

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

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Иркутск – 2018

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и Федеральном государственном бюджетном образовательном учреждении высшего образования «Иркутский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

доктор медицинских наук,
профессор

Семендяев Андрей Александрович

Научный консультант:

доктор медицинских наук,
академик РАН, профессор,
Заслуженный деятель науки РФ

Колесникова Любовь Ильинична

Официальные оппоненты:

Артымук Наталья Владимировна – доктор медицинских наук, профессор, ФГБОУ ВО «Кемеровский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии № 2, заведующая

Пивоваров Юрий Иванович – доктор медицинских наук, профессор, ФГБНУ «Иркутский научный центр хирургии и травматологии», лаборатория клеточной патофизиологии и биохимии, ведущий научный сотрудник

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр акушерства, гинекологии и перинатологии имени академика В.И. Кулакова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2018 г. в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 001.038.02 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» по адресу: 664003, г. Иркутск, ул. Тимирязева, 16.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Федерального государственного бюджетного научного учреждения «Научный центр проблем здоровья семьи и репродукции человека» и на сайте www.health-family.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2018 г.

Учёный секретарь
диссертационного совета,
доктор биологических наук



Гребенкина Людмила Анатольевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

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 (Артымук Н. В., 2015; Гаврилов С. Г., Кириенко А. И., 2015; Eklöf V., Kistner R. L., 2017; Khatri G., Khan A., Raval G. et al., 2017).

В настоящее время сложилось чёткое представление о ВРВМТ как о системном прогрессирующем заболевании, в основе которого лежат сложные нарушения биохимических, иммунологических и молекулярно-генетических процессов (Кириенко А. И. и др., 2001; Шевченко Ю. Л. и др., 2005; Савельев В. С., Кириенко А. И., 2014). На высокую частоту мультифокальной локализации варикозных вен (бассейн малого таза и нижних конечностей) ещё в 2000 г. указывал отечественный акушер-гинеколог Н. В. Рымашевский.

По мнению Л. И. Колесниковой с соавт. (2016), ВРВМТ формируется на фоне нарушений активности реакций перекисного окисления липидов (ПОЛ) – антиоксидантной защиты (АОЗ), однако до настоящего времени вопрос о роли процессов ПОЛ в возникновении и прогрессировании заболевания остаётся невыясненным.

Отсутствие чётких клинико-биохимических критериев обуславливает 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 остаётся окончательно не решённой. Клиническая эффективность эндоваскулярных методов коррекции, предусматривающих эмболизацию окклюдорами (спиралями, эмболами, баллонами) или эндовенозную термическую облитерацию (радиочастотную, лазерную) основного ствола яичниковых вен (ЯВ), остаётся недостаточной (Шиповский В. Н. и др., 2008; Коо S., Fan C. M., 2014; Malgor R. D. et al., 2014; Labropoulos N. et al., 2015; Lopez A. J., 2015). 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 окклюдоров в почечную и нижнюю полую вены, движение инородного тела в сторону лёгочного кровотока (Carasso P. et al., 1997; Venbrux A. C. et al., 2002). Совместное применение хирургического вмешательства с флеботропным лечением также остаётся малоэффективным, что обусловлено высокой частотой (10–23 %) рецидивирования ВРВМТ (Гаврилов С. Г., Кириенко А. И., 2015) на фоне недостаточной нормализации биохимических и метаболических нарушений как основных механизмов возникновения и развития ВРВМТ у женщин (Гус А. И., Колесникова Л. И., 2016).

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-anamnestического 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 клинико-anamnestическими 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, супероксиддимуказы 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 супероксиддисмуказы 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 супероксиддисмуказы, 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 флелосклерозирования.

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-anamnestическими 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 контраверсии» (Сочи, сентябрь 2014 г.); VIII Общероссийском семинаре «Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии» (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 Минобразования и науки РФ, из которых 1 работа – в зарубежном рецензируемом издании, индексируемом в международной базе данных Scopus, 1 монография, 1 патент.

Объём 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.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Объект исследования

Для достижения цели и решения поставленных в настоящей работе задач были обследованы 250 женщин, имевших наиболее значимые клинико-анамнестические факторы в отношении прогноза развития заболевания. Из числа этих женщин у 137 пациенток (основная группа) в последующем развилось ВРВМТ: у 39 (1-я подгруппа) – I степень тяжести патологического процесса, у 65 (2-я подгруппа) – II степень, у 33 (3-я подгруппа) – III степень, группу сравнения составили 30 женщин без ВРВМТ.

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

Постановка клинического диагноза основывалась на совокупности синдромной диагностики, данных лабораторных, ультразвуковых и лапароскопических исследований. Дизайн реализованного исследования в целом заключался в расширенной клинико-про-/антиоксидантной оценке статуса женщин.

Методы исследования

Для общеклинического обследования пациенток использовались традиционные методы исследования. Состояние венозной системы малого таза оценивали с помощью мультимодальных (6–12 МГц) датчиков на аппарате «Voluson E10 expert» (США) и на основании 3-мерного 3D-изображения полученного на оборудовании фирмы «Laser Optic System» (США – Германия), во время лапароскопического исследования с применением приборов фирм «Cooper Surgical» (США) и «Karl Storz» (Германия).

Распространённость венэктазий в венозных сплетениях малого таза регистрировали при помощи ретроградной гемодинамической пробы (Патент РФ № 2646563).

Биохимическая часть работы включала исследование в сыворотке крови продуктов ПОЛ: уровня гидроперекисей липидов (ГПЛ, отн. ед.), диеновых конъюгатов (ДК, мкмоль/л) – по методу И. А. Волчегоского с соавт. (1989), малонового диальдегида (МДА, мкмоль/л) – по методу В. Б. Гаврилова с соавт. (1987). В гемолизате эритроцитов проводилось определение активности ферментов антиоксидантной защиты: каталаза (Кат, мкмоль/мл), супероксиддисмутаза (СОД, усл. ед.), глутатионпероксидазы (ГП, мкмоль GSH/г Нв), глутатионредуктазы (ГР, мкмоль/мл), глутатион-s-трансферазы (GST, ммоль/г Нв) и уровня восстановленного глутатиона (GSH, ммоль/л) с помощью стандартных наборов реактивов фирмы «Randox» (Великобритания). Регистрацию оптических плотностей и флуоресценцию проводили с помощью спектрофлуорофотометра Shimadzu RF-1501 (Япония).

Морфологический материал вен для исследований готовили в автоматизированных приборах фирмы «Sakura» (Япония), морфометрические исследования и видеоотображение материала проводили на компьютерной микроскопической системе «Quantimet-550 IW» фирмы Leica (Великобритания).

Для определения показателя «Качество жизни» (КЖ) использовали опросник MOS SF-36, который предварительно был нами переработан и включал вопросы, адаптированные к специфике заболевания.

Для статистического анализа использовалась программа SPSS (IBM, версия 21). Все данные представлены в виде средней (M), дисперсии (δ), медианы (Me, L–H, где L – 25-й (нижний) квартиль, H – 75-й (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 анализа внутригрупповой взаимосвязи количественных признаков применяли корреляционный анализ Спирмена. Оценку значимости различий по разности выборочных долей проводили с помощью критериев χ^2 или Фишера. Выбранный критический уровень значимости равнялся 5 % (0,05). Для расчёта порогового уровня значений флeбoгeмoднaмичeских параметров, концентраций продуктов ПОЛ и активности ферментов АОЗ, специфичности и чувствительности методов был применён ROC-анализ.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На первоначальном этапе исследования 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-анамнестические факторы в отношении прогноза развития заболевания.

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

При обработке матрицы обнаружено, что из характерных клинико-анамнестических проявлений ВРВМТ только 7 (возраст старше 40 лет; наследственное предрасположение к варикозу; длительные статические нагрузки; тазовая боль; диспареуния; бесплодие; более 1 родов) статистически значимо отличались ($p < 0,05-0,001$) в структуре этиологических факторов риска.

Проведённый анализ позволил установить в 26 (19,0 %) случаях единственную вероятную причину патологического процесса, в 111 (81,0 %) случаях выявлено мультифакторное влияние, что свидетельствовало о том, что комбинация факторов риска существенно повышает вероятность формирования ВРВМТ у женщин. Вместе с этим 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.

Нам представлялось важным изучение вопроса диагностической значимости гемодинамических параметров в прогнозировании развития и прогрессирования ВРВМТ 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 распространённость варикоза в венозной системе малого таза – с помощью ретроградной гемодинамической пробы под контролем трёхмерной (3D) эндовизуализации.

Нами предложена система оценки степени тяжести ВРВМТ у женщин. Для этого оценки прогностического значения флебогемодинамических параметров разработаны качественные признаки и количественные критерии, которые представлены в таблице 1.

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 %) женщин с I степенью тяжести патологического процесса, у 21 (26,9 %) – со 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 %).

Таблица 1 – Нормативные флебогемодинамические критерии в зависимости от степени тяжести первичного ВРВМТ у женщин

Признаки магистрального ствола ЯВ	Нормативные критерии	Критерии степени тяжести первичного ВРВМТ		
		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/с	$> 10,0$	$> 7,0 - \leq 10,0$	$\geq 4,0 - \leq 7,0$	$< 4,0$
Длительность рефлюксного потока, с	$\leq 0,3$	$> 0,3 - \leq 1,5$	$> 1,5 - \leq 2,5$	$> 2,5$
Распространённость варикоза в венозных сплетениях малого таза	Отсутствие стойкого венозного расширения	Правое или левое яичниковое сплетение	В обоих яичниковых и пресакральном сплетении	Тазовое венозное полнокровие

Проведённый анализ диагностической достоверности признаков, применяемых в качестве маркеров диагностики ранней формы ВРВМТ, свидетельствует об их недостаточно высокой прогностической значимости: чувствительность имела пределы 59,3–68,8 %, специфичность – 72,6–81,6 %, точность – 65,7–74,2 %. При тяжёлых формах заболевания исследование флебогемодинамических признаков можно рассматривать в качестве абсолютно надёжного прогностического критерия. Информативность D, V и R при II степени патологического процесса составляла: чувствительность – 86,9–94,5 %, специфичность – 94,8–96,2 %, точность – 65,7–74,2 %; при III степени – 95,2–95,7 %, 98,8–99,5 % и 96,8–98,9 % соответственно.

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 степеней тяжести ВРВМТ у женщин, что свидетельствует об их диагностической ценности в выявлении тяжёлых форм патологии.

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

Трудность диагностики ранней формы ВРВМТ при анализе флебогемодинамических параметров инициировала 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).

Для расчёта оптимального значения величины порога отсечения Р (точки «cut off») использовали ROC-анализ (Receiver Operator Characteristics). Соотношение V_{\max} в КОС к V_{\max} в области ВПЯ, равное 8,3, и соотношение V_{\max} в РОС к V_{\max} в области ВЛЯ, равное

8,0, характеризовались наиболее высокой чувствительностью и специфичностью (85 % и 90 %, 89 % и 93 % соответственно), что позволило рассматривать их в качестве пороговых значений в прогнозировании ВРВМТ у женщин (Рисунок 1).

Можно полагать, что введение в число диагностических маркеров ВРВМТ, определения соотношений V_{\max} в КОС / V_{\max} в области ВПЯ и V_{\max} в РОС / V_{\max} в области ВЛЯ позволит решить проблему диагностики ранней формы патологического процесса.

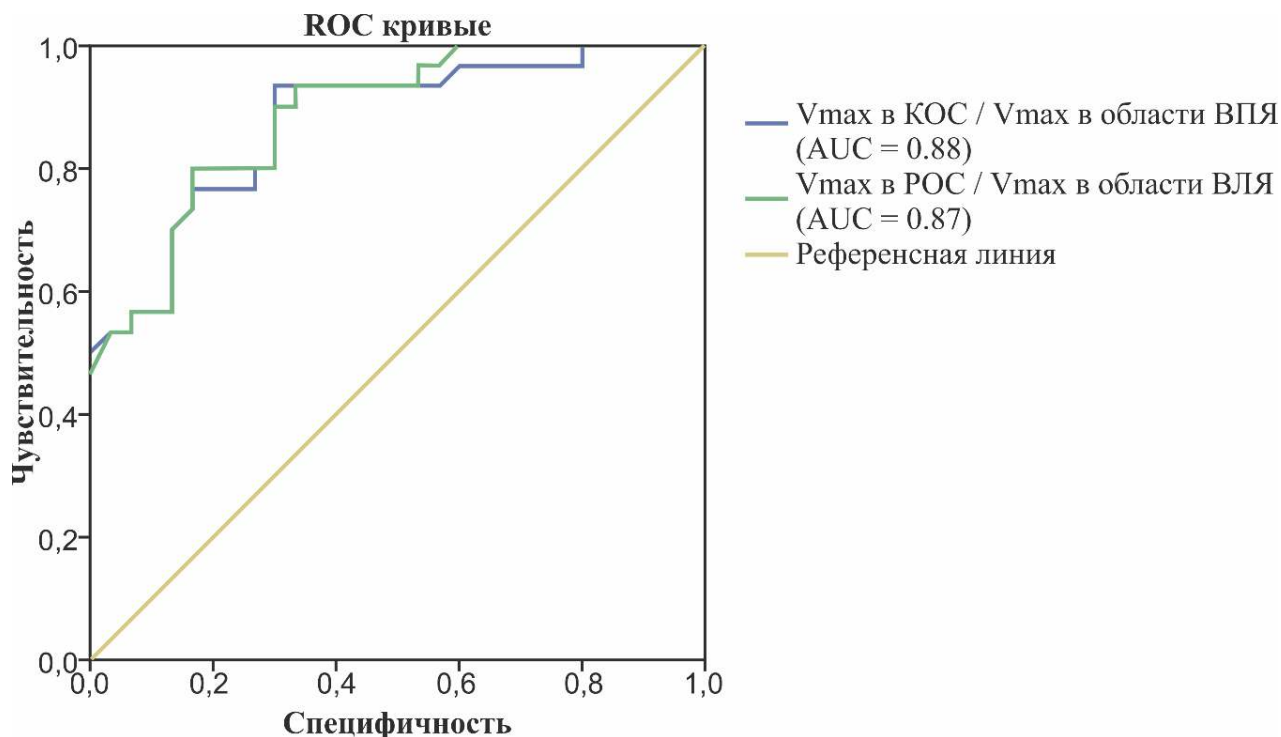


Рисунок 1 – ROC-анализ, оценка диагностической значимости отношений V_{\max} в КОС / V_{\max} в области ВПЯ и V_{\max} в РОС / V_{\max} в области ВЛЯ

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.

Для реализации второй задачи исследования проведён углублённый 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: S (specific and sensitive) – чувствительные и специфичные; M (measurable) – измеряемые; A (available and affordable) – доступные; R (responsive and reproducible) – воспроизводимые; T (timely) – своевременные.

Анализ изменений содержания продуктов ПОЛ и активности компонентов АОЗ у пациенток исследуемых групп представлен на рисунках 2–6.

В группе здоровых женщин содержание ГПЛ в периферическом кровотоке в среднем составило $5,21 \pm 0,18$ отн. ед. У пациенток с ВРВМТ I степени тяжести содержание ГПЛ составило $5,52 \pm 0,29$ отн. ед. (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 (Рисунок 2).

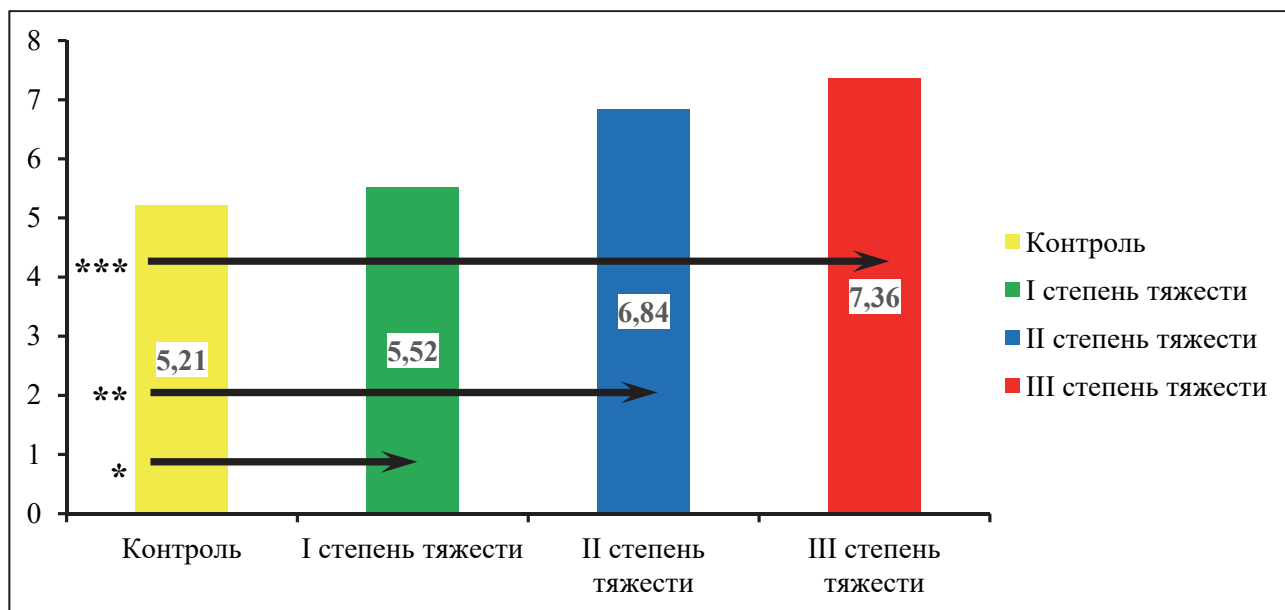


Рисунок 2 – Изменение концентрации гидроперекисей липидов у женщин с ВРВМТ различной степени тяжести в сравнении с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Средние значения концентрации ДК у женщин с различной степенью тяжести ВРВМТ были статистически значимо выше средних физиологических показателей, причём при I степени тяжести ВРВМТ выявлено 2,9-кратное увеличение ($p = 0,0078$), при II степени – превышение на 38,2 % ($p = 0,025$), при III степени – увеличение на 34,9 % ($p = 0,018$) (Рисунок 3).

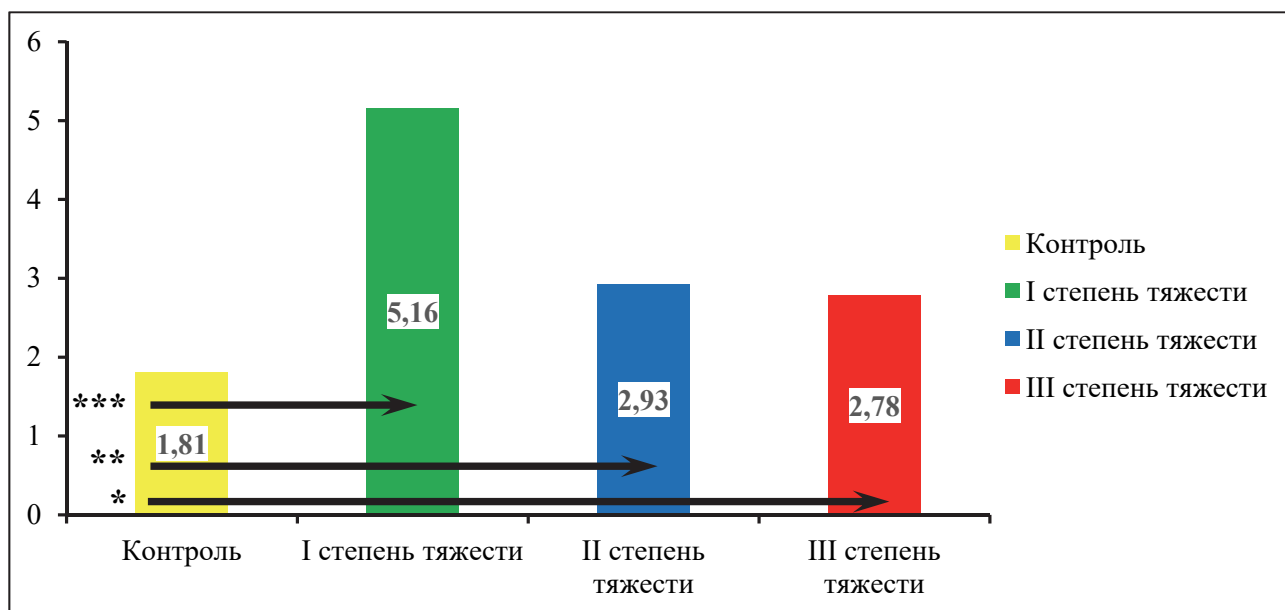


Рисунок 3 – Изменение концентрации диеновых конъюгатов у женщин с ВРВМТ различной степени тяжести в сравнении с контролем: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Обратную зависимость наблюдали в содержании МДА при лёгкой 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 степени – на 43,4 % ($p = 0,015$), причём его уровень выходил далеко за пределы верхней границы нормы (Рисунок 4).

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

В целях выяснения наличия (отсутствия) коррелятивной связи между содержанием продуктов ПОЛ и различными степенями тяжести ВРВМТ было произведено сопоставление полученных данных. Анализ приведённых данных свидетельствовал об увеличении общего количества положительных корреляций.

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

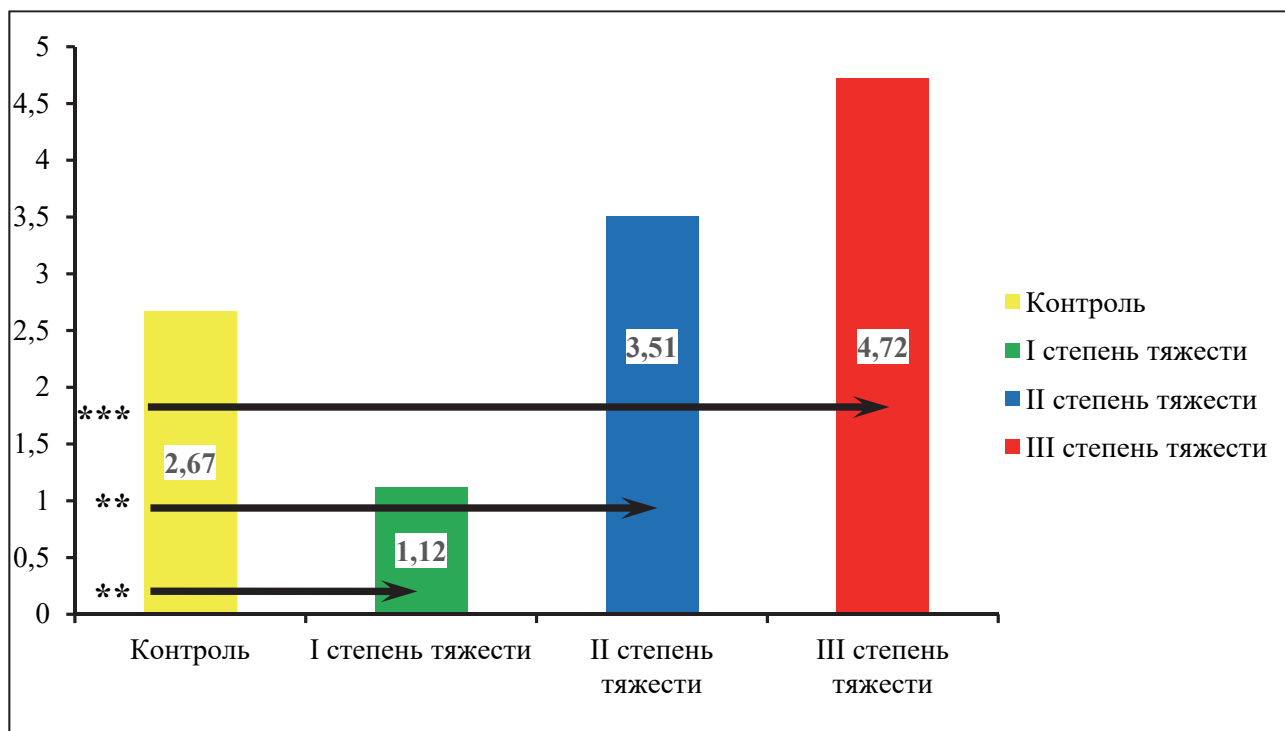


Рисунок 4 – Изменение концентрации малонового диальдегида у женщин с ВРВМТ различной степени тяжести в сравнении с контролем: ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

Проведённое исследование продемонстрировало, что параллельно с увеличением концентрации продуктов ПОЛ изменялось содержание компонентов АОЗ в периферической крови.

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.

Для ВРВМТ II степени тяжести 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 ВРВМТ I степени тяжести. Следует отметить, что активность ГП сохранялась практически на одном уровне с аналогичным показателем при лёгкой форме заболевания, превышая на 16,5 % ($p = 0,041$) средние значения ферментативной активности у женщин контрольной группы.

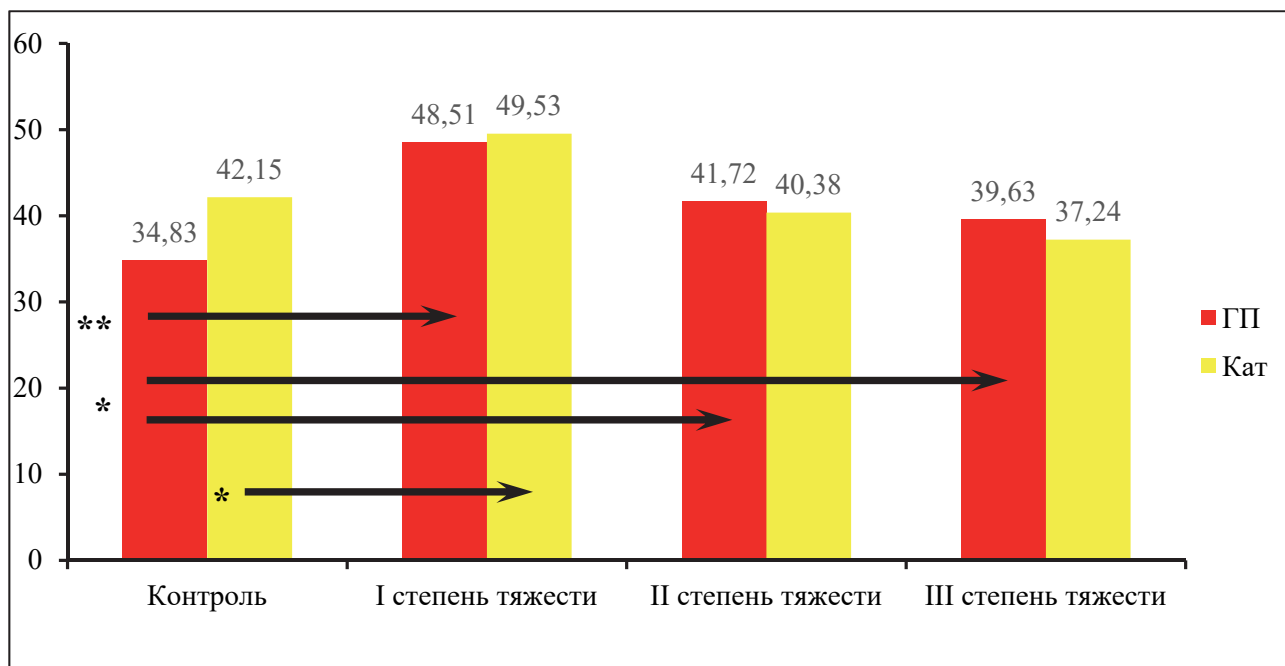


Рисунок 5 – Динамика изменений активности ГП и Кат у женщин с ВРВМТ различной степени тяжести: * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$

Для III степени характерным являлось снижение активности Кат и СОД относительно контроля – соответственно, на 11,6 % ($p = 0,047$) и 18,4 % ($p = 0,039$). 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 (Рисунки 5, 6).

Анализ приведённых данных свидетельствует о том, что активность ГП при всех степенях тяжести ВРВМТ статистически значимо превышала средние показатели группы контроля. Обращает на себя внимание заметное увеличение содержания ГР с прогрессом заболевания от I к III степени тяжести при одновременном увеличении концентрации GSH. Оценка приведённых данных даёт основание считать, что если при ранней форме ВРВМТ антиоксидантная защита осуществляется за счёт активации Кат, СОД и ГП, то при тяжёлых формах патологии – за счёт ГР. Можно предположить, что нарушение прооксидантного/антиоксидантного баланса в организме отражает один из механизмов развития ВРВМТ у женщин.

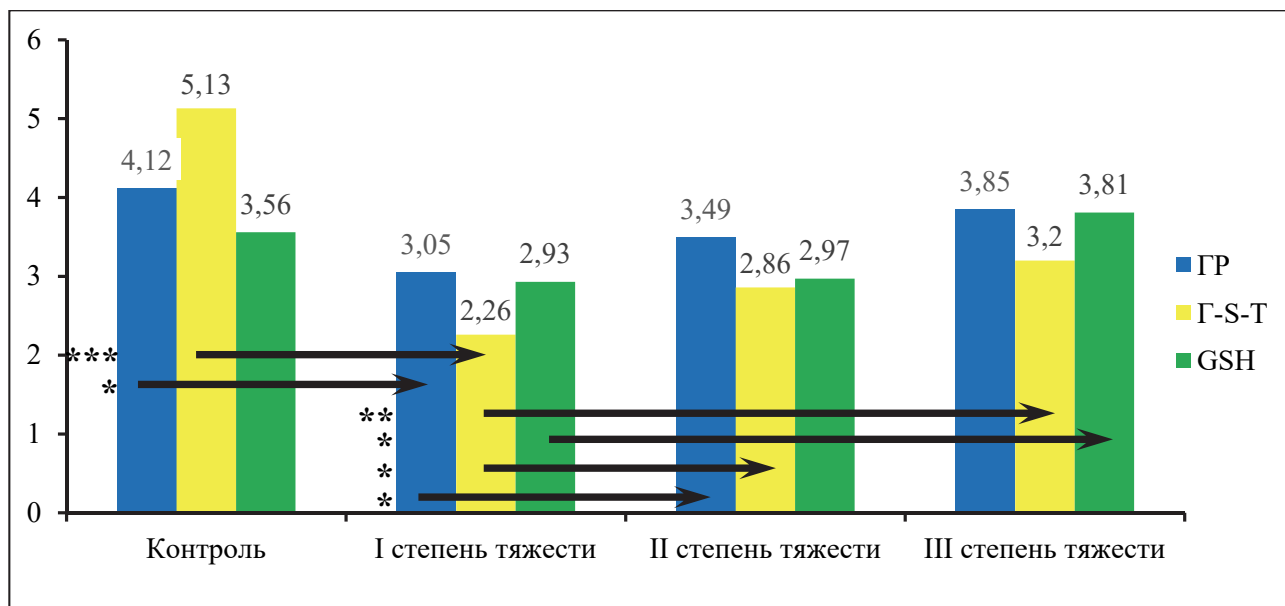


Рисунок 6 – Динамика изменений состояния активности глутатионовой редокс-системы у женщин с ВРВМТ различной степени тяжести:

* – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$; *** – $p < 0,001$

С целью определения нормативных значений концентрации продуктов ПОЛ и последующей оценки их информативности в ранней диагностике ВРВМТ был проведён расчёт чувствительности и специфичности исследуемых параметров с использованием ROC-анализа (Рисунок 7).

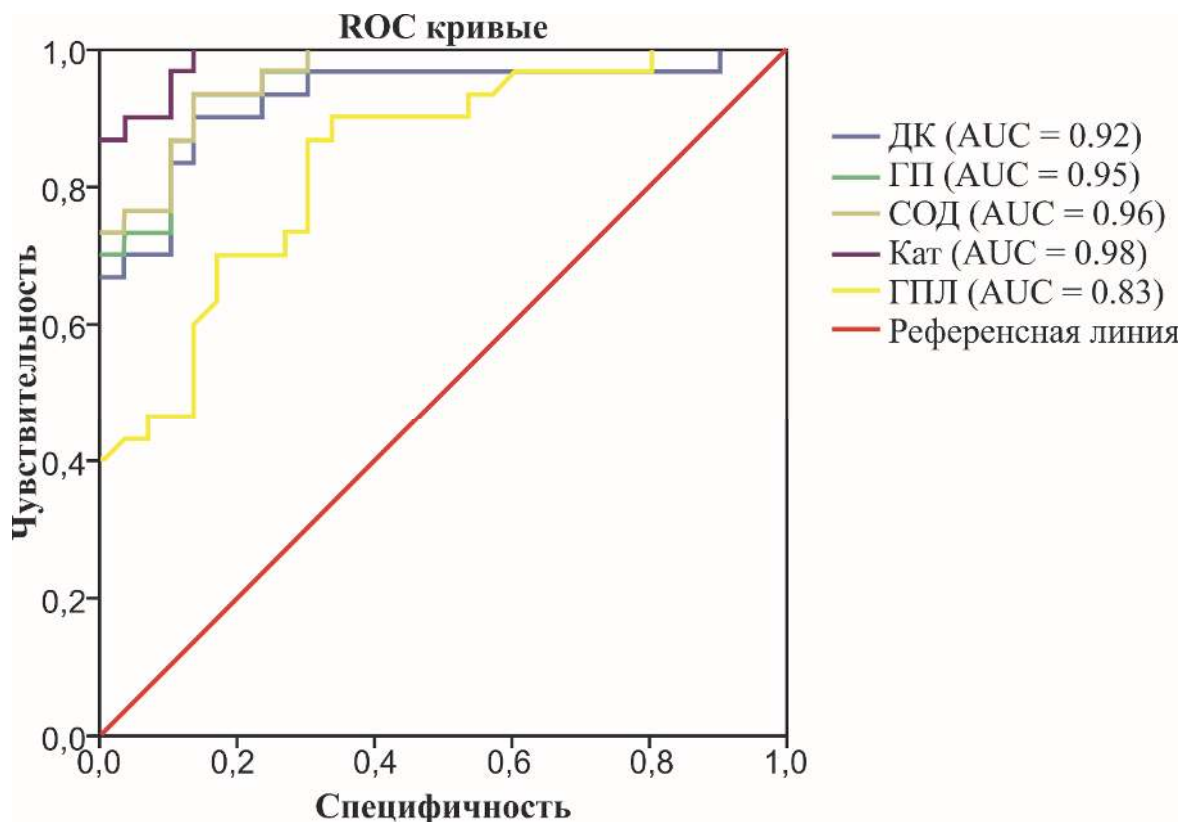


Рисунок 7 – ROC-анализ, оценка диагностической значимости ДК, МДА, Кат, СОД и ГП у женщин с ВРВМТ

Было установлено, что уровни 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 спрогнозировать формирование и течение патологического процесса, а также провести комплекс лечебно-профилактических мероприятий для предупреждения его развития или существенного снижения степени выраженности и в конечном итоге – для улучшения его исходов.

Для получения репрезентативных данных при оценке эффективности различных видов терапии у женщин с ВРВМТ в исследование включены 65 пациенток со II степенью тяжести заболевания, которые разделены на три группы: 1-я группа ($n = 20$) – женщины, которым проведены инъекционная склеротерапия (ИСТ) и традиционное консервативное лечение (флеботропная терапия); 2-я группа ($n = 21$) – женщины, которым проведены ИСТ в сочетании ретроградной гемодинамической пробой (РГП) и традиционное консервативное лечение; 3-я группа ($n = 24$) – женщины, получившие комплекс ИСТ и РГП, антиоксидантное терапевтическое воздействие и традиционное консервативное лечение. Длительность наблюдения за пациентками составила 36 месяцев с момента выполнения ИСТ. Оценка результатов лечения в группах исследования проводилась по критериям: частота рецидивов; восстановление репродуктивной функции; динамика качества жизни (КЖ).

Анализ результатов лечения женщин с ВРВМТ в зависимости от вида проведённых им лечебно-профилактических мероприятий выявил следующие закономерности в группах исследования: частота рецидива заболевания в 1-й группе составила 50,0 %, во 2-й группе – 33,3 %, в 3-й группе – 20,8 %; наступление маточной беременности – 20,0 %, 38,9 % и 55,0 % соответственно; уровень КЖ к концу третьего года наблюдения в 1-й группе соответствовал исходным дооперационным значениям, во 2-й группе – критерию «удовлетворительное здоровье», в 3-й группе – «близко к полному здоровью».

Таким образом, лечение женщин, страдающих ВРВМТ, помимо традиционной терапии, должно включать выполнение ИСТ и РГП, курсовые приёмы антиоксидантного препарата, использование которых можно рассматривать с позиции патогенетически обоснованного терапевтического воздействия.

Разработанный в ходе исследования алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин может быть рекомендован для широкого внедрения в клиническую практику (Рисунок 8).

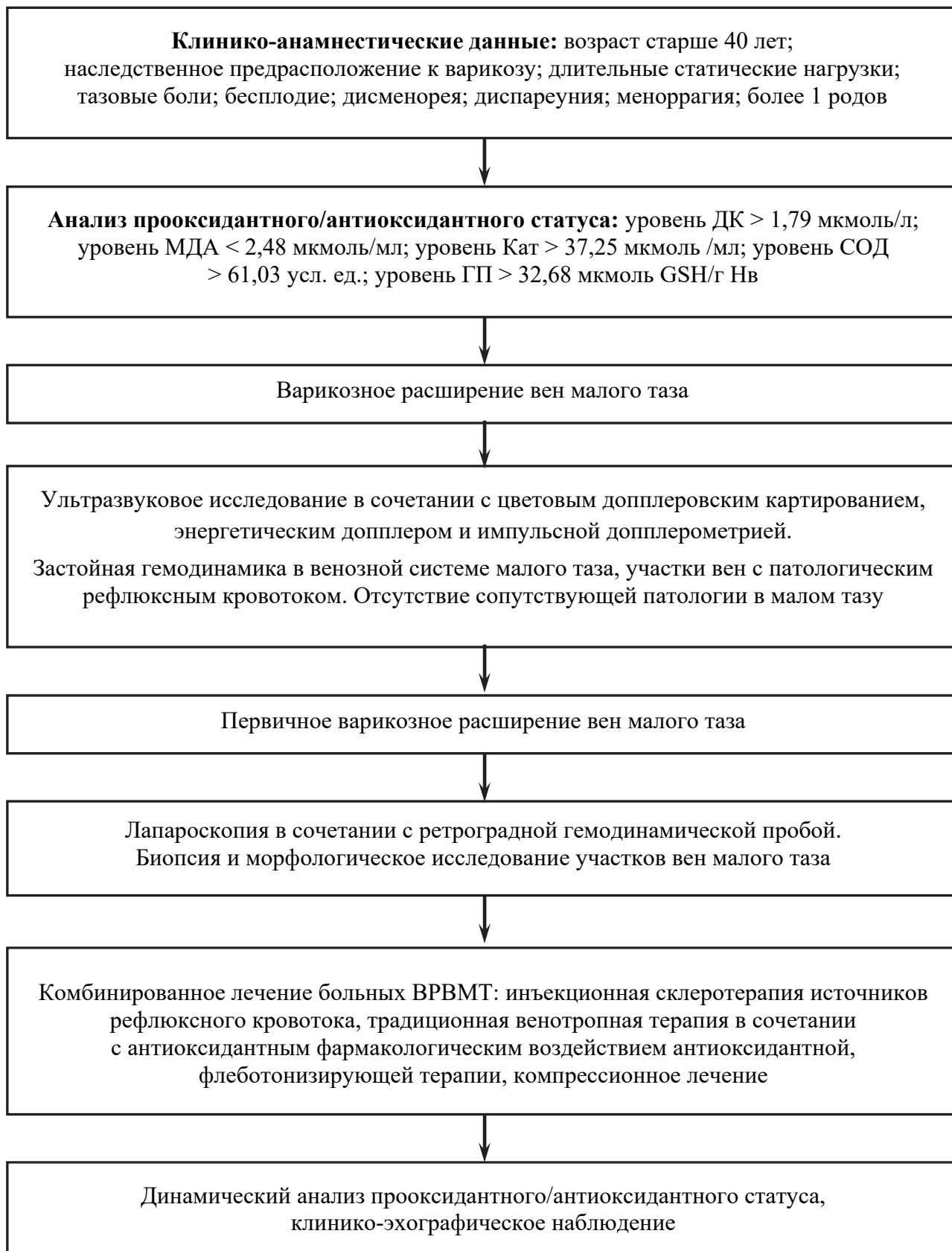


Рисунок 8 – Алгоритм прогнозирования, диагностики, лечения и профилактики ВРВМТ у женщин

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 обследования 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 таза.

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 НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Публикации в научных журналах, рекомендованных ВАК Минобрнауки РФ

1. Клинико-лабораторные изменения при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, М. Б. Хамошина, Д. А. Ступин [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2010. – № 6 (76), Ч. 2. – С. 60–62.

2. Особенности иммунного ответа и цитокинового статуса при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. И. Гус, М. Б. Хамошина, Д. А. Ступин [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 6. – С. 19–23.

3. Эффективность иммунокорректирующей терапии при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. И. Гус, М. Б. Хамошина, Д. А. Ступин [и др.] // Бюл. ВСНЦ СО РАМН. – 2013. – № 6. – С. 24–28.

4. Вопросы этиологии, патогенеза и факторы риска развития рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин после хирургического лечения

/ А.И. Гус, А. А. Семендяев, Д. А. Ступин [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – № 3. – С. 25–27.

5. Значение перекисного окисления липидов в развитии варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. И. Гус, А. А. Семендяев, Д. А. Ступин [и др.] // Сибирский медицинский журнал (Иркутск). – 2015. – Т. 133, № 2. – С. 122–125.

6. Ультразвуковой контроль в периоперационном периоде при варикозной болезни вен малого таза у женщин / Т. А. Исупова, А. А. Семендяев, Д. А. Ступин [и др.] // Ультразвуковая и функциональная диагностика. – 2015. – № 4S. – С. 73а.

7. 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.

8. Ступин, Д. А. Диагностика и патофизиологическое лечение рецидива варикозной болезни вен малого таза у женщин / Д. А. Ступин, А. Н. Селецкий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, Спецвыпуск. – С. 49.

9. Ступин, Д. А. Профилактика рецидивов хирургического лечения варикозной болезни вен малого таза у женщин / Д. А. Ступин, А. Н. Селецкий // Журнал акушерства и женских болезней. – 2016. – Т. LXV, Спецвыпуск. – С. 48.

10. Оценка состояния овариального резерва при различных стадиях варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. Н. Селецкий, Д. А. Ступин, И. А. Сутенко, Т. С. Альчиханова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2017. – Т. LXVI, Спецвыпуск. – С. 148.

Патент

11. Способ определения функционального состояния венозной системы малого таза у женщин : Пат. 2646563 Рос. Федерация ; МПК А61 В10/00 (2006.01) / Семендяев А. А., Ступин Д. А., Черепанова М. А., Бачурина С. М., Селецкий А. Н., Колесникова Л. И. ; заявитель и патентообладатель Семендяев Андрей Александрович. – № 2016124576 ; заявл. 20.06.2016 ; опубл. 5.03.2018. – Бюл. № 7.

Монография

12. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. И. Гус, М. Б. Хамошина, М. А. Черепанова, С. М. Бачурина, А. А. Семендяев, Д. А. Ступин. – Новосибирск : Наука, 2015. – 132 с.

Публикации в иных изданиях

13. Иммунологический ответ при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, С. М. Бачурина, М. А. Черепанова, Д. А. Ступин // Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : Тезисы VII Общероссийского семинара. – М., 2014. – С. 94.

14. Коррекция иммунологического ответа при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, Д. А. Ступин, С. М. Бачурина, М. А. Черепанова // Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешённые вопросы : Материалы Всероссийской научной Интернет-конференции. – Казань, 2014. – С. 56–58.

15. Коррекция иммунологического ответа при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, С. М. Бачурина, М. А. Черепанова, Д. А. Ступин

// Репродуктивный потенциал России: версии и контраверсии : Тезисы VII Общероссийского семинара. – М., 2014. – С. 93.

16. Состояние иммунного статуса при варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, Д. А. Ступин, С. М. Бачурина, М. А. Черепанова // Репродуктивная медицина: новые тенденции и неразрешённые вопросы : Материалы Всероссийской научной Интернет-конференции. – Казань, 2014. – С. 53–55.

17. Клинико-ультразвуковой контроль эффективности лечения варикозной болезни вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, Д. А. Ступин, С. М. Бачурина, М. А. Черепанова // Материалы X Юбилейного международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2016. – С. 99.

18. Терапия варикозной болезни вен малого таза при беременности / А. А. Семендяев, Д. А. Ступин, С. М. Бачурина [и др.] // Перинатальная медицина от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству : Тезисы II Общероссийской конференции с международным участием. – М., 2016. – С. 80.

19. Термокомпрессия в улучшении исходов варикозно расширенных вен малого таза у женщин / А. А. Семендяев, Д. А. Ступин, С. М. Бачурина, М. А. Черепанова // Материалы X Юбилейного международного конгресса по репродуктивной медицине. – М., 2016. – С. 335.

СПИСОК 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