критериях, потому что формирование патологии не определяется четкими флебогемодинамическими параметрами, а главным образом оценивается на основе совокупности факторов.

Трудности диагностики ранней формы ВРВМТ делают актуальным поиск новых диагностических флебогемодинамических критериев. У женщин группы риска развития ВРВМТ, в последующем у которых развилась I степень тяжести заболевания, в качестве предикторов раннего ВРВМТ изучены соотношения: между максимальной скоростью линейного кровотока в каваовариальном сегменте (КОС) и максимальной скоростью кровотока в области ворот правой яичниковой вены (ВПЯ) и между максимальной скоростью линейного кровотока реноовариальном сегменте (РОС) и максимальной скоростью кровотока в области ворот левой яичниковой вены (ВЛЯ)

У женщин контрольной группы, соотношение  $V_{\max}$  в КОС /  $V_{\max}$  в области ВПЯ находилось в границах от 8,7/1 до 9,3/1, в среднем - 9/1, а соотношение  $V_{\max}$  в РОС /  $V_{\max}$  в области ВЛЯ в границах от 7,8/1 до 8,8/1, в среднем – 8,4/1.

У женщин с ВРВМТ аналогичные параметры имели следующие значения: 7,8/1-8,6/1, в среднем - 8,3/1 и 7,6/1-8,4/1, в среднем – 8/1, соответственно.

По данным ROC-анализа (табл.5, Рис.9) в соотношении  $V_{\max}$  в КОС /  $V_{\max}$  в области ВПЯ наиболее высокие значения чувствительности – 85 %, специфичности – 90 % и площади под кривой – 0,88 (доверительный интервал 95 %) имел уровень – 8,3/1, тогда как (табл. 6, Рис.9) в соотношении  $V_{\max}$  в РОС /  $V_{\max}$  в области ВЛЯ наиболее высокие значения чувствительности – 89 %, специфичности – 93 % и площади под кривой – 0,87 (доверительный интервал 95 %) имел уровень – 8/1, которые следует рассматривать в качестве диагностических критериев ранней формы ВРВМТ.

Таблица 5 - Прогностическое значение соотношения  $V_{\max}$  в каваовариальном сегменте /  $V_{\max}$  в области ворот правого яичника

AUC (95 % ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,85 (0,82-0,88)	7,8/1	82	87
	8,3/1	85	90
	8,6/1	88	93

Таблица 6 - Прогностическое значение соотношения  $V_{\max}$  в реновариальном сегменте /  $V_{\max}$  в области ворот левого яичника

AUC (95 % ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %
0,87 (0,85-0,89)	7,6/1	85	90
	8/1	89	93
	8,4/1	91	95

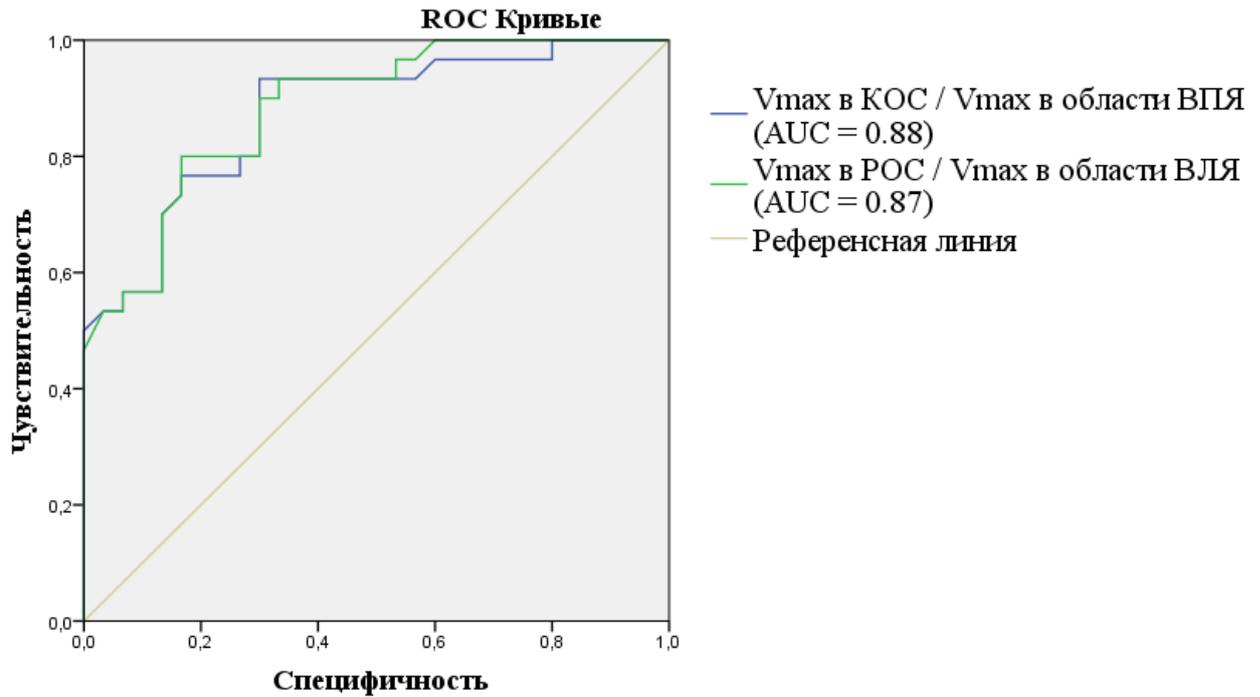


Рис. 9 - ROC-анализ, оценка диагностической значимости отношений:  $V_{\max}$  в КОС /  $V_{\max}$  в области ВПЯ и  $V_{\max}$  в РОС /  $V_{\max}$  в области ВЛЯ.

Резюмируя полученные данные, следует подчеркнуть, что соотношения:  $V_{\max}$  в КОС /  $V_{\max}$  в области ВПЯ и  $V_{\max}$  в РОС /  $V_{\max}$  в области ВЛЯ, являются более специфичными и чувствительными диагностическими критериями при формировании ВРВМТ, чем внутренний диаметр вен, скорость линейного кровотока и продолжительность рефлюксного потока.

Можно полагать, что введение в число диагностических критериев ВРВМТ определение соотношений: максимальная скорость кровотока в каваовариальном сегменте к максимальной скорости кровотока в области ворот правого яичника и максимальная скорость кровотока в реноовариальном сегменте к максимальной скорости кровотока в области ворот левого яичника позволит решить проблему диагностики ранней формы патологического процесса.

Анализ зависимости между гемодинамическими показателями и тяжестью ВРВМТ выявил положительную корреляционную зависимость ( $p < 0,05$ ) между внутренним диаметром ЯВ и тяжелыми формами

патологического процесса: при II степени - ( $r=0,281$ ), при III – ( $r=0,357$ ) и обратную зависимость между скоростью линейного (антеградного) кровотока и II степенью тяжести – ( $-r=0,214$ ), при III – ( $-r=0,289$ ), а также положительную зависимость между продолжительностью рефлюкса и II степенью тяжести –  $r=0,318$ , при III -  $r=0,426$ .

Ниже мы приводим особенности эхографических картин при варикозном расширении вен малого таза у женщин.

На рисунке 10 представлена эхографическая картина магистрального ствола яичниковой вены в просвете которого визуализируется клапан.

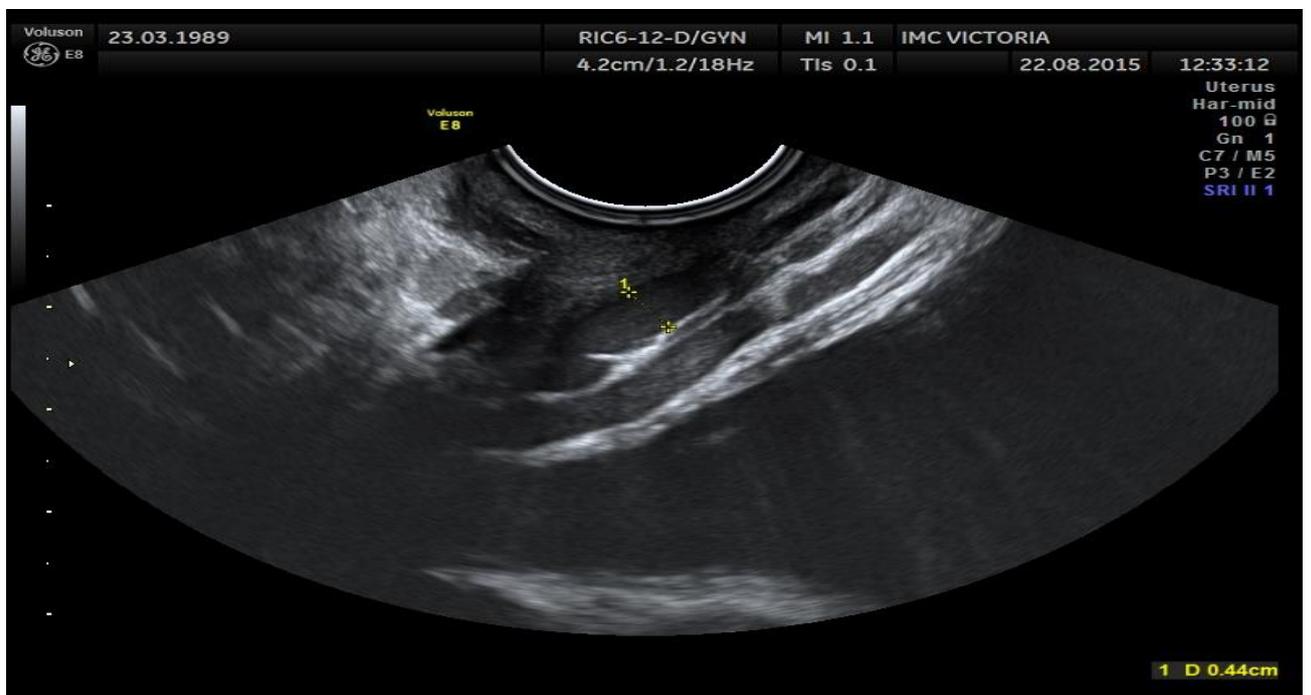


Рис. 10 - Эхограмма. Картина магистрального ствола яичниковой вены в просвете которого визуализируется клапан.

На рисунках 11, 12 представлены особенности комплексной ультразвуковой доплеровской картины при варикозном расширении вен малого таза у женщин.

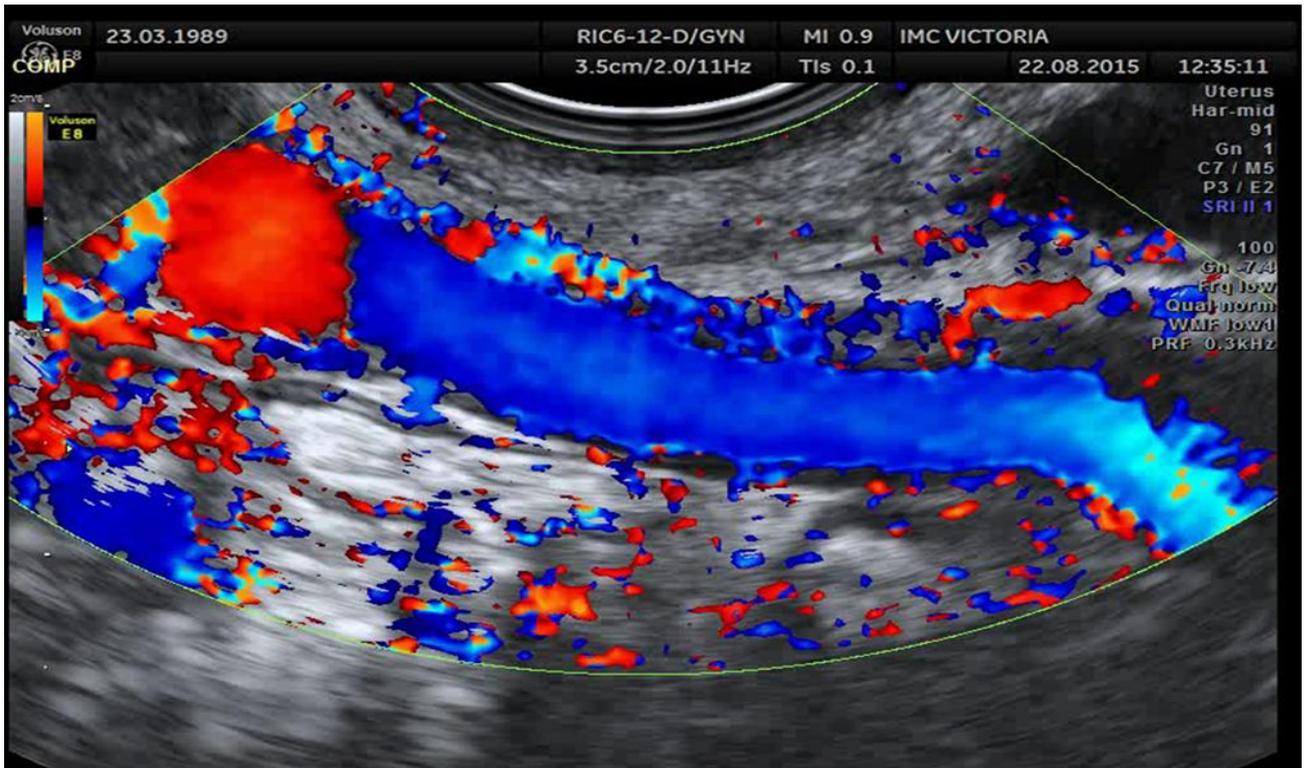


Рис. 11 - Эхограмма. Цветовое доплеровское картирование. Реверсивный кровоток (изменение направления цветового потока) в дилатированной яичниковой вене.

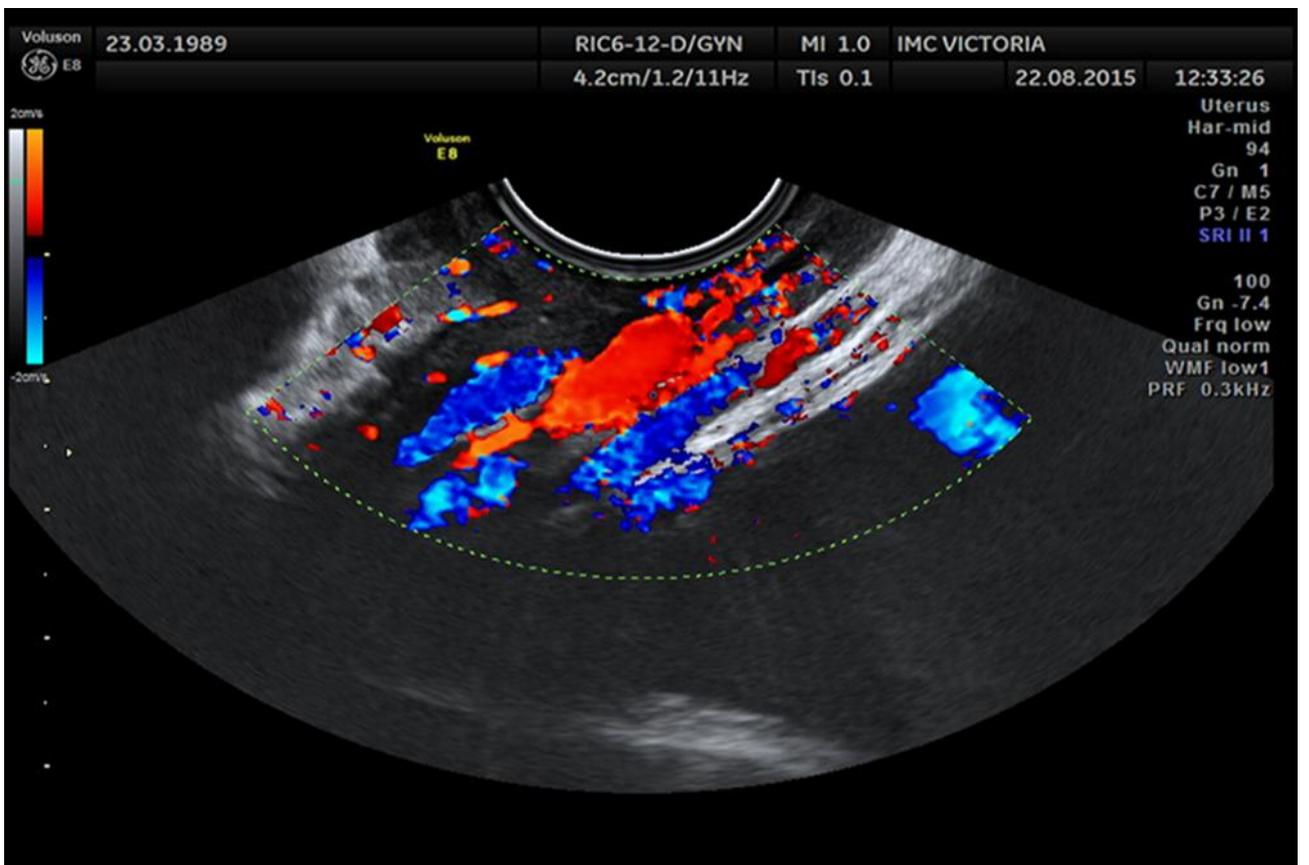


Рис. 12 - Эхограмма. Цветовое доплеровское картирование. Турбулентный кровоток (мозаичность эхограммы) в дилатированной яичниковой вене.

На рисунке 13 представлена (3D)-лапароскопическая картина варикозного расширения вен малого таза у женщин.

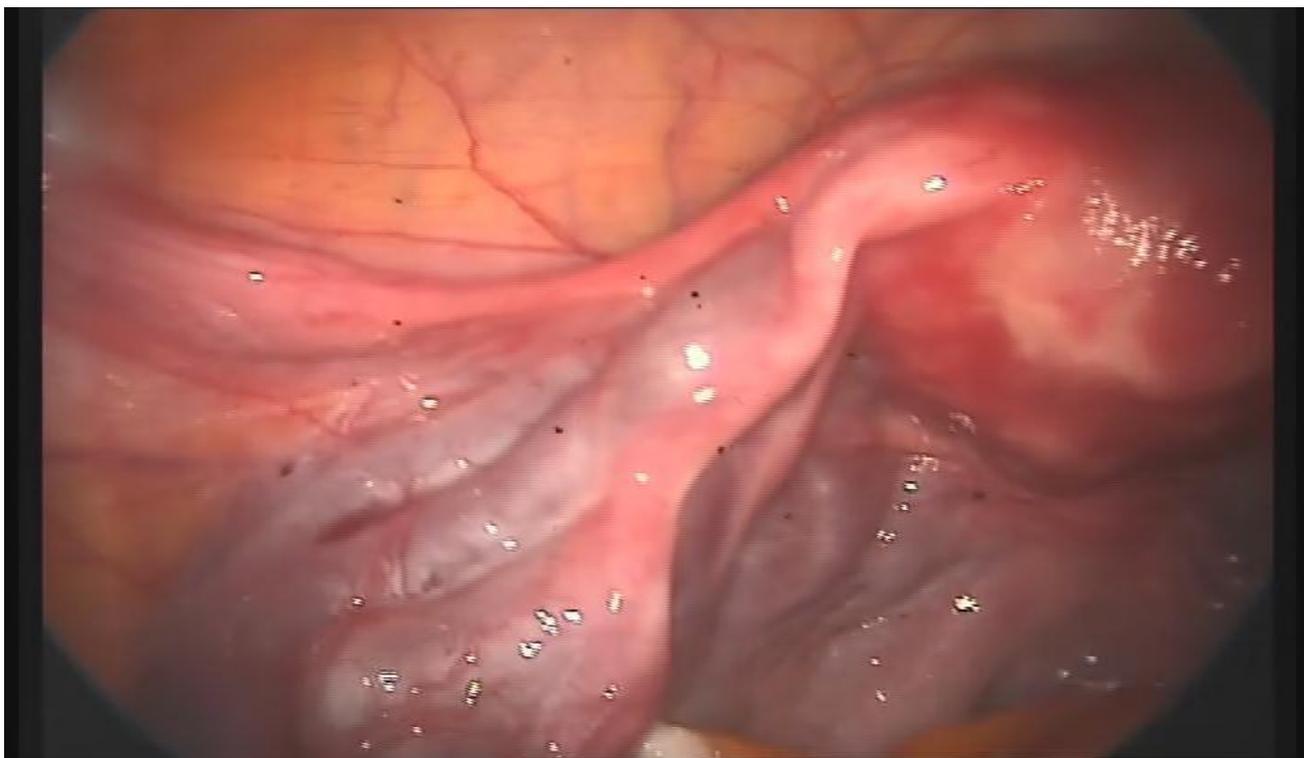


Рис. 13 - Ретроградная гемодинамическая проба контролируемая трехмерной (3D)-эндовизуализацией. Выраженное кровенаполнение бассейнов левой яичниковой и левой маточной вен.

В процессе клинического наблюдения мы обратили внимание на то, что не каждое проявление заболевания сопровождается клиническими проявлениями и изменением гемодинамических параметров, но связано с нарушением прооксидантного и антиоксидантного статусов женщин, не исключено, что нарушение прооксидантного/антиоксидантного баланса в организме может быть толчком для развития ВРВМТ.

К настоящему времени накоплены факты, свидетельствующие о роли липопероксидных механизмов в патогенезе ВРВМТ. Между тем, цельного представления о сложных процессах, которые возникают при формировании патологического процесса, до сих пор не было сформулировано [51,71].

## ГЛАВА 4. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ СОСТОЯНИЯ ПРОЦЕССОВ ПОЛ-АОЗ У ЖЕНЩИН С ВРВМТ

### 4.1. Исследование содержания продуктов перекисного окисления липидов и активности компонентов антиоксидантной защиты

Для оценки роли процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ) в механизмах развития варикозного расширения вен малого таза у женщин, нами изучено содержание продуктов ПОЛ и активность компонентов АОЗ в периферическом венозном кровотоке у пациенток исследуемых групп.

Анализ изменений содержания продуктов ПОЛ и активность компонентов АОЗ у пациенток исследуемых групп представлен в Таблицах 7,8 и на диаграммах 14, 15, 16, 17, 18 и 19.

Таблица 7 - Содержание продуктов ПОЛ в сыворотке крови у пациенток исследуемых групп (M±δ, Me, 25-75 %)

Показатели	Контроль (n=30)	Число больных с учетом степени тяжести ВРВМТ		
		I ст. (n=39)	II ст. (n=65)	III ст. (n=33)
	1	2	3	4
Гидроперекиси липидов (отн.ед.)	5,21±0,18 5,19 (5,07 и 5,33)	5,52±0,29 5,59 (5,38 и 5,75)	6,84±0,36** 6,89 (6,57 и 7,08)	7,36±0,39*** 7,41 (7,11 и 7,62)
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л)	1,81±0,07 1,85 (1,82 и 1,86)	5,16±0,11* 5,14 (5,09 и 5,21)	2,93±0,16** 2,90 (2,81 и 3,01)	2,78±0,14*** 2,73 (2,69 и 2,85)
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	2,67±0,16 2,63 (2,56 и 2,76)	1,12±0,10* 1,11 (1,06 и 1,17)	3,51±0,25** 3,50 (3,34 и 3,63)	4,72±0,36*** 4,68 (4,45 и 4,89)

Примечание: \* – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с I степенью тяжести ВРВМТ; \*\* – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с - II ст.; \*\*\* – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и пациенток с - III ст.

В группе здоровых женщин содержание ГПЛ в периферическом кровотоке в среднем составило 5,21±0,18 отн.ед. У пациенток с ВРВМТ,

параметры ГПЛ характеризовались: при I степени тяжести -  $5,52 \pm 0,29$  (увеличение концентрации на 5,4 %,  $p=0,671$ ), что не имело статистически значимого различия с референтными физиологическими значениями, тогда как при II и III степенях тяжести - выявлено статистически значимое увеличение концентрации ГПЛ, соответственно - на 23,8 % ( $p=0,038$ ) и 29,2 % ( $p=0,031$ ) относительно контроля.

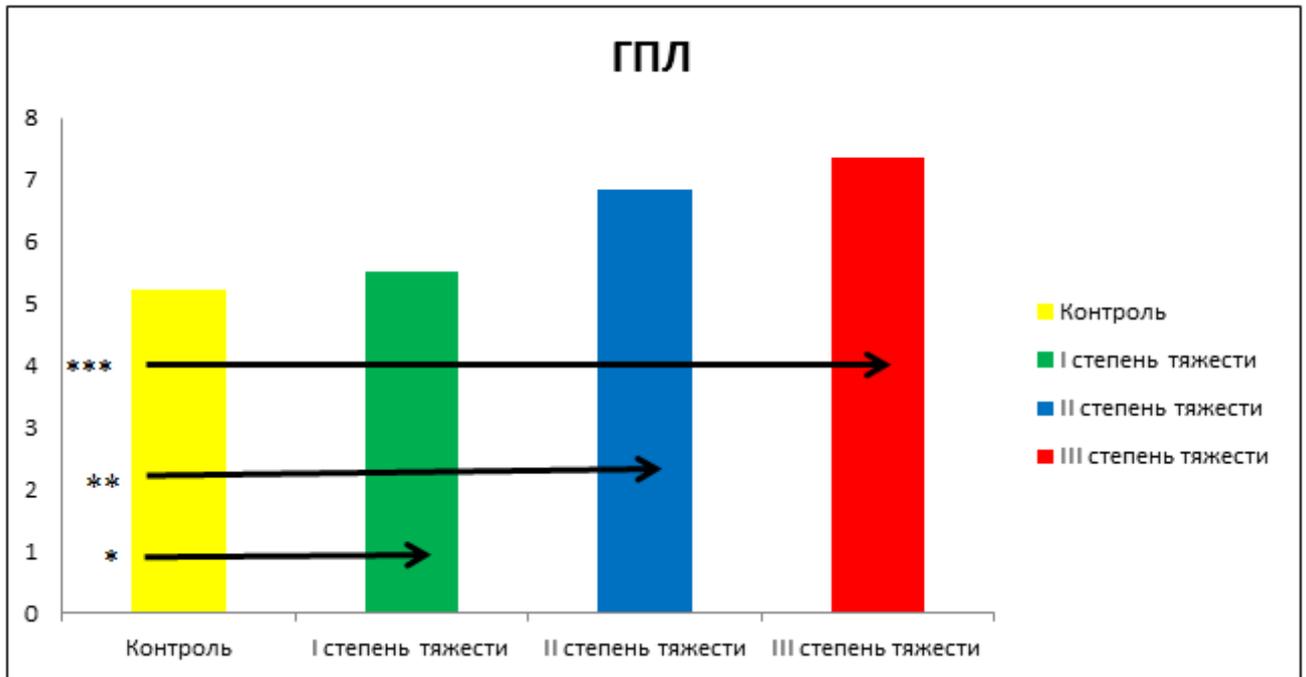


Рис. 14 - Изменение концентрации гидроперикесей липидов у женщин с различной степенью тяжести ВРВМТ в сравнении с контролем. Примечание. \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$ .

Средние значения концентрации ДК у женщин с различной степенью тяжести ВРВМТ были значимо выше средних физиологических показателей, причем, при I степени - выявлено 2,9 кратное увеличение ( $p=0,0078$ ), при II – превышение на 38,2 % ( $p=0,025$ ), при III – на 34,9 % ( $p=0,018$ ), соответственно.

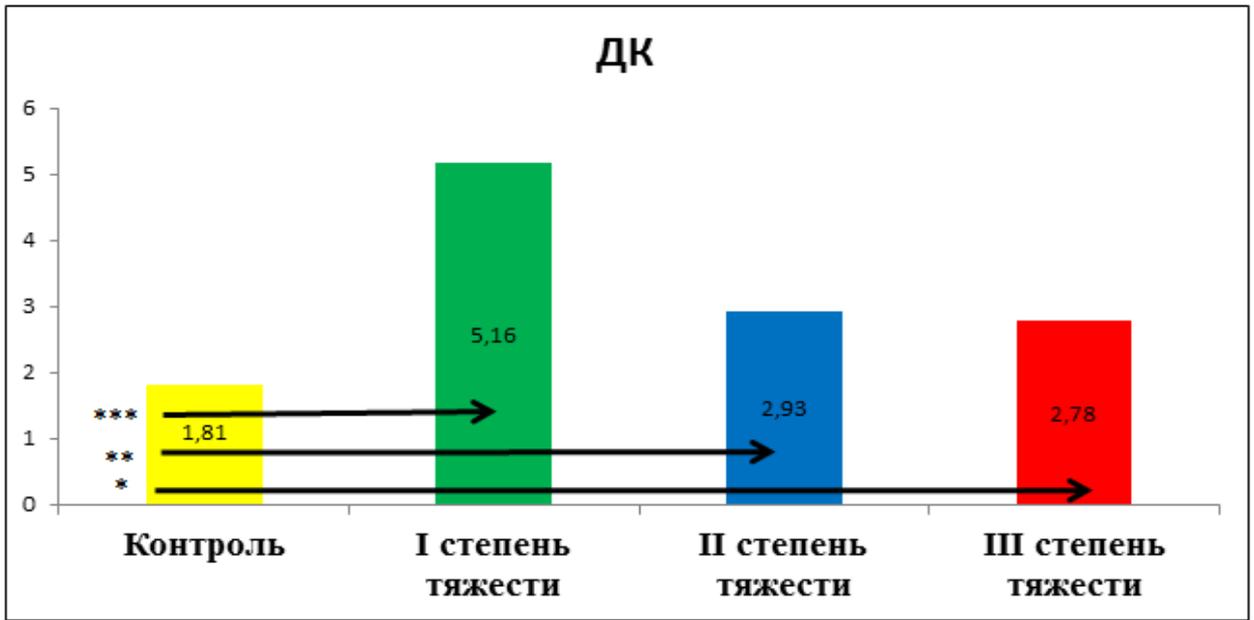


Рис. 15 - Изменение концентрации диеновых конъюгатов у женщин с различной степенью тяжести ВРВМТ в сравнении с контролем.

Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$

Обратную зависимость наблюдали в содержании МДА при легкой форме ВРВМТ – снижение на 58,1 % ( $p = 0,0093$ , относительно контроля), по мере утяжеления заболевания выявлено увеличение концентрации показателя: при II степени - на 23,9 % ( $p = 0,039$ ), при III - на 43,4 % ( $p = 0,015$ ), причем его уровень выходил далеко за пределы верхней границы нормы.

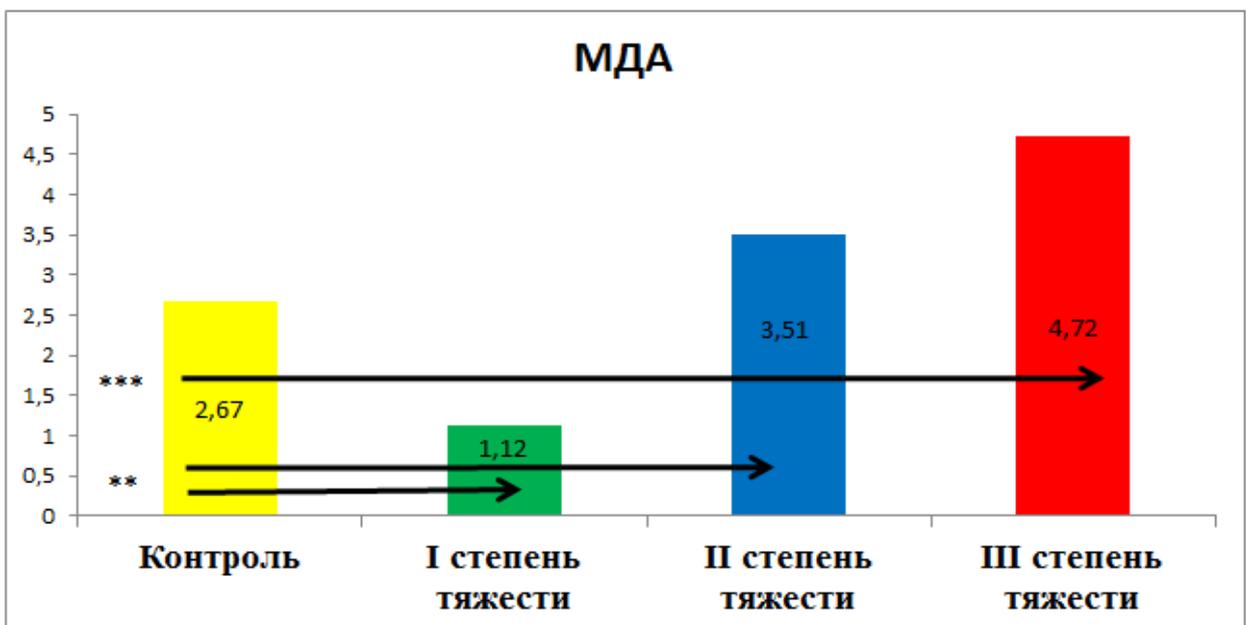


Рис. 16 - Изменение концентрации малонового диальдегида у женщин с различной степенью тяжести ВРВМТ в сравнении с контролем.

Примечание. \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ .

Факт снижения содержания конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида у больных с I степенью тяжести ВРВМТ свидетельствует о наличии компенсаторного механизма снижающего интенсивность реакций липопероксидации, которым могут являться компоненты антиоксидантной защиты.

Таким образом, результаты исследования свидетельствуют о том, что с ухудшением течения ВРВМТ от I степени тяжести к III у больных наблюдается увеличение содержания продуктов ПОЛ в крови.

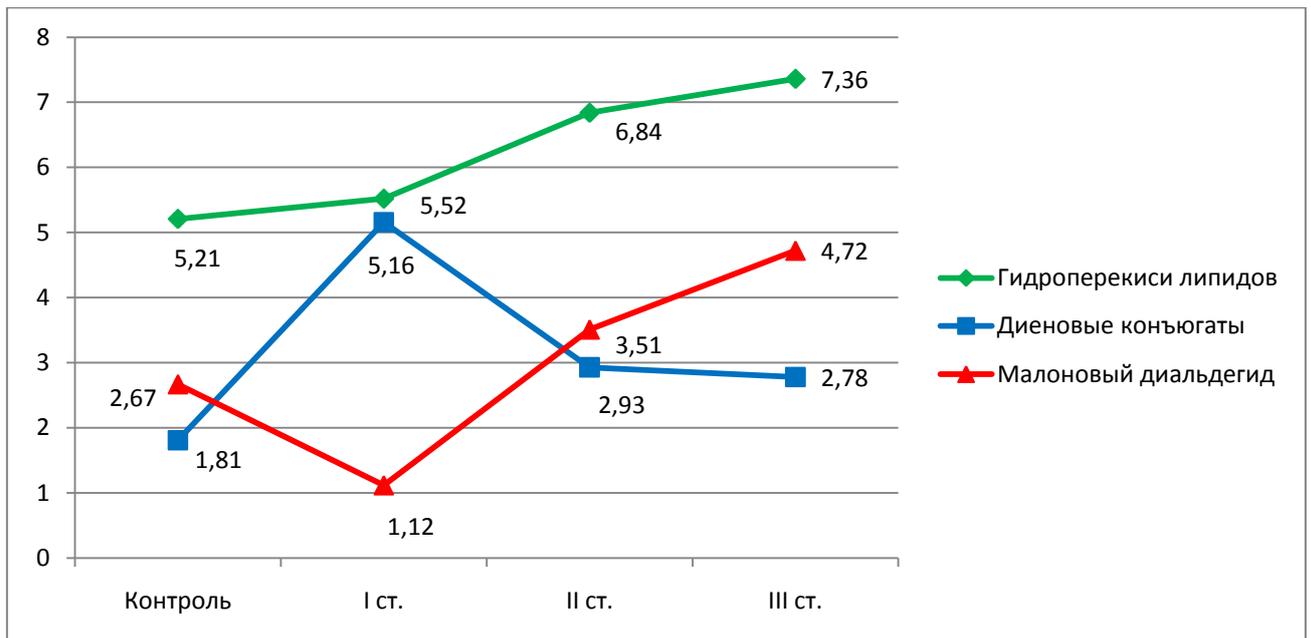


Рис. 17 - Динамика изменений концентрации продуктов ПОЛ в сыворотке крови у женщин контрольной группы и у пациенток с ВРВМТ в зависимости от степени тяжести патологического процесса.

В целях выяснения наличия или отсутствия коррелятивной связи между содержанием продуктов ПОЛ и различными степенями тяжести ВРВМТ было произведено сопоставление полученных данных.

Анализ приведенных данных свидетельствовал о том, что первую степень тяжести характеризует повышенный уровень ДК ( $r=0,615$ ,  $p<0,001$ ), вторую и третью - повышенный уровень МДА ( $r=0,334$ ,  $p<0,01$  и  $r=0,548$ ,  $p<0,001$  соответственно).

Проведенное исследование продемонстрировало, что параллельно с увеличением концентрации продуктов ПОЛ, изменялось содержание компонентов АОЗ в периферической крови (табл. 8).

Таблица 8 - Изменение активности ферментов антиоксидантной защиты в исследуемых группах ( $M \pm \delta$ , Me, 25-75 %)

Показатели	Контроль (n=30)	Число больных с учетом степени тяжести ВРВМТ		
		I ст. (n=39)	II ст. (n=65)	III ст. (n=33)
Каталаза (мкмоль /мл)	42,15±2,68 41,86 (39,75 и 44,17)	49,53±3,74* 49,26 (47,63 и 52,85)	40,38±3,36** 40,86 (38,47 и 42,59)	37,24±1,85*** 37,89 (36,27 и 38,61)
Супероксиддисмутаза, (усл. ед)	57,25±3,41 62,51 (55,20 и 68,39)	52,14±3,12* 51,89 (50,83 и 53,97)	49,53±2,39** 50,18 (48,61 и 51,19)	46,72±1,85*** 46,22 (45,38 и 47,85)
Глутатионпероксидаза (мкмоль GSH/г Нв)	34,83±1,21 34,17 (33,95 и 35,56)	48,51±1,24* 48,95 (48,13 и 49,38)	41,72±1,40** 41,85 (40,95 и 42,13)	39,63±1,48*** 39,51 (38,84 и 40,75)
Глутатионредуктаза (мкмоль/мл)	4,12±0,23 4,12 (3,94 и 4,26)	3,05±0,08* 3,04 (3,99 и 3,09)	3,49±0,15** 3,40 (3,39 и 3,56)	3,85±0,18*** 3,81 (3,77 и 3,90)
Глутатион-s- трансфераза (ммоль/г Нв)	5,13±0,36 5,21 (4,97 и 5,38)	2,26±0,10* 2,25 (2,20 и 2,31)	2,86±0,14** 2,85 (2,79 и 2,91)	3,18±0,16*** 3,16 (3,08 и 3,25)
Восстановленный глутатион (ммоль/мл)	3,56±0,24 3,54 (3,35 и 4,72)	2,93±0,15* 2,91 (2,84 и 3,06)	2,97±0,09** 2,98 (2,95 и 2,99)	3,23±0,21*** 3,24 (3,05 и 3,38)

Примечание: \* – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и у пациенток с I ст. тяжести ВРВМТ; \*\* – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и у пациенток со II ст.; \*\*\* – статистически значимые различия между показателями контрольной группы и у пациенток с III ст.

Начало развития ВРВМТ характеризовалось статистически значимым увеличением активности Кат - на 14,9 % ( $p=0,045$ ) и ГП - на 28,2 % ( $p=0,033$ ), снижением активности ГР - на 26,0 % ( $p=0,035$ ) и GST - на 56,0 % ( $p=0,0074$ ), относительно контроля.

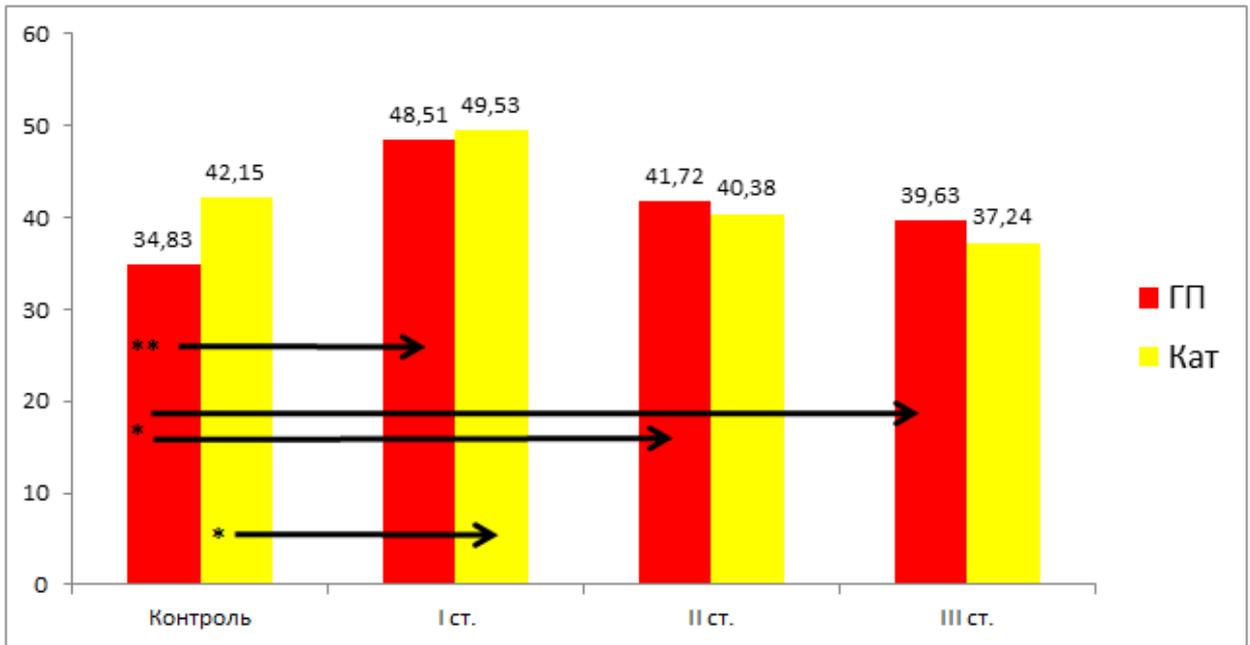


Рис. 18 - Динамика изменений активности ГП и Кат у женщин ВРВМТ в зависимости от степени тяжести патологического процесса.  
Примечание. \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ .

Для II степени тяжести ВРВМТ характерным являлось снижение уровней активности Кат - на 4,2 % ( $p=0,753$ ) и СОД - на 13,5 % ( $p=0,043$ ) относительно физиологических показателей. Одновременно с этим, увеличивалась активность ГР - на 12,6 % ( $p=0,045$ ) и GST - на 21,0 % ( $p=0,039$ ), при незначительном повышении концентрации GST - на 1,3 % ( $p=0,927$ ), относительно соответствующих показателей у женщин с I степенью тяжести ВРВМТ. Следует отметить, что активность ГП сохранялась практически на одном уровне с показателем при легкой форме заболевания, превышая на 16,5 % ( $p=0,041$ ) средние значения ферментативной активности у женщин контрольной группы.

Для III степени - характерным являлось снижение активности Кат и СОД соответственно на 11,6 % ( $p=0,047$ ) и 18,4 % ( $p=0,039$ ) относительно контроля. Обратную динамику наблюдали в функционировании ферментов редокс-системы глутатиона: увеличение активности ГР - на 20,8 % ( $p=0,034$ ), GST - на 29,4 % ( $p=0,026$ ), концентрации GSH - на 9,3 % ( $p=0,075$ ), уровень которых превышал средние значения аналогичных показателей в группе женщин с I

степенью тяжести ВРВМТ. ГП продолжала сохранять стабильно высокую активность, превышая на 12,2 % ( $p=0,042$ ) верхнюю границу нормы.

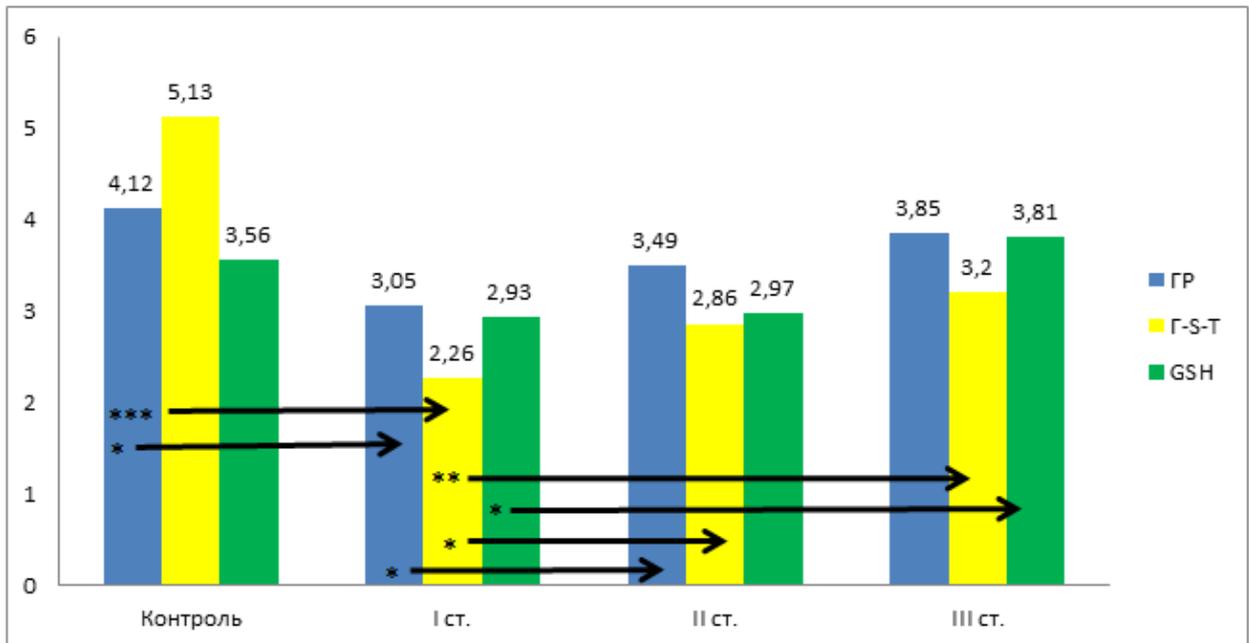


Рис. 19 - Динамика изменений состояния активности глутатионовой редокс-системы у женщин ВРВМТ в зависимости от степени тяжести патологического процесса. Примечание. \* -  $p<0,05$ ; \*\* -  $p<0,01$ ; \*\*\* -  $p<0,001$ .

Анализ приведенных данных свидетельствует о том, что активность ГП при всех степенях тяжести ВРВМТ, статистически значимо превышала средние показатели группы контроля. Помимо этого, обращает на себя внимание заметное увеличение содержания глутатионредуктазы на фоне ухудшения течения заболевания, при одновременном увеличении содержания восстановленного глутатиона в эритроцитах.

Можно предположить, что снижение антиоксидантной защиты и увеличение содержания в крови продуктов ПОЛ, отражает один из механизмов развития варикозного расширения вен малого таза у женщин.

Таким образом, формирование варикозной болезни вен малого таза у женщин обусловлено активацией процессов перекисного окисления липидов, что проявлялось увеличением содержания в периферической крови продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов – в 2,9 раза, гидроперикесей липидов – на 5,4 % и снижением уровня малонового диальдегида – на 58,1 %, на фоне

увеличения активности каталазы на 14,9 % и глутатионпероксидазы на 28,2 %, в отличие от здоровых пациенток.

Указанные изменения свидетельствуют о выраженном напряжении антиоксидантных систем при развитии ВРВМТ и вовлечении их в патогенез заболевания. Можно констатировать, что на начальном этапе патологического процесса ведущую роль в противоперекисной защите осуществляют Кат и ГП.

Прогрессирование ВРВМТ, связано с усилением активности процессов липопероксидации. При II степени тяжести ВРВМТ это проявлялось: увеличением концентрации гидроперикесей липидов – на 23,8 %, диеновых конъюгатов – на 38,2 %, малонового диальдегида – на 23,9 %, на фоне снижения активности ферментов Кат и СОД – на 4,2 % и 13,5 % соответственно, на фоне увеличения активности ферментов редокс-системы глутатиона: ГР - на 12,6 % и GST - на 21,0 % (относительно аналогичных показателей в группе женщин с I степенью тяжести ВРВМТ), при сохранении повышенной активности ГП, превышавшей на 16,5 % средние значения контрольной группы.

При III степени тяжести ВРВМТ – наблюдали увеличение концентрации гидроперикесей липидов – на 29,2 %, диеновых конъюгатов – на 34,9 %, малонового диальдегида – на 43,4 %, на фоне снижения ферментативной активности Кат - на 11,6 % и СОД - на 18,4 % относительно контроля, при заметном повышении активности ГР - на 20,8 %, GST – на 29,4 % и содержания GSH – на 23,1 %, относительно аналогичных показателей женщин с I степенью тяжести ВРВМТ. Активность ГП сохраняла высокий уровень и превышала на 12,2 % средние показатели группы контроля.

Необходимо отметить, что при тяжелых формах ВРВМТ, ведущую роль в противоперекисной защите осуществляют ГП и GST.

Проведенный анализ позволил установить определенные закономерности: увеличение содержания ДК в сыворотке крови - на этапе формирования патологического процесса, МДА – при тяжелых формах заболевания, высокую ферментативную активность ГП, Кат и Сод при

начальной стадии ВРВМТ, достоверное снижение активности этих ферментов при II-III степенях тяжести, тогда как активность ГР характеризовалась противоположной динамикой по мере увеличения тяжести заболевания. Полученные данные могут свидетельствовать о вовлечении процессов ПОЛ-АОЗ в патогенез ВРВМТ у женщин.

Нами предпринята попытка выявления коррелятивной связи между показателями ПОЛ и активностью компонентов АОЗ у женщин, с учетом степени тяжести ВРВМТ. Для этой цели было произведено сопоставление полученных данных.

Проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить: у пациенток контрольной группы – отрицательную связь во взаимоотношениях между: Кат и СОД, GST - GSH, ГР - GSH, ГП - GST и ГП - ГР, что свидетельствует о широкой возможности вариантов реагирования АОЗ у здоровых женщин.

Вместе с этим, при ранней форме ВРВМТ, выявлена высокая напряженность функционирования про- и антиоксидантных систем. Пары показателей «продукт ПОЛ - АОФ»: ГПЛ-ГП, ДК-ГП, ДК-GST ( $r=0,25-0,61$ ;  $p<0,05-0,01$ ) указывают на ведущую роль в противоперекисной защите ГП и GST.

При тяжелых формах ВРВМТ установлена положительная корреляционная зависимость между ГР и GSH ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательная – в парах: МДА-ГП ( $-r=0,26$ ;  $p<0,05$ ) и МДА-GSH ( $-r=0,49$ ;  $p<0,01$ ), что показывает ведущую роль ГР в антиоксидантной защите при тяжелых формах патологического процесса.

Таким образом, результаты корреляционного анализа свидетельствуют о наличии у женщин с ВРВМТ функционально связанных между собой антиоксидантных систем. При формировании патологического процесса в патогенез включены ферменты Кат, СОД и ГП, тогда как при тяжелых формах заболевания, в антиоксидантной защите также задействованы ферменты глутатионовой редокс-системы. Преобладание отрицательных корреляционных связей при тяжелых формах ВРВМТ показывает напряжение

функционирования АОЗ у женщин и указывает на целесообразность проведения им антиоксидантного терапевтического воздействия достаточного для нормализации про-/антиоксидантного статуса организма.

#### **4.2. Прогностическое значение процессов ПОЛ-АОЗ в ранней диагностике ВРВМТ у женщин**

С целью определения нормативных значений концентрации продуктов ПОЛ и последующей оценки их информативности в ранней диагностике ВРВМТ был проведен расчет чувствительности и специфичности исследуемых параметров с использованием ROC-анализа. Площадь под кривой (AUC) для ГПЛ составила 0,83 (чувствительность - 86 %, специфичность - 82 %, доверительный интервал (ДИ) - 95 %), для ДК – 0,92 (93 % и 92 %, соответственно, ДИ - 95 %), для МДА – 0,89 (92 % и 90 % соответственно, ДИ - 95 %), для Кат – 0,98 (95 % и 94 % соответственно, ДИ - 95 %), для СОД – 0,96 (93 % и 94 % соответственно, ДИ - 95 %), для ГП – 0,95 (92 % и 88 % соответственно, ДИ - 95 %), для ГР – 0,89 (85 % и 87 % соответственно, ДИ - 95 %), для Г-S-T – 0,86 (81 % и 85 % соответственно, ДИ - 95 %), для GSH – 0,93 (89 % и 92 % соответственно, ДИ - 95 %) (табл. 9, рис 20).

Таблица 9 - Сравнительная оценка диагностической значимости ГПЛ, ДК, МДА, Кат, СОД, ГП, ГР, Г-S-T и GSH в выявлении ранней формы ВРВМТ

Параметры	AUC (95 % ДИ)	Пороговый уровень	Чувствительность, %	Специфичность, %
ГПЛ	0,83 (0,80-0,86)	4,5 отн.ед.	77	85
		4,96 отн.ед.	86	82
		5,5 отн.ед.	82	80
ДК	0,92 (0,89-0,93)	1,5 отн.ед.	88	90
		1,68 отн.ед.	93	92
		2,0 отн.ед.	89	91
МДА	0,89 (0,87-0,91)	2,0 мкмоль/мл	85	88
		2,36 мкмоль/мл	92	90
		2,40 мкмоль/мл	84	87
Кат	0,98 (0,95-0,99)	35,0 мкмоль /мл	92	90
		37,25 мкмоль /мл	95	94
		40,0 мкмоль /мл	93	91
СОД	0,96 (0,93-0,98)	70,0 усл.ед.	91	90
		71,38 усл.ед.	93	94
		75,0 усл.ед.	89	85
ГП	0,95 (0,91-0,98)	30,0 мкмоль GSH/г Нв	90	86
		32,65 мкмоль GSH/г Нв	92	88
		40,0 мкмоль GSH/г Нв	86	84
ГР	0,89 (0,85-0,92)	3,5 мкмоль/мл	83	85
		3,86 мкмоль/мл	85	87
		4,5 мкмоль/мл	80	81
Г-S-T	0,86 (0,82-0,89)	4,5 ммоль/г Нв	79	82
		4,8 ммоль/г Нв	81	85
		5,5 ммоль/г Нв	75	79
GSH	0,93 (0,90-0,95)	1,5 ммоль/мл	85	90
		1,97 ммоль/мл	89	92
		2,5 ммоль/мл	82	89

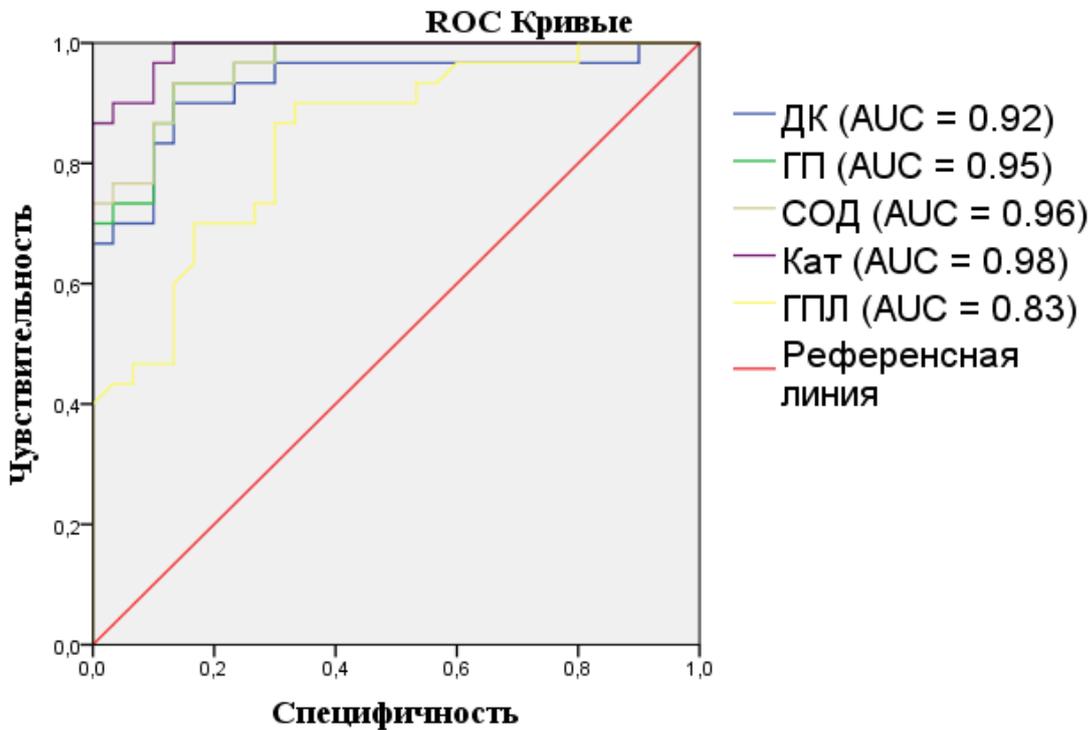


Рис. 20 - ROC-анализ, оценка диагностической значимости ДК, МДА, Кат, СОД и ГП при ВРВМТ у женщин.

Результаты исследования свидетельствуют о том, что уровни ДК, МДА, Кат, СОД и ГП являются специфическими и чувствительными диагностическими критериями для выявления ранней формы ВРВМТ у женщин. Уровень ДК – более 1,79 мкмоль/л, МДА – менее 2,48 мкмоль/мл, Кат – более 37,25 мкмоль /мл, СОД – более 61,03 усл.ед и ГП – более 32,68 мкмоль GSH/г Нв можно рассматривать в качестве предикторов развития ВРВМТ и диагностических маркеров, которые следует исследовать при подозрении на заболевание.

Необходимо отметить, что продукты ПОЛ и компоненты АОЗ в полной мере отвечают требованиям концепции SMART быть :

S – specific and sensitive – чувствительным и специфичным;

M – measurable – измеряемым;

A – available and affordabl – доступным;

R – responsive and reproducibl – воспроизводимым;

T – timely – своевременным.

Таким образом, к патофизиологическим причинам возникновения и развития ВРВМТ у женщин, можно отнести дисбаланс в работе про- и антиоксидантных систем. В комплексное обследование больных с подозрением на ВРВМТ в качестве дополнительных диагностических маркеров целесообразно включить анализ активности реакций ПОЛ – исследование ДК и МДА, антиоксидантных ферментов - Кат, СОД и ГП, показатели которых со значительной вероятностью можно использовать для прогноза развития патологического процесса и проведения комплекса профилактических мероприятий предупреждающих развитие ВРВМТ.

В качестве иллюстрации характера изменений процессов ПОЛ-АОЗ при ВРВМТ приводим краткую выписку из амбулаторной карты.

*Клинический пример (пациентка группы риска развития ВРВМТ)*

Женщина В., 43 лет, предъявляет жалобы на периодические тянущие боли в нижних отделах живота, которые регистрирует с 35 лет, после вторых родов. Отмечает наследственную предрасположенность к варикозу. По данным комплексного УЗИ с применением доплерографии внутренний диаметр, скорость антеградного кровотока и длительность ретроградного потока в основных стволах яичниковых вен характеризовалась средними физиологическими гемодинамическими показателями.

Учитывая отсутствие специфических клинических и ультразвуковых признаков ВРВМТ, принято решение о исследовании активности процессов перекисного окисления липидов по результатам которого, уровень ДК – в сыворотке крови составлял 1,83 отн.ед., МДА – 2,40 мкмоль/мл, Кат - 37,62 мкмоль /мл, СОД – 62,17 усл.ед, ГП – 33,29 мкмоль GSH/г Нв, уровень которых, отличался от поровых значений и предполагал высокий риск развития ВРВМТ. Учитывая данный факт, назначен профилактический прием антиоксидантной коррегирующей терапии препаратом витрум антиоксидант, по 1 таблетке в сутки на протяжении 2 месяцев, с последующим взятием

контрольных анализов, свидетельствовавших о восстановлении прооксидантного/антиоксидантного баланса в организме женщины.

Результаты исследования маркеров ВРВМТ через 6 месяцев после проведенного курса антиоксидантной терапии, свидетельствовали о усилении интенсивности реакций перекисного окисления липидов, в связи с чем, была разработана индивидуальная схема антиоксидантной коррекции.

Полученные данные показывают, что в условиях отсутствия характерных клиничко-гемодинамических проявлений заболевания, имеются нарушения процессов ПОЛ-АОЗ, что является основанием взятия этих женщин на диспансерный учет, для разработки схемы персонифицированной терапии направленной на предупреждение прогрессирования патологического процесса.

*Клинический пример (пациентка основной группы).*

Больная М., 36 лет, поступила в гинекологическое отделение с типичными клиническими проявлениями ВРВМТ и с гемодинамическими нарушениями в бассейнах яичниковых вен, про-, антиоксидантным статусом, которые соответствовали I степени тяжести патологического процесса.

Для топической диагностики источников рефлюксного кровотока, принято решение о проведении 3 (D)-эндоскопической ретроградной гемодинамической пробы по результатам которой, выполнена эндовенозная склеротерапия варикозных участков вен с интраоперационной оценкой адекватности применения ИСТ.

Применение комбинации ИСТ и РГП, способствовало прекращению ретроградных сбросов крови из бассейнов яичниковых вен в прилегающие венозные сплетения малого таза и нормализации скорости антеградного кровотока по гонадным венам. С профилактической целью, в послеоперационном периоде назначены периодические курсовые приемы препарата витрум антиоксидант – по 1 таблетке в сутки на протяжении 2 месяцев, с повторением указанной схемы через 3 месяца. Длительность наблюдения и антиоксидантную коррекцию проводили в течение 36 месяцев с

момента выполнения ИСТ, интенсивность процессов перекисного окисления липидов оценивали с периодичностью в 3-6 месяцев.

Результатом персонифицированного подхода в лечении являлось: снижение содержания диеновых конъюгатов, нормализация уровня гидроперекисей липидов и малонового диальдегида на фоне повышения концентрации Кат, СОД, ГП и уровня восстановленного глутатиона в течение 30 дней после выполнения ИСТ и РГП. В отдаленный послеоперационный период (на протяжении 24 месяцев), не зарегистрировано эпизодов нарушения про-/антиоксидантного баланса и восстановления стойких клинических проявлений ВРВМТ. На фоне приема антиоксидантного препарата произошла нормализация менструальной функции и зарегистрирована маточная беременность, исходом которой явилось рождение доношенного ребенка.

Таким образом, можно заключить, что нарушение процессов ПОЛ-АОЗ, в известной мере служит пусковым механизмом развития ВРВМТ. Исследование прооксидантного/антиоксидантного баланса позволяет уточнить характер компенсации липопероксидных реакций и провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий для предотвращения развития патологического процесса или существенного снижения степени его выраженности, а в конечном итоге – улучшения исходов заболевания.

## ГЛАВА 5. МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ ВЕН МАЛОГО ТАЗА У ЖЕНЩИН С ВРВМТ

Для оценки морфологии вен у женщин с различной степенью тяжести варикозного расширения вен малого таза, проведено исследование образцов ткани вен полученных путем биопсии из различных отделов венозных сплетений малого таза во время диагностического этапа лапароскопии. У 15 женщин с ВРВМТ (по 5 пациенток с учетом степени тяжести патологического процесса) и у 5 - контрольной группы (участки вен у них взяты из мезосальпинксов после иссечения истмических отделов маточных труб при проведении хирургической стерилизации).

Для облегчения понимания сущности функциональной и анатомической связи, проведено детальное изучение гистологического строения нормальных вен и варикозно измененных притоков яичниковых вен, причем, анализировали морфологические данные с учетом вариантов гемодинамического воздействия и активности процессов ПОЛ-АОЗ.

В каждом случае исследовали 10 полей зрения под увеличением  $\times 50-400$ .

У всех пациенток контрольной группы (не имевших заболеваний венозной системы) в биоптатах вен определялось трехслойное распределение волокон:

- внутренний слой интима - состоял из эндотелиальных клеток, тонкого слоя волокнистой соединительной ткани и эластической мембраны,
- средняя оболочка - имела ячеистую структуру из эластических волокон, среди которых располагались пучки циркулярных и продольных мышечных волокон,
- наружная оболочка - была представлена грубоволокнистой соединительной тканью (Рис. 21, 22).

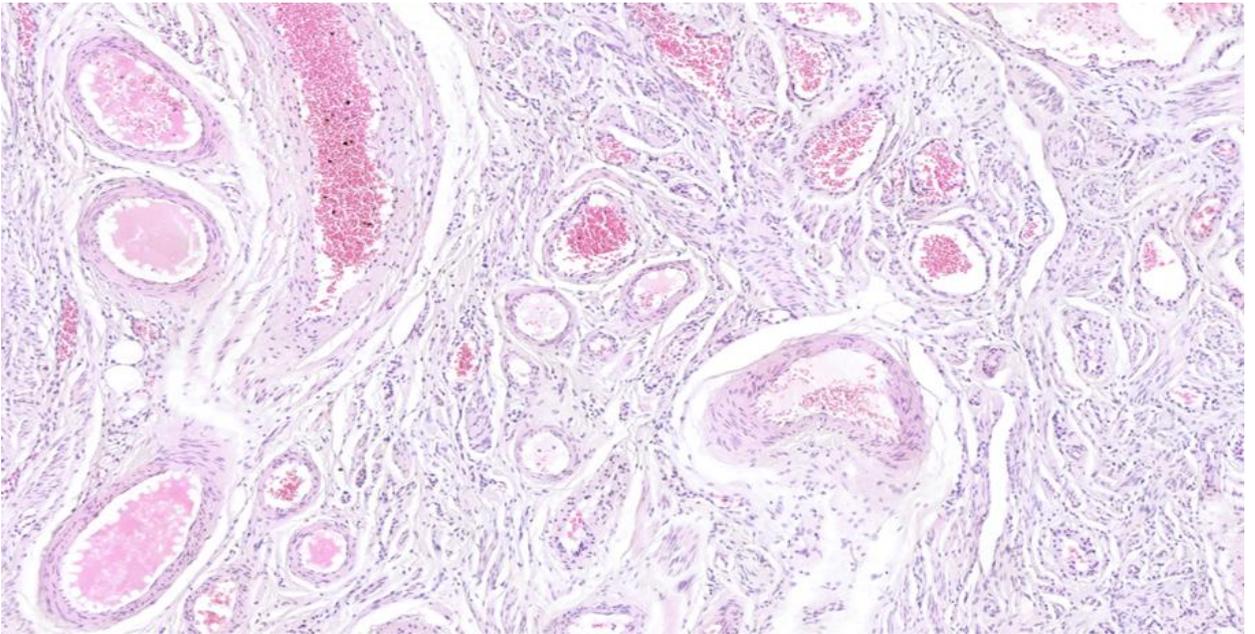


Рис. 21 - Поперечный срез коллатералей яичниковых вен. Внутренний слой (интима) – представлен слоем эндотелиальных клеток и тонкой субэндотелиальной оболочкой. Медиа состояла из гладкомышечных клеток с прослойками эластических волокон. Наружная оболочка характеризовалась тонким слоем адвентиции. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 5<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

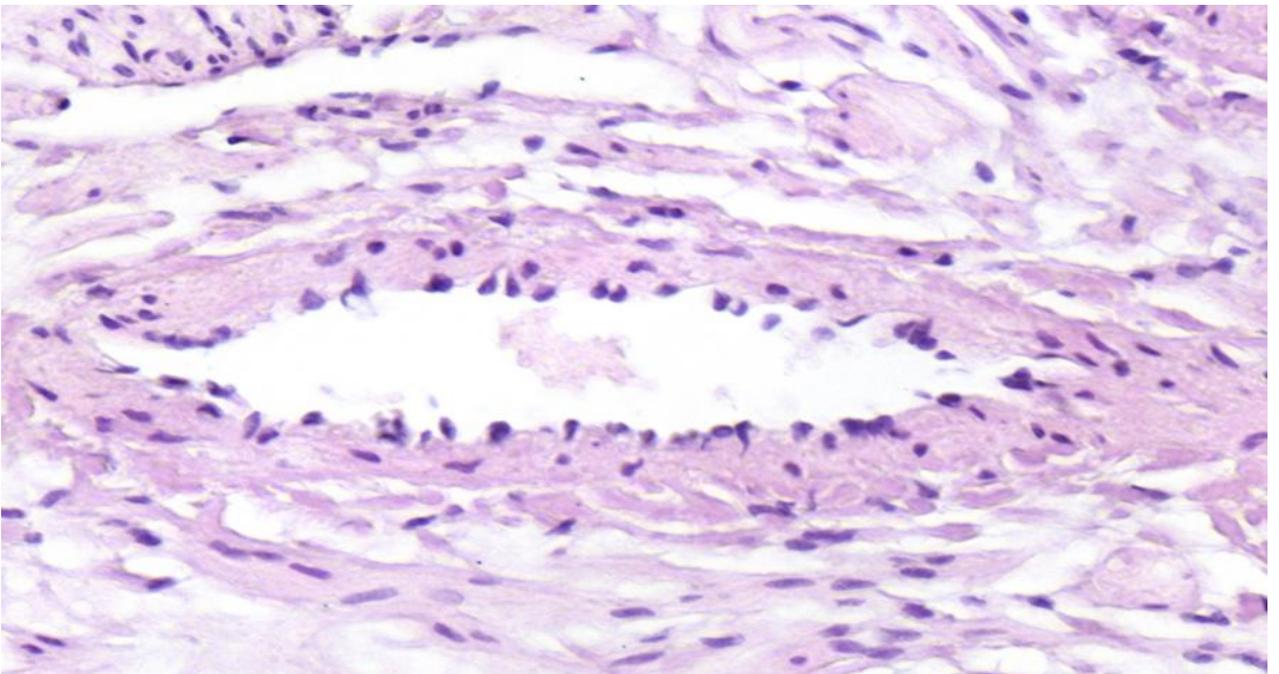


Рис. 22 - Эндотелиальная оболочка дистального отдела яичниковой вены (вариант нормы). Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 40<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

Анализ результатов гистологического исследования стенок вен малого таза указывал на хорошо выраженный мышечный и стромальный структурные компоненты, что давало основание считать – даже при незначительных нарушениях регионарного венозного кровотока, стенки вен сохраняли свою компенсаторную устойчивость к воздействию внутрисосудистого гидростатического давления.

У женщин с ВРВМТ вены яичникового бассейна имели различное строение, что зависело от степени тяжести патологического процесса.

При I степени – для основных стволов и притоков ЯВ характерным являлось: утолщение среднего слоя, вследствие гиперплазии мышечных клеток. снижение объема эластических и коллагеновых волокон, для интимы было свойственно прерывистое расположение эндотелиальных клеток (Рис.23,24).

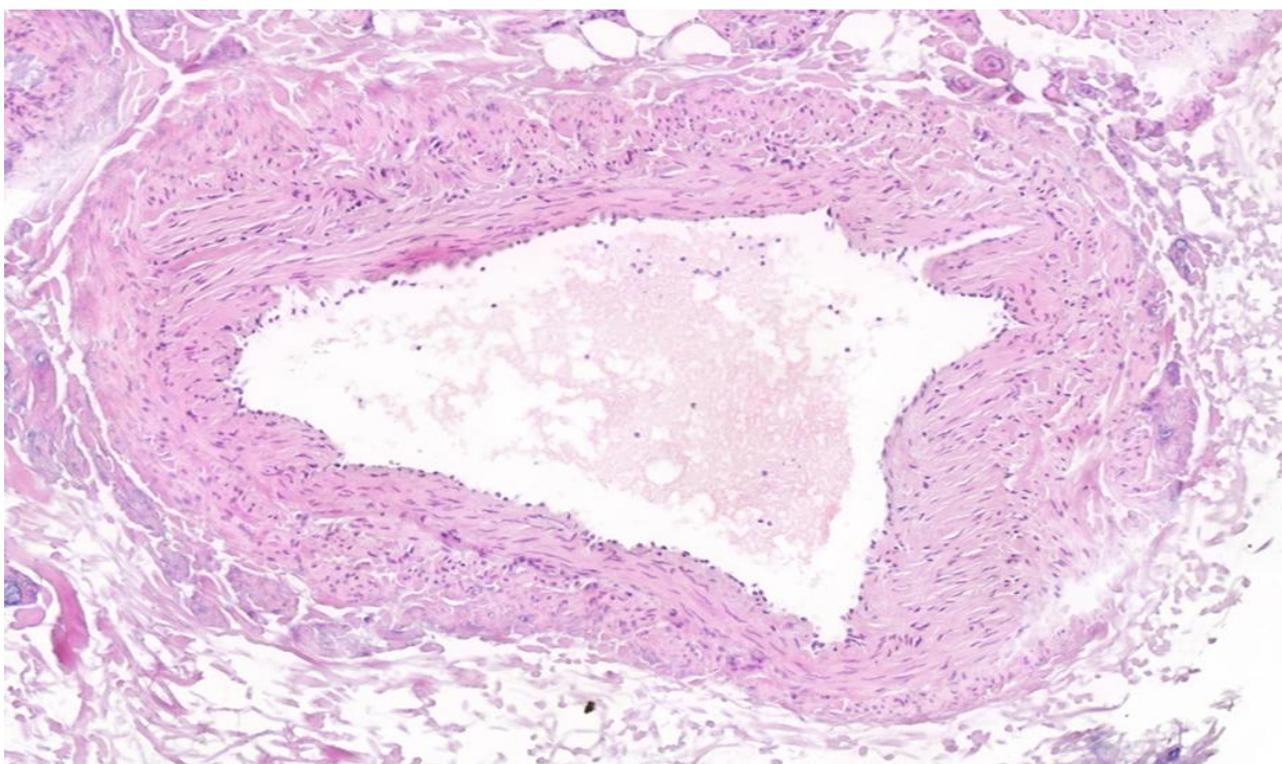


Рис. 23 - I степень тяжести ВРВМТ. Основной ствол ЯВ. Выраженный мышечный слой медиа. Прерывистое расположение эндотелиальных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

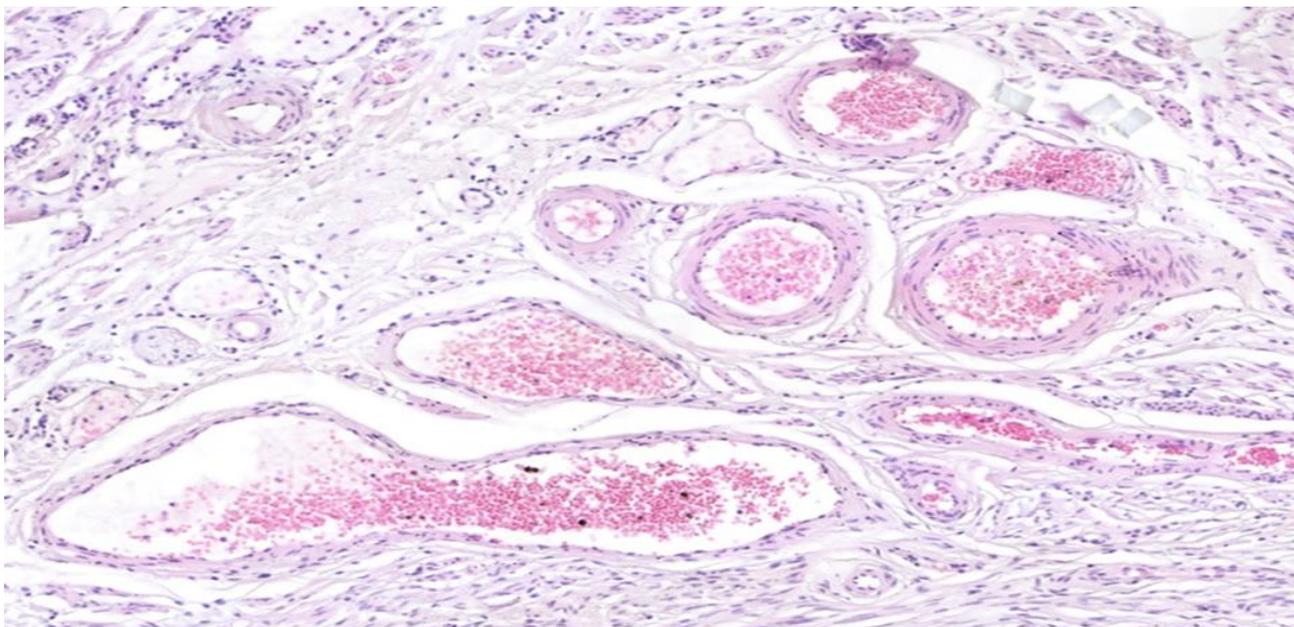


Рис. 24 - I степень тяжести ВРВМТ. Дистальный отдел ЯВ. Увеличение внутреннего диаметра сосудов, истончение средней оболочки, за счет уменьшения объема мышечных клеток. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 5<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

Необходимо отметить, что стенки дистальных участков вен в сравнении с проксимальным отделом – были тоньше, содержали больше коллагеновых и эластических волокон и меньше мышечных клеток.

Обнаруженные структурные изменения были обусловлены периферическим флебостазом и расценены нами как субкомпенсаторный ответ мускулатуры и эластико-соединительнотканых элементов на избыточное внутрисосудистое воздействие, связанное с венозной гипертензией. По мере утяжеления заболевания, наблюдали прогрессирование дистрофических изменений в стенках вен, что проявлялось: при II степени тяжести ВРВМТ (Рис. 25) – увеличением внутреннего диаметра, истончением стенки, значительным уменьшением количества продольных гладкомышечных клеток, коллагеновых и эластических волокон, атрофией внутренней оболочки, наличием единичных эндотелиоцитов, что свидетельствовало о субдекомпенсированном состоянии сосудов.

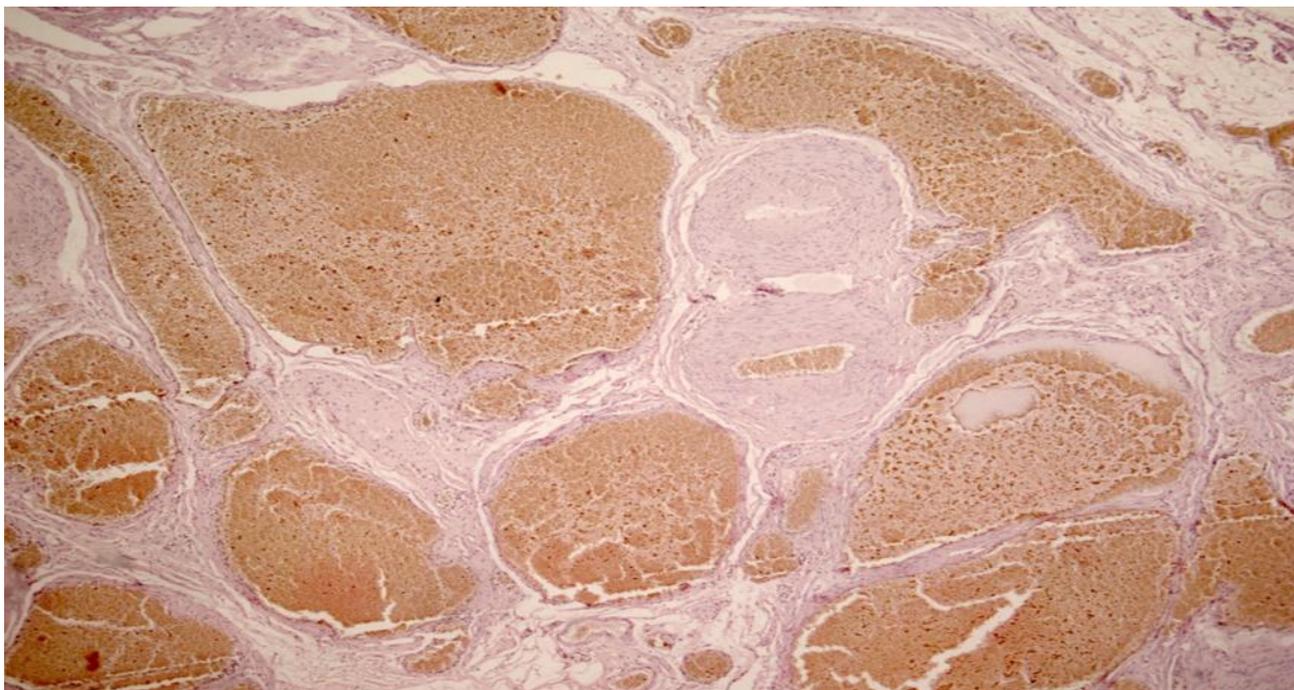


Рис. 25 - II степень тяжести ВРВМТ. Варикозно измененные притоки магистрального ствола ЯВ, полнокровие и истончение стенок вен. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 5<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

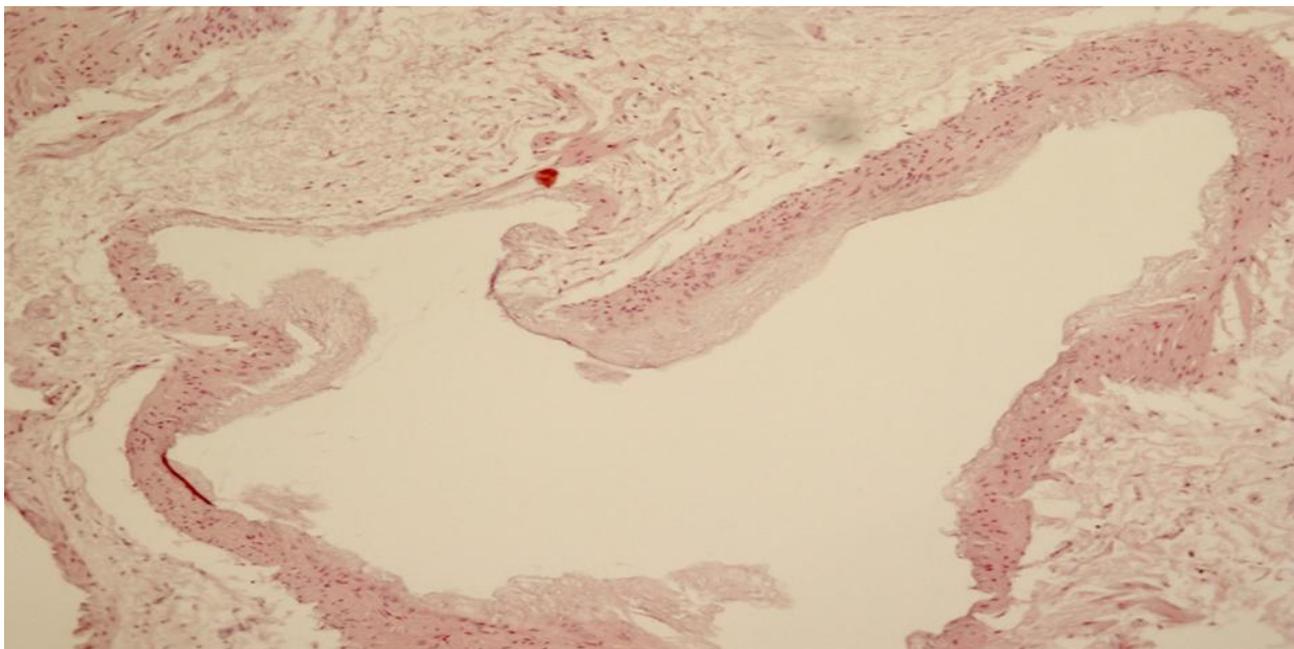


Рис. 26 - Варикозно измененная ЯВ при III степени тяжести ВРВМТ. Неравномерное истончение стенки, десквамация эндотелия, мукоидное набухание субэндотелиального слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 5<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

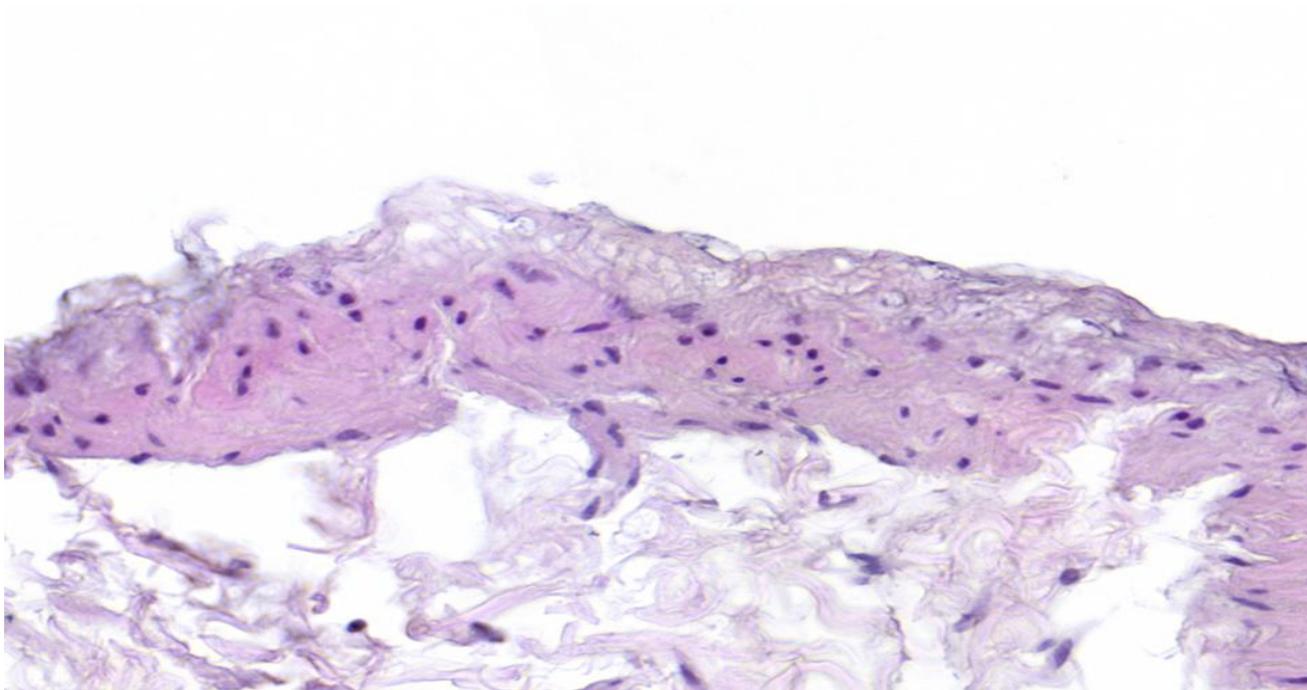


Рис. 27 - Внутренняя оболочка варикозно измененной ЯВ при III степени тяжести ВРВМТ. Субэндотелиальный соединительнотканый слой с явлениями мукоидного набухания, без эндотелиальной выстилки. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 60<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

Третья степень тяжести - характеризовалась декомпенсированными морфологическими проявлениями в стенке вен – увеличением внутреннего диаметра, преобладанием фиброзных изменений, признаками развития флебосклероза (Рис. 26, 27).

Результаты проведенных гистологических исследований побудили нас изучить биохимические параметры, с помощью которых можно проследить, насколько деструкция структур вен меняет параметры продуктов ПОЛ и активность антиоксидантных систем. В периферическом кровотоке мы исследовали: уровень содержания гидроперекисей липидов, диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы, глутатион-s-трансферазы и восстановленного глутатиона.

Сопоставление морфологических данных и показателей процессов ПОЛ-АОЗ позволило выявить некоторые закономерности: при компенсированном морфологическом состоянии стенок вен - уровень продуктов ПОЛ в крови сохранялся на верхней границе нормы, при субкомпенсированном - концентрация диеновых конъюгатов заметно увеличивалась при одновременном повышении активности каталазы, супероксиддисмутазы и глутатионпероксидазы. Подобные изменения могут свидетельствовать о том, что толчком для развития варикозной трансформации вен малого таза являлось - сочетанное воздействие дисциркуляторных нарушений и увеличение интенсивности реакций ПОЛ. Разрастание интимы при формировании ВРВМТ можно рассматривать как результат гипоксии клеточных элементов в порядке защитно-приспособительной реакции.

По мере прогрессирования заболевания наблюдали повышение уровня содержания в сыворотке крови продуктов ПОЛ - ГПЛ, ДК и МДА, на фоне разбалансировки активности антиоксидантных ферментов – снижение активности Кат, СОД на фоне прогрессивного увеличения активности ГР, незначительного повышения уровня ГП и восстановления уровня содержания в сыворотке крови GST.

Оценка приведенных данных дает основание считать, что при ВРВМТ у женщин, выявляется прогрессирующее нарушение прооксидантного/антиоксидантного баланса, требующее внесение необходимых коррективов в программу консервативного лечения, что будет способствовать регулированию взаимоотношений между оксидантной и антиоксидантной системой организма, в целях предотвращения развития варикозной трансформации вен и осложнений ВРВМТ, обусловленных флеботромбозом и рецидивом патологического процесса, на фоне перманентного возобновления морфологических изменений в стенках вен малого таза у женщин.

На рисунке 28 представлен флеботромбоз одного из притоков ЯВ. Согласно литературным данным, в условиях прогрессирования тазового

венозного полнокровия имеется высокая вероятность усиления роста тромбов и полная облитерация части вен в сплетениях малого таза.

Наше исследование подтверждает данные полученные С.Г. Гавриловым и соавт. [10], А.И.Кириенко и соавт. [31], которые диагностировали тромбоз вен малого таза у больных с ВРВМТ: при I степени тяжести - у 6,1% женщин, при II - у 24,2 %, при III - у 69,7 % женщин. По данным авторов, варикозная трансформация вен, также как и тромботический процесс, служат основой прогрессирования заболевания, а посттромботические изменения стенок вен снижают эффективность комплексной терапии.

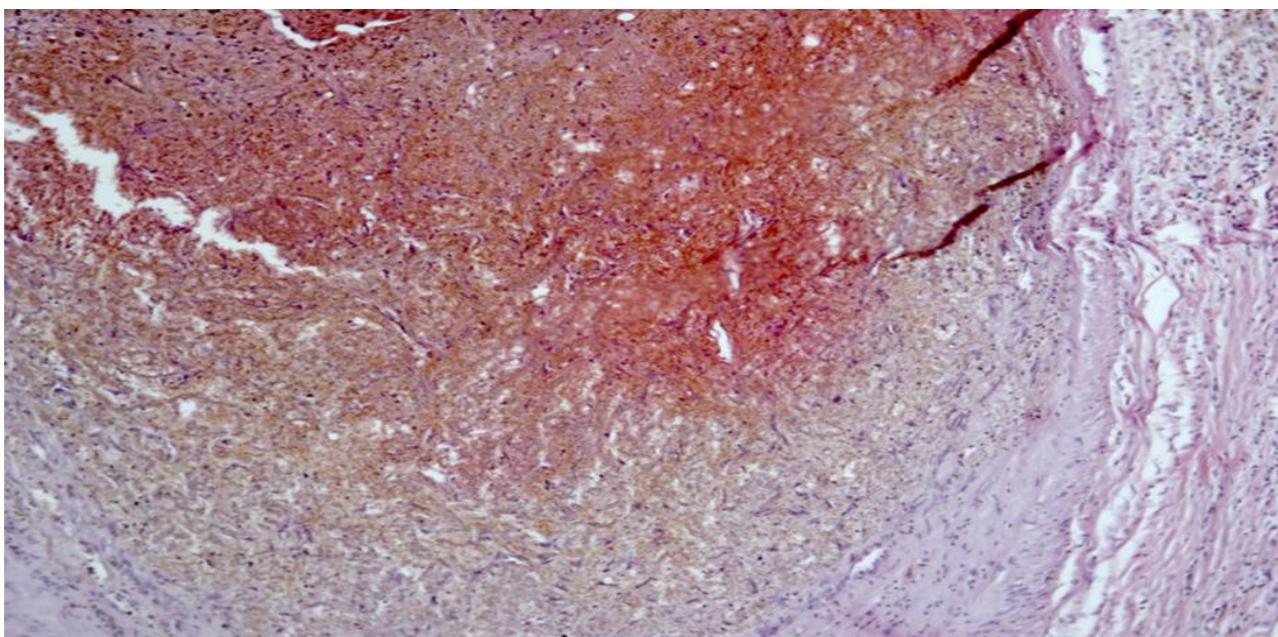


Рис. 28 - Варикозно измененная ЯВ при II степени тяжести ВРВМТ. Красный тромб с явлениями пристеночной организации. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 5<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

Нежелательным последствием тромбирования, является реканализация тромба (Рис. 29). Однако, если наступила реканализация тромба, то повторный курс комбинированного лечения ВРВМТ, следует считать показанным всегда [10].

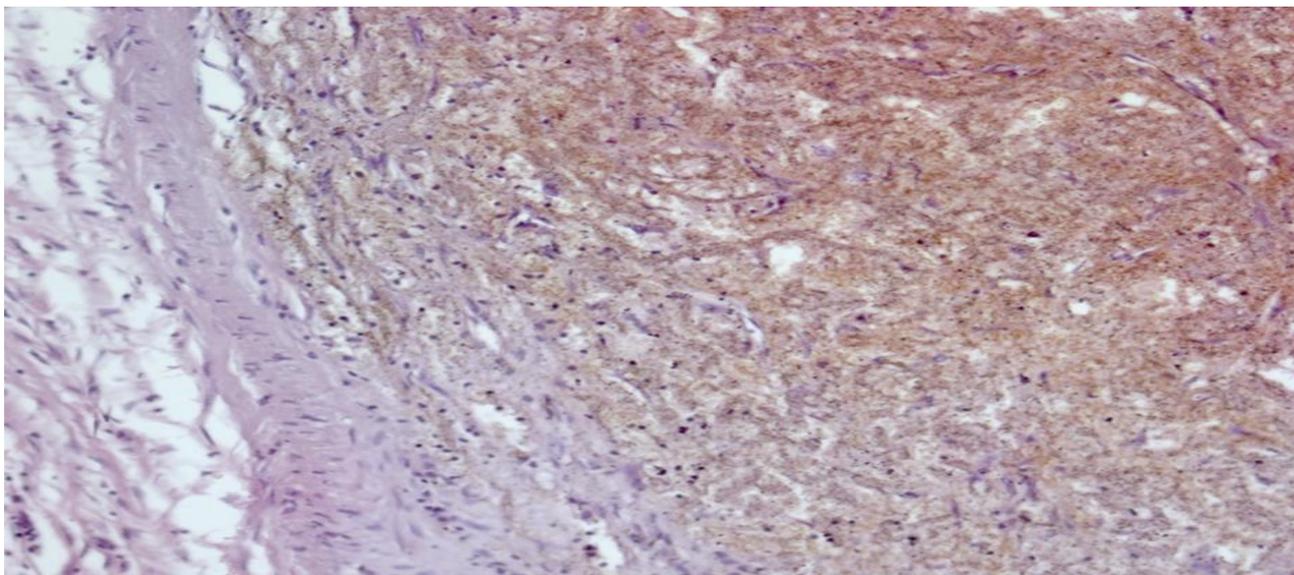


Рис. 29 - Варикозно измененная ЯВ. Красный тромб с явлениями канализации. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 5<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

Приведенные методические подходы к изучению клинкоморфологических параметров ВРВМТ, позволили разработать критерии клинических стадий и форм венозной недостаточности, уточнить резервные возможности стенок вен при ВРВМТ у женщин.

Наши исследования свидетельствуют о серьезных изменениях в структуре вен и указывают не только на их деструкцию, но и на изменение реакций липопероксидации при ВРВМТ у женщин.

Таким образом, следует подчеркнуть, что морфологические проявления ВРВМТ у женщин разнообразны и приводят к развитию различных клинических стадий и форм венозной недостаточности.

В ходе изложения важнейших морфологических изменений при ВРВМТ у женщин, возникла необходимость дифференцированного подхода к разработке лечебной тактики, включавшей - сочетание миниинвазивного хирургического и консервативного фармакологического воздействия с учетом клинкогемодинамических, морфологических и биохимических изменений, руководствуясь принципом индивидуального подхода при лечении данного контингента больных.

## **ГЛАВА 6. ОБОСНОВАНИЕ ТЕРАПИИ, РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ И РАЗРАБОТКА АЛГОРИТМА ПРОГНОЗИРОВАНИЯ, ДИАГНОСТИКИ, ЛЕЧЕНИЯ И ПРОФИЛАКТИКИ ВРВМТ У ЖЕНЩИН**

В настоящее время единых стандартов применения неоперативных или оперативных методов лечения варикозного расширения вен малого таза у женщин не существует. Существует мнение, что ни одно лекарственное средство или сочетанное использование препаратов различных фармакологических групп не ликвидирует морфологический субстрат заболевания – «рефлюксогенную зону», источник патологического рефлюксного кровотока и тазового венозного полнокровия [16].

Несмотря на это, мы считаем, что возможности использования медикаментозных средств в лечении женщин с ВРВМТ еще далеко не исчерпаны, особенно в случаях, где компенсаторный потенциал вен достаточен для осуществления репаративных процессов.

Хроническое течение и частое рецидивирование патологического процесса, свидетельствуют о целесообразности расширения спектра лечебно-профилактических мероприятий с включением в комплексную терапию ВРВМТ патогенетически обоснованных лекарственных средств.

Отдельного внимания заслуживает вопрос восстановления репродуктивного здоровья у женщин с ВРВМТ, который до настоящего времени остается не решенным, что усиливает актуальность дальнейшего поиска эффективной терапии.

Руководствуясь этим, одно из направлений работы было связано с разработкой оптимального алгоритма прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин с учетом полученных в процессе исследования новых сведений о патогенезе заболевания.

### **6.1. Новые патогенетические подходы в лечении женщин с ВРВМТ**

Склерозирование рефлюксогенных зон венозного бассейна малого таза, мы рассматривали в качестве основного метода лечения ВРВМТ у женщин.

Базисная терапия включала: использование комбинации инъекционной склеротерапии (ИСТ) и ретроградной гемодинамической пробы (РГП) в сочетании с традиционным флеботропным лечением.

На первоначальном этапе – перед проведением ИСТ выполняли РГП под контролем трехмерного 3(D)-эндовидеонаблюдения, что способствовало: идентификации источников рефлюксного кровотока, в том числе «немых» рефлюксогенных зон, оценке степени распространения варикоза в малом тазу и уточнению объема склеротерапевтических вмешательств, затем проводили эндовенозное склерозирование источников рефлюксного кровотока и повторно выполняли РГП, что позволяло контролировать адекватность выполнения ИСТ, своевременно обнаружить и ликвидировать дефекты флебосклерозирования; на

Необходимо отметить, что без проведения ретроградной гемодинамической пробы, основываясь только на результатах дуплексного ангиосканирования и стандартного лапароскопического исследования, трудно было дать объективную оценку состояния различных сегментов венозной системы малого таза, анатомотопографическая характеристика которых необходима для решения вышеперечисленных задач.

В комплекс базисной терапии (БТ), также входил венотропный препарат детралекс, который применяли по 1 табл. (500 мг) в сутки на протяжении двух месяцев после ИСТ. В связи с хроническим течением ВРВМТ у женщин, основным принципом лекарственной терапии, являлся периодический курсовой прием препарата.

#### ***Обоснование использования антиоксидантной терапии в лечении женщин с ВРВМТ***

Для обоснования применения антиоксидантного терапевтического воздействия при ВРВМТ у женщин, 10 пациенткам с III степенью тяжести заболевания, в комплекс базисной терапии был включен антиоксидантный

препарат (АОП) Витрум антиоксидант, который назначали по 1 табл. в сутки в течении 60 дней с момента проведения операции. Группу сравнения составили 10 женщин из той же группы, получавшие только БТ.

Через 2 месяца от начала лекарственной терапии у пациенток обеих групп в периферической крови определяли концентрацию продуктов ПОЛ и активность ферментов АОЗ (табл. 10).

Таблица 10 - Сравнительная характеристика содержания продуктов ПОЛ и активность ферментов АОЗ в группе контроля и у пациенток с ВРВМТ, до и после проведения базисной терапии и сочетанного применения БТ и антиоксидантного терапевтического воздействия ( $M \pm m$ )

Показатели	Пациентки контрольной группы (n=30)	Исходные параметры пациенток с ВРВМТ	БТ без АОП (n=10)	БТ в сочетании с АОП (n=10)
	1	2	3	4
Гидроперекиси липидов (отн.ед.)	5,21±0,18	7,36±0,39	7,31±0,24	5,35±0,17*
Диеновые конъюгаты (отн.ед.)	1,81±0,07	2,78±0,14	2,54±0,12	1,88±0,09*
Малоновый диальдегид (мкмоль/мл)	2,67±0,08	4,72±0,36	4,55±0,33	2,74±0,09*
Глутатион-пероксидаза (мкмоль GSH/г Нв)	34,83±1,21	38,53±1,24	39,15±1,25	45,61±1,29*
Глутатион-редуктаза (мкмоль/мл)	4,12±0,23	3,65±0,14	3,70±0,13	4,05±0,20*
Глутатион-s-трансфераза (ммоль/г Нв)	4,96±0,28	4,50±0,24	4,53±0,24	4,75±0,28
Восстановленный глутатион (ммоль/мл)	3,56±0,28	0,97±0,04	1,21±0,09	2,44±0,15*
Каталаза (мкмоль /мл)	42,15±2,68	37,24±1,85	37,83±1,97	42,05±2,62*
Супероксид-дисмутаза (усл. ед)	57,36±3,85	34,72±1,85	36,12±1,94	45,36±2,42*

Примечание: \* – статистически значимые различия между показателями пациенток получавших только БТ и пациентками получавшими комплексную терапию (БТ+АОП).

Сравнительный анализ показателей сравниваемых групп показал, что включение в комплекс базисной терапии антиоксидантного препарата, способствует статистически значимому снижению содержания в периферическом кровотоке: гидроперикселей липидов, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида, с одновременным увеличением активности каталазы, супероксиддисмутазы, глутатионпероксидазы, глутатионредуктазы и концентрации восстановленного глутатиона, что свидетельствует о достаточном антиоксидантном терапевтическом воздействии при использовании данного вида терапии пациенткам с ВРВМТ.

Обратную динамику изменений изучаемых показателей наблюдали у пациенток ВРВМТ, которым применена только базисная терапия, что проявлялось: нарушением прооксидантного/ антиоксидантного баланса, в связи с сохранением высоких уровней ГП, ДК и МДА, на фоне сниженных параметров ферментативной активности Кат, СОД, ГП, GST, ГР и GSH, активность которых лимитировалась интенсивностью реакций ПОЛ.

Анализ результатов исследования процессов ПОЛ-АОЗ у женщин с ВРВМТ не получавших антиоксидантную терапию, свидетельствуют о выраженном напряжении антиоксидантных систем, что является обоснованием включения в комплекс лечения женщин с ВРВМТ антиоксидантного препарата.

Можно заключить, что использование в комплексной терапии у женщин с ВРВМТ фармакологических средств с антиоксидантным эффектом, следует рассматривать как патогенетически обоснованный вид терапевтического воздействия. В связи с этим, существует необходимость усовершенствовать концепцию терапии ВРВМТ у женщин с включением в нее антиоксидантных лекарственных средств.

### ***Обоснование использования инъекционной склеротерапии варикозных вен малого таза.***

На современном этапе, использование эндоваскулярных методик для коррекции венозного оттока из малого таза у женщин с ВРВМТ имеет

очевидное преимущество в сравнении с другими методами лечения [86,92,81, 124,162]. Для устранения ретроградных венозных сбросов, применяют окклюзию основного ствола яичниковых вен (ЯВ ) и его притоков, используя для этих целей окклюдоры (спирали, эмболы, баллоны) или эндовенозную термическую облитерацию (радиочастотную, лазерную). Однако, применение указанных пособий не всегда оправдано, так как они могут ухудшить отток крови из регионарного венозного русла и способствовать распространению локального полнокровия из бассейна ЯВ в смежные венозные сплетения и в регионарную сосудистую сеть в целом, вызывая поражение сосудов и тканей органов малого таза. Также, необходимо отметить, что выполнение вышеназванных процедур в широко анастомозирующей регионарной венозной сети, может сопровождаться значительными проблемами, которые обусловлены затрудненным подведением катетера или проводника в дистальные отделы вен, где локализуются источники рефлюксного кровотока, а также связано с риском перфорации сосудистой стенки и дислокацией окклюдоров в почечную, нижнюю полую вены и в направлении легочного кровотока.

Учитывая эти обстоятельства и то, что адекватная терапия ВРВМТ должна подразумевать устранение всех источников рефлюксного кровотока в венозном русле малого таза. Указанные проблемы можно решить используя в коррекции тазового венозного полнокровия - инъекционную склеротерапию, с контролем ее выполнения с помощью ретроградной гемодинамической пробы под трехмерным 3(D) эндовидеонаблюдением. Не исключено, что применение РГП, позволит идентифицировать скрытые («немые») рефлюксогенные участки вен, уточнить степень распространения варикоза в малом тазу, оценить объем ИСТ, выявить и ликвидировать дефекты флебосклерозирования, что пока невозможно осуществить используя традиционные виды диагностики [22,56,61,62,63].

Исходя из вышеизложенное существует необходимость оптимизации тактики лечения женщин с ВРВМТ.

Выполнение инъекционной склеротерапии варикозных вен малого таза (Рис. 30), имеет преимущества перед вышеизложенными способами лечения ВРВМТ, что обусловлено отсутствием сопровождающих их ограничений и возможных осложнений.

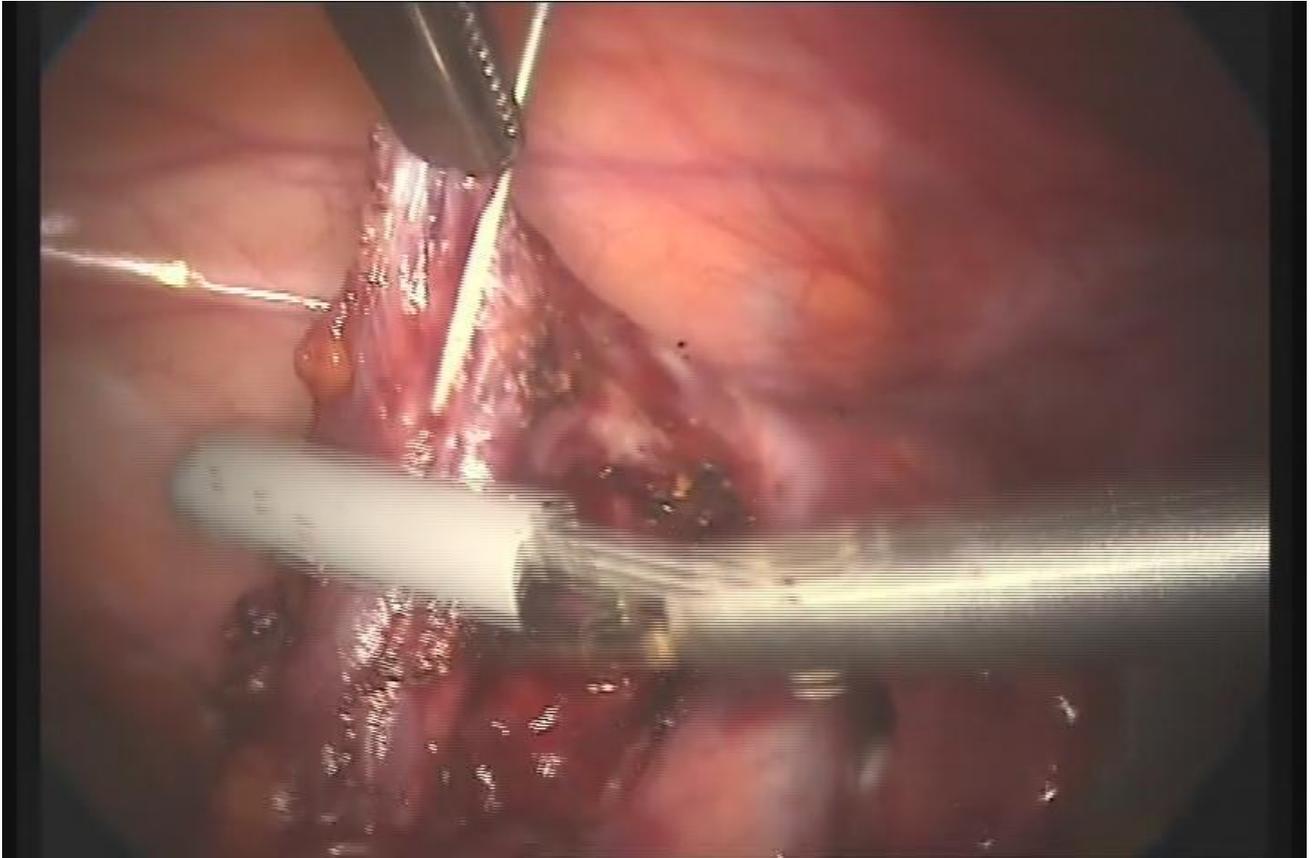


Рис. 30 - 3 (D)-лапароскопическая картина. Инъекционная склеротерапия рефлюксогенной зоны в одном из притоков правой яичниковой вены.

Помимо миниинвазивности, дополнительным преимуществом предлагаемого вида терапии является его дешевизна, простота применения, возможность выполнения уже на раннем этапе формирования патологического процесса, что подтверждает лидирующее положение инъекционной склеротерапии в лечении женщин с ВРВМТ.

#### ***Изменения интимы варикозных вен под воздействием склерозанта***

На основании гистологического исследования биопсированного материала, изучено влияние склерозанта (1 % раствор этоксисклерола) на

эндотелиальную оболочку варикозных вен малого таза в зависимости от степени тяжести ВРВМТ у женщин (табл. 11).

Таблица 11 - Характер повреждений интимы варикозных вен при воздействии склерозанта в зависимости от степени тяжести ВРВМТ у женщин

Показатель	Степень тяжести ВРВМТ		
	I	II	III
Характер повреждения клеток эндотелия	полное	полное	полное

На рисунке 31 представлена полная облитерация варикозных участков вен малого таза под воздействием склерозанта.

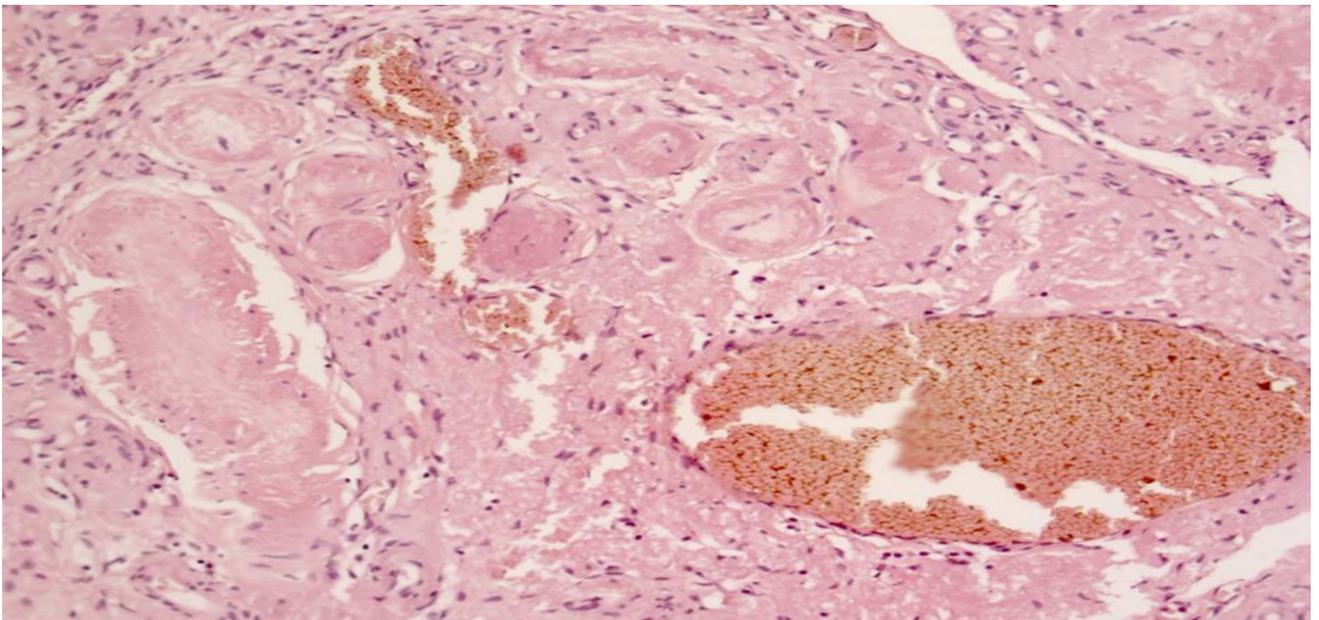


Рис. 31 - Склерооблитерация варикозно измененных притоков ЯВ. Окраска гематоксилином и эозином. Объектив 20<sup>x</sup>, окуляр 10<sup>x</sup>.

Проведенное гистологическое исследование свидетельствует о способности склерозанта вызывать повреждение клеток эндотелия варикозных вен, вне зависимости от степени тяжести патологического процесса. Установлено, что воздействие склерозанта приводит к деструкции клеток эндотелия, что способствует полной флебооблитерации варикозного участка вены, с последующим замещением его фиброзной тканью.

## **6.2. Результаты лечения и обоснование использования показателей ПОЛ для прогноза наступления беременности и развития рецидива ВРВМТ у женщин**

### ***Результаты лечения***

Для получения репрезентативных данных при оценке эффективности различных видов терапии при ВРВМТ у женщин, в исследование включены 65 пациенток с II степенью тяжести заболевания, которые были разделены на 3 группы, в зависимости от проведенных после инъекционной склеротерапии (ИСТ) дополнительных коррегирующих мероприятий (табл.12).

В первую группу вошли 20 женщин, получавших после ИСТ традиционное консервативное лечение флеботропным препаратом, во 2-ую – 21 женщина, которой проведен комплекс включавший: сочетанное применение ИСТ и ретроградной гемодинамической пробы (РГП) с получением в послеоперационном периоде традиционного консервативного лечения, в 3-ю – 24 женщины, им проведено комбинированное лечение включавшее: комплекс ИСТ и РГП, флеботропный препарат и антиоксидантное терапевтическое воздействие. Длительность наблюдения за пациентками составила 36 месяцев с момента выполнения инъекционной склеротерапии.

Оценка результатов лечения в группах исследования проводилась по следующим критериям: частота рецидивов (возобновление основных клинических проявлений и нарушений регионарной флебогемодинамики), восстановление репродуктивной функции и динамике качества жизни (КЖ).

Сравнительный анализ изучаемых параметров показал очевидное преимущество проведения больным ВРВМТ двухэтапной комплексной терапии: на первом этапе – выполнение ретроградной гемодинамической пробы, с идентификацией источников рефлюксного кровотока, оценкой степени распространения варикоза в малом тазу и уточнением объема склеротерапевтических вмешательств, затем применяли эндовенозное склерозирование источников рефлюксного кровотока и повторно РГП, с осуществлением контроля адекватности выполнения ИСТ, своевременного

обнаружения и ликвидации дефектов фибросклерозирования; на втором этапе – назначали реабилитационную терапию, включавшую курсовые приемы антиоксидантного препарата в сочетании с венотропным терапевтическим воздействием.

Таблица 12 - Сравнительная характеристика клинической эффективности применения различных видов лечебно-профилактических мероприятий пациенткам ВРВМТ (n=65)

Вид терапии	Рецидив заболевания (n/%)	Наступление беременности (n/%)	Уровень КЖ соответствовавший критерию «Близко к полному здоровью» (n/%)
ИСТ в сочетании с традиционным консервативным лечением (n=20)	10/50 %	3/20 % (от 15)	7/35 %
Комбинация ИСТ и РГП, в сочетании с традиционным консервативным лечением (n=21)	* 7/33,3 %	* 7/ 38,9 % (от 18)	* 13/61,9 %
Комбинация ИСТ и РГП, традиционное консервативное лечение в сочетании с антиоксидантным терапевтическим воздействием (n=24)	** *** 5/20,8 %	** *** 11/55 % (от 20)	** *** 22/81,5 %
Всего:	22 (33,8 %)	21 (39,6 % от 53)	42 (64,6 %)

Примечание: \* статистически значимые различия между первой и второй группой, \*\* - между первой и третьей группой, \*\*\*- между второй и третьей группой.

Анализ результатов лечения женщин с ВРВМТ в зависимости от вида проведенных лечебно-профилактических мероприятий выявил следующие закономерности: суммарная частота рецидивов в отдаленном послеоперационном периоде составила 32,4 %. Из них: у 50 % пациенток -

после ИСТ и традиционного консервативного лечения (n=20), у 33,3 % - после применения комплекса ИСТ и РГП, в сочетании с традиционным консервативным лечением (n=21); у 18,5 % - после комбинированной терапии включавшей комплекс ИСТ и РГП, в сочетании с антиоксидантным терапевтическим воздействием и флеботропным препаратом (n=24) (Рис. 32).

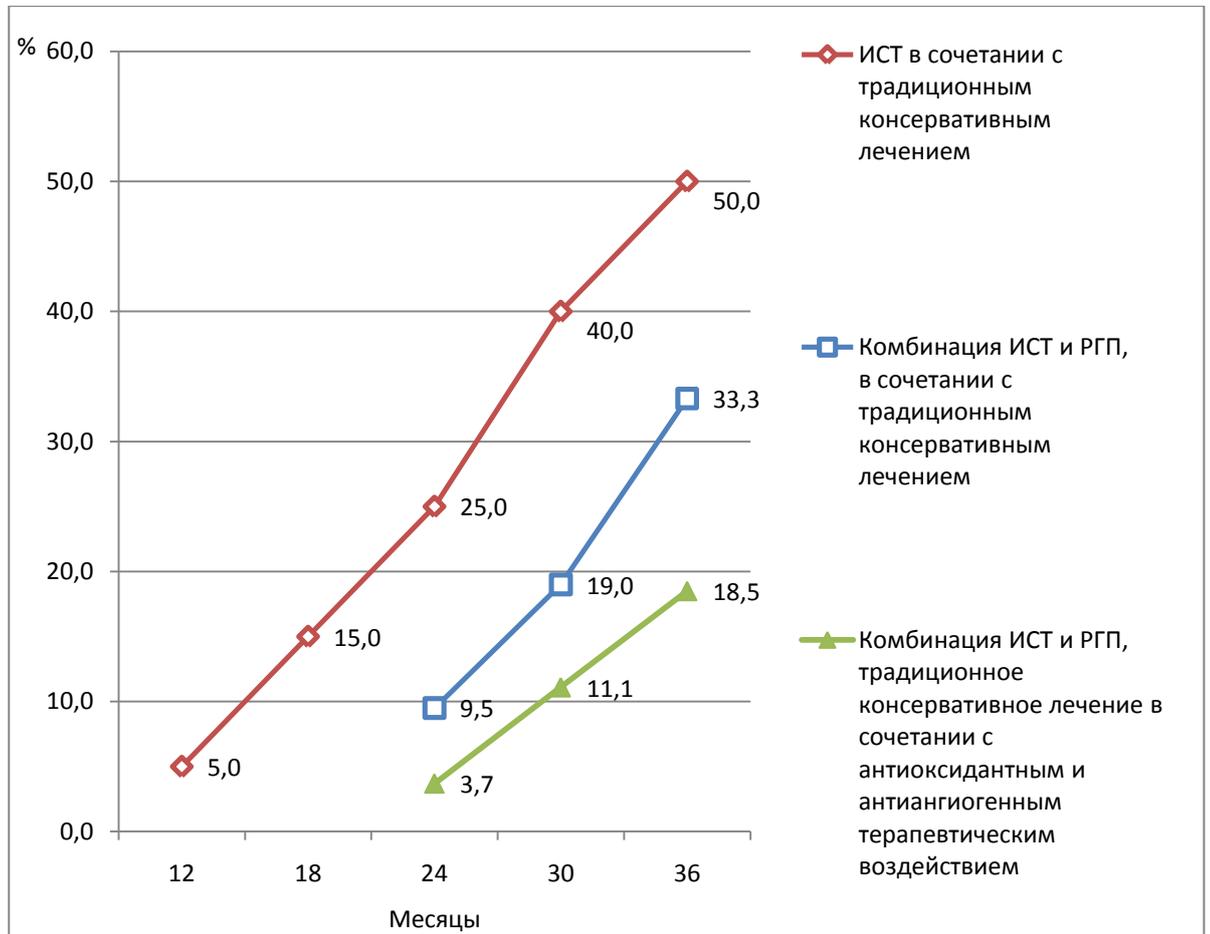


Рис. 32 - Частота рецидивов (%) у больных ВРВМТ в зависимости от вида проведенных лечебно-профилактических мероприятий.

Установлена достоверная разница ( $p < 0,05$ ) частоты рецидивов между пациентками исследуемых групп начиная с 6 месячного периода наблюдений. В промежуток времени от 6 до 36 месяцев с момента эндовенозной коррекции, у женщин 1-ой группы (n=20) - рецидив заболевания в течение 6-12 месяцев развился у 1 (5,0 %) пациентки, 12-18 мес – у 3 (15,0 %), 18-24 – у 5 (25,0 %), 24-30 мес – у 8 (40,0 %), 30-36 мес – у 10 (50,0 %). Среди женщин второй группы рецидив патологического процесса в период 18-24 мес после ИСТ

развился - у 2 (9,5%) пациенток, 24-30 мес – у 4 (19,0 %), 30-36 мес – у 7 (33,3 %). В 3-ей группе – за аналогичные промежутки времени рецидив заболевания развился соответственно: у 3,7 %, 11,1 % и 18,5 % женщин.

Достоверная разница в частоте наступления беременности в зависимости от вида проведенных лечебно-профилактических мероприятий прослеживается начиная с 6-месячного срока и далее на протяжении всего 2,5-летнего периода наблюдений (Рис. 33).

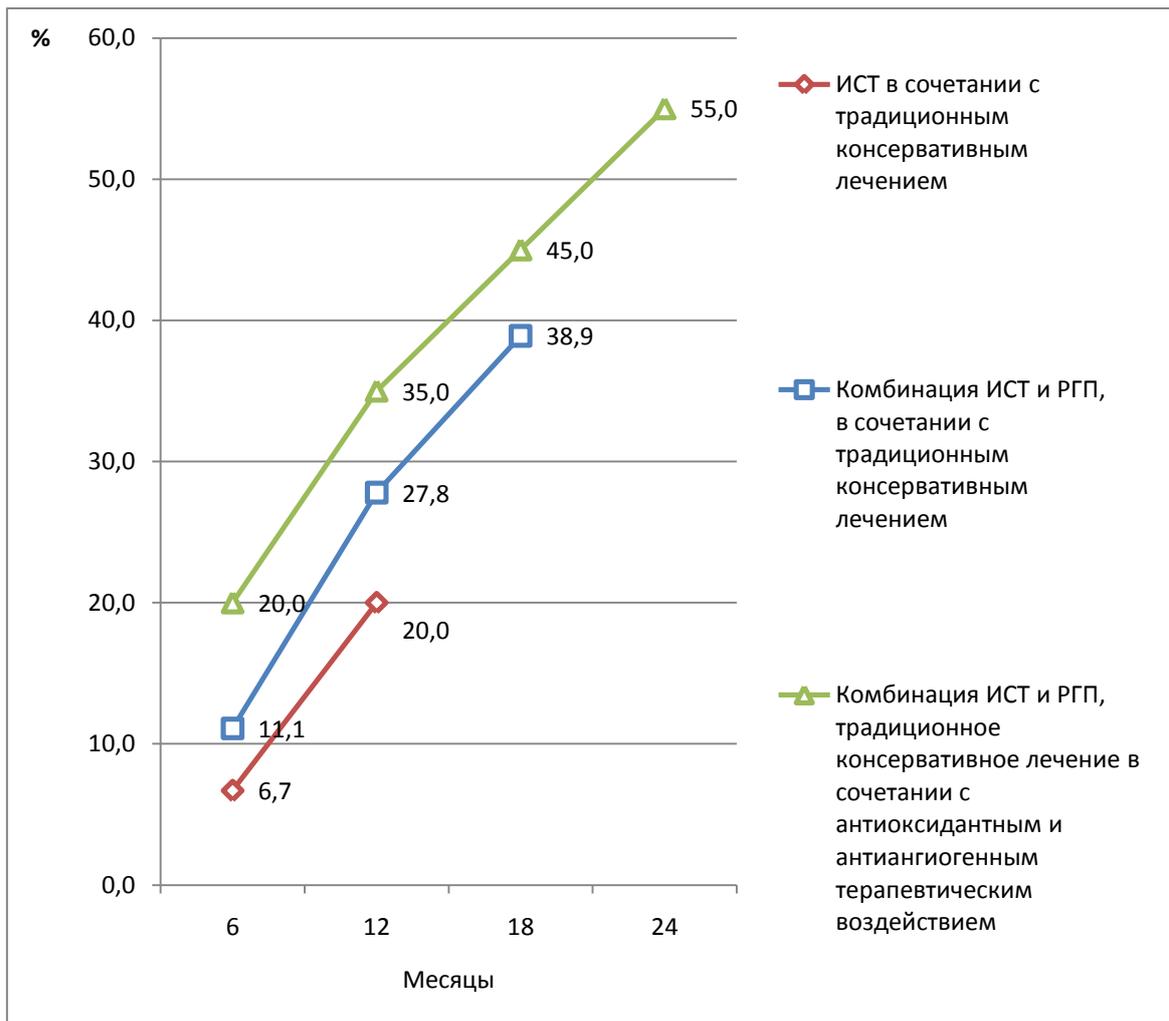


Рис. 33 - Частота наступления беременности у больных ВРВМТ в зависимости от вида проведенных лечебно-профилактических мероприятий.

Среди 53 пациенток ВРВМТ, к концу 3 года наблюдений наступление маточной беременности зарегистрировано у 22 женщины. Из них: после ИСТ на фоне традиционного консервативного лечения (n=15) – у 20,0 %, после

применения комбинации ИСТ и РГП, на фоне традиционного консервативного лечения (n=18) – у 38,9 %, после ИСТ и РГП, на фоне приема препаратов с антиоксидантным и венотропным терапевтическим воздействием (n=20) – у 55,0 %.

Во всех группах женщин с ВРВМТ, вне зависимости от вида проведенной терапии, в течение 1 года наблюдения отмечено прогрессирующее возрастание уровня КЖ (Рис. 34).

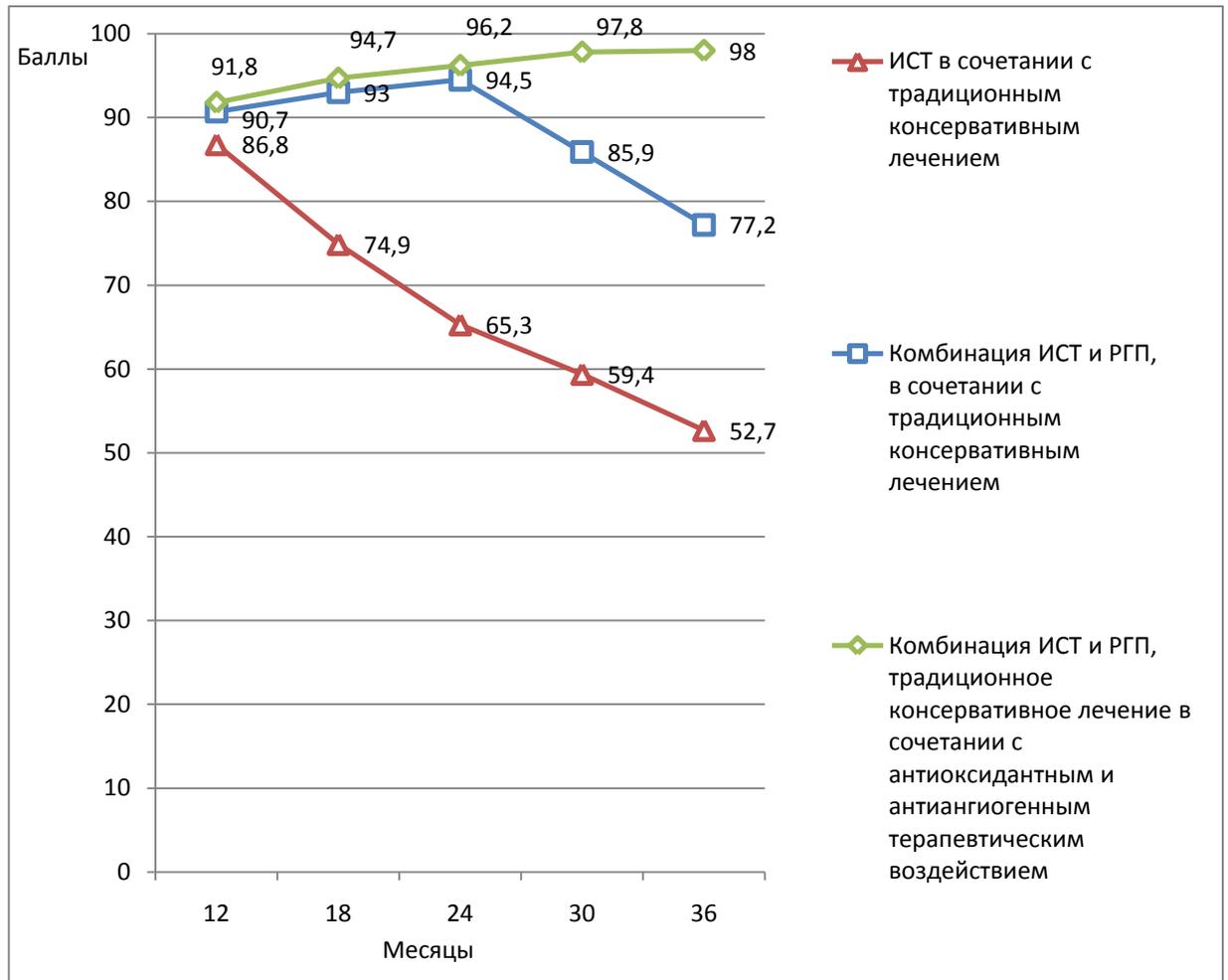


Рис. 34 - Изменения уровня качества жизни у больных ВРВМТ в зависимости от вида проведенных лечебно-профилактических мероприятий.

В группе женщин, которым проведено ИСТ и в дальнейшем получавших несколько курсов традиционной консервативной терапии, показатель КЖ достиг к первому году - в среднем составил 86,8 баллов, сохранялся на этом уровне непродолжительное время и спустя 1,5 года после ИСТ, стремительно

снижался до 50-70 (в среднем 52,7) баллов, что соответствовало исходным дооперационным значениям.

В группе женщин которым проведена комбинация ИСТ и РГП, в сочетании с традиционным консервативным лечением - уровень КЖ имел тенденцию к росту даже через 1,5 года после операции, достигая максимальных значений к 24 месяцам (в среднем 94,5 балла), с плавным снижением до 68,3 балла к 3-ему году.

В группе пациенток, получавших комплексную терапию: комбинацию ИСТ и РГП, в сочетании с антиоксидантным и флеботропным препаратами, уровень КЖ имел тенденцию к росту даже после 2,5 лет наблюдений, достигая максимального значения 95 баллов к 3-ему году, что свидетельствует о стойком клиническом эффекте проведенного лечения.

Таким образом, применение комплексной терапии женщинам с ВРВМТ позволило значительно улучшить параметры всех изучаемых показателей, что указывает на адекватность объема проведенных лечебно-профилактических мероприятий. Лечение женщин страдающих ВРВМТ помимо традиционной терапии должно включать выполнение ИСТ и РГП, прием антиоксидантного препарата, применение которых можно рассматривать с позиции патогенетически обоснованного терапевтического воздействия.

Применение ретроградной гемодинамической пробы для оценки функционального состояния венозной системы малого таза у женщин и интраоперационного контроля адекватности выполнения инъекционной склеротерапии, мы хотим пояснить следующими клиническими примерами.

#### *Пример 1.*

Пациентка М., 42 года, поступила в гинекологическое отделение хирургической клиники 20.01.2007 г., с жалобами на постоянные, в течение 6 лет, тянущие боли внизу живота, усиливающиеся накануне менструации. Из анамнеза: у мамы и ее ближайших родственников имеется варикозная болезнь вен нижних конечностей. Перенесла 2 родов и 2 медицинских аборта. По

данным дуплексного ангиосканирования выявлена варикозная болезнь вен малого таза I степени (диаметр притоков яичниковых вен менее 7 мм).

В течение 3 лет, курсами по 2 месяца, дважды в год, получала венотропные (детралекс, антистакс), дезагрегантные (трентал, курантил) препараты. Использовала эластическую компрессию нижних конечностей и выполняла специальные физические упражнения направленных на предупреждение застоя венозной крови в малом тазу и ногах. Несмотря на проводимые лечебно-охранительные мероприятия у пациентки сохранялся тазовый болевой синдром, а при ультразвуковом ангиографическом исследовании с доплерометрией, обнаружено ухудшение течения варикозной болезни вен малого таза (расширение притоков яичниковых вен свыше 10 мм, с наличием в них обратного венозного кровотока длительностью до 12 сек).

Учитывая отягощенный по варикозной болезни вен анамнез, длительность заболевания более 6 лет, безэффективность консервативного лечения, выраженный болевой синдром, снижение показателя «Качество жизни» до неудовлетворительного, на диагностическом этапе лапароскопии пациентке выполнена предлагаемая функциональная проба, свидетельствующая о выраженной несостоятельности вен малого таза с дилатацией притоков яичниковых вен более 15 мм, сопровождавшемся избыточным возвратным венозным кровотоком с временным интервалом до 20 сек.

Больной проведена хирургическая коррекция варикозной болезни вен малого таза путем двустороннего склерозирования притоков овариальных вен, с интраоперационным контролем эффективности проведенных хирургических мероприятий используя функциональную пробу подтвердившую полную флебооблитерацию и отсутствие обратного кровотока в сосудистой системе овариальных вен.

Длительность ремиссии заболевания составляет более 9 лет и сохраняется до настоящего времени. Больная не отмечает тазовый болевой синдром, показатель «Качество жизни» соответствует хорошему состоянию, по

данным ультразвукового ангиосканирования и доплерометрии отсутствует возвратный кровоток в яичниковых венах и тазовый флебостаз.

*Пример 2.*

Пациентка Ф. 38 лет, поступила в гинекологическое отделение хирургической клиники 01.03.2008 г. Из анамнеза: страдает вторичным бесплодием в течение 7 лет. Брак первый, спермограмма фертильна, ребенку от первой беременности 9 лет. По данным гистеросальпингографии и пневмопертубации – маточные трубы проходимы под нормальным физиологическим давлением в пределах 100 мм.рт.ст. В связи с наличием нерегулярного менструального цикла, по типу дисменореи, по рекомендации гинеколога 2 года, в непостоянном режиме принимала комбинированные оральные контрацептивы (логест, ярина).

На протяжении последних 5 лет отмечает периодические тянущие боли внизу живота, которые купируются приемом анальгетических и нестероидных противовоспалительных препаратов. При дуплексном ангиосканировании обнаружена варикозная болезнь вен малого таза III степени (диаметр яичниковых вен составлял 12 мм). Учитывая выраженность варикозной дилатации вен, наличие тазового болевого синдрома, проходящего после приема анальгетических средств, на диагностическом этапе лапароскопии проведена функциональная проба свидетельствующая о выраженной несостоятельности яичниковых вен, в связи с чем, проведена хирургическая коррекция варикозной болезни вен малого таза путем склерозирования овариальных вен с интраоперационным контролем эффективности проведенного хирургического лечения с использованием предлагаемой функциональной пробы, по результатам которой установлена неполная окклюзия одного из притоков левой яичниковой вены, потребовавшая дополнительного склерозирования и термокомпрессии.

Повторное проведение функциональной пробы, после проведенной хирургической коррекции, свидетельствовало о отсутствии рецидива

обратного венозного кровотока в оперированном сосуде. Больная отмечает значительное снижение тазового болевого синдрома (по визуально-аналоговой шкале с 9 баллов до 1), нет симптомов диспареунии, повысилась работоспособность, восстановился менструальный цикл, через 1,5 года после операции наступила маточная беременность, которая закончилась рождением доношенного ребенка.

Представленные из клинической практики случаи, позволили обосновать целесообразность применения разработанной нами методики. Проведение ретроградной гемодинамической пробы под трехмерным 3 (D)-эндовизуальным контролем позволяет определить:

- степень распространения варикоза в венозной системе малого таза;
- топографоанатомические характеристики источников рефлюксного кровотока;
- объем эндовенозной склеротерапии, адекватность флебооблитерации,
- своевременно обнаружить и ликвидировать дефекты флебосклерозирования у женщин с ВРВМТ.

### ***Обоснование использования показателей ПОЛ для прогноза наступления беременности у женщин с ВРВМТ***

В настоящее время отсутствуют, достоверные диагностические критерии позволяющие спрогнозировать наступление беременности у женщин с ВРВМТ. С этой целью мы провели анализ содержания продуктов ПОЛ у забеременевших и незабеременевших пациенток ВРВМТ, получавших комплексную терапию.

Для выполнения поставленной задачи были выделены 2 клинически однородные группы женщин. В группу А включены 11 женщин страдавшие бесплодием, которым проведена комплексная терапия способствовавшая наступлению маточной беременности в течение 36 месяцев после ИСТ.

Группа Б состояла из 9 пациенток, которые не смогли забеременеть несмотря на проведение аналогичного лечения (табл. 13).

Таблица 13 - Восстановление репродуктивной функции у больных ВБВМТ с учетом содержания продуктов ПОЛ, (M±m)

Показатели	Контрольная группа	Группа А беременность наступила (n=11)	Группа Б беременность не наступила (n=9)	Достоверность различий
	1	2	3	
Гидроперекиси липидов (отн.ед.)	5,21±0,18	5,91±0,29	7,24±0,33	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05
Диеновые конъюгаты (мкмоль/л)	1,81±0,07	2,08±0,10	2,75±0,14	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05
Малоновый диальдегид (мкмоль/л)	2,67±0,08	2,88±0,09	4,47±0,35	p <sub>1-3</sub> <0,01 p <sub>2-3</sub> <0,05 p <sub>1-2</sub> >0,05

Примечание: p - статистически значимые различия в группах сравнения.

Представленные в таблице 33 данные, наглядно свидетельствуют, что восстановление репродуктивной функции у женщин с ВРВМТ наблюдается на фоне снижения концентрации продуктов липопероксидации, уровень которых приближался к верхней границе нормы.

Полученные результаты показывают наличие взаимосвязи между концентрацией продуктов ПОЛ и восстановлением репродуктивной функции у женщин с ВРВМТ. Можно предположить, что оценивая интенсивность реакций ПОЛ существует вероятность прогнозирования наступления беременности у данного контингента больных, в случаях, где отсутствуют дополнительные отрицательные факторы влияющие на генеративную функцию.

### ***Обоснование использования показателей ПОЛ как предикторов развития рецидива ВРВМТ у женщин***

В связи с отсутствием достоверных критериев позволяющих прогнозировать рецидив ВРВМТ у женщин получивших комплексную терапию, мы провели сравнительный анализ клинико-биохимических

показателей у 5 пациенток с тяжелой формой патологического процесса (III степень тяжести ВРВМТ), у которых, после лечения не развился рецидив патологического процесса (группа А) и у 5 пациенток с рецидивом заболевания (группа Б).

Пациентки составившие выделенные группы исследования, в основном были однородны, но в то же время по ряду признаков отличались (табл. 14).

Таблица 14 - Структура типичных этиологических факторов и клинических симптомов ВРВМТ у пациенток с рецидивом и без рецидива заболевания после комплексной терапии, (n/ %)

Причина (клинические проявления) ВРВМТ	Группа А (n=5)	Группа Б (n=5)
Хроническая тазовая боль	3/60,0 %	5/100 %*
Наследственное предрасположение к варикозу	1/20,0 %	5/100 %*
Сердечно-сосудистые заболевания	2/25,0 %	3/75,0 %*
Сахарный диабет 2-го типа	-	2/40,0 %
Ожирение	2/40,0 %	4/80,0 %
Среднее число родов	1,7	0,9*
Среднее число аборт	1,2	2,5*
Использование КОК	2/40,0 %	4/80,0 %*
Длительность заболевания, в годах	3,7±0,6	4,8±1,1*

Примечание: \* - статистически значимые различия ( $p < 0,05$ ) в группах сравнения.

Мы провели анализ наиболее типичных клинико-анамнестических факторов в отношении прогноза развития рецидива ВРВМТ у женщин с учетом проведенной им терапии. Выявлено, что пациентки с рецидивом заболевания имели статистически значимые различия в частоте хронической тазовой боли, наследственного предрасположения к варикозу, сопутствующей соматической

патологии, использования гормональных контрацептивов, в сравнении с пациентками без рецидива ВРВМТ ( $p < 0,05$ ).

Выявлена достоверная зависимость между увеличением количества родов, аборт, продолжительности заболевания (началом развития заболевания считали появление постоянных пелвиалгий) и частотой рецидива заболевания ( $p < 0,05$ ).

Таблица 15 - Содержание продуктов ПОЛ и активность компонентов АОЗ у женщин без рецидива и с рецидивом ВРВМТ после комплексной терапии, ( $M \pm m$ )

Показатели	До начала терапии, III степень тяжести ВРВМТ	Группа А, без рецидива ВРВМТ	Группа Б, с рецидивом ВРВМТ	Достоверность различий
	1	2	3	
Гидроперекиси липидов, отн.ед.	7,36±0,39	6,04±0,20	7,25±0,32	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Диеновые конъюгаты, мкмоль/л	2,78±0,14	2,19±0,11	3,57±0,18	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} < 0,05$
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	4,72±0,36	3,16±0,12	4,36±0,33	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Глутатион-пероксидаза, мкмоль GSH/г Нв	38,53±1,24	35,66±1,21	37,47±1,38	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Глутатион-редуктаза, мкмоль/мл	3,65±0,14	3,97±0,19	3,41±0,14	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Глутатион-s-трансфераза ммоль/г Нв	4,50±0,24	4,96±0,16	4,39±0,22	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Восстановленный глутатион, ммоль/мл	0,97±0,04	2,12±0,11	1,16±0,05	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Каталаза, мкмоль /мл	37,24±1,85	39,62±2,47	34,85±1,71	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$
Супероксид-дисмутаза, усл. ед	34,72±1,63	47,95±2,78	30,86±1,72	$p_{1-2, 2-3} < 0,05$ $p_{1-3} > 0,05$

Примечание: p - статистически значимые различия в группах сравнения.

Анализ процессов ПОЛ в группах сравнения (табл. 15) показал, что у пациенток группы А, после проведения комплексной терапии содержание

продуктов ПОЛ, активность Кат, СОД и функция ферментов редокс-системы глутатиона статистически значимо отличалась ( $p < 0,05$ ) от соответствующих показателей пациенток с рецидивом ВРВМТ получавших аналогичное лечение. Согласно приведенным данным необходимо отметить, что одним из основных факторов способствующих прогрессированию патологического процесса и развитию рецидива заболевания, является нарушение прооксидантного/антиоксидантного баланса антиоксидантных ферментов и содержания восстановленного глутатиона, вследствие снижения антиоксидантной емкости организма. Дальнейшее прогрессирование ВРВМТ, может вызвать суб- или декомпенсированное функционирование компонентов АОЗ, что необходимо учитывать при коррекции схемы антиоксидантного терапевтического воздействия.

Таким образом, на основании результатов комплексного клинко-биохимического исследования можно сделать вывод: рецидив ВРВМТ, инициирует манифестацию широкого спектра этиологических факторов с прогнозом развития заболевания, на основании которых довольно сложно выявить рецидив патологического процесса. Тогда как повышение концентрации диеновых конъюгат в периферическом кровотоке следует рассматривать в качестве предиктора развития рецидива ВРВМТ.

### **6.3. Разработка алгоритма прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин**

Проведенный нами комплексный анализ клинко-анамнестических проявлений, изменений процессов ПОЛ, инструментальных мероприятий с гистологическим подтверждением варикозной трансформации вен малого таза, а также результатов комплексной терапии женщин с ВРВМТ, позволяют считать, что указанные признаки могут служить достаточно характерными критериями для прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики варикозного расширения вен малого таза у женщин.

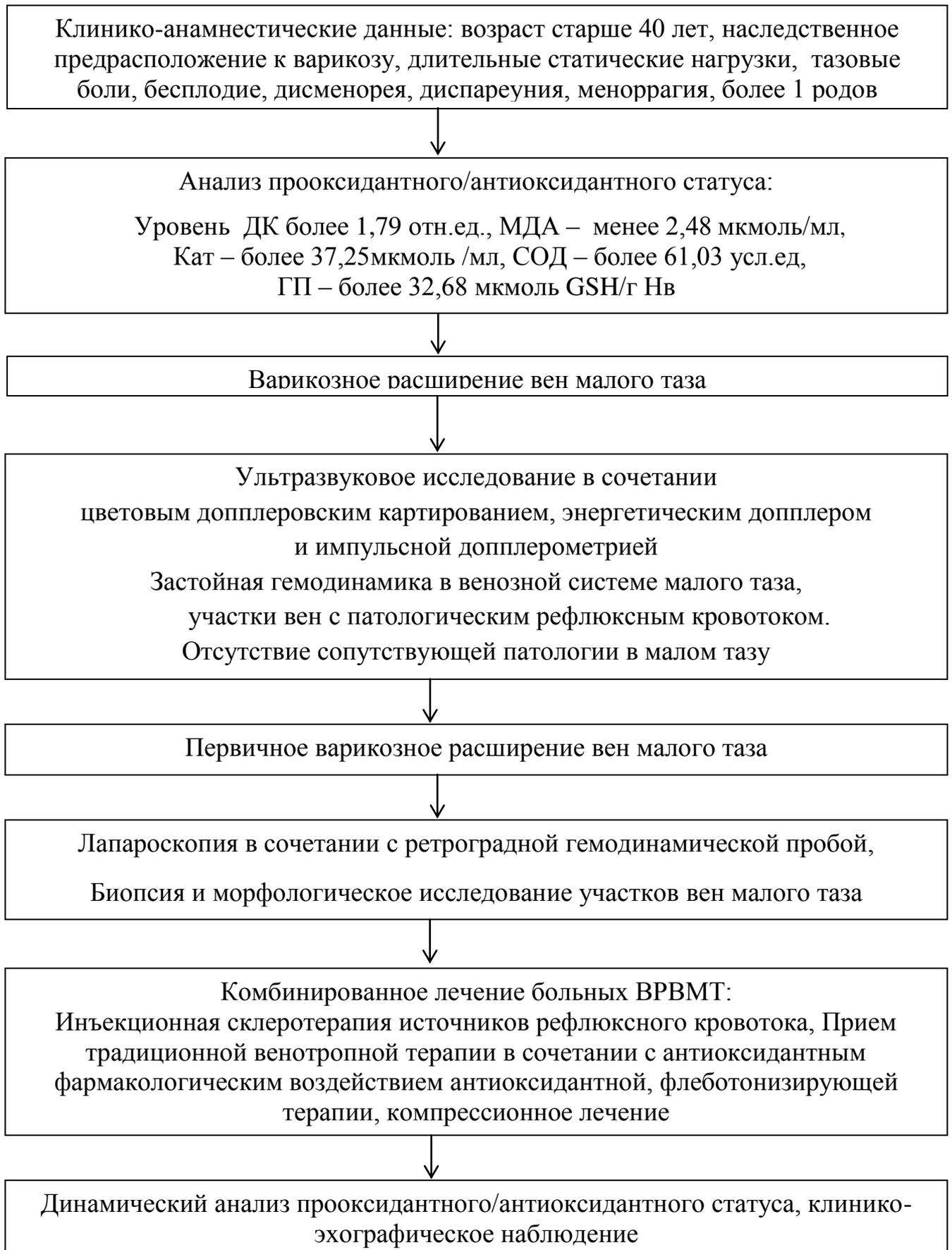


Рис. 35 - Алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин.

На основании полученных в работе данных нами разработан алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин (Рис. 35), который может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику.

#### **6.4. Разработка протоколов обследования венозной системы малого таза у женщин**

Для стандартизации данных полученных при использовании инструментальных методов исследования, нами разработаны протоколы в которых отражены вопросы анатомического и функционального состояния венозной системы малого таза у женщин.

Протоколы содержат подробное описание анатомического и функционального состояния венозных сплетений малого таза, определенных вен и анатомических структур и их изменений.

##### ***Протокол ультразвуковой ангиографии вен малого таза у женщин***

Протокол отражал следующие моменты:

- какие отделы венозной системы были визуализированы при исследовании;
- каковы особенности хода венозных стволов и притоков;
- каков диаметр вен в различных отделах венозной системы;
- растяжимость вен при выполнении функциональных проб;
- сохранен ли спонтанный кроток, каков его характер;
- есть или нет признаки клапанной недостаточности в различных отделах венозной системы;
- есть или нет признаки нарушения проходимости венозного русла;
- есть или нет признаки тромботических изменений вен, каков характер тромботических масс (окклюзионный, пристеночный, флотирующий), какова структура и эхогенность тромботических масс;
- распространенность тромботического поражения, проксимальная и

дистальная граница тромботических масс; при наличии флотирующего тромбоза – протяженность неприкрепленного участка тромба;

- наличие, количество и протяженность неостоятельных вен.

Необходимо указать в каком положении пациента проводилось исследование, какой сканер был использован.

В конце протокола обязательно указывается

Ф,И,О, врача и ставится

подпись врача.

При контрольных исследованиях возможно использование сокращенного варианта протокола, отражающего только динамику процесса.

Подобный протокол отражает практически все детали состояния венозной системы малого таза у женщин, однако полноценной оценки функционального состояния определенных венозных сплетений и вен он заменить все же не может. Поэтому для выявления скрытых или немых зон патологического процесса целесообразно проводить разработанную нами функциональную пробу под контролем лапароскопии, которая отражает исходное функциональное состояние сосудов и клапанного аппарата вен малого таза, но и оценить результат терапевтического воздействия на рефлюксогенную зону.

Протокол функциональной оценки вен малого таза у женщин во время лапароскопии составлен по такой же схеме. Для легкого восприятия информации в протокол, помимо описательной части включена схема, которая служит иллюстрацией и маркером несостоятельных участков венозной системы малого таза, до и после проведения эндовенозной коррекции патологического кровотока, а также в случаях рецидива заболевания, когда терапевтическое воздействие ранее уже было выполнено и требуется углубленное исследование пораженных участков вен.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение патогенеза варикозного расширения вен малого таза (ВРВМТ) у женщин не теряет актуальность на протяжении многих лет.

Распространенность заболевания среди женщин репродуктивного возраста колеблется в широких пределах - от 5,4 % до 80 %, что обусловлено низкой специфичностью и малой чувствительностью клинических диагностических приемов и отсутствием биомаркеров позволяющих выявить патологию на ранней стадии развития [83,119,120,135]. Современный подход к проблеме ВРВМТ у женщин базируется на неполном понимании механизмов его возникновения, а также последовательности и сроков проведения профилактических мероприятий, которые должны предшествовать клиническим проявлениям. Внимание в первую очередь сосредоточено на совокупности предъявляемых жалоб, а лечение направлено на поддержание тонуса стенки вен. Отсроченная постановка диагноза и, как следствие, позднее начало целенаправленной терапии, диктуют необходимость разработки научно обоснованной стратегии для профилактики ВРВМТ на основании объективных диагностических маркеров и эффективных лечебно-профилактических мероприятий, что и определило цель настоящего исследования: выявить особенности течения процессов перекисного окисления липидов у женщин с варикозным расширением вен малого таза для прогнозирования риска развития и прогрессирования ВРВМТ, разработки патогенетически обоснованной терапии этих пациенток.

Нами проведено комплексное проспективное обследование 250 женщин в возрасте от 20 до 50 лет (медиана  $40,8 \pm 6,2$  года) группы риска развития ВРВМТ, имевших 24 наиболее типичных клинико-anamnestических фактора в отношении прогноза развития заболевания. При обработке матрицы обнаружено, только 7 характерные особенности: возраст старше 40 лет, наследственное предрасположение к варикозу, длительное статическое положение тела, тазовая боль, диспареуния, бесплодие и более 1 родов,

которые достоверно отличались ( $p < 0,05-0,001$ ) в структуре этиологических факторов риска от группы контроля.

Проведенный анализ позволил установить в 26/19,0 % случаях единственную вероятную причину патологического процесса, в 111/81,0 % - выявлено мультифакторное влияние, свидетельствовавшее о том, что комбинация факторов риска существенно повышает вероятность формирования ВРВМТ у женщин, однако установить ведущий фактор, который инициирует развитие патологического процесса не представлялось возможным.

При сочетанном использовании значимых этиологических факторов риска для диагностики ВРВМТ у женщин - чувствительность, специфичность, точность, прогностичность положительного и отрицательного результата соответственно составили: 37 %, 50 %, 46 %, 29 % и 65 %. Это показывает низкую диагностическую значимость изолированного применения клинико-аналитических данных в диагностике ВРВМТ.

В связи с большим количеством и неопределенной ролью каждого из факторов риска прогнозирование по ним ВРВМТ крайне затруднено. Известно, что фактор риска – это указание на повышенный относительный риск (RR-relativ risk) возникновения неблагоприятного исхода. Абсолютный же риск, т.е. вероятность его наступления для конкретной женщины, как правило незначительный.

Недостаточно высокие диагностические возможности использования традиционной диагностики путем анализа клинико-анамнестического обследования имеют низкую чувствительность, что инициировало поиск маркеров, способных дополнить спектр клинических признаков ВРВМТ.

В последнее время обсуждается вопрос о возможности использования флебогемодинамических параметров в качестве маркеров для прогноза развития ВРВМТ [22,31,56]. Регионарные флебогемодинамические нарушения, рассматривают с позиции адаптации организма к воздействию экзогенных и эндогенных факторов риска [59,66].

Нам представлялось важным изучение вопроса диагностической значимости гемодинамических параметров в прогнозировании развития и прогрессирования ВРВМТ у женщин.

В связи с этим, а также учитывая отсутствие общепринятой классификации ВРВМТ у женщин, нами предложена система оценки степени тяжести патологического процесса исходя из флебогемодинамических показателей полученных с помощью комплексного УЗИ с применением доплерографии и лапароскопической ретроградной гемодинамической пробы. В качестве матрицы ВРВМТ взяты параметры основного ствола яичниковых вен, являющегося самой мощной венозной магистралью отводящей венозную кровь из малого таза у женщин.

Степень тяжести ВРВМТ устанавливали по результатам исследования гемодинамических признаков: внутреннему диаметру -  $D$ , скорости линейного кровотока -  $V$ , длительности рефлюксного потока -  $R$  в ЯВ, а распространенность варикоза в венозной системе малого таза - с помощью ретроградной гемодинамической пробы под контролем трехмерной (3D)-эндовизуализации.

Для оценки прогностического значения флебогемодинамических параметров нами разработаны качественные признаки и количественные критерии, которые в зависимости от степени тяжести ВРВМТ соответствовали:

- при I степени тяжести ВРВМТ: внутренний диаметр ЯВ находился в границах  $> 5,0 - \leq 7,0$  мм, скорость линейного кровотока в интервале  $> 7,0 - \leq 10,0$  см/сек, длительность рефлюксного потока составляла  $> 0,3 - \leq 1,5$  сек, распространенность варикоза в малом таза, была ограничена одним из бассейнов яичниковых вен;

- при II степени - соответствовали следующим референсным значениям:  $> 7,1 - \leq 10,0$  ,  $\geq 4,0 - \leq 7,0$  и  $> 1,5 - \leq 2,5$ , распространенность варикоза была ограничена обоими яичниковыми и пресакральным венозным сплетением;

- при III степени - соответственно:  $> 10,0$  ,  $< 4,0$  и  $> 2,5$ , на фоне обширного распространения варикоза в малом таза.

Из 250 пациенток с высоким риском возникновения ВРВМТ, венэктазия ( $D \geq 95$ -го перцентиля) с последующим развитием заболевания зарегистрирована у 78 (31,2 %) женщин, из них: у 6 (7,7 %) – с I степенью тяжести патологического процесса, у 21 (26,9 %) - с II степенью, у 51 (65,4 %) - с III степенью.

Снижение средней скорости линейного кровотока ( $V \geq 95$ -го перцентиля) установлено у 112 (44,8 %) пациенток, из которых: у 9 (8,0 %) в последующем развилось ВРВМТ I степени тяжести, у 41 (36,6 %) - II степени, у 62 (55,4 %) - III степени.

Патологический рефлюксный кровоток ( $R \geq 95$ -го перцентиля) идентифицирован у 58 (23,2 %) пациенток. В дальнейшем, ВРВМТ I степени тяжести развилось у 3 (5,2 %) женщин, II степени – у 13 (22,4 %), III степени – у 42 (74,1 %).

Проведенный анализ диагностической достоверности применяемых признаков в качестве маркеров диагностики ранней формы ВРВМТ, свидетельствует о их недостаточно высокой прогностической значимости: чувствительность – имела пределы 59,3 - 68,8 %, специфичность – 72,6-81,6 %, точность – 65,7-74,2 %. Тогда как при тяжелых формах заболевания, исследование флебогемодинамических признаков можно рассматривать в качестве абсолютно надежных прогностических критериев. Информативность  $D$ ,  $V$  и  $R$  при II степени патологического процесса составляла: чувствительность – в интервале 86,9 - 94,5 %, специфичность – 94,8 - 96,2 %, точность – 65,7 - 74,2 %, при III степени – соответственно 95,2 - 95,7 %, 98,8 - 99,5 % и 96,8 - 98,9 %.

Это показывает высокую специфичность, но невысокую чувствительность и точность дуплексного ангиосканирования при идентификации I степени тяжести патологического процесса и высокие значения изученных показателей в выявлении II и III степени тяжести ВРВМТ у женщин, что свидетельствует о их диагностической ценности в выявлении тяжелых форм патологии.

В целях выяснения наличия (или отсутствия) коррелятивной связи между показателями флебогемодинамики и различными степенями тяжести ВРВМТ было произведено сопоставление полученных данных. Корреляционный анализ флебогемодинамического статуса женщин с I степенью тяжести ВРВМТ выявил преобладающее количество отрицательных связей, что свидетельствовало о достаточной свободе выбора вариантов реагирования: обратные зависимости уровней внутреннего диаметра вен от скорости линейного кровотока и длительность рефлюксного потока. II и III степени тяжести закономерно характеризуют положительные взаимосвязи «увеличение диаметра вен – снижение скорости антеградного кровотока» и «увеличение диаметра вен – повышение продолжительности рефлюксного потока».

По мнению Л.И. Колесниковой с соавт. (2016), разбалансировка флебогемодинамических параметров в определенной мере лежит в основе нарушений процессов ПОЛ-АОЗ и последующей варикозной трансформации венозной стенки [17].

Таким образом, развитие ВРВМТ до сих пор нуждается в прогностических критериях. Потому, что формирование патологии не определяется четкими флебогемодинамическими параметрами, а главным образом оценивается на основе совокупности факторов. Известно, что варикозная деструкция вен – важнейший предиктор исхода патологического процесса и отражает взаимодействие физиологических и патологических факторов, влияющих на венозную стенку. Исследования в этой области будут способствовать обнаружению прогностических параметров с целью ранней постановки диагноза, что приведет к усовершенствованию мер профилактики и лечения [10,31,74,83,91].

Трудность диагностики ранней формы ВРВМТ при анализе флебогемодинамических параметров, инициировало поиск дополнительных эхографических маркеров патологического процесса. На сегодняшний день отсутствуют рекомендации в необходимости определения соотношений:

1. Максимальная скорость кровотока в каваовариальном сегменте (КОС) к максимальной скорости кровотока в области ворот правого яичника (ВПЯ);

2. Максимальная скорость кровотока в реноовариальном сегменте (РОС) к максимальной скорости кровотока в области ворот левого яичника (ВЛЯ).

Отсутствуют и общепринятые нормативные значения указанных показателей у здоровых женщин.

Для расчета оптимального значения величины порога отсечения Р (точки cut off) использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristics). Соотношение  $V_{\max}$  в КОС /  $V_{\max}$  в области ВПЯ равно 8,3 и соотношение  $V_{\max}$  в РОС /  $V_{\max}$  в области ВЛЯ, равно 8,0 – характеризовалось наиболее высокой чувствительностью и специфичностью (85 %, 90 % и 89 %, 93 % соответственно), что позволило рассматривать их в качестве пороговых значений в прогнозировании ВРВМТ у женщин.

Резюмируя полученные данные, следует подчеркнуть, что соотношения:  $V_{\max}$  в КОС /  $V_{\max}$  в области ВПЯ и  $V_{\max}$  в РОС /  $V_{\max}$  в области ВЛЯ, являются более специфичными и чувствительными диагностическими критериями при формировании ВРВМТ, чем внутренний диаметр вен, скорость линейного кровотока и продолжительность рефлюксного потока.

На основании клинико-флебологического обследования 250 женщин имевших наиболее значимые клинико-anamnestические факторы в отношении прогноза развития заболевания: были выделены две клинические группы: в основную - вошли 137 пациенток с первичным варикозным расширением вен малого таза, в группу контроля - 30 относительно здоровых женщин не имевших патологии венозной системы и сопоставимых по возрасту и большинству показателей касающихся анамнеза, соматического и акушерско-гинекологического статуса с пациентками основной группы.

С учетом степени тяжести патологического процесса, пациентки были разделены на три подгруппы: в 1-ую вошли 39 женщин с I степенью тяжести ВРВМТ, во 2-ую – 65 женщин с II степенью, в 3-ю – 33 женщины с III степенью.

Для реализации второй задачи исследования проведен углубленный анализ данных состояния процессов ПОЛ-АОЗ у пациенток сравниваемых групп. Необходимо отметить, что продукты ПОЛ и компоненты АОЗ в полной мере отвечают требованиям концепции SMART быть :

S – specific and sensitive – чувствительным и специфичным;

M – measurable – измеряемым;

A – available and affordabl – доступным;

R – responsive and reproducibl – воспроизводимым;

T – timely – своевременным.

Анализ изменений содержания продуктов ПОЛ и активность компонентов АОЗ у пациенток исследуемых групп показал:

У пациенток с I степенью тяжести ВРВМТ, значения ГПЛ в сыворотке периферического кровотока не имели статистически значимого различия с физиологическими параметрами, тогда как при тяжелых формах патологического процесса отмечено достоверное увеличение уровня показателя относительно контроля.

Значения ДК у больных с различной степенью тяжести ВРВМТ были значимо выше аналогичных показателей женщин контрольной группы, причем, легкая форма заболевания сопровождалась выраженным повышением (в 2,9 раза, относительно контроля) концентрации ДК в крови, чем при II и III степени (увеличение на 38,2 % и 34,9 % соответственно, относительно контроля).

Вместе с тем, содержание МДА при I степени тяжести ВРВМТ по сравнению с соответствующим показателем контрольной группы было статистически значимо ниже, тогда как при тяжелых формах - значимо выше.

Факт снижения содержания конечного продукта ПОЛ – малонового диальдегида у женщин с легкой формой ВРВМТ может свидетельствовать о наличии компенсаторного механизма снижающего интенсивность реакций липопероксидации.

Анализ изменений концентрации продуктов ПОЛ свидетельствует о том, что с ухудшением течения ВРВМТ - увеличивается интенсивность процессов ПОЛ.

Проведенное исследование продемонстрировало, что параллельно с увеличением концентрации продуктов ПОЛ, изменялась активность компонентов АОЗ в периферической крови.

Начало развития ВРВМТ у женщин характеризовалось статистически значимым повышением уровня Кат и ГП с одновременным снижением активности ГР и GST в сравнении с физиологическими показателями.

Для II степени тяжести ВРВМТ характерным являлось: снижение активности Кат и СОД, увеличение активности ГР и GST - относительно соответствующих показателей у женщин с I степенью тяжести. В то же время, необходимо отметить, что активность ГП как и при I степени – статистически значимо превышала физиологические параметры.

При тяжелой форме заболевания - наблюдали снижение активности Кат и СОД, на фоне обратной динамики функционирования ферментов редокс-системы глутатиона: увеличение активности ГР и GST, повышении концентрации GSH – на 9,3 % ( $p=0,075$ ), уровень которых превышал средние значения аналогичных показателей у женщин с I степенью тяжести ВРВМТ, на фоне сохранения стабильно высокой активности ГП.

Анализ приведенных данных показал, что активность ГП несмотря на ухудшение течения ВРВМТ, статистически значимо превышала средние значения у женщин группы контроля. Обращает на себя внимание заметное увеличение содержания ГР при тяжелых формах патологического процесса и одновременное повышение уровня GSH. Оценка приведенных данных дает основание считать, что при ранней стадии развития ВРВМТ антиоксидантная защита осуществлялась за счет активации Кат, СОД и ГП, то при тяжелых формах патологического процесса – за счет ГР. Можно предположить, что нарушение прооксидантного/антиоксидантного баланса отражает один из механизмов развития ВРВМТ у женщин.

Таким образом, среди больных ВРВМТ выявлены статистически значимые различия в зависимости от степени тяжести заболевания, что подтверждает мнение Л.И. Колесниковой с соавт. (2016) о том, что окисление липидов клеточных мембран является одним из наиболее мощных стимулов повреждающих клетки и ткани.

По нашему мнению определение показателей процессов ПОЛ может обладать значительным потенциалом в отношении быстрой диагностики, оценки эффективности проводимого лечения и прогнозирования исходов ВРВМТ у женщин.

До настоящего времени нет единого мнения о пороговых уровнях показателей ПОЛ в прогнозировании ВРВМТ.

В нашем исследовании проведен регрессионно-факторный анализ значимости показателей процессов ПОЛ, для выявления наиболее значимых показателей в прогнозировании ВРВМТ у женщин.

Было установлено, что уровень ДК более 1,79 мкмоль/л, МДА – менее 2,48 мкмоль/мл, Кат – более 37,25 мкмоль /мл, СОД – более 61,03 усл.ед и ГП – более 32,68 мкмоль GSH/г Нв можно рассматривать как диагностические маркеры ВРВМТ, которые следует исследовать при подозрении на формирование патологического процесса.

Таким образом, комплексный анализ активности реакций ПОЛ можно рассматривать как метод оценки ВРВМТ у женщин, который позволяет не только своевременно диагностировать заболевание, но и со значительной вероятностью прогнозировать формирование и течение патологического процесса.

Проведенный корреляционный анализ позволил обнаружить: у пациенток контрольной группы – отрицательную связь во взаимоотношениях между: Кат и СОД, GST - GSH, PG - GSH, GP - GST и GP - GP, что свидетельствует о широкой возможности вариантов реагирования АОЗ у здоровых женщин.

Вместе с этим, при ранней форме ВРВМТ, выявлена высокая напряженность функционирования про- и антиоксидантных систем. Пары

показателей «продукт ПОЛ - АОФ»: ГПЛ-ГП, ДК-ГП, ДК-GST ( $r=0,25-0,61$ ;  $p<0,05-0,01$ ) указывают на ведущую роль в противоперекисной защите ГП и GST.

При тяжелых формах ВРВМТ установлена положительная корреляционная зависимость между ГР и GSH ( $r=0,31$ ;  $p<0,05$ ) и отрицательная – в парах: МДА-ГП ( $-r=0,26$ ;  $p<0,05$ ) и МДА-GSH ( $-r=0,49$ ;  $p<0,01$ ), что свидетельствует о ведущей роли ГР в антиоксидантной защите при тяжелых формах патологического процесса.

Выявленные корреляционные зависимости являются отражением истощения емкостных возможностей антиоксидантных систем с увеличением степени тяжести заболевания и показывают целесообразность проведения женщинам с ВРВМТ терапевтического воздействия достаточного для нормализации про-/антиоксидантного статуса организма.

Результаты гистологического исследования участков варикозных вен, отражали основные звенья патогенеза ВРВМТ у женщин. Для ранней стадии патологического процесса характерным являлось: преобладание явлений гипертрофии в стенках вен - утолщение мышечных и эластических волокон, прогрессирование заболевания - сопровождалось уменьшением количества мышечных клеток, увеличением содержания соединительнотканых элементов и фиброзным перерождением интимы сосудов. Для III степени тяжести ВРВМТ было свойственно - развитие фиброзного процесса с формированием флебосклероза.

Нами разработан комплекс лечебно-профилактических мероприятий, в основу которого положен принцип учитывавший патогенетические механизмы развития ВРВМТ у женщин: ликвидацию всех очагов рефлюксного кровотока в венозном русле малого таза в сочетании с патогенетически обоснованным терапевтическим воздействием.

Учитывая негативные стороны применения существующих эндоваскулярных методик (распространение локального полнокровия из бассейна ЯВ в смежные венозные сплетения, затрудненное проведение

катетера или проводника в дистальные отделы вен, риск перфорации сосудистой стенки, дислокация окклюдоров в направлении легочного кровотока) в лечении тазового венозного полнокровия широко применяется инъекционная склеротерапия источников рефлюксного кровотока, использование которой не отягощено вышеперечисленными обстоятельствами. Вместе с этим, эффективность применения ИСТ, обусловлена решением следующих не менее важных вопросов: необходимостью оценки распространения варикоза в малом тазу, уточнением объема склеротерапевтических мероприятий, отсутствием возможности идентификации всех источников рефлюксного кровотока в венозной системе малого таза, необходимостью проведения процедуры позволяющей интраоперационно осуществить контроль адекватности выполнения флебосклерозирования

Для решения этих задач нами разработана ретроградная гемодинамическая проба под трехмерным (3D)-эндовидеонаблюдением (патент РФ № 2646563), эффективность применения которой была продемонстрирована в ходе проведения эндовенозной склеротерапии женщинам с ВРВМТ.

Результаты лечения оценивали по следующим критериям: частота рецидивов, наступление маточной беременности и динамике качества жизни.

Сравнительный анализ изучаемых параметров показал очевидное преимущество проведения больным ВРВМТ двухэтапной комплексной терапии: на первом этапе – выполнение ретроградной гемодинамической пробы, с помощью которой: идентифицировали источники рефлюксного кровотока, проводили оценку степени распространения варикоза в малом тазу, уточняли объем склеротерапевтических вмешательств, после этого - применяли эндовенозное склерозирование источников рефлюксного кровотока и повторно - РГП, с осуществлением контроля адекватности выполнения ИСТ, своевременным обнаружением и ликвидацией дефектов флебосклерозирования; на втором этапе – назначали реабилитационную терапию, включавшую

курсовые приемы антиоксидантного препарата в сочетании с венотропным терапевтическим воздействием.

Прием антиоксидантных препаратов особенно важен если учесть установленный нами факт взаимосвязи между повышением интенсивности реакций ПОЛ, увеличением частоты рецидивов, снижением числа беременностей и ухудшением динамики качества жизни женщин с ВРВМТ, несмотря на проведение им традиционного консервативного лечения.

Положительный эффект применения пациенткам с ВРВМТ комплексной терапии в состав которой был включен антиоксидантный препарат обусловлен: длительной ремиссией заболевания, улучшением качества жизни и восстановлением репродуктивной функции соответственно у 81,5 %, 78,6 % и 55,0 % женщин с ВРВМТ.

Проведение комплексной терапии, позволило значительно улучшить параметры всех изучаемых показателей у женщин с ВРВМТ, что свидетельствует о адекватном объеме лечебно-профилактических мероприятий.

Таким образом, согласно современным представлениям о патогенезе заболевания, обязательными этапами терапии ВРВМТ у женщин являются:

- совместное применение ретроградной гемодинамической пробы и инъекционной склеротерапии;
- антиоксидантное и венотропное терапевтическое воздействие.

На основании полученных в работе данных нами разработан алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин, который может быть рекомендован для внедрения в клиническую практику (Рис. 35).

Также, по результатам дуплексного ангиосканирования и комплексного применения ретроградной гемодинамической пробы и трехмерной 3 (D)-эндовизуализации, были разработаны протоколы отражающие практически все детали состояния венозной системы малого таза при ВРВМТ у женщин и динамику процесса под воздействием терапии.

## ВЫВОДЫ

1. Больные с варикозным расширением вен малого таза имеют статистически значимые различия клинико-анамнестических данных, по сравнению с относительно здоровыми женщинами. Для больных ВРВМТ статистически значимо чаще было характерно: возраст старше 40 лет ( $\varphi = 0,652$ ;  $p < 0,01$ ); тазовая боль ( $\varphi = 0,438$ ;  $p < 0,01$ ); диспареуния ( $\varphi = 0,357$ ;  $p < 0,01$ ); бесплодие ( $\varphi = 0,652$ ;  $p < 0,01$ ); наследственное предрасположение к варикозу ( $\varphi = 0,791$ ;  $p < 0,001$ ); длительное статическое положение тела, связанное с профессиональной деятельностью ( $\varphi = 0,274$ ;  $p < 0,01$ ); более 1 родов ( $\varphi = 0,415$ ;  $p < 0,01$ ).

2. Начало развития ВРВМТ обусловлено активацией процессов перекисного окисления липидов, что проявлялось увеличением содержания в периферической крови продуктов липопероксидации: диеновых конъюгатов – в 2,9 раза ( $p = 0,0078$ ), гидроперекисей липидов – на 5,4 %, – на фоне увеличения активности каталазы на 14,9 % ( $p = 0,045$ ) и глутатионпероксидазы на 28,2 % ( $p = 0,033$ ), в отличие от здоровых женщин.

Прогрессирование заболевания связано с усилением активности процессов липопероксидации, что проявлялось увеличением концентрации первичных и вторичных продуктов ПОЛ: при II степени тяжести ВРВМТ – увеличением концентрации гидроперекисей липидов на 23,8 % ( $p = 0,038$ ) диеновых конъюгатов – на 38,2 % ( $p = 0,025$ ), малонового диальдегида – на 23,9 % ( $p = 0,039$ ) и снижением активности Кат на 4,2 % ( $p = 0,753$ ), СОД – на 13,5 % ( $p = 0,043$ ) относительно физиологических параметров при одновременном увеличении активности ГР на 12,6 % ( $p = 0,045$ ) и GST – на 21,0 % ( $p = 0,039$ ) относительно аналогичных показателей в группе женщин с I степенью тяжести ВРВМТ на фоне сохранения высокой активности ГП, уровень которой на 16,5 % ( $p = 0,041$ ) превышал физиологические значения.

Для III степени характерным являлось: увеличение концентрации ГПЛ на 29,2 % ( $p = 0,031$ ), ДК – на 34,9 % ( $p = 0,018$ ), МДА – на 43,4 % ( $p = 0,015$ ) на фоне снижения активности Кат и СОД, соответственно, на 11,6 % ( $p = 0,047$ ) и

18,4 % ( $p = 0,039$ ) относительно контроля. Обратная динамика наблюдалась в функционировании ферментов редокс-системы глутатиона: увеличение активности ГР на 20,8 % ( $p = 0,034$ ), GST – на 29,4 % ( $p = 0,026$ ), концентрации GSH – на 9,3 % ( $p = 0,075$ ), уровни которых превышали средние значения аналогичных показателей в группе женщин с I степенью тяжести ВРВМТ. Активность ГП была стабильно высокой, превышая на 12,2 % ( $p = 0,042$ ) физиологические параметры.

Уровень ДК более 1,79 отн. ед., МДА менее 2,48 мкмоль/мл, Кат более 37,25 мкмоль/мл, СОД более 61,03 усл. ед. и ГП более 32,68 мкмоль GSH/г Нв можно рассматривать в качестве предикторов развития ВРВМТ и диагностических маркеров, которые следует исследовать при подозрении на заболевание.

3. Соотношение между максимальными скоростями линейного кровотока в каваовариальном сегменте и в области ворот правой яичниковой вены, равное или более 8,3/1, а также в реноовариальном сегменте и в области ворот левой яичниковой вены, равное или более 8/1, следует рассматривать в качестве диагностического критерия развития ВРВМТ.

4. Проведение ретроградной гемодинамической пробы под трёхмерным 3(D)-эндовизуальным контролем позволяет определить степень распространения варикоза в венозной системе малого таза, топографоанатомические характеристики источников рефлюксного кровотока, объём эндовенозной склеротерапии; адекватность флебооблитерации и своевременно обнаружить и ликвидировать дефекты флебосклерозирования у женщин с ВРВМТ.

5. Терапия пациенток с ВРВМТ должна быть комплексной вне зависимости от тяжести заболевания. Флебосклерозирование источников рефлюксного кровотока в бассейне малого таза является основным этапом лечения; в послеоперационном периоде целесообразно назначение препаратов с антиоксидантным и флеботропным терапевтическим воздействием, профилактирующих прогрессирование заболевания.

6. Положительный эффект применения пациенткам с ВРВМТ комплексной терапии, в состав которой был включён антиоксидантный препарат, обусловлен длительной ремиссией заболевания, улучшением качества жизни и восстановлением репродуктивной функции, соответственно, у 81,5 %, 78,6 % и 55,0 % женщин.

#### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ:**

1. У пациенток с болями в нижних отделах живота и наследственным предрасположением к варикозу целесообразно проведение исследования прооксидантного/антиоксидантного статуса и ультразвуковое флебологическое обследование малого таза.

2. При выявлении у женщин группы высокого риска развития ВРВМТ пороговых значений про-, антиоксидантных маркеров заболевания для профилактики его возникновения целесообразно назначение антиоксидантных препаратов.

3. Лечебно-профилактические мероприятия при ВРВМТ следует проводить вне зависимости от выраженности клинических проявлений и степени распространения варикоза в малом тазе.

4. Пациенткам с ВРВМТ после выполнения инъекционной склеротерапии для поддержания ремиссии заболевания целесообразно назначать периодические курсовые приёмы антиоксидантной и флеботропной терапии.

5. Рекомендовать для практического здравоохранения разработанный в ходе исследования алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин.

**СПИСОК ОСНОВНЫХ СОКРАЩЕНИЙ**

GSH	– глутатион восстановленный
АОЗ	– антиоксидантная защита
АОТ	– антиоксидантная терапия
ВРВМТ	– варикозное расширение вен малого таза
GST	– глутатион-s-трансфераза
ГП	– глутатионпероксидаза
ГПЛ	– гидроперекиси липидов
ГР	– глутатионредуктаза
ДА	– дуплексное ангиосканирование
ДК	– диеновые конъюгаты
ИСТ	– инъекционная склеротерапия
Кат	– каталаза
МДА	– малоновый диальдгид
ПОЛ	– перекисное окисление липидов
РГП	– ретроградная гемодинамическая проба
СОД	– супероксиддисмутаза
УЗИ	– ультразвуковое исследование
ХТБ	– хроническая тазовая боль
ЦДК	– цветное доплеровское картирование

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Артымук, Н. В. Варикозное расширение вен органов малого таза у женщин / Н. В. Артымук // Российский вестник акушера-гинеколога : научно-практический рецензируемый журнал. – 2007. – Т. 7, № 6. – С. 74–77.
2. Артымук, Н. В. Туманность малого таза / Н. В. Артымук, О. Д. Руднева // Status Praesens. Гинеология, акушерство, бесплодный брак: научно-практический журнал. – 2015. – № 8 [27] 4. – С. 42–49.
3. Банков, В. Н. Строение вен / В. Н. Ванков. – М. : Медицина, 1974.
4. Бачурина, С. М. Тазовая боль, ассоциированная с бесплодием у женщин: Пути решения проблемы / С. М. Бачурина, А. И. Гус, М. Б. Хамошина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 252–255.
5. Введенский, А. Н. Варикозная болезнь / А. Н. Введенский. – М. : Медицина, 1983.
6. Величковский, Б. Т. Свободнорадикальное окисление как звено срочной и долговременной адаптации организма к факторам окружающей среды / Б. Т. Величковский // Вестн. РАМН. – 2001. – № 6. – С. 45–52.
7. Владимиров, Ю. А. Свободные радикалы и антиоксиданты / Ю. А. Владимиров // Вестн. РАМН. – 1998. – № 7. – С. 43–51.
8. Волков, А. Е. Эхоэмиотика варикозного расширения вен малого таза / А. Е. Волков // Эхография. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 55–59.
9. Волков, А. Е. Место эхографии в диагностике причин синдрома тазовых болей / А. Е. Волков, Н. В. Рымашевский, А. Ф. Михельсон [и др.] // Ультразвуковая диагностика в акушерстве, гинекологии, педиатрии. – 2000. – Т. 8, № 1. – С. 62–66.
10. Гаврилов, С. Г. Варикозная болезнь таза / С. Г. Гаврилов, А.И. Кириенко. – М., 2015. – 104 с.
11. Гаврилов, С. Г. Консервативное лечение варикозной болезни таза: показания и возможности терапии / С. Г. Гаврилов, О. О. Турищева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – № 3. – С. 98–103.

12. Галкин, Е. В. Рентгенодиагностика и васкулярное лечение варикозно расширенных овариальных вен : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Галкин. – Казань, 1988.

13. Галкин, Е. В. Рентгеноэндovasкулярная хирургия гипofункции яичников при варикозном расширении овариальных вен / Е. В. Галкин, Л. С. Гракова, Е. Б. Наумова // Вестн. рентгенологии. – 1991. – № 5. – С. 51–59.

14. Гальченко, Е. В. Применение антиоксидантов в комплексной терапии женщин с овариальной дисфункцией и дисгормональной мастопатией : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. В. Гальченко. – Иркутск, 2007.

15. Гус, А. И. Алгоритм обследования женщин с синдромом тазовых болей при подозрении на варикозную болезнь вен малого таза / А. И. Гус, С. М. Бачурина, М. Б. Хамошина [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2011. – Т. 105, № 6. – С. 83–85.

16. Гус, А. И. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. И. Гус, М. Б. Хамошина, М. А. Черепанова [и др.]. – Новосибирск : Наука, 2014. – С. 136.

17. Гус, А. И. Профилактика рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. И. Гус, А. А. Семендяев, Д. А. Ступин [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2016. – № 10. – С. 103–108.

18. Даренская, М. А. Закономерности изменений процессов ПОЛ – АОЗ и гормональной регуляции в различные периоды становления репродуктивной системы у больных сахарным диабетом 1 типа : автореф. дис. ... канд. биол. наук / М. А. Даренская. – Иркутск, 2005.

19. Даренская, М. А. Этнические особенности пероксидации липидов и антиоксидантной защиты у беременных при наличии угрозы прерывания беременности / М. А. Даренская, О. В. Старостенко // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2007. – № 1. – С. 141–142.

20. Демидов, В. Н. Ультразвуковая эхография для визуализации сосудов брюшной полости / В. Н. Демидов // Сов. медицина. – 1981. – № 5. – С. 51–54.

21. Демидов, В. Н. Ультразвуковая диагностика в гинекологии / В. Н. Демидов, Б. И. Зыкин. – М. : Медицина, 1990.

22. Диагностическая ценность эхографии при варикозном расширении вен малого таза / А. Е. Волков, А. А. Огороков, А. Ф. Михельсон [и др.] // Тез. докл. II съезда Рос. ассоциации врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. – М., 1994.

23. Дифференцированный подход к лечению варикозного расширения вен малого таза у женщин / А. И. Неймарк [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2007. – Т. 13, № 3. – С. 79–84.

24. Зенков, Н. К. Окислительный стресс: Биохимический и патофизиологический аспекты / Н. К. Зенков, В. З. Ланкин, Е. Б. Меньщикова. – М. : МАИК «Наука/Интерпериодика». – 2001. – 343 с.

25. Зенков, Н. К. Фенольные антиоксиданты / Н. К. Зенков, Н. В. Кандалинцева, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск, 2003. – 328 с.

26. Зербино, Д. Д. Патологическая анатомия посттромбофлебитического синдрома / Д. Д. Зербино, П. И. Червяк // Арх. патологии. – 1977. – Т. 39, № 9. – С. 3–14.

27. Зубарев, А. Р. Ультразвуковое ангиосканирование / А. Р. Зубарев, Р. А. Григорян. – М. : Медицина, 1991.

28. Информативная значимость различных методов исследования венозной системы органов малого таза у женщин с тазовым варикозом / Л. В. Калюжный. – М. : Медицина, 1984.

29. Казарян, М. С. Роль варикозного расширения вен в генезе тазовых алгий : автореф. дис. ... канд. мед. наук / М. С. Казарян. – Ростов н/Д, 1998.

30. Карнушин, Е. И. Лечение рецидивирующего тазового флебита у женщин: автореф. дис. ... канд. мед. наук / Е. И. Карнушин. – Ростов н/Д, 1999.

31. Кириенко, А. И. Варикозная болезнь малого таза. Флебология: рук-во для врачей / А. И. Кириенко, В. Ю. Богачев, В. И. Прокубовский ; под ред. В. С. Савельева. – М. : Медицина, 2001. – С. 574–585.

32. Клиническое значение вариантной анатомии левых надпочечниковой и яичковой (яичниковой) вен / И. А. Ибатуллин, С. И. Белых, В. К. Ларин [и др.] // Казан. мед. журн. – 1991. – Т. 72, № 1. – С. 50–53.

33. Колесникова, Р. С. Лечение заболеваний вен у женщин / Р. С. Колесникова. – М. : Медицина, 1977.

34. Колесникова, Л. И. Роль процессов перекисного окисления липидов в патогенезе осложнений беременности : автореф. дис. ... докт. мед. наук. – Иркутск, 1993. – 50 с.

35. Колесникова, Л. И. Изучение состояния процесса липопероксидации у женщин различных этнических групп с угрозой прерывания беременности / Л. И. Колесникова, М. А. Даренская, Л. А. Гребенкина [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6. – С. 31–33.

36. Колесникова, Л. И. Окислительный стресс при репродуктивных нарушениях эндокринного геноза у женщин / Л. И. Колесникова, Е. В. Осипова, Л. А. Гребенкина. – Новосибирск : Наука, 2011. – 137 с.

37. Колесникова, Л. И. Активность процессов ПОЛ у женщин с синдромом поликистозных яичников и бесплодием / Л. И. Колесникова, С. И. Колесников, М. А. Даренская [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2016. – Т. 162, № 9. – С. 300–303.

38. Корнакова, Н. В. Функциональное состояние системы «перекисное окисление липидов – антиоксидантная защита» у женщин с эндокринным бесплодием : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н. В. Корнакова. – Иркутск, 2008.

39. Котурбаш, Т. В. Морфофункциональные показатели состояния матки и яичников при нарушении их кровоснабжения в эксперименте / Т. В. Котурбаш // Акушерство и гинекология. – 1977. – № 12. – С. 18–21.

40. Крыжановский, Г. Н. Дизрегуляторная патология. – М. : Медицина, 2002. – 630 с.

41. Крымский, Л. Д. Внутренняя поверхность вен при посттромбофлебитическом синдроме по данным- растровой электронной микроскопии / Л. Д. Крымский, Г. В. Нестайко, Л. И. Клионер // Арх. патологии. 1974. – Т. 36, № 12. – С. 36–42.

42. Куликов, Л. С. Об особенностях флебосклероза при варикозном расширении вен и тромбофлебите / Л. С. Куликов, Л. Б. Угрюмов // Арх. патологии. – 1970. – Т. 32, № 2. – С. 61–66.

43. Куприянов, В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М. : Медицина, 1975.

44. Курашова, Н. А. Изменения нейрогормональной регуляции и свободнорадикального окисления липидов у женщин с гипоталамическим синдромом в различных возрастных периодах : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Н. А. Курашова. – Иркутск, 2005. – 20 с.

45. Куршев, В. А. Этиопатогенез хронических болевых синдромов / В. А. Куршев // Хронические болевые синдромы, боль болезнь. – Волгоград, 1984. – С. 7–17.

46. Лопаткин, Н. А. Стеноз почечной вены / Н. А. Лопаткин, А. В. Морозов, Л. Н. Житникова. – М. : Медицина, 1984. – 142 с.

47. Медведев М. В. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в гинекологии / М. В. Медведев, Б. И. Зыкин, В. Хохолин, Н. Ю. Стручкова. – М. : Видар, 1997.

48. Медведев, Ю. В. Гипоксия и свободные радикалы в развитии патологических состояний организма / Ю. В. Медведев, А. Д. Толстой. – М. : Триада-Х, 2000. – 232 с.

49. Международная классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10): Краткий вариант. – Минск, 2001. – 400 с.

50. Меньшикова, Е. Б. Окислительный стресс. Проксиданты и антиоксиданты / Е. Б. Меньшикова, В. З. Ланкин, Н. К. Зенков [и др.]. – М. : Слово, 2006. – 556 с.

51. Меньшикова, Е. Б. Окислительный стресс. Патологические состояния и заболевания / Е. Б. Меньшикова, Н. К. Зенков, В. З. Ланкин [и др.]. – Новосибирск : АРГА, 2008. – 284 с.

52. Минкин, Р. Б. Анатомия и физиология сосудов / Р. Б. Минкин // Болезни сердечно-сосудистой системы. – СПб., 1994. – С. 34–35.

53. Мозес, В. Г. Варикозное расширение вен малого таза у женщин в основные возрастно-биологические периоды жизни: клиника, диагностика, профилактика / В. Г. Мозес, Г. А. Ушакова. – М. : ЭликсКом, 2006. – 104 с.

54. Недоспасов, А. А. Биогенный NO в конкурентных отношениях / А. А. Недоспасов // Биохимия. – 1998. – Т. 63, № 7. – Р. 881–904.

55. Неймарк, А. И. Эндovasкулярное лечение стойкой дизурии и хронических тазовых болей при варикозном расширении вен малого таза у женщин / А. И. Неймарк, И. В. Шелковникова // Урология. – 2012. – № 4. – С. 20–24.

56. Озерская, И. А. Хроническая тазовая боль у женщин репродуктивного возраста. Ультразвуковая диагностика / И. А. Озерская, М. И. Агеева. – М. : Видар, 2009. – 299 с.

57. Патент на изобретение № 2646563. Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин / А. А. Семендяев, Д. А. Ступин [и др.] // Дата государственной регистрации в Государственном реестре изобретений РФ 05 марта 2018 г.

58. Пепперел, Р. Дж. Бесплодный брак / Р. Дж. Пепперел, Б. Хадсон, К. Вуд. – М. : Медицина, 1986. – 336 с.

59. Петросян, М. А. Компенсаторная перестройка магистральных вен в условиях нарушенной гемодинамики / М. А. Петросян // Арх. патологии. – 1968. – Т. 30, № 2. – С. 9–14.

60. Привес, М. Г. Анатомия человека / М. Г. Привес, Н. К. Лысенков, В. И. Бушкович. – М. : Медицина, 1986.

61. Проскурякова, О. В. Ультразвуковое исследование венозных сосудов неизменённых внутренних половых органов женщины / О. В. Проскурякова, С. Э. Лелюк // Эхография. – 2000. – Т. 1, № 1. – С. 115–122.

62. Проскурякова, О. В. Ультразвуковое исследование при расширении вен малого таза / О. В. Проскурякова // Эхография. – 2000. – Т. 1, № 3. – С. 257–262.

63. Проскурякова, О. В. Частные вопросы венозного кровообращения внутренних половых органов женщины / О. В. Проскурякова // Допплерография в гинекологии ; Под ред. Б. И. Зыкина, М. В. Медведева. – М. : РАВУЗДПГ, Реальное время, 2000. – С. 133–144.

64. Пурина, Б. А. Биомеханика крупных кровеносных сосудов человека / Б. А. Пурина, В. А. Касьянов. – Рига, 1980.

65. Рамеле, А.-А. Варикозные вены и телеангиэктазии: руководство / А.-А. Рамеле, Ф. Керн, М. Перрин ; под. ред. Т. В. Алекперовой. – М. : МЕДпресс-информ, 2008. – 288 с.

66. Расмуссен, Т. Е. Руководство по ангиологии и флебологии: руководство ; пер. с англ. / Т. Е. Расмуссен, Л. В. Клауз, Б. Г. Тоннессен. – М. : Литтерра, 2010. – 560 с.

67. Регирер, С. А. Некоторые вопросы гидродинамики кровообращения / С. А. Регирер // Гидродинамика кровообращения. – М. : Мир, 1971. – С. 242–259.

68. Родоман, Г. В. Эндоваскулярная лазерная облитерация в лечении больных варикозной болезнью с трофическими расстройствами / Г. В. Родоман, Т. И. Шалаева, Е. К. Наумов [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2015. – № 1. – С. 107–113.

69. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен // Флебология. – 2013. – Т. 7, № 2, Вып. 2. – С. 6–48.

70. Рымашевский, Н. В. Роль венозной системы в генезе тазовых алгий / Н. В. Рымашевский, М. С. Казарян, А. А. Огороков [и др.] // Вестн. Рос. ассоц. акушеров-гинекологов. – 1996. – № 4. – С. 24–27.

71. Рымашевский, Н. В. Варикозная болезнь и рецидивирующий флебит малого таза у женщин / Н. В. Рымашевский, В. В. Маркина, А. Е. Волков [и др.]. – Ростов н/Дону, 2000. – 163 с.

72. Рязанцев, Е. Варикозное расширение околоматочных вен / Е. Рязанцев, Т. И. Сысоева, П. С. Борисенко // Акушерство и гинекология. – 1981. – № 9. – С. 43–45.

73. Савельев, В. С. Болезни магистральных вен / В. С. Савельев, Э. П. Думпе, Е. Г. Яблоков. – М. : Медицина, 1972.

74. Савельев, В. С. Флебология / В. С. Савельев. – М. : Медицина, 2001. – 660 с.

75. Савицкий, Г. А. Вопросы физиологии и патологии системы кровообращения / Г. А. Савицкий // Тр. ВМА им. С.М. Кирова. – Д., 1971. – Вып. 2, Т. 130. – 259 с.

76. Сазонова, Т. Г. Значение баланса прооксидантов и антиоксидантов – равнозначных участников метаболизма / Т. Г. Сазонова, Ю. В. Архипенко // Патологич. физиол. екперим. терапия. – 2007. – № 3. – С. 2–18.

77. Сафина, М. Р. Ультразвуковая диагностика варикозного расширения вен малого таза / М. Р. Сафина, Т. И. Тимошенко, Л. В. Точилова // Тез. докл. IV съезда Рос. ассоц. врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. – М., 1997.

78. Семендяев, А. А. Эндотелиальные стимулы развития варикозной болезни вен малого таза / А. А. Семендяев, С. М. Бачурина, В. В. Бочков // Мать и дитя : Матер. XI Всерос. научн. форума. – М., 2010. – С. 503–504.

79. Синельников, Р. Д. Атлас анатомии человека ; изд. 4-е. / Р. Д. Синельников. – М. : Медицина, 1973. – Т. 2.

80. Скляр, Н. В. Основные закономерности нарушений метаболизма эстрогенов, процессов перекисидации липидов и антиоксидантной защиты у женщин с миомой матки и бесплодием : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Скляр. – Иркутск, 2008.

81. Соколов, А. А. Результаты эндоваскулярного лечения варикозного расширения овариальных вен (ВРОВ) / А. А. Соколов, Н. В. Цветкова // V съезд Рос. ассоц. УЗД в перинатологии и гинекологии. – СПб., 1998. – С. 88.

82. Соколов, А. А. Варикозное расширение овариальных вен: диагностика и лечение / А. А. Соколов, Н. В. Цветкова // SonoAce International (рус. версия). – 1999. – № 4. – С. 19–22.

83. Сосудистая хирургия: Национальное руководство / Под ред. В. С. Савельева, А. И. Кириенко. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2014. – С. 405–428.

84. Стародубцев, В. Б. Опыт сочетанного применения эндоваскулярной лазерной облитерации и эхосклеротерапии в лечении варикозной болезни / В. Б. Стародубцев, М. Ю. Лукьяненко, А. А. Карпенко [и др.] // Флебология. – 2015. – № 4. – С. 4–12.

85. Суковатых, Б. С. Механизмы развития варикозной болезни вен малого таза / Б. С. Суковатых, Л. Н. Беликов, О. А. Родионов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. – № 3. – С. 73–79.

86. Таразов, П. Г. Чрезкатетерная эмболизация варикознорасширенных овариальных вен / П. Г. Таразов, Н. Д. Вердиев, К. В. Прозоровский // Вестн. хирургии. – 2002. – № 1. – С. 90–94.

87. Ткаченко, Б. И. Венозное кровообращение / Б. И. Ткаченко. – Л. : Медицина, 1979.

88. Цветкова Н. В. Сонография в диагностике варикозного расширения овариальных вен и результаты его эндоваскулярного лечения / Н. В. Цветкова, А. А. Соколов // Тез. докл. IV съезда Рос. Ассоц. врачей УЗД в перинатологии и гинекологии. – М., 1997.

89. Черепанова, М. А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин : автореф. ... канд. мед. наук / М. А. Черепанова. – М., 2011. – 22 с.

90. Шайдаков, Е. В. Радиочастотная облитерация вен в хирургическом лечении варикозной болезни / Е. В. Шайдаков, А. Н. Петухов, Е. А. Илюхин [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2013. – № 2. – С. 74–82.

91. Шевченко, Ю. Л. Основы клинической флебологии / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, М. И. Лыткина. – М. : Медицина, 2005. – 311 с.

92. Шиповский, В. Н. Эндоваскулярная эмболизация яичниковых вен при варикозной болезни вен малого таза / В. Н. Шиповский, С. А. Капранов, С. Г. Гаврилов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т. 14, № 4. – С. 69–72.

93. Яроцкая, Е. Л. Особенности тактики ведения гинекологических больных, страдающих тазовыми болями / Е. Л. Яроцкая, Л. В. Адамян // Пробл. репрод.: научно-практический журнал. – 2003. – № 3. – С. 17–26.

94. Aaron, L. A. Comorbid clinical conditions in chronic fatigue: a co-twin control study / L. A. Aaron, R. Herrell, S. Ashton [et al.] // J. Gen. Intern. Med. – 2001. – N 16. – P. 24–31.

95. Abbas, F. M. Selective vascular embolization in benign gynecologic conditions / F. M. Abbas, J. L. Currie, S. Mitchell [et al.] // J. Reprod. Med. – 1994. – N 39. – P. 492–496.

96. Abrams, H. L. *Angiography* / H. L. Abrams. – Boston : Little, Brown and Company, 1961. – P. 699.
97. Abramson, J. H. The epidemiology of varicose veins. A survey in Western Jerusalem / J. H. Abramson, C. Hopp, L. M. Epstein // *J. Epidemiol. Comm. Health.* – 1981. – Vol. 35. – P. 213–217.
98. Ahmed, K. Current trends in the diagnosis and management of renal nutcracker syndrome: A review / K. Ahmed, R. Sampath, M. S. Khan // *Eur. J. Vase Endovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 31. – P. 410–416.
99. Ali-El-Dein, B. Anterior and posterior nutcracker syndrome: a report on 11 cases / B. Ali-El-Dein, Y. Osman, A. B. Shebab El-Din [et al.] // *Transplant. Proc.* – 2003. – Vol. 35. – P. 851–853.
100. Anand, K. J. Effects of perinatal pain and stress / K. J. Anand // *Prog. Brain Res.* – 2000. – Vol. 122. – P. 117–129.
101. Andolf, E. A prospective comparison of transabdominal and transvaginal ultrasound with surgical findings in gynecologic disease / E. Andolf, C. Jorgensen // *J. Ultrasound Med.* – 1990. – Vol. 9. – P. 71–75.
102. Andrienne, R. Hematuria caused by nutcracker syndrome: perioperative confirmation of its presence / R. Andrienne, R. Limet, D. Waltregny et al. // *Prog. Urol.* – 2002. – Vol. 12. – P. 1323–1326.
103. Ashour, M. A. Role of descending venography and endovenous embolization in treatment of females with lower extremity varicose veins, vulvar and posterior thigh varices / M. A. Ashour, H. E. Soliman, G. A. Khougeer // *Saudi Med. J.* – 2007. – Feb, N 28 (2). – P. 206–212.
104. Adams, J. Uterine size and endometrial thickness and the significance of cystic ovaries in women with pelvic pain due to congestion / J. Adams, P. W. Reginald, S. Franks, J. Wadsworth, R. W. Beard // *Br. J. Obstet. Gynaecol.* – 1990. – Vol. 97. – P. 583–587.
105. Anonymous. A randomised controlled trial to assess the efficacy of Laparoscopic Uterosacral Nerve Ablation (LUNA) in the treatment of chronic pelvic pain: the trial protocol [ISRCTN41196151] / Anonymous // *BMC Womens Health.* – 2003. – Vol. 3. – P. 6.

106. Alimi, Y. S. New trends in the surgical and endovascular reconstructions of large veins for non-malignant chronic venous occlusive disease / Y. S. Alimi, C. Juhan // *Current Opinion in Cardiol.* – 1998. – Vol. 13. – P. 375–383.
107. Allegra, C. Essential functional venous pathology / C. Allegra, M. Bonifacio, A. Carlizza // *Phlebolympology.* – 1998. – N 20. – P. 20.
108. Agarwal, A. Oxidants and antioxidants in human fertility / A. Agarwal, S. Alamaneni Middle // *East Fertility Journal.* – 2004. Vol. 9. – P. 187–197.
109. Agarwal, A. Redox considerations in reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications / A. Agarwal, S. Gupta, L. Sekhon [et al.] // *Antioxid. Redox Signal.* – 2008. – Vol. 10 (8). – P. 1375–1403.
110. Ahlberg, N. E. Right and left gonadal vein. An anatomical and statistical study / N. E. Ahlberg, O. Bartiey, N. Chidekel // *Acta Radiol.* – 1966. – Vol. 4. – P. 593–600.
111. Ahmed, O., Ng J., Patel M. [et al.] // *J. Vasc. Interv. Radiol.* – 2016. – Vol. 27 (Is. 2). – P. 167–173. DOI: 10.1016/j.jvir.2015.10.028.
112. Arnoldussen, C. W., de Wolf M. A., Wittens C. H. // *Phlebology.* – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 67–72. DOI: 10.1177/0268355514568063.
113. Agarwal, A. Role of oxidative stress in female reproduction / A. Agarwal, S. Gupta, R. Sharma // *Reprod Biol Endocrinol.* – 2005. – Vol. 3. – P. 28.
114. Augoulea, A. The role of the oxidative stress in the endometriosis-related infertility / A. Augoulea, G. Mastorakos, I. Lambrinouadaki [et al.] // *Gynecol. Endocrinol.* – 2009. – Vol. 25 (2). – P. 75–81.
115. Balian, E., Lasry J.-L., Coppé G. [et al.] // *Phlebolympology.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 17–26.
116. Beard, R. W. Diagnosis of pelvic varicosities in woman with chronic pelvic pain / R. W. Beard, P. W. Reginald, E. Pearce // *Lancet.* – 1984. – N 2. – P. 946–951.
117. Beard, R. W. Pelvic pain in women / R. W. Beard, P. W. Reginald, E. Pearce // *Brit. Med. J.* – 1986. – Vol. 293, N 6555. – P. 1160–1162.
118. Belcaro, G. The venous clinic / G. Belcaro, A. N. Nicolaidis, G. Stansby. – 1998. – 192 p.

119. Bell, D., Kane P. B., Liang S., Conway C., Tornos C. // *Int. J. Gynecol. Pathol.* – 2007. – Vol. 26, N 1. – P. 99–101.
120. Blackwell, R. E. *Chronic pelvic pain: evaluation and management* / R. E. Blackwell, D. L. Olive. – New York, 1998.
121. Bora, A., Avcu S., Arslan H. [et al.] // *JBR-BTR.* – 2012. – Vol. 95, N 4. – P. 215–221.
122. Borghi, C., Dell'Atti L. // *Arch. Gynecol. Obstet.* – 2016. – Vol. 293, N 2. – P. 291–301. DOI: 10.1007/s00404-015-3895-7.
123. Burak, F., Gunduz T., Simsek M. [et al.] // *Phlebology.* – 2009. – Vol. 16, N 3. – P. 290–294.
124. Capasso, P. *Treatment of symptomatic pelvic varices by ovarian vein embolization* / P. Capasso, C. Simons, G. Trotteur [et al.] // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 1997. – Vol. 20, N 2. – P. 107–111.
125. Castenmiller. P. H., de Leur K., de Jong T. E., van der Laan L. // *Phlebology.* – 2013. – Vol. 28, N 5. – P. 234–238. DOI: 10.1258/phleb.2012.011117.
126. Cheong, Y., William Stones R. // *Best Pract. Res. Clin. Obstet. Gynaecol.* – 2006. – Vol. 20, N 5. – P. 695–711.
127. Chilla, B. K., Knusel P. R., Zollikofer Ch. L., Huber T., Kubik-Huch R. A. // *Schweiz Rundsch. Med. Prax.* – 2006. – Vol. 95, N 41. – P. 1583–1588.
128. Daugherty, S. F., Gillespie D. L. // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* – 2015. – Vol. 3, N 3. – P. 283–289. DOI: 10.1016/j.jvsv.2015.01.003.
129. Dos Santos, S. J., Holdstock J. M., Harrison C. C., Whiteley M. S. // *Phlebology.* – 2016. DOI: 0268355515623898.
130. Edwards, R. *Pelvic pain syndrome: successful treatment of a case by ovarian vein embolization* / R. Edwards, J. Robertson, A. McLean, A. Hemingway // *Clin. Radiol.* – 1993. – N 47. – P. 429–431.
131. Eklof, B., Perrin M., Delis K. T., Rutherford R. B., Gloviczki P. // *J. Vasc. Surg.* – 2009. – Vol. 49, N 2. – P. 498–501. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.09.014.
132. Gavorník, P., Holomán K., Gašpar L. [et al.] // *Vnitr. Lek.* – 2015. – Vol. 61, N 3. – P. 244–250.

133. Gavrilov, S. G., Karalkin A. V., Moskalenko E. P. // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 22, N 2. – P. 76–81.
134. Halliwell, B. Free radicals, antioxidants, and human disease: curiosity, cause, or consequence / B. Halliwell // *Lancet*. – 1994. – Vol. 344. – P. 721–724.
135. Hansrani, V., Abbas A., Bhandari S. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2015. – Vol. 185. – P. 156–163. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2014.12.011.
136. Hansrani, V., Morris J., Caress A. L. [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2016. – Vol. 196. – P. 21–25. DOI: 10.1016/j.ejogrb.2015.10.023.
137. Hartung, O. // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 81–85. DOI: 10.1177/0268355515569129.
138. Hobbs, J. T. Pelvic congestion syndrome / J. T. Hobbs // *Br. J. Hosp. Med.* – 1990. – N 43. – P. 200–206.
139. Hodgson, M., Reed W., Peck R. J., Hemingway A. P. // *Clinical Radiology*. – 1991. – Vol. 44, N 3. – P. 208–209.
140. Juhan, V. // *Diagn. Interv. Imaging*. – 2015. – Vol. 96, N 10. – P. 997–1007. DOI: 10.1016/j.diii.2015.07.010.
141. Knuttinen, M.-G., Xie K., Jani A. [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 2015. – Vol. 204. – P. 448–458. DOI: 10.2214/AJR.14.12709.
142. Kolesnicova, L. I. Activity of LPO processes in women with polycystic ovarian syndrome and infertility / L. I. Kolesnicova, S. I. Kolesnicov, M. A. Darencaya, L. A. Grebencina, O. A. Nikitina, L. M. Lazareva, L. V. Suturina, I. N. Danusevich, E. B. Druzhinina, A. A. Semendyaev // *Bulletin of Experimental Biology and Medicine*. 2017. – Vol. 162, N 3. – P. 320–322.
143. Koo, S., Fan C. M. // *Tech. Vasc. Interv. Radiol.* – 2014. – Vol. 17, N 2. – P. 90–95. DOI: 10.1053/j.tvir.2014.02.005.
144. Labropoulos, N., Malgor R. D., Comito M. [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 42–47. DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.07.008.
145. Langeron, P. // *Phlebologie*. – 2002. – Vol. 2. – P. 155–159.
146. Lopez, A. J. // *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* – 2015. – Vol. 38, N 4. – P. 806–820. DOI: 10.1007/s00270-015-1074-7.

147. Malgor, R. D., Adrahtas D., Spentzouris G. [et al.] // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* – 2014. – Vol. 2, N 1. – P. 34–38. DOI: 10.1016/j.jvsv.2013.06.004.
148. Meissner, M. H., Gibson K. // *Phlebology.* – 2015. – Vol. 30 (Suppl. 1). – P. 73–80. DOI: 10.1177/0268355514568067.
149. Nascimento, A. B., Mitchell D. G., Holland G. // *J. Magn. Reson. Imaging.* – 2002. – Vol. 15, N 5. – P. 551–556.
150. Nicolaides, A., Kakkos S., Eklof B. [et al.] // *Int. Angiol.* – 2014. – Vol. 33, N 2. – P. 87–208.
151. O'Brien, M. T., Gillespie D. L. // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* – 2015. – Vol. 3, N 1. – P. 96–106. DOI: 10.1016/j.jvsv.2014.05.007.
152. Okada, M. Diagnosis of the nutcracker phenomenon using two-dimensional ultrasonography / M. Okada, K. Tsuzuki, S. Jto // *Clin. Nephrol.* – 1999. – Vol. 49, N 1. – P. 35–40.
153. Perrin, M. R., Eklöf B. // *Medicographia.* – 2011. – Vol. 33, N 3. – P. 245–252.
154. Pyra, K., Wozniak S., Roman T. [et al.] // *Ginekol. Pol.* – 2015. – Vol. 86, N 5. – P. 346–351.
155. Raju, S. // *Phlebolympology.* – 2008. – Vol. 15, N 1. – P. 12.
156. Ruder, E. H. Impact of oxidative stress on female fertility / E. H. Ruder, T. J. Hartman, M. B. Goldman // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2009. – Vol. 21 (3). P. 219–222.
157. Simsek, M., Burak F., Taskin O. // *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* – 2007. – Vol. 34, N 2. – P. 96–98.
158. Tarebayuski, S. Diagnosis of the nutcracker syndrome with color Doppler sonography: correlation with flow patterns on Hrogrude left renal venography / S. Tarebayuski, T. Veri, N. Theda, A. Fugirawa // *Am. J. Roentyenol.* – 1999. – Vol. 172, N 1. – P. 39–42.
159. Taskin, O., Uryan I. I., Buhur A. [et al.] // *J. Am. Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1996. – Vol. 3 (Suppl. 4). – P. S49.
160. Van der Plas, L. G., van Vliet A., Bousema M. T., Sanders C. J., Mali W. P. // *Ned. Tijdschr. Geneesk.* – 2005. – Vol. 149, N 11. – P. 557–560.

161. Van Cleef, J. F. // *Phlebology*. – 2011. – Vol. 18, N 1. – P. 38.
162. Venbrux, A. C. Pelvic congestion syndrome (pelvic venous incompetence): Impact of ovarian and internal iliac vein embolotherapy on menstrual cycle and chronic pelvic pain / A. C. Venbrux, A. H. Chang, H. S. Kim [et al.] // *J. Vasc. Interventional Radiology*. – 2002. – Vol. 13 (2), Pt. 1. – P. 171–178.
163. White, J. V., Ryjewski C., Messersmith R. N., Sbrana F., Schwartz L. B. // *J. Vasc. Surg. Venous. Lymphat. Disord.* – 2016. – Vol. 4, N 1. – P. 114–118. DOI: 10.1016/j.jvsv.2015.10.003.