

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ АВТОНОМНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
«РОССИЙСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ
МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ Н.И. ПИРОГОВА»
МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

Гришенкова Анастасия Сергеевна

**ПАТОГЕНЕЗ, СПОСОБЫ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ ТАЗОВОЙ
ВЕНОЗНОЙ БОЛИ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ТАЗА**

3.1.9. Хирургия

Диссертация
на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Гаврилов Сергей Геннадьевич,
доктор медицинских наук, профессор

Москва - 2023

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	5
ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, МЕТОДАХ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)	15
1.1. Терминология	16
1.2. Основы формирования и восприятия тазовой венозной боли	17
1.3. Способы оценки венозной боли	25
1.4. Инструментальные методы верификации венозного генеза тазовой венозной боли.....	29
1.5. Методы коррекции тазовой венозной боли	31
1.5.1. Медикаментозное лечение	31
1.5.2. Хирургические вмешательства на гонадных венах.....	32
1.5.3. Эндоваскулярное лечение	33
1.6. Заключение	36
ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ.....	37
2.1. ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ.....	37
2.2. Способы клинической оценки болевого синдрома	41
2.3. Характеристика методов исследования	48
2.3.1. Клиническое исследование	48
2.3.2. Иммуноферментный анализ	49
2.3.3. Ультразвуковые методы	50
2.3.4. Мультиспиральная компьютерная томография вен таза, почечных, подвздошных и нижней полой вен.	51

2.3.5. Ренофлебография, селективная овариография и тазовая флебография.....	52
2.4. Характеристика методов лечения.....	54
2.4.1. Медикаментозное лечение.....	54
2.4.2. Хирургическое и эндоваскулярное лечение.....	54
2.5. Статистический анализ.....	59
ГЛАВА 3. ТАЗОВЫЙ ВЕНОЗНЫЙ РЕФЛЮКС КАК ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ТАЗА	60
ГЛАВА 4. КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННЫЙ ПЕПТИД И СУБСТАНЦИЯ P КАК МАРКЕРЫ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ	74
4.1. Взаимосвязь между уровнями кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P и выраженностью тазовой венозной боли у пациенток с варикозной болезнью таза	74
4.2. Взаимосвязь между уровнями кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P и продолжительностью и распространенностью тазового венозного рефлюкса.....	79
ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО, ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ.....	85
5.1. Влияние веноактивного лечения на тазовую венозную боль, тазовый венозный рефлюкс и уровни кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P.....	86
5.2. Влияние эмболизации гонадных вен спиралью на тазовую венозную боль, тазовый венозный рефлюкс и уровни кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P	90

5.3. Влияние резекции гонадных вен на тазовую венозную боль, тазовый венозный рефлюкс и уровни кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р.....	94
5.4. Возможности визуально-аналоговой шкалы, анкеты Ван-Корффа и клинической шкалы оценки тяжести венозных заболеваний в определении тяжести течения и результатов лечения варикозной болезни таза.	97
5.5. Анкета Ликерта в оценке удовлетворенности лечением пациенток с синдромом тазового венозного полнокровия	106
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	112
ВЫВОДЫ	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	119
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	120
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	122

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Около трети женщин репродуктивного возраста страдают хронической тазовой болью (ХТБ) [6; 33; 110; 164]. Экономические затраты на лечение ХТБ в США ежегодно превышают 800 млн долл в год, а потери экономики, обусловленные временной нетрудоспособностью женщин с ХТБ, превышают 2 млрд долл ежегодно [14; 54; 99; 143; 125]. Одной из причин формирования хронических тазовых болей служит варикозная болезнь таза (ВБТ) - заболевание, характеризующееся расширением тазовых вен и рефлюксом в них [30; 118]. У 59-76% пациентов с расширением и рефлюксом в венах таза формируется синдром тазового венозного полнокровия (СТВП), характеризующийся ХТБ, тяжестью в промежности, позывами к мочеиспусканию и коитальной и посткоитальной болью. Это заболевание значительно снижает качество жизни (КЖ) пациенток, является причиной временной, а в некоторых случаях и постоянной утраты трудоспособности, семейных и психологических проблем [169].

Причины развития ХТБ при варикозной трансформации тазовых вен до конца не изучены. По мнению ряда авторов, рефлюкс крови в тазовых венах служит триггером формирования тазовой венозной боли (ТВБ) при ВБТ [63; 162]. Вместе с тем не доказаны взаимосвязи между длительностью и распространенностью тазового венозного рефлюкса (ТВР), наличием и выраженностью тазовой венозной боли. Другие исследователи утверждают, что клинические симптомы и их выраженность зависят от степени расширения тазовых вен [54; 126; 164]. Общепризнанно, что увеличение диаметра тазовых вен более 5 мм следует рассматривать как их варикозное расширение [76; 123; 162]. Реальная клиническая практика и данные литературы свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между диаметром тазовых вен и ТВБ: у одного пациента с расширением параметральных и гонадных вен до 10-12 мм ТВБ может отсутствовать, а у другого, с незначительным, не более 6-7 мм, расширением

тазовых вен ХТБ может иметь высокую интенсивность, существенно ограничивая ежедневную активность [19; 63]. Вероятно, причину этого феномена следует искать в нейробиологических механизмах формирования ТВБ, когда на фоне веноспецифического воспаления и гипоксии венозной стенки происходит гиперпродукция вазоактивных нейропептидов, являющихся в такой ситуации альгогенами. R. W. Stones et al. отметили, что у женщин с СТВП имеет место повышение содержания кальцитонин-ген-связанного пептида (КГСП) и субстанции Р (СР) в стенке гонадных вен и яичниках [146]. У пациентов с компрессионным стенозом левой почечной вены, расширением внутритазовых вен часто встречаются мигренеподобные головные боли, что связывают с расширением паравертебральных вен, венозным полнокровием спинного мозга и возникающей на этом фоне гиперпродукцией КГСП [108; 127]. По мнению Scholbach (2007) синдром щелкунчика может являться причиной развития мигрени [135].

Выявление причин возникновения ТВБ у пациентов с варикозным расширением тазовых вен имеет принципиальное значение, так как её тяжесть и влияние на социальную и повседневную активность определяют выбор метода лечения, целесообразность выполнения хирургических и эндоваскулярных вмешательств на тазовых венах. Помимо этого, выявление новых патогенетических механизмов развития ТВБ позволит в перспективе обосновать и применять в клинической практике новые, более эффективные медикаментозные способы её коррекции [145].

Нейрогенное воспаление служит одним из причин формирования болевого синдрома [69; 73], оно является одним из компонентов веноспецифического воспаления, которому принадлежит важная роль в развитии хронических заболеваний вен (ХЗВ) [81; 94; 126; 127]. Результатом гипоксии венозной стенки в условиях лейкоцитарной агрессии служит гиперпродукция так называемых альгогенов - веществ, вызывающих боль. Среди них КГСП и СР рассматривают в качестве наиболее значимых нейротрансмиттеров, оказывающих

вазодилатирующий эффект и способных провоцировать возникновение болевого синдрома [22; 147].

До настоящего времени не определены градации тяжести клинического течения заболевания, основанные на объективных показателях [6]. С целью объективизации тяжести течения ВБТ используют различные шкалы, но их прогностическая ценность при ВБТ не определена [61; 117]. В связи с этим изучение возможностей имеющихся клинических инструментов оценки тяжести течения ВБТ, разработка новых опросников и шкал служат очевидной клинической необходимостью. Известно, что, зачастую, оценка результатов лечения врачом и пациентом не совпадают и в отношении лечения пациентов с ВБТ и СТВП это более чем актуально: редукция кровотока по гонадным венам в 10-45% наблюдений не приводит к клиническому улучшению, купированию ТВБ и других симптомов заболевания [75; 112].

Все указанное выше предопределяет продолжение исследований, направленных на выявление патогенетических механизмов формирования ТВБ при ВБТ, разработку клинических шкал и опросников тяжести течения заболевания, оценку эффективности и безопасности лечения ВБТ.

Степень разработанности темы исследования

В течение нескольких десятилетий проводится изучение причин формирования болевого синдрома у пациентов с ВБТ, выявление лабораторных и инструментальных маркеров ТВБ. Вместе с тем причины возникновения тазовой венозной боли до конца не изучены, а имеющиеся гемодинамические и воспалительные гипотезы не могут до конца объяснить причину возникновения болевого синдрома у пациентов с ВБТ. В настоящее время встречаются единичные работы, посвященные изучению нейрогенного воспаления, которое служит одним из причин формирования болевого синдрома и является одним из компонентов веноспецифического воспаления, которому принадлежит важная роль в развитии хронических заболеваний вен. Дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития ТВБ позволит в перспективе обосновать

и применять в клинической практике новые, более эффективные медикаментозные способы её коррекции.

В настоящее время с целью объективизации тяжести ВБТ используют различные шкалы, но их прогностическая ценность при ВБТ не определена. В связи с этим изучение возможностей имеющихся клинических инструментов оценки тяжести течения ВБТ, разработка новых опросников и шкал служат очевидной клинической необходимостью.

Цель исследования

Изучение гемодинамических и нейробиологических факторов возникновения тазовой венозной боли и оценка влияния веноактивного, хирургического и эндоваскулярного лечения пациенток на ТВБ, тазовый венозный рефлюкс и уровни вазоактивных нейропептидов у пациенток с ВБТ.

Задачи исследования

1. Выявить взаимосвязи между продолжительностью тазового венозного рефлюкса, наличием и выраженностью тазовой боли у пациенток с ВБТ.
2. Изучить содержание кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р в плазме крови у пациенток с ВБТ методом иммуноферментного анализа и оценить влияние уровней этих нейропептидов на возникновение и выраженность ТВБ.
3. Определить влияние веноактивного лечения на ТВБ, морфофункциональное состояние тазовых вен и продукцию кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р.
4. Оценить воздействие хирургических и эндоваскулярных вмешательств на гонадных венах на ТВБ, тазовую флебогемодинамику и уровни вазоактивных нейропептидов.
5. Изучить возможности различных шкал (Визуально-аналоговой шкалы, Ван-Корффа, Ликерта, rVCSS) в оценке тазовой венозной боли и результатов лечения синдрома тазового венозного полнокровия.

Научная новизна

Доказано, что предикторами развития ТВБ являются продолжительность ТВР более двух секунд и вовлечение в патологический процесс двух и более венозных коллекторов. Определены пороговые значения вазоактивных нейропептидов (КГСП и СР) у здоровых индивидов женского пола. Установлена взаимосвязь между повышением концентрации КГСП и СР и наличием и выраженностью ТВБ у пациенток с ВБТ. На основании клинических и инструментальных методов исследования оценены результаты веноактивного лечения, хирургических и эндоваскулярных вмешательств на гонадных венах у пациенток с ВБТ. Доказано, что в подавляющем большинстве наблюдений применение этих лечебных методик приводит к купированию либо существенному снижению ТВБ, уменьшению уровней КГСП и СР. Проведен анализ применения различных опросников среди пациенток с ВБТ, продемонстрирована наибольшая применимость анкеты Ван-Корффа для оценки тяжести течения заболевания. Разработана пятиточечная шкала Ликерта, позволяющая оценить удовлетворенность пациенток с СТВП проведенным эндоваскулярным и хирургическим лечением.

Теоретическая и практическая значимость работы

Проведенное исследование позволило оценить влияние длительности ТВР на выраженность тазовой боли и выделить три типа рефлюкса, что дает возможность прогнозировать и объективно оценивать ХТБ у пациенток с ВБТ. Доказано, что продолжительность ТВР предопределяет выраженность тазовой боли у пациенток с ВБТ.

Благодаря проведенной работе установлена взаимосвязь между повышением содержания КГСП, СР и выраженностью тазовой боли. Это позволяет рассматривать эти нейропептиды в качестве маркеров ТВБ. Кроме того, полученные данные дают возможность, в перспективе, применять препараты, блокирующие синтез КГСП у пациенток, резистентных в веноактивному лечению. Проведенное исследование продемонстрировало

эффективность и безопасность флеботропного, хирургического и эндоваскулярного лечения. Применение этих лечебных методик приводит к значительному снижению ТВБ и снижению уровней КГСП, СР в плазме крови, что указывает на существование взаимосвязи между уровнями этих альгогенов и ТВБ. Это подтверждает факт того, что нейрогенное воспаление служит неотъемлемым компонентом веноспецифического воспаления при ВБТ.

Оценена прогностическая эффективность клинических шкал у пациенток с ВБТ. Шкала rVCSS (англ. revised venous clinical severity score – пересмотренная клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний) неприменима для пациенток с ВБТ, так как ориентирована, прежде всего, на оценку патологических изменений, происходящих в нижних конечностях. С ее помощью невозможно отразить тяжесть течения ВБТ, так как клинические проявления, типичные для этой категории больных, не коррелируют с таковыми при ХЗВ. Визуально-аналоговая шкала (ВАШ) удобна в применении, но оценка результатов ее применения зависит от субъективных психосоматических характеристик больных, что не позволяет в полной мере оценить влияние ТВБ на повседневную деятельность пациенток. Используя ВАШ нельзя определить продолжительность, периодичность, характер боли. Установлено, что анкета Ван-Корффа является оптимальным инструментом клинической оценки тяжести течения ВБТ, влияния тазовой боли на ежедневную и социальную активность пациенток с данной патологией. Данный опросник целесообразно использовать для клинической оценки эффективности проводимого лечения, его воздействия на ТВБ и восстановление трудоспособности. Разработанная анкета Ликерта является удобным и эффективным методом оценки результатов проведенного лечения с точки зрения пациенток. С помощью этой анкеты доказано, что в ближайшем периоде наблюдений после эмболизации гонадных вен (ЭГВ) и эндоскопической резекции гонадных вен (ЭРГВ) последняя сопровождается большей удовлетворенностью пациенток. В отдаленном периоде наблюдений удовлетворенность пациентками ЭГВ и ЭРГВ одинакова, что позволяет

рассматривать эти методики, как равноправные и эффективные в лечении пациенток с ВБТ и СТВП.

Методология и методы исследования

В Университетской хирургической клинике им. В.С. Савельева Российского национального исследовательского университета им Н.И. Пирогова на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование результатов ультразвукового исследования вен таза и нижних конечностей пациенток с ВБТ. Совместно с сотрудниками института медико-биологических проблем РАН (ИМБП) выполнено проспективное сравнительное когортное исследование, направленное на изучение концентрации вазоактивных нейропептидов плазмы крови у пациенток с ВБТ до и после медикаментозного, хирургического и эндоваскулярного лечения. Полученные данные обработаны с соблюдением принципов доказательной медицины (отбор больных и статистическая обработка результатов).

Основные положения, выносимые на защиту

1. ТВР служит важным гемодинамическим фактором развития ТВБ у пациенток с ВБТ. Предиктором развития выраженного болевого синдрома служат наличие рефлюкса и его длительность более 2 секунд и вовлечение в патологический процесс двух и более тазовых венозных коллекторов.
2. У пациенток с ВБТ имеет место повышение уровней нейропептидов-альгогенов в плазме крови, что позволяет рассматривать их в качестве маркеров ТВБ. Повышение синтеза этих белков в условиях веноспецифического воспаления и гипоксии венозной стенки способствует формированию стойкого болевого синдрома у пациенток с ВБТ.
3. Веноактивное лечение с использованием микронизированного диосмина служит эффективным методом коррекции тазовой боли у пациенток с симптомной формой ВБТ. Оно сопровождается статистически незначимым уменьшением концентрации КГСП, СР в плазме крови и не оказывает влияния на ТВР и диаметры тазовых вен.

4. Эмболизация и резекция гонадных вен сопровождаются значительным уменьшением ТВБ в отдаленном периоде наблюдений у всех пациенток с ВБТ, исчезновением рефлюкса в параметральных и маточных венах. Применение этих лечебных методик приводит к уменьшению ТВБ и снижению уровней КГСП, СР в плазме крови.

5. Наиболее объективным способом клинической оценки тяжести течения СТВП служит анкета Ван-Корффа, представляющая информацию не только о выраженности болевого синдрома, но и его влиянии на повседневную активность и трудоспособность пациенток. Разработанная анкета Ликерта служит объективным способом пациент-ориентированной оценки результатов хирургического и эндоваскулярного лечения пациенток с ВБТ.

Степень достоверности результатов исследования

Достоверность данных исследования подтверждается достаточным количеством обследуемых, включенных в исследование, а также использованием современных методов диагностики, соответствующих цели и задачам данной работы. Выводы и практические рекомендации полностью обоснованы полученными данными и закономерно вытекают из результатов исследования, подтверждая положения, выносимые на защиту.

Апробация работы

Основные тезисы диссертации изложены в докладах на онлайн-конференции Ассоциации флебологов России «Поговорим о разном», 11.12.2020, г. Москва; XIII научно-практической конференции Ассоциации Флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии», 27 - 29 мая, 2021, г. Ярославль; XIV научно-практической конференции Ассоциации Флебологов России, 26-29 мая 2022, г. Казань.

Апробация диссертационной работы состоялась на совместной научно-практической конференции сотрудников кафедры факультетской хирургии № 1 лечебного факультета Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «РНИМУ имени Н. И.

Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации и сотрудников хирургических отделений ГБУЗ ГКБ № 1 им Н.И. Пирогова от «16» марта 2023 года, протокол № 1.

Внедрение результатов исследования в практику

Результаты исследования внедрены в практическую работу хирургических отделений ГБУЗ «городской клинической больницы № 1 им. Н.И. Пирогова ДЗМ» и ГБУЗ «городской клинической больницы им. В. В. Виноградова ДЗМ». Их используют в практических занятиях со студентами 4 курса лечебного факультета и курсантами ФГАОУ ВО РНИМУ им.Н.И.Пирогова.

Соответствие диссертации научной специальности

Диссертационная работа соответствует формуле специальности 3.1.9. хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования специальности «Хирургия».

Личный вклад автора

Автор настоящего исследования принимал непосредственное активное участие в выборе направления исследования, выработке целей и задач. Диссертант лично осуществлял сбор и анализ базы данных пациенток с варикозными венами таза, проходивших лечение на базе ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова, г. Москвы. Участвовал в сборе материала для проведения иммуноферментного анализа, диагностических процедурах и операциях на гонадных венах. Автором самостоятельно была проведена систематизация полученных результатов, их статистическая обработка и анализ, сформулированы выводы и практические рекомендации. Автор лично участвовал в подготовке и публикации печатных работ по теме диссертации.

Публикации по теме диссертации

По теме данного диссертационного исследования было опубликовано 8 научных работ, из них 3 статьи (в том числе 1 обзорная) в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией (ВАК) Министерства образования и науки РФ для публикации основных результатов

диссертаций на соискание ученой степени кандидата медицинских наук, 5 статей (в том числе 2 обзорных) в зарубежных журналах, цитируемых в Scopus и Web of Science.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 139 страницах печатного текста и состоит из введения, обзора литературы, характеристики клинических наблюдений, методов диагностики и лечения, 3 глав собственных результатов, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, состоящего из 40 отечественных и 129 зарубежных источников. Диссертация иллюстрирована 24 таблицами, 36 рисунками и 2 клиническими примерами.

Благодарности

Автор выражает огромную благодарность член-корр. РАН, профессору Сажину А.В. за возможность проведения данного диссертационного исследования в Университетской хирургической клинике им. В.С. Савельева РНИМУ им. Н.И. Пирогова, академику РАН, профессору Кириенко А.И., профессорско-преподавательскому составу кафедры факультетской хирургии №1 лечебного факультета, коллективу врачей хирургических ультразвуковых и рентгенэндоваскулярных отделений ГКБ №1, сотрудникам института медико-биологических проблем РАН и лично руководителю группы исследования костных и метаболических эффектов невесомости ИМБП РАН Васильевой Г.Ю. за поддержку и помощь в ходе выполнения этой работы.

ГЛАВА 1. СОВРЕМЕННЫЕ ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ПАТОГЕНЕЗЕ, МЕТОДАХ ОЦЕНКИ И КОРРЕКЦИИ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Вопросы изучения причин возникновения, количественной оценки и лечения ХТБ у женщин служат актуальными проблемами современной медицины [49]. Тазовая боль является симптомом различных острых и хронических заболеваний с высокой частотой встречаемости и является значительным фактором снижения трудоспособности, качества жизни и формирования социальной дезадаптации женщин [168]. ХТБ встречается при различных заболеваниях органов и сосудов малого таза, брюшной полости и забрюшинного пространства [7]. По данным разных авторов, от 15 до 24% женщин страдают ХТБ [110; 164; 168]. Выявление причин тазовой боли и лечение таких больных представляют серьезную проблему для клиницистов. Нередко у пациентов с ХТБ не обнаруживают никакой очевидной патологии или же, наоборот, устанавливают множество разных заболеваний [168]. Пациентам с тазовыми болями зачастую рекомендуют длительное, но малоэффективное лечение по поводу различной гинекологической, урологической, хирургической либо неврологической патологии [4].

ХТБ служит одним из наиболее ярких симптомов варикозной болезни таза [92; 125], она встречается у каждой третьей женщины в общей популяции, а ВБТ является её причиной в 30-40% случаев [54; 126; 101; 118; 140; 164]. Длительное и безуспешное лечение болевого синдрома при ВБТ приводит к повышенной тревожности и раздражительности женщин [54; 142]. Психэмоциональные нарушения развиваются на фоне физического неблагополучия и проявляются неустойчивым настроением, раздражительностью, бессонницей, симптомами маскированной депрессии и тревоги [43; 142]. В дополнение к индивидуальным физическим, эмоциональным последствиям, влиянию ХТБ на качество жизни пациентов, существуют колоссальные расходы здравоохранения и социально-экономические потери, составляющие, например, в США, почти 4 млрд долларов

в год. В Великобритании ежегодные затраты национального бюджета здравоохранения превышают 2,8 млрд долл [54]. Среди пациентов, страдающих ХТБ, около трети временно теряют трудоспособность, у них наблюдается значительное снижение качества жизни. ХТБ является распространенным и инвалидизирующим заболеванием, поражающим женщин детородного возраста [43; 54; 85; 106; 125; 168].

1.1. Терминология

Хроническую тазовую боль определяют, как нециклическую, не связанную с беременностью или менструальным циклом боль, длительностью не менее 6 месяцев [43; 49]. Междисциплинарная группа экспертов Европейского и Американского венозных форумов, Международного союза флебологов, Международного союза ангиологов, Американского колледжа флебологов разработала рекомендации по венозной терминологии, в которой используют термин «pelvic congestion syndrome» (англ.) – синдром тазового венозного полнокровия. По мнению экспертов, это патологическое состояние, включающее хроническую боль в области таза, тяжесть в промежности, позывы к мочеиспусканию и посткоитальную боль, вызванное рефлюксом и/или обструкцией яичниковых вен и тазовых венозных сплетений, что может сопровождаться варикозом вульвы, промежности и/или нижних конечностей [65]. В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению хронических заболеваний вен (2018) для характеристики болевого синдрома при варикозной болезни таза рекомендован термин «тазовая венозная боль» - нециклическая боль продолжительностью более 6 месяцев, возникающая на фоне расширения внутритазовых вен, локализующаяся в малом тазу, снижающая качество жизни пациентки и требующая медикаментозного или хирургического лечения [30]. ВБТ – заболевание, характеризующееся расширением гонадных (ГВ), параметральных (ПВ) и маточных вен (МВ), которое служит основной причиной формирования тазовой венозной боли [30; 106]. СТВП – патологическое состояние, возникающее на фоне варикозной трансформации

внутрибазовых вен и характеризующееся формированием ТВБ, коитальными и посткоитальными болями, дисменореей, дизурическими расстройствами [89; 126]. Клиническое течение ВБТ предполагает симптомное и асимптомное течение, в последнем случае отсутствуют какие-либо указания на ТВБ и другие симптомы заболевания [30]. Варикозную трансформацию тазовых вен обнаруживают у 38-47% женщин без симптомов ВБТ [48]. В ряде исследований у здоровых женщин наблюдался рефлюкс в венах таза и депонирование крови в них без клинических проявлений СТВП [47; 115; 132]. Не совсем понятен тот факт, почему у части больных нет клинических симптомов заболевания, и расширение тазовых вен является случайной находкой во время диагностического обследования, а у других формируется СТВП, проявляющийся ХТБ [46].

Механизмы возникновения ТВБ при варикозной трансформации вен таза до конца не выяснены. Вместе с тем понимание патогенеза ТВБ позволит повысить качество диагностики заболевания и эффективность проводимого лечения пациенток с СТВП. Поиск специальных инструментальных и лабораторных маркеров ТВБ при ВБТ служит важной составляющей современных научных исследований.

1.2. Основы формирования и восприятия тазовой венозной боли

В зависимости от патогенеза болевые синдромы подразделяются на соматогенные (ноцицептивная боль), нейрогенные (нейропатическая боль) и психогенные [27]. Патологической основой соматогенной боли СТВП является нарушение микроциркуляции, непосредственное повреждение тканей и сенситизация ноцицепторов [11].

Болевое ощущение является следствием активации ноцицептивной системы [1]. Ноцицепция – это физиологический механизм передачи боли, не затрагивающий её эмоциональной составляющей. Ноцицепторы (рецепторы боли, НЦ) представляют собой свободные нервные окончания, распознающие болевые стимулы. Выделяют два основных типа НЦ: Аδ- и С-волокна. Также

выделяют третий тип НЦ - спящие НЦ, которые активируются при развитии воспаления, активации сенсорными нейротрансмиттерами, такими как СР, КГСП и др. Данные НЦ обладают определённым порогом чувствительности, то есть необходим некоторый минимальный уровень стимулов, прежде чем начнется генерация сигнала. J. O. Arndt et al. (1991) обнаружили сенсорные волокна, которые располагаются вдоль венозной стенки, разделяются на ветви, которые проникают через адвентицию и заканчиваются между интимой и медией. Они пронизывают паравазальные ткани и их демиелинизированные нервные окончания тесно контактируют с сосудами микроциркуляторного русла [44]. Субэндотелиальные и паравазальные нервные окончания являются ноцицепторами, передающими афферентные сигналы, генерируемые в венозной стенке и перивенозных тканях [38]. Наряду с ноцицептивной системой существует ее антагонист – антиноцицептивная система, подавляющая болевую импульсацию. Основными звеньями патогенеза соматогенных болей являются:

1. Раздражение НЦ при повреждении тканей.
2. Выделение альгогенов и сенситизация НЦ в области повреждения.
3. Усиление ноцицептивного афферентного потока с периферии.
4. Сенситизация ноцицептивных нейронов на различных уровнях ЦНС [27].

Возникновение СТВП обусловлено хроническим застоем венозной крови в органах малого таза и его развитие включает особенности венозного оттока от органов таза и гемодинамические факторы [43; 86; 125; 126; 133; 164]. Значимыми факторами риска варикозной трансформации тазовых вен служат многократные беременности и роды [54; 131]. Стоит отметить, что женщины с ВБТ чаще имеют нормальный или пониженный индекс массы тела (ИМТ) по сравнению с женщинами, которые страдают варикозной болезнью нижних конечностей (ВБНК) и имеющие повышенный ИМТ [114]. Так же факторами риска развития ВБТ являются возраст, условия трудовой деятельности (вынужденное положение сидя или стоя в течение рабочего дня, тяжелый

физический труд), наследственная предрасположенность (дисплазия соединительной ткани в сочетании с морфологическими особенностями венозной системы малого таза, характеризующимися недостатком клапанов, предопределяет ранее поражение самой венозной стенки и клапанного аппарата), гормональная контрацепция [23; 56]. Достоверно установлено, что в этиологии ВБТ имеется генетический фактор. Выявлена связь между мутациями генов TIE2, NOTCH3, наличием гена FOXC2, уровнем тромбомодулина и развитием варикозной трансформации сосудов [53; 119]. Эти особенности ведут к структурным изменениям клапанного аппарата и стенки вен.

Одной из гипотез возникновения ТВБ служит теория воспаления венозной стенки, обусловленная венозным застоем [1; 59]. На фоне предрасполагающих факторов происходит снижение скорости кровотока и застой крови в тазовых венах, приводящие к расширению и формированию клапанной недостаточности тазовых вен. Это приводит к нарушению оттока крови от органов малого таза и депонированию в них венозной крови. Формируется патологический рефлюкс, обуславливающий возникновение венозной гипертензии. Эти изменения и связанная с ними гипоксия венозной стенки служат одной из причин возникновения венозной боли за счет стимуляции ноцицепторов и развития биохимических процессов, способствующих появлению болевого синдрома [35; 93; 131; 143]. Изменение структуры венозной стенки при ВБТ также является дополнительным пусковым механизмом для активации болевых рецепторов и появления ТВБ [99; 126]. Раздражение НЦ происходит при повреждении тканей в результате микроциркуляторных нарушений, обусловленных венозным полнокровием тазовых органов [11]. На фоне капиллярного застоя эритроциты оттесняют лейкоциты к периферии, заставляя их перекатываться по эндотелию венозной стенки (роллинг лейкоцитов) с уже активированными рецепторами адгезии [62]. Стойкая адгезия лейкоцитов на эндотелии, опосредуется межклеточной молекулой адгезии ICAM-1 и сосудисто-клеточной молекулой адгезии VCAM-1, располагающихся на эндотелиальных клетках, и их

соответствующими лигандами на лейкоцитах – лейкоцитарным функционально-связанным антигеном LFA-1 и очень поздним активированным антигеном VLA-4 [37]. Это вызывает активацию эндотелиальных клеток, которая проявляется увеличением концентрации кальция в их цитоплазме, что в свою очередь приводит к возрастанию активности фосфолипазы A2. Это служит одним из ключевых механизмов синтеза медиаторов воспаления, таких как брадикинин, простагландины E2 и D2, фактор активации тромбоцитов (PAF) и лейкотриен B4. PAF увеличивает местную активность серотонина и гистамина, вызывая повышенную адгезию нейтрофилов к венозному эндотелию. Этот процесс в последующем приводит к инфильтрации венозной стенки активными нейтрофилами [31]. Наличие нейтрофилов, моноцитов, активированных Т-лимфоцитов, накопление макрофагов и тучных клеток, экспрессия молекул клеточной адгезии на поверхности лейкоцитов и эндотелиоцитов, синтез цитокинов и протромботических факторов объективно свидетельствуют о воспалительном процессе в стенке вены. Некоторые провоспалительные медиаторы, синтезируемые в результате гипоксии (например, брадикинин) могут активировать НЦ, расположенные в венозной стенке и соединительной ткани, образующей перивенозное пространство [59]. Болевой эффект брадикинина потенцирует простагландин E2, который, хотя сам и не является альгогеном, повышает чувствительность ноцицепторов [38].

Гемодинамические и биомеханические нарушения обуславливают дисфункцию эндотелия, приводящую к высвобождению и активации ферментов, активирующих воспаление в стенке вены. Это может вызвать дальнейшее изменение сосудистой стенки, поддерживать воспалительный процесс, воздействовать на близлежащие нервы, что, в совокупности, может способствовать возникновению ТВБ [94; 127].

Патогенез формирования ТВБ только с позиции венозных гемодинамических нарушений не может в полной мере объяснить причину её возникновения. В исследовании, проведенном S. J. Dos Santos et al. (2015) [63]

доказано, что диаметр гонадных вен не следует рассматривать в качестве предиктора рефлюкса по гонадным венам. Вероятно, для развития ТВБ, помимо гемодинамических нарушений, имеют значение дисплазия соединительной ткани, деструктивные процессы в стенке вен, когда на фоне веноспецифического воспаления и гипоксии венозной стенки происходит гиперпродукция вазоактивных нейропептидов [62; 127; 145]. На фоне капиллярного застоя и локальной гипоксии было обнаружено значительное снижение парциального давления кислорода в венах нижних конечностей при венозной недостаточности, и несколько исследований показали, что гипоксия, индуцированная капиллярным стазом, сопровождается активацией эндотелиальных клеток [23; 152].

Депонирование крови в тазовых венах сопровождается высвобождением эндотелиальных факторов, которые вызывают расширение сосудов за счет выделения оксида азота (NO) [37]. Внеклеточный АТФ способен вызывать опосредованную NO-вазорелаксацию через подтипы P2Y-пуриноцепторов, связанные с G-белком. Он активирует подтипы P2X-пуриноцепторов, являющиеся лиганд-зависимыми ионными каналами. Вероятно, исходя из исследований нейронов спинномозговых ганглиев, подкласс P2X3 пуриноцепторов опосредует ноцицептивное действие АТФ на афферентные нервы [37]. АТФ локализуется в симпатических волокнах с норадреналином и указывает на присутствие пуринергического компонента при выбросе нейротрансмиттеров [38]. Высвобождение вазоактивных нейропептидов из нервных окончаний тазовых вен рассматривают одним из механизмов формирования ТВБ [126]. Описано присутствие нейропептида - СР в эндотелии яичниковой вены, рецепторы к ним обнаружены во внутритазовых венах [146]. СР обеспечивает сенситизацию НЦ при повреждении тканей, является центральным звеном механизма формирования хронической боли. Этот нейротрансмиттер, высвобождаясь из периферических нервов, увеличивает проницаемость сосудистой стенки для плазменных альбуминов, пролиферацию Т-клеток. Одновременно он способствует высвобождению из тучных клеток и

лейкоцитов простагландинов, цитокинов и биогенных аминов, что приводит к развитию асептического нейрогенного воспаления и усилению активности ноцицепторов [25; 124]. СР проявляет свою биологическую активность через рецепторы нейрокинина, связанные с G-белком, называемые рецепторами нейрокинина (NK1R, NK2R и NK3R) [148]. В ответ на стимуляцию ноцицептивных нейронов СР выделяется в качестве медиатора в окончаниях аксонов в задних рогах спинного мозга, вызывая возбуждение нейронов 2-го порядка [37; 167]. В работе Y. Ma et al. (2014) было показано, что в плазме пациентов с ХТБ содержание СР значительно повышено [108]. Рецепторы к КГСП и СР обнаружены и во внутритазовых венах женщин [146]. КГСП широко распространен в периферической и центральной нервной системе, а его рецепторы представлены в проводящих путях болевой чувствительности и обычно локализуются с другими нейропептидами, включая СР [136]. О роли кальцитонин-ген-связанного пептида в развитии нейрогенного воспаления указано в работе Kee Z. et al. (2018), по их мнению, этот тип воспаления сопровождается отеком, вазодилатацией и разрушением тучных клеток, повышением экспрессии КГСП и формированием болевого синдрома [97]. КГСП высвобождается из периваскулярных нервных окончаний, синтезируется эндотелиальными клетками, вызывает выработку NO в эндотелиоцитах, вызывая расслабление гладких мышц сосудов, тем самым обуславливая NO-независимую вазодилатацию [50]. При этом КГСП уменьшает эффекты мощного вазоконстрикторного агента эндотелина посредством взаимодействия с G-белком $\beta\gamma$ [111]. Высвобождение КГСП из нервных окончаний индуцирует вазодилатацию, отек и дегрануляцию тучных клеток, что способствует нейрогенному воспалению и активации сенсорных нервов [22]. Исследование R. W. Stones et al. (1992) показало, что внутривенное введение КГСП не вызывало боли у здоровых добровольцев, тогда как у пациентов с ХТБ она значительно усиливалась во время внутривенного введения препарата. Результаты исследования указывают на большую чувствительность КГСП у женщин с ХТБ

и предполагают влияние нейрогенного воспаления на формирование ТВБ [147]. Вероятно, воздействие на венозный тонус СР и КГРП может играть весомую роль в возникновении ТВБ, а наличие либо отсутствие СТВП, возможно, определяется как концентрацией КГСП и СР, так и количеством и чувствительностью рецепторов к этим нейропептидам. Несмотря на имеющиеся работы, каких-либо исследований, подтверждающих роль нейропептидов в формировании ХТБ у пациентов с СТВП, до настоящего времени нет. Изучение содержания этих альгогенов, позволит предоставить новые данные о патогенезе заболевания, оценить влияние проводимого лечения на нейрогенное воспаление в стенке вен, обосновать применение новых, не флеботропных, препаратов. Воздействие на венозный тонус СР и КГРП может играть весомую роль в возникновении ТВБ, а её наличие либо отсутствие, возможно, определяется активностью этих нейропептидов, количеством и чувствительностью рецепторов к ним.

Гиперактивация ноцицептивных нейронов опосредуется возбуждающими аминокислотами (аспартат и глутамат) и нейропептидами С-афферентов (субстанция Р, нейрокинин А), которые высвобождаются из пресинаптических терминалей при повреждающем воздействии [1; 11]. При этом развивается сенситизация ноцицепторов и центральных ноцицептивных нейронов, что приводит к развитию первичной и вторичной гипералгезии. В механизмах сенситизации ноцицепторов ведущая роль принадлежит медиаторам воспаления, накапливающимся в зоне повреждения. Первичная гипералгезия охватывает участки поврежденной ткани, вторичная — определяется за пределами зоны повреждения. В механизмах сенситизации ноцицепторов ведущая роль принадлежит медиаторам воспаления, накапливающимся в зоне повреждения.

Распространение возбуждения от НЦ происходит с помощью Аδ и С-афферентов. В задних корешках спинномозговых нервов Аδ и С-афференты направляются в спинной и продолговатый мозг, где происходит передача сигнала на ноцицептивные нейроны 2 порядка. Ноцицептивные нейроны дорзальных

рогов спинного мозга формируют восходящие тракты (спиноталамический, спиноретикулярный и спиномезенцефалический), осуществляющие проведение ноцицептивных сигналов к различным подкорковым отделам головного мозга и ядрам таламуса [27]. Соматосенсорные отделы коры больших полушарий осуществляют оценку болевых сигналов, формируя ощущения, связанные с локализацией, интенсивностью и характером болевого ощущения (Рисунок 1.1).

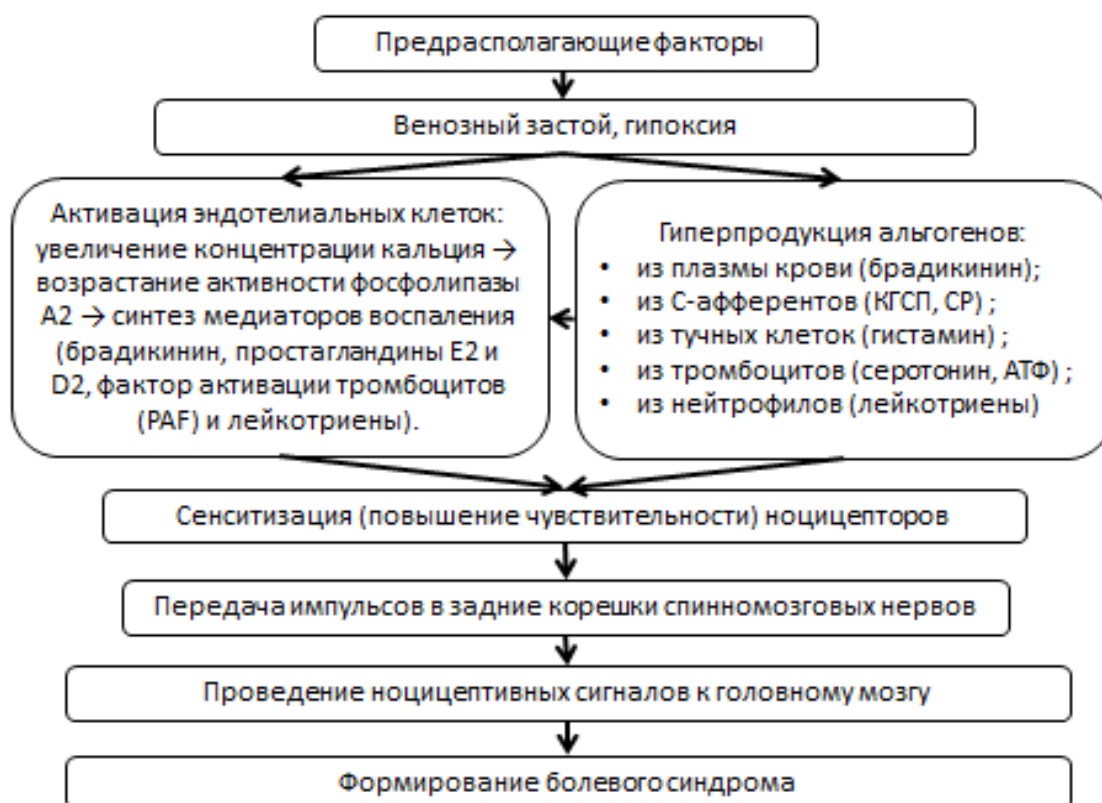


Рисунок 1.1 – Основные патогенетические механизмы формирования тазовой венозной боли

Ассоциативные области коры больших полушарий (кора островка, передняя часть поясной извилины, префронтальная кора и задняя часть теменной коры) обеспечивают формирование психических компонентов боли и связанного с ней поведения человека [1].

Соматогенный механизм нельзя рассматривать в качестве единственной причины возникновения ТВБ. Помимо него нельзя исключить и нейрогенный механизм развития тазовых болей. СТВП приводит к нарушению кровообращения и повреждению нервных сплетений в малом тазу [11].

Вследствие чего возникает атрофия нервных волокон. Их регенерация сопровождается образованием невром. Структура нерва становится неоднородной, что является причиной нарушения проведения возбуждения по нему [27]. Повреждение нервов приводит к появлению новых нетипичных рецепторов, генерации аномальной эктопической импульсации. В результате формируется неадекватная реакция нервного волокна на раздражение, что способствует существенному изменению передаваемого сигнала. Происходят сенситизация ноцицептивных нейронов, гибель тормозных интернейронов. В этих условиях происходит формирование особого болевого симптомокомплекса, который клинически проявляется комбинацией симптомов с одновременным возникновением в зоне поражения неприятных, зачастую ярко выраженных, болевых ощущений в виде аллодинии, гипералгезии, дизестезии, гиперпатии. Структурной основой нейрогенных болевых синдромов является комплекс взаимодействующих сенситизированных нейронов с нарушенными тормозными механизмами и повышенной возбудимостью. Такие комплексы способны развивать длительную самоподдерживающуюся патологическую активность, для которой необязательна афферентная стимуляция с периферии [38].

1.3. Способы оценки венозной боли

Основным проявлением СТВП является ТВБ, которая негативно сказывается на трудоспособности и качестве жизни пациентов [85; 89; 92; 94; 168]. Боль представляет собой субъективное ощущения человека, которое зависит от множества факторов, что обуславливает трудности её объективизации [5]. Адекватная оценка боли необходима для успешного выбора метода лечения и его оценки у пациентов с СТВП [8; 40; 42; 92; 163]. Для ее изучения необходим тщательно собранный анамнез, который должен включать частоту возникновения и локализацию боли, длительность болевого анамнеза, сопутствующую патологию, эффективность предшествующей терапии болевого синдрома, связь боли с физической активностью, временем суток [2]. Использование шкал позволяет определить тяжесть течения заболевания,

динамику состояния пациента на фоне проведенной терапии. Для оценки выраженности болевого синдрома у пациентов с ВБТ используют анкеты и шкалы, такие как ВАШ, МакГилла, Ван-Корффа [95; 113; 157]. В различных исследованиях, посвященных ХЗВ, фигурируют опросник CIVIQ (англ. the chronic venous insufficiency quality of life questionnaire – опросник качества жизни при хронической венозной недостаточности), опросник оценки КЖ для пациентов с патологией вен нижних конечностей (Эпидемиологическое и экономическое исследование венозной недостаточности - VEINES), AVVQ (англ. aberdeen varicose vein questionnaire – аббердинский опросник при варикозной болезни), Фрайбургский опросник КЖ при венозных заболеваниях [7; 131]. При этом ни один из этих опросников не является универсальным и не охватывает весь спектр ХЗВ с особенностями клинического течения конкретного заболевания [4; 75; 165]. Несмотря на такое разнообразие инструментов клинической оценки тяжести заболевания при ХЗВ, на сегодняшний день нет шкалы, которая может быть использована у пациентов с СТВП, тяжесть которого зависит, в первую очередь, от выраженности болевого синдрома.

Наиболее простым, удобным и широко используемым в повседневной практике инструментом служит *визуально-аналоговая шкала* [51; 138]. Она представляет собой прямую линию длиной 10 см, разделенную на отрезки по 1 см, каждый из которых соответствует 1 баллу: 0 – отсутствие боли, 10 – максимальная боль. Пациент отмечает вертикальной линией место на шкале, которое соответствует его ощущению боли, при этом он не знает о методологии распределения баллов по длине линии. Ему сообщают лишь о том, что начало линии соответствует отсутствию боли, а её окончание – максимально возможной боли. Этот клинический инструмент наиболее часто используют в оценке выраженности болевого синдрома и удовлетворенности проведенного лечения у пациентов с ВБТ [94; 126]. Применяют *вербальную рейтинговую шкалу*, в которой интенсивность боли описана определенными терминами в диапазоне от 0 (нет боли) до 4 (самая сильная боль) [2]. Из предложенных вербальных

характеристик пациент выбирает ту, которая лучше всего отражает испытываемые ими болевые ощущения. *Цифровая рейтинговая шкала (ЦРШ)* определения интенсивности боли удобна в практической работе, она легко воспринимается большинством пациентов [51]. Преимуществами вышеуказанных шкал является простота их использования, у пациентов не возникает проблем при их заполнении, которое занимает не более 2 минут. ВАШ и ЦРШ используют для определения динамики интенсивности боли в процессе лечения [10]. Вместе с тем эти шкалы имеют определенные недостатки: эмоциональная составляющая болевого синдрома вносит существенные погрешности в оценку, нередко метки пациентов не отражают действительную выраженность боли.

Анкета Мак-Гилла разработана в 1975 году R. Melzack и представляет собой опросник, содержащий различные характеристики боли [64]. В нем рассматривают три параметра боли (дескрипторы): 1 - сенсорный, 2 - аффективный, 3 - общий компонент боли [60]. Больной выбирает позиции, соответствующие его ощущениям. Результаты опроса могут служить для оценки не только боли, но и эмоционального состояния пациента. Опросник дает достоверные результаты и может быть заполнен в течение 5-15 минут, его можно использовать с дифференциально-диагностической целью [65]. Анкета достаточно объективно отражает степень и истинный характер субъективных болей, но её отличает объемность и сложность интерпретации пациентом некоторых терминов [66]. Имеется краткая форма анкеты Мак-Гилла, в которой указаны различные симптомы, и пациенту надо по 10-бальной шкале оценить насколько они выражены [64].

С помощью *анкеты Ван-Коффа (ABK)* возможно оценить интенсивность боли, степень социальной дезадаптации и определить класс нетрудоспособности пациента с хронической болью [17]. Анкета состоит из 7 вопросов, учитывающих интенсивность ХТБ в различные временные периоды и влияние боли на социальную и физическую активность. Каждый вопрос оценивается от 0 (без

изменений) до 10 (не могу ничего делать). Использование анкеты Ван-Корффа позволяет объективно оценить влияние ХТБ на социальную активность и трудоспособность у пациентов с ВБТ [17].

Клиническую шкалу оценки тяжести венозных заболеваний (rVCSS) с успехом используют для динамической оценки течения ХЗВ. При этом она не способна учитывать клинические проявления ВБТ, так как они не коррелируют с симптомами и признаками ХЗВ. Это делает её малоприменимой у пациенток с ВБТ, несмотря на, казалось бы, очевидно венозную направленность шкалы [6].

Р.В. Ахметзянов с соавт. (2019) представили оригинальный опросник КЖ [5] и специализированную шкалу клинической оценки тяжести ВБТ [6]. Предварительное тестирование этих клинических инструментов показало удобство их применения, но необходима дальнейшая валидизация для обеспечения широкого использования опросника и шкалы в практике.

Для оценки выраженности болевого синдрома предложены разнообразные шкалы и опросники. В том числе разработаны анкеты, применимые при ХЗВ [33; 36; 165]. Их использование позволяет отобразить значимость хронической боли, её влияние на психологическое и поведенческое состояние, социальное положение человека [66]. При этом следует отметить, что ни один из имеющихся в настоящее время способов клинической оценки боли не является специфическим для ВБТ. Ввиду отсутствия специфических опросников для пациентов с ВБТ имеется незначительное количество работ, описывающих применение и значимость различных шкал и анкет, позволяющих оценить болевой синдром [4; 17]. Эти данные свидетельствуют о необходимости изучения возможностей имеющихся опросников, разработки шкал и анкет, способных объективно определить выраженность боли, ее влияние на повседневную активность и трудоспособность, эффективность оказания лечения пациентам с ВБТ, а также получить объективную оценку проведенного лечения.

На сегодняшний день отсутствуют объективные критерии лабораторной оценки ТВБ. Тесты (С-реактивный белок, лейкоциты, прокальцитонин),

используемые при острой тазовой боли неприменимы у пациентов с хронической тазовой болью, так как они не обладают какой-либо веноспецифичностью. Лабораторные данные позволяют подтвердить наличие острого воспалительного процесса, но не подтвердить развитие хронической боли. У пациенток с СТВП обнаружены высокие концентрации нейротрансмиттеров и медиаторов боли – СР и КГСР [26]. Маркеры дисфункции соединительной ткани и деструкции коллагена, такие как гликозаминогликаны, оксипролин, производные и метаболиты нейраминной кислоты указывают лишь на наличие варикозной болезни, но без ее четкой локализации [23]. Вместе с тем до настоящего времени не существует определенных лабораторных маркеров, характерных для ТВБ.

1.4. Инструментальные методы верификации венозного генеза тазовой венозной боли

Дуплексное ультразвуковое сканирование (ДУС) вен таза служит основным скрининговым методом, позволяющим выявить расширение тазовых вен [123; 144; 161]. Трансвагинальное ДУС признано золотым стандартом в оценке рефлюкса тазовых вен [9; 160]. Данный способ позволяет оценить практически все морфологические и функциональные особенности вен таза [74; 160]. ДУС вен таза позволяет выявить расширение и рефлюкс в ПВ, МВ и ГВ. Для определения ТВР используют пробу Вальсальвы (неглубокий вдох и напряжение мышц живота) и компрессию в подвздошной области или правом подреберье [48; 84]. Корректно выполненное исследование позволяет определить направления дальнейшего обследования (тазовая флебография, компьютерная либо магнитно-резонансная томография) и выбор метода лечения ВБТ. По мнению M. S. Whiteley et al. с помощью ДУС возможно всестороннее изучение анатомических и гемодинамических нарушений при ВБТ и определение тактики лечения пациентов [161].

Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ) вен таза показаны пациентам с подтвержденной результатами ультразвукового исследования ВБТ. МСКТ и МРТ служат

надежными методами исследования, позволяющими детально изучить вены таза и забрюшинного пространства [60; 119; 140]. Исследования позволяют оценить вариантную анатомию гонадных вен перед хирургическим или эндоваскулярным вмешательством, аномалии НПВ, выявить компрессионный стеноз левой почечной и общей подвздошной вен [41; 45; 68; 79; 107]. Современные томографы обеспечивают непрерывный высокоскоростной сбор данных с возможностью трехмерных объемных реконструкций, чему способствует применение различных специальных компьютерных программ. Основным недостатком МСКТ и МРТ заключается в отсутствии информации о гемодинамических изменениях в тазовых венах, невозможности оценки венозного рефлюкса [48; 55].

Наиболее высокоэффективными и объективными методами диагностики являются *селективная овариография и тазовая флебография*, которые до настоящего времени рассматривают в качестве «золотого стандарта» диагностики заболеваний тазовых вен. Исследования позволяют получить информацию о гемодинамике вен таза, подвздошных, почечных вен и провести точные измерения венозных структур [98; 103; 164]. Флебография позволяет точно определить анатомию гонадных вен (расположение оварио-ренального и оварио-кавального соустьев, диаметр, наличие и локализацию крупных притоков, тип строения гонадной вены, наличие и протяженность рефлюкса в тазовых венах) [130]. Эти исследования не могут быть заменены никакими другими при подозрении/обнаружении мезоортальной компрессии левой почечной вены, так как только с помощью ренографии с флеботонометрией можно определить градиент давления между нижней полой веной и левой почечной веной. Полипозиционная тазовая флебография служит одним из основных способов диагностики синдрома щелкунчика и гемодинамически значимого стеноза левой общей подвздошной вены [30; 122].

1.5. Методы коррекции тазовой венозной боли

1.5.1. Медикаментозное лечение

Использование современных *веноактивных препаратов (ВАП)* служит основой консервативного лечения хронических заболеваний вен [30; 76]. Их анальгезирующий эффект доказан многочисленными исследованиями [3; 21; 150; 151; 156]. Работ по изучению эффективности ВАП в лечении СТВП немного, но они свидетельствуют о положительном влиянии флеботропной терапии на симптомы заболевания. С.Г. Гаврилов с соавт. (2018) сообщают о полном купировании ТВБ и других симптомов заболевания у 50% больных после двухмесячного курса лечения микронизированной очищенной фракцией флавоноидов (МОФФ) [18]. Simsek et al. (2007) указывают на значительное снижение болевого синдрома у 80% пациентов, принимавших МОФФ [141]. В исследовании Yu. T. Tsukanov et al. (2016) доказали высокую эффективность МОФФ в лечении вторичного варикозного расширения вен таза [156]. По мнению исследователей [18; 156], использование биофлавоноидов служит высокоэффективным методом лечения ВБТ у 88-100% больных, в особенности у пациентов с изолированным расширением внутритазовых венозных сплетений, без вовлечения в патологический процесс гонадных вен. Прием флавоноидов ведет к нормализации тонуса сосудистой стенки с восстановлением физиологического тазового кровообращения, купированию или снижению болевого синдрома и тяжести в малом тазу, уменьшению диаметра вен таза [156].

Использование *нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВС)* возможно при выраженных хронических тазовых болях в качестве симптоматической терапии [13; 30; 43; 57; 103]. Несмотря на широкое применение НПВС в литературе отсутствуют данные об их эффективности у пациентов с ТВБ.

Назначение *гормональных препаратов* обосновывается наличием гормонального дисбаланса. М. Е. Soysal et al. (2001) отметили положительный эффект после шестимесячного лечения медроксипрогестероном и гозерелином у

65% пациенток с ТВБ [142]. Т. Shokeir et al. (2009) продемонстрировали снижение уровня тазовых болей у 80% женщин через 3 месяца при использовании контрацептивных препаратов дезогестрела и этоногестрела [139]. Вместе с тем применение гормональных препаратов сопровождается рядом побочных эффектов (амеорея, подавление овуляции и др.) [57]. Учитывая необходимость длительного курсового приема, который может стать причиной тромбэмболических осложнений, влияние на репродуктивную функцию гормональную терапию не следует рекомендовать для лечения ВБТ [43; 139; 142].

Психотропные препараты нередко используют в лечении пациентов с СТВП [52; 154; 159]. В исследовании S. M. Sator-Katzenschlager et al. (2005) было показано, что при длительном применении габапентина и amitриптилина уровень ХТБ существенно уменьшался [134]. Несмотря на положительный эффект, имеющиеся побочные эффекты, такие как вялость, слабость, головокружение, сухость во рту, нарушение зрения, шум в ушах и сердцебиение, которые часто ограничивают их клиническое использование [134]. Вместе с тем пациентам, имеющих признаки депрессии, тревожного состояния назначение психотропных препаратов в комплексной медикаментозной терапии может быть оправданным.

1.5.2. Хирургические вмешательства на гонадных венах

Редукция кровотока по гонадным венам является наиболее эффективным способом хирургического лечения СТВП [24; 91]. Способ оперативного вмешательства зависит от анатомических особенностей яичниковых вен и наличия сопутствующей патологии. По мнению В.С. Савельева и соавт. внебрюшинную резекцию гонадных вен необходимо выполнять больным с магистральным или многоствольным типом строения яичниковых вен, при наличии подковообразной левой почечной вены, сопутствующей варикозной болезни вен нижних конечностей и/или предшествующих хирургических вмешательств на органах малого таза [97]. Эндоскопическая резекция гонадных вен показана пациентам с одноствольным или многоствольным типом строения

яичниковых вен, сопутствующими варикозной болезнью вен нижних конечностей или гинекологической патологией. Следует отметить, что трансперитонеальную ЭРГВ целесообразно использовать в случае двустороннего расширения ГВ и рефлюкса по ним [29; 71]. Ретроперитонельная ЭРГВ является оптимальным лечебным методом при одностороннем поражении ГВ [32]. Эмболизацию гонадных вен целесообразно выполнять пациентам с магистральным, одноствольным типом строения гонадных вен, при отсутствии гинекологической патологии и варикозной трансформации подкожных вен промежности и нижних конечностей [31].

J. T. Hobbs сообщил о купировании ХТБ у пациентов с СТВП после перевязки ГВ [90]. T. Gargiulo et al. указывали, что двусторонняя лапароскопическая перевязка ГВ приводит к купированию болевого синдрома в течение одного года наблюдений у всех пациентов с СТВП [71]. J. A. Grabham представил успешный опыт лечения ВБТ с помощью двусторонней лапароскопической резекции гонадных вен [78]. С.Г. Гаврилов с соавт. продемонстрировали высокую эффективность эндоскопической резекции ГВ в лечении пациентов с СТВП. По мнению авторов, резекция ГВ – безопасный и эффективный метод лечения СТВП, позволяющий полностью купировать ТВБ у 95% пациентов. Вместе с тем стоит отметить и негативные моменты хирургических вмешательств: необходимость общей анестезии, наложение карбоксиперитонеума, инструментальный контакт с органами брюшной полости, мобилизация участка толстой кишки, выраженный болевой синдром после операции [20; 155].

1.5.3. Эндоваскулярное лечение

Эндоваскулярные методики лечения СТВП получили широкое распространение в мире [80; 91; 93]. Эффективность ЭГВ в купировании ТВБ по данным различных исследований варьирует в широких пределах, от 48% до 94% [24; 101; 102; 129; 137]. Для редукции кровотока по ГВ используют механическую (спирали, окклюдеры) и химическую (флебосклерозирующие

препараты, цианакрилатный клей, Онух) эмболизации этих сосудов [24; 77; 109; 137].

Следует отметить, что неэффективность ЭГВ, то есть сохранение ТВБ, регистрируют на фоне полной окклюзии сосудов и причина сохранения болевого синдрома остается невыясненной. В ряде случаев (4-8%), это объясняют протрузиями спиралей [83; 102; 109]. Негативным моментом спиральной эмболизации служит длительный постэмболизационный синдром (ПЭС), формирующийся у 10-54% пациентов [88; 101; 116]. Установка внутрисосудистых инородных металлических устройств является фактором риска для развития осложнения в виде аллергических реакций. По мнению ряда авторов, развитие миграций и протрузий спиралей, ПЭС диктуют необходимость применения новых эмболизационных агентов для проведения ЭГВ [80; 105]. Достоинствами эндоваскулярной эмболизации служат минимальная инвазивность и косметичность операции, возможность выполнения лечебной процедуры в амбулаторных условиях под местной анестезией [64; 80; 163]. G. Maleux et al. (2000) в качестве эмболизирующего агента использовали флебосклерозирующие препараты [109]. В ближайшем постпроцедуральном периоде показатель технического успеха составил 98%, отмечено полное купирование ТВБ у 58,5% пациентов, значительное уменьшение – у 9,7% пациентов. M. B. Gong et al. сообщают об успешной эндовазальной облитерации гонадных вен цианакрилатным клеем (Glubran 2) у всех пациентов, включенных в исследование [77]. Осложнений отмечено не было, купирование ТВБ отмечено у 100% пациентов [77]. R. Gandini et al. (2008) успешно выполнили склерооблитерацию с использованием 3% пены тетрадецилсульфата натрия в лечении СТВП [70]. Устранение рефлюкса по гонадным венам достигнуто в 100% наблюдений, клинический успех – у 100% пациентов. Рецидива заболевания в течение 1 года наблюдений не отмечено.

Данные о влиянии различных хирургических и эндоваскулярных вмешательств на ТВБ представлены в Таблице 1.1.

Таблица 1.1 – Эффективность различных эндоваскулярных и хирургических вмешательств в коррекции ТВБ

<i>Автор</i>	<i>Вид операции на ГВ</i>	<i>ТВБ до операции, баллы по ВАШ</i>	<i>ТВБ после операции, баллы по ВАШ</i>	<i>Рецидив, %</i>
Kim H. S. et al. [101]	ЭГВ	7,6±1,8	2,9 ±2,8	4
Кириенко А. И. с соавт. [24]	ЭГВ	6,8±1,3	2,8±0,74	12
Laborda A. et al. [102]	ЭГВ	7,34±0,7	0,78±1,2	12,5
Pyra K. et al. [129]	ЭГВ	7,3	1,6	9
Thors A. et al. [153]	ЭГВ	9,4	1,9	13
Guirola J. A. et al. [80]	ЭГВ	-	-	4
Dos Santos S. J. et al. [64]	ЭГВ	-	-	-
Кириенко А. И. с соавт. [24]	РГВ	6,7±1,4	1,2±0,7	8
Scultetus A. H. et al. [137]	РГВ	-	-	-
	ЭГВ	-	-	-
Gargiulo T. et al. [71]	РГВ	-	-	0
Гаврилов С. Г. с соавт.[20]	РГВ	7,8±1,1	0,8±0,2	0
Гаврилов С. Г. с соавт.[20]	ЭГВ	7,9±1,6	1,1±0,2	0
Traber J. et al. [155]	РГВ	-	-	0
Maleux G. et al. [109]	Клей (энбукрилат)	-	-	-
Gong M. B. et al. [77]	Глубран	7,57±1,81	0,42±0,53	0
Gandini R. et al. [70]	Пена	7,5±1,4	2,8±0,7	0

Примечание - ТВБ – тазовая венозная боль; ГВ – гонадные вены; ЭГВ – эмболизация гонадных вен; РГВ – резекция гонадных вен

1.6. Заключение

Следует признать, что вопросы патогенеза, клинической оценки и лечения ТВБ у пациентов с ВБТ далеки от своего решения. Гемодинамические нарушения не позволяют полностью объяснить причины формирования ТВБ. Недостаточно данных и для подтверждения нейрогенного генеза болевого синдрома. Отсутствуют убедительные доказательства применимости и адекватности имеющихся анкет и опросников для оценки тяжести течения ВБТ. Несмотря на определенный успех вентонической терапии в лечении пациентов с СТВП, у 10-15% женщин данный вид лечения малоэффективен. Хирургические и эндоваскулярные вмешательства на ГВ служат высокоэффективными способами коррекции ТВБ, но стратегия применения этих методов лечения не определена, не совсем понятен механизм влияния редукции кровотока по гонадным венам на ТВБ. Отсутствие крупных рандомизированных исследований не позволяет сформировать доказательную базу в отношении безопасности и эффективности операций на ГВ. Несмотря на имеющиеся результаты работ, посвященных различным методам диагностики и лечения ВБТ, необходимы дальнейшие исследования, направленные на изучение причин формирования ТВБ у пациентов с ВБТ, выявление лабораторных и инструментальных маркеров ХТБ венозного генеза, позволяющих лечащему врачу избрать оптимальную для каждого пациента тактику лечения заболевания.

ГЛАВА 2. ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА КЛИНИЧЕСКИХ НАБЛЮДЕНИЙ, МЕТОДОВ ИССЛЕДОВАНИЯ И ЛЕЧЕНИЯ

2.1. Характеристика клинических наблюдений

Диссертационное исследование основано на результатах обследования и лечения 710 пациентов женского пола, находившихся в Университетской хирургической клинике им. В.С. Савельева РНИМУ им. Н.И. Пирогова на базе Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы.

Ретроспективное исследование

Для оценки взаимосвязи между наличием и длительностью ТВР и выраженностью ТВБ у женщин с варикозным расширением вен таза проведено ретроспективное сравнительное когортное исследование, в которое включены 600 пациенток, находившихся на обследовании и лечении в Университетской хирургической клинике им. В.С. Савельева РНИМУ им. Н.И. Пирогова с 2010 по 2020 год. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова. Согласия больных не требовалось в связи с ретроспективным характером исследования.

Критериями включения служили:

- возраст от 18 до 60 лет;
- расширение вен таза и ретроградный кровоток по параметральным, маточным, гонадным венам более 1 с по данным дуплексного ультразвукового сканирования.

Критериями исключения рассматривали:

- наличие заболеваний, помимо ВБТ, сопровождающихся ХТБ;
- синдромы Мея-Тернера и шелкунчика;
- посттромботическая болезнь с поражением подвздошных и нижней полой вен;
- беременность;

- *virgo intacta* (последнее обстоятельство исключало проведение трансвагинального ультразвукового исследования).

Обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза, результаты оценки тазовой боли с помощью ВАШ, данные ДУС вен таза, промежности и нижних конечностей. Пациентки были разделены на две группы: первую составили больные с симптомным течением ВБТ ($n=453$), вторую – пациентки с асимптомным течением заболевания ($n=147$) (Рисунок 2.1).

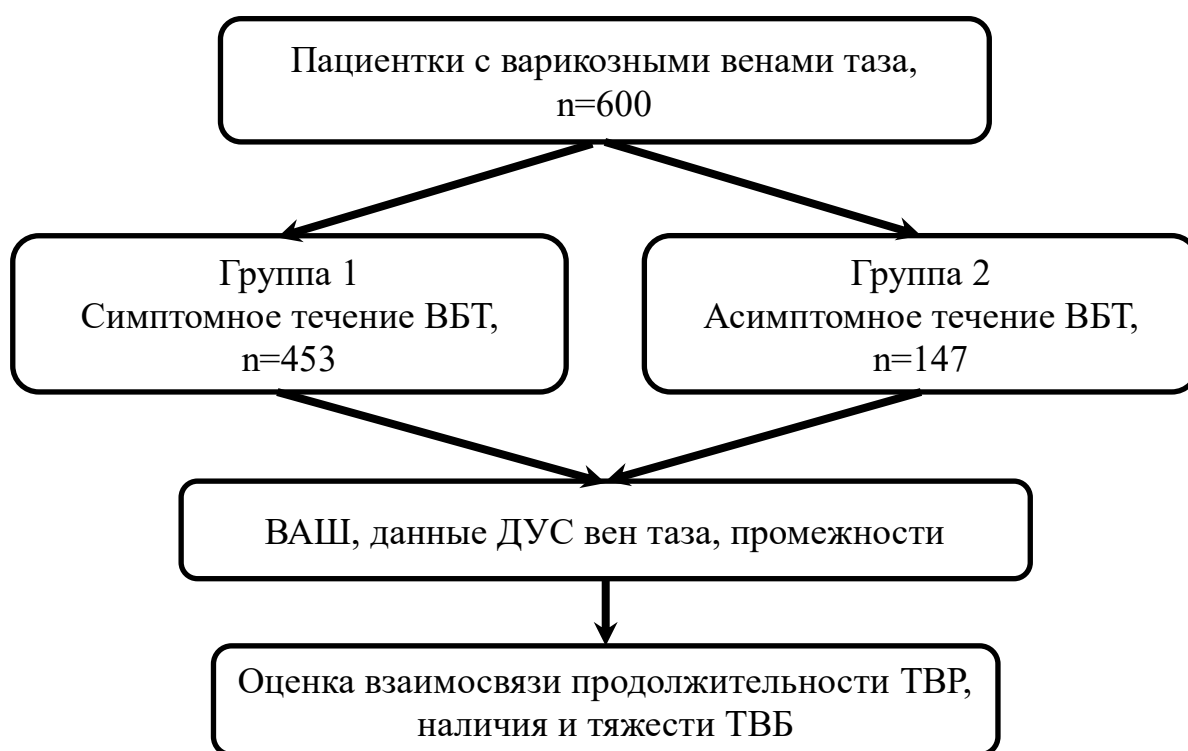


Рисунок 2.1 – Дизайн ретроспективного исследования

Оценку ТВБ проводили с помощью визуально-аналоговой шкалы. Согласно ВАШ, тазовая боль выраженностью 3-4 балла соответствовала слабой боли, 5-6 баллов – умеренной боли; 7-10 – тяжелой боли.

Проспективное исследование

Для изучения нейробиологических основ тазовой боли, выявления взаимосвязей между ТВБ и содержанием вазоактивных нейропептидов (КГСП и СР) в плазме крови было проведено не рандомизированное проспективное сравнительное когортное исследование, в которое включены 110 пациенток с

ВБТ. Возраст пациенток колебался от 21 до 42 лет, в среднем составив $39,2 \pm 7,2$ лет. Кроме того, в исследование включено 20 волонтеров женского пола в возрасте от 19 до 26 лет (средний возраст $21,8 \pm 2,1$ лет) без каких-либо заболеваний, включая отсутствие болезней, сопровождающихся ХТБ. Это было необходимо для определения референсных значений КГСП и СР в плазме крови. Исследование одобрено локальным этическим комитетом РНИМУ им. Н.И. Пирогова и зарегистрировано на clinicaltrials.gov (NCT03921788). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии включения:

- возраст 18-45 лет;
- расширение тазовых вен и рефлюкс в них по данным ДУС;
- отсутствие какой-либо сопутствующей патологии, сопровождающейся хронической тазовой болью;
- отсутствие гемодинамически значимых компрессионных стенозов левой почечной и левой общей подвздошной вен.

Критерии исключения:

- возраст старше 45 лет;
- отсутствие расширенных вен таза и рефлюкса в них по данным ДУС;
- посттромботическая болезнь с поражением илио-кавального сегмента;
- прием гормональных препаратов;
- *virgo intacta* (последнее обстоятельство исключало проведение трансвагинального ультразвукового исследования).

Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, осмотр (наличие варикозных вен наружных половых органов, промежности, ягодиц, задней поверхности бедра, нижних конечностей), заполнение индивидуальных карт пациенток, анкет (ВАШ, Ван Корффа, Ликерта, rVCSS). Всем пациенткам выполняли ДУС вен таза и нижних конечностей. На основании сбора жалоб, проведенных диагностических исследований все пациентки были разделены на

две группы. В первую группу включены пациентки с симптомным течением ВБТ (n=70), во вторую - с асимптомной ВБТ (n=40) (Рисунок 2.2).

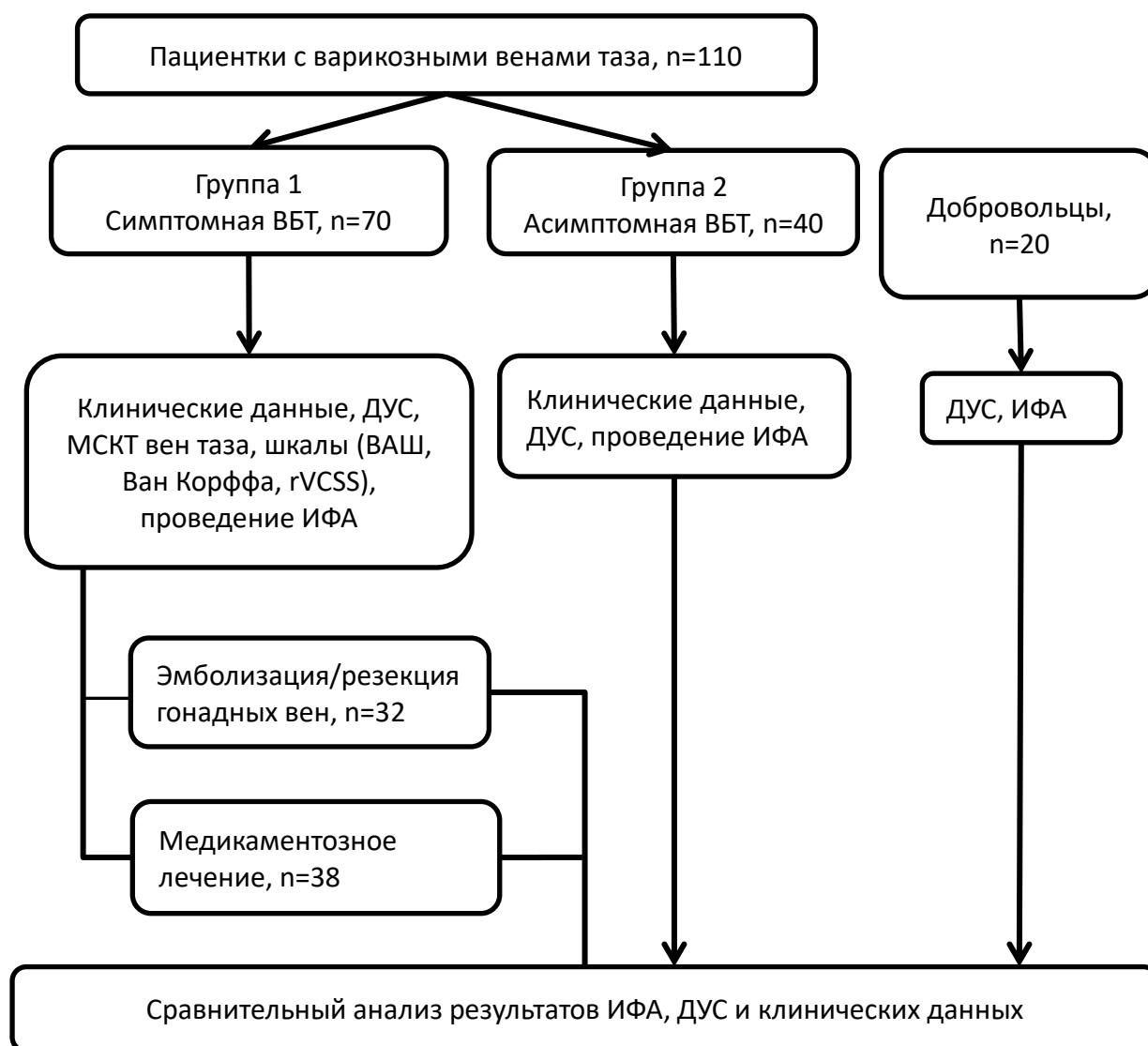


Рисунок 2.2 – Дизайн проспективного исследования

В исследование были включены добровольцы без каких-либо острых и хронических заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом, без варикозной трансформации вен таза и нижних конечностей визуально и по данным ДУС.

Для оценки эффективности лечения применяли клинические и инструментальные методы исследования до и после лечения. Оценивали выраженность ТВБ у пациенток, которым проводилась веноактивная терапия до

лечения и в течение 2 месяцев терапии с еженедельным контролем уровня выраженности ТВБ с помощью ВАШ и АВК. У пациенток, перенесших ЭГВ и ЭРГВ – до и в течение 3 месяцев после вмешательства на ГВ с помощью ВАШ и АВК. С помощью разработанной шкалы Ликерта оценивали удовлетворенность пациенток проведенным хирургическим или эндоваскулярным лечением на 7 день и через 6 месяцев.

2.2. Способы клинической оценки болевого синдрома

Для количественной оценки болевого синдрома, его влияния на деловую и социальную активность в работе использованы следующие клинические инструменты: ВАШ, АВК и rVCSS. Кроме того, тестирование пациенток с помощью ВАШ, АВК применяли до и после проведения медикаментозного, хирургического и эндоваскулярного лечения. Пятибалльный опросник Ликерта использовали после проведенного хирургического и эндоваскулярного вмешательства.

Визуально-аналоговой шкала

Эта шкала была необходима для быстрой оценки выраженности ТВБ на момент осмотра (Рисунок 2.3). Она представляет собой прямую линию длиной 10 см, где каждый сантиметр соответствует 1 баллу и характеризует уровень боли (0 баллов — нет боли, 1-4 — слабая боль, 5-6 — умеренная, 7-10 — тяжелая).



Рисунок 2.3 – Визуально-аналоговая шкала

Пациентка самостоятельно устанавливала отметку в виде линии, которая перпендикулярно пересекает горизонтальную оценочную линию в той точке, которая соответствует представлению исследуемого об интенсивности своей тазовой боли. Расстояние между началом отрезка («нет боли») и сделанной

отметкой измеряют в сантиметрах и округляют до целого. Пациентки заполняли шкалу до и после веноактивного, хирургического и эндоваскулярного лечения.

Анкета Ван-Корффа

Для оценки выраженности ТВБ и её влияния на социальную активность и трудоспособность пациенток с симптомным течением ВБТ использовали анкету Ван-Корффа. (Таблица 2.1).

Таблица 2.1 – Анкета Ван-Корффа

1. Как бы Вы могли оценить по 10-бальной шкале боль, которую Вы испытываете в настоящий момент?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
2. Как Вы оцениваете по 10-бальной шкале самую интенсивную боль, испытанную Вами за последние 6 месяцев?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
3. Как бы Вы могли оценить среднюю интенсивность болей за последние 6 месяцев? (т. е. интенсивность Вашей обычной боли)										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
4. Сколько дней (примерно) за последние 6 месяцев Вы были не способны заниматься привычными делами (на работе, в учебном заведении, дома) из-за боли?										
5. Как повлияла боль на Вашу ежедневную активность за последние 6 месяцев, если оценивать её по десятибальной шкале?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
6. Как повлияла боль на Вашу способность принимать участие в развлечениях, общественных и семейных делах за последние 6 месяцев?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
7. Как повлияла боль на Вашу трудоспособность (включая работу по дому) за последние 6 месяцев?										
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Пациентки отвечали на 7 вопросов, отражающих интенсивность и влияние боли на ежедневную активность. В первых трех вопросах интенсивность боли оценивалась от 0 (боль не влияет) до 10 (самая сильная боль, которую я когда-либо испытывала). С 4 до 7 вопросы – от 0 (не повлияла) до 10 (полностью ограничила).

Оценку результатов проведенного опроса осуществляли, определяя интенсивность боли, степень и уровень социальной дезадаптации.

Оценка интенсивности боли: средний балл от 0 до 100 по результатам ответов на 1,2,3 вопросы.

Средний балл = (интенсивность боли в настоящий момент + самая интенсивная боль + средняя интенсивность болей) $\times 10 / 3$

Оценка степени дезадаптации: средний балл от 0 до 100 по результатам ответов на 5,6,7 вопросы.

Средний балл = (ежедневная активность + социальная активность + трудоспособность) $\times 10 / 3$

Оценка уровня дезадаптации: сумма степени дезадаптации и дней нетрудоспособности (в баллах) (Таблица 2.2).

Таблица 2.2 – Оценка уровня социальной дезадаптации согласно шкале Ван-Корффа

<i>Уровень дезадаптации</i>			
<i>Дни нетрудоспособности</i>		<i>Степень дезадаптации</i>	
0 – 6 дней	0 очков	0 – 29 баллов	0 очков
7 – 14 дней	1 очко	30 – 49 баллов	1 очко
15 – 30 дней	2 очка	50 – 69 баллов	2 очко
Более 31	3 очка	Более 70	3 очка

Затем, оценив интенсивность боли и степень дезадаптации, распределяли больных по уровню нетрудоспособности (Таблица 2.3).

Таблица 2.3 – Классификация хронической боли по интенсивности и уровню дезадаптации по шкале Ван-Корффа

<i>Класс нетрудоспособности</i>	<i>Интенсивность боли и степень дезадаптации</i>
0-й класс отсутствие боли	Отсутствие боли за последние 6 месяцев
1-й класс лёгкая нетрудоспособность – низкая интенсивность	Интенсивность боли менее 50 баллов Уровень дезадаптации менее 3
2-й класс лёгкая нетрудоспособность – высокая интенсивность	Интенсивность боли 50 баллов и выше Уровень дезадаптации менее 3
3-й класс высокая нетрудоспособность – средний уровень дезадаптации	Уровень дезадаптации 3-4 очка вне зависимости от интенсивности боли
4 класс высокая нетрудоспособность – высокий уровень дезадаптации	Уровень дезадаптации 5-6 очков вне зависимости от интенсивности боли

Первый класс соответствовал лёгкой нетрудоспособности и низкой интенсивности. 2-й класс - лёгкой нетрудоспособности и высокой интенсивности. Это пациентки с интенсивностью боли больше 50, не сопровождающейся значительным нарушением трудоспособности. 3-й класс - высокой нетрудоспособности и среднему уровню дезадаптации. 4-й класс - высокой нетрудоспособности и высокому уровню дезадаптации. Интенсивность боли менее 50 баллов классифицировали как низкую, интенсивность боли 50 баллов и выше соответствовала высокой интенсивности. Третий и четвертый

классы характеризовался длительной или постоянной утратой трудоспособности вне зависимости от выраженности боли.

Анкету использовали для оценки результатов влияния флеботропной терапии, хирургического и эндоваскулярного лечения пациенток с ВБТ на выраженность болевого синдрома, динамику восстановления социальной активности и трудоспособности.

Анкета Ликерта

Для изучения удовлетворенности пациенток с СТВП проведенным лечением разработан специальный опросник, с помощью которого пациентки самостоятельно, без участия врача, оценивали результативность проведенного эндоваскулярного или хирургического лечения (Таблица 2.4).

Таблица 2.4 – Анкета Ликерта

<i>Номер</i>	<i>Утверждение</i>	<i>Ответ, баллы</i>				
		1	2	3	4	5
1	Выполненная процедура/операция полностью избавила меня от тазовых болей					
2	Выполненная процедура/операция не доставила мне значительных дискомфортных ощущений в ближайшие дни после операции					
3	Боль в области процедуры/операции не потребовала использования обезболивающих препаратов					
4	Выполненная процедура/операция была косметичной					
5	После выполненной процедуры/операции я быстро возвратилась к привычной ежедневной активности					

Отбор утверждений для анкеты проведен в пилотном исследовании, в ходе которого было сформулировано 50 утверждений в отношении проведенного лечения. Они были высланы пяти экспертам в области заболеваний вен, каждый из которых выделил по пять наиболее подходящих. После этого в анкету внесены пять утверждений, отмеченных экспертами чаще других. Пациентка выражала степень своего согласия или несогласия с утверждениями, каждому из которых соответствовали баллы от 1 до 5 (1 – полностью не согласен, 2 – не согласен, 3 – не уверен, 4 – согласен, 5 – полностью согласен). Результаты анкетирования оценивали следующим образом: отличный результат – 21-25 баллов; хороший результат – 16-20 баллов; удовлетворительный результат – 11-15 баллов; неудовлетворительный результат – менее 11 баллов.

Отличный и хороший результат соответствовал полной удовлетворенности лечением; удовлетворительный – частичной удовлетворенности лечением; неудовлетворительный – полной неудовлетворенности проведенным лечением.

Клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний (rVCSS)

В связи с тем, что у части пациенток была выявлена сопутствующая ВБНК, для определения тяжести течения заболевания была использована шкала rVCSS. Кроме того, использование этой шкалы преследовало и другую цель – определение её применимости в оценке тяжести течения ВБТ. В шкале представлено десять основных признаков ХЗВ, степень выраженности каждого из которых оценивается числом баллов от 0 - полное отсутствие симптомов, до 3 - максимальная выраженность симптомов. Пациентки с помощью врача заполняли шкалу, затем рассчитывали итоговое количество баллов, которое отражало тяжесть ХЗВ. Легкая степень заболевания соответствовала 1-10 баллам, средняя 11-20 баллам, тяжелая 21-30 баллам (Таблица 2.5).

Таблица 2.5 – Пересмотренная шкала оценки тяжести ХЗВ (rVCSS)

<i>Признак</i>	<i>0 баллов</i>	<i>1 балл</i>	<i>2 балла</i>	<i>3 балла</i>
Боль	Отсутствие	Редкая боль или другой дискомфорт, не ограничивающая повседневную активность	Ежедневная боль или другой дискомфорт, влияющая, но значительно не ограничивающая повседневную активность	Ежедневная боль или дискомфорт, значительно ограничивающая активность
Варикозные вены (диаметром ≥ 3 мм в вертикальном положении тела)	Отсутствие	Единичные разбросанные (изолированные варикозные притоки) и/или флебэктатическая корона	Варикозные вены на бедре или голени	Варикозные вены на бедре и голени
Отек	Отсутствие	Ограничен стопой и голеностопным суставом	Распространяется выше голеностопного сустава но ниже колена	Распространяется выше колена
Пигментация (без учета локальной пигментации над варикозными венами и другой этиологии)	Отсутствие или точечная, низкоинтенсивная (светло-коричневая, цвет загара)	Локальная, ограниченная областью вокруг лодыжки	Диффузная ограниченная нижней третью голени	Диффузная выходящая за пределы нижней трети голени

Продолжение таблицы 2.5

Признак	0 баллов	1 балл	2 балла	3 балла
Воспаление (эритема, экзема, дерматит, целлюлит)	Отсутствие	Локальное, ограниченное областью вокруг лодыжки	Диффузное ограниченное нижней третью голени	Диффузное выходящее за пределы нижней трети голени
Индурация (индуративный отек, гиподермит) в т.ч. белая атрофия и липодерматосклероз	Отсутствие	Локальная, ограниченная областью вокруг лодыжки	Диффузная ограниченная нижней третью голени	Диффузная выходящая за пределы нижней трети голени
Активная язва (количество)	0	1	2	≥ 3
Максимальное время существования открытой язвы	нет	Менее 3 мес.	3 мес. - 1 год	1 год и более
Максимальный размер язвы	нет	Менее 2 см ²	2 - 6 см ²	Более 6 см ²
Использование компрессионной терапии	Не используется	Периодическая	Большая часть дня	Целый день

2.3. Характеристика методов исследования

2.3.1. Клиническое исследование

В ходе клинического осмотра проводили сбор жалоб, анамнестических сведений (учитывали уровень тазовых болей согласно ВАШ и АВК, длительность и частоту болей, их взаимосвязь с физической активностью, наличие или отсутствие диспареунии, тяжести в гипогастрии, наличие сопутствующей патологии). Помимо стандартного физикального обследования,

оценивали местный статус с обязательным осмотром передней брюшной стенки, лобковых, промежностных и ягодичных областей.

2.3.2. Иммуноферментный анализ

Для определения уровней вазоактивных нейропептидов (КГСП, СР) в плазме крови у волонтеров и пациенток с ВБТ до проведенного лечения использовалась методика иммуноферментного анализа (ИФА). Повторное лабораторное обследование проводили больным с симптомным течением ВБТ после окончания двухмесячного курса веноактивной терапии и через 3 месяца после хирургического/эндоваскулярного вмешательства на гонадных венах для изучения влияния проведенного лечения на концентрацию КГСП, СР в плазме крови.

Забор венозной крови из кубитальной вены осуществляли утром, в период от 8:00 до 8:30, натощак, в положении сидя в вакуумные пробирки объемом 4.0 мл, содержащие K₂-EDTA, центрифугировали в течение 10 мин со скоростью 3000 об/мин 2,0 мл полученной плазмы крови распределяли по 1 мл в 2 пробирки типа «Эппендорф». Биологический материал замораживали и хранили при температуре –80°C для последующего ИФА.

КГСП и СР исследовали с помощью конкурентного ИФА (ELISA) с коммерческими наборами Peninsula laboratories, LLC фирмы Bachem Group (США). Использовали рекомендованный производителем протокол № 5 с инкубацией при 4°C в течение 14 – 16 ч (over night). Оптическую плотность измеряли на иммуноферментном анализаторе Stat Fax 2100 (микропланшетный фотометр Awareness Technology Inc., США) в стандартных 96-луночных планшетах при длине волны 450 нм. Концентрацию нейропептидов рассчитывали с использованием компьютерной программы Cobas EIA Recalibration Software (F.Hoffmann – La Roche Ltd, Швейцария).

2.3.3. Ультразвуковые методы

Трансвагинальное и трансабдоминальное ДУС вен таза, промежности и нижних конечностей для первичной верификации диагноза было выполнено всем пациенткам и волонтерам.

Ультразвуковые исследования вен выполняли с помощью аппаратов «Phillips HD 11» (Phillips, Netherlands), «Esaote MyLab Class C» (Esaote, Italy). При исследовании проводили дыхательную пробу (проба Вальсальвы) и компрессионные пробы для выявления рефлюкса крови в венах таза, промежности, нижних конечностей. Рефлюкс продолжительностью более 1 с по тазовым и глубоким венам, более 0,5 с — по поверхностным считали патологическим.

ДУС вен нижних конечностей и промежности выполняли с помощью трансдюсера 7,5-13 МГц в положении пациента лежа и стоя. Изучали проходимость, диаметр, наличие рефлюкса в сафено-фemorальном и сафено-поплитеальном соустьях, стволах большой и малой подкожных вен, оценивали состояния поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, вен больших половых губ, промежности. Оценку притоков ВПВ, определение ретроградного кровотока по ним не проводили.

Трансабдоминальное дуплексное ультразвуковое сканирование подвздошных вен, нижней полой, почечных и гонадных вен (ТАДУС) выполняли с помощью конвексного (3-5 МГц) и линейного (3-18 МГц) датчиков в положении пациента лежа на спине. Оценивали проходимость и диаметры наружных, общих, внутренних подвздошных, нижней полой, почечных и гонадных вен.

Трансвагинальное дуплексное ультразвуковое сканирование внутритазовых вен (ТВДУС) выполняли с использованием эндовагинальных микроконвексных датчиков частот 3-9 МГц и 3,5-10 МГц в положении лежа на спине, полусидя (угол наклона туловища 45°) и полустоя. Изучали вены органов малого таза — измеряли диаметры параметральных вен, вен маточного сплетения

вдоль ребра матки. Вены считались расширенными, если их диаметр был более 0,5 см и несостоятельными – при выявлении ретроградного кровотока более 1 с. При исследовании гонадных вен обращали внимание на диаметр и наличие рефлюкса, при наличии рефлюкса – измеряли его продолжительность, тип строения ГВ (магистральный или многоствольный). Оценивали проходимость и диаметры наружных, общих, внутренних подвздошных, нижней поллой и почечных вен. Измеряли пиковую скорость кровотока по подвздошным и левой почечной венам, фиксировали наличие/отсутствие рефлюкса по внутренним подвздошным венам (ВПВ). Для диагностики синдрома Мея-Тернера оценивали передне-задний размер левой общей подвздошной вены (ОПВ) в дистальном ее отделе тотчас выше устья внутренней подвздошной вены, а также регистрировали в данных районах интереса зоне линейную скорость кровотока. Изучали состояние левой почечной вены (ЛПВ), используя поперечное и продольное сканирование сосуда, измеряли диаметры сосуда в проекции его компрессии верхней брыжеечной артерией, в области ворот почки, определяли пиковую скорость кровотока по ЛПВ в зоне компрессии и в области ворот почки.

2.3.4. Мультиспиральная компьютерная томография вен таза, почечных, подвздошных и нижней поллой вен

В случае планирования оперативного вмешательства выполняли МСКТ вен таза и забрюшинного пространства с контрастным усилением. Исследование позволяло выявить особенности анатомии гонадных вен, их притоков, компрессионные стенозы левой почечной и общих подвздошных вен, оценить диаметры вен на различных уровнях, а также выявить возможную сопутствующую патологию органов брюшной полости и таза.

МСКТ с контрастным усилением проводили с помощью томографа Philips Brilliance 40 (Philips Medical Systems, Netherlands). Пациент находился в горизонтальном положении на спине. Контрастный препарат вводили через кубитальный периферический катетер. Исследование проводили по программе объемного сканирования с толщиной срезов 1 мм. Результаты оценивали на

данных, полученных в артериальную и венозную фазы контрастирования. Изучали аксиальные, фронтальные и сагиттальные проекции. Лучевая нагрузка составила 49 мЗв. При оценке полученных изображений определяли анатомо-топографические особенности венозной системы таза и ее взаимоотношения с прилежащими органами и структурами, оценку состояния и проходимости ГВ и тазовых венозных сплетений, ЛПВ, НПВ, подвздошных вен (Рисунок 2.4).



Рисунок 2.4 – Компьютерная томограмма вен таза и забрюшинного пространства. Фронтальная проекция (стрелкой указана расширенная гонадная вена слева)

Измеряли диаметры вен, степень сужения магистральных вен. Оценивали, в случае обнаружения, сопутствующую патологию органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

2.3.5. Ренофлебография, селективная овариокография и тазовая флебография

Флебографическое исследование необходимо для точного определения особенностей строения гонадных вен в связи с планированием хирургического или эндоваскулярного вмешательства на этих сосудах. Данные методы

исследования необходимы для выявления мезоаортальной компрессии ЛПВ, левой ОПВ. Флебографию выполняли с помощью ангиографической установки Siemens Axiom под местной анестезией, в горизонтальном положении. Стандартный доступ осуществляли через кубитальную вену. Канюлировали отдельно правые и левые почечные, гонадные, общие и внутренние подвздошные вены и их париетальные притоки с выполнением пробы Вальсальвы. (Рисунок 2.5).



Рисунок 2.5 – Левосторонняя овариограмма (стрелкой указана расширенная гонадная вена слева)

При наличии рефлюкса в ГВ катетер продвигали дистальнее, осуществляли контрольное введение контраста для идентификации коллатеральных ветвей. Лучевая нагрузка на пациентку во время исследования достигала 10-14 мЗв.

Объем выполненных диагностических процедур представлен в Таблице 2.6.

Таблица 2.6 – Объем выполненных исследований

<i>Метод исследования</i>	<i>Количество</i>
ИФА	180
ДУС малого таза и нижних конечностей	168
Мультиспиральная компьютерная флебография	14
Тазовая флебография, овариография, ренофлебография	26

2.4. Характеристика методов лечения

В лечении пациенток с симптомным течением ВБТ использованы медикаментозные, хирургические и эндоваскулярные способы, показания к которым основаны на клинической картине заболевания и результатах инструментального обследования больных. Флеботропное лечение проведено 38 пациенткам с расширением ПВ и МВ и наличием патологического рефлюкса в них. Вмешательства на ГВ выполнены 32 пациенткам с расширением и рефлюксом в ПВ, МВ и ГВ (ретроперитонеальная или трансперитонеальная ЭРГВ выполнена 12 пациенткам, ЭГВ спиралями – 20 больным).

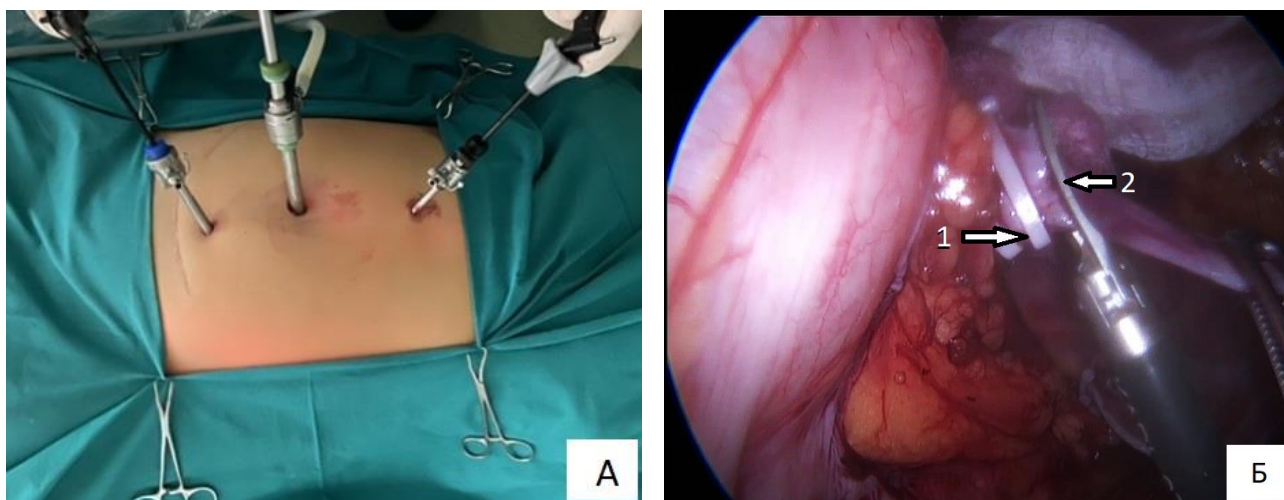
2.4.1. Медикаментозное лечение

Этот метод лечения использован среди пациенток с изолированным расширением параметральных, маточных вен и рефлюксом в них. В качестве консервативной терапии применяли микронизированный диосмин. Длительность приема препарата составила 2 месяца. После курса лечения оценивали клинический эффект, а именно влияние терапии на выраженность тазовых болей, используя ВАШ и АВК.

2.4.2. Хирургическое и эндоваскулярное лечение

Показанием к вмешательствам на гонадных венах при ВБТ служили наличие симптомов и признаков СТВП в сочетании с расширением ГВ, ПВ и МВ и патологическим рефлюксом крови в них.

Трансперитонеальную эндоскопическую резекцию ГВ (n=2) выполняли в положении пациентки на спине в условиях эндотрахеального наркоза. Параумбиликальным доступом пунктировали брюшную полость иглой Вериша. После наложения карбоксиперитонеума устанавливали лапароскоп, выполняли ревизию брюшной полости, устанавливали троакары по срединной линии живота на 10 см выше пупка и на 3 см ниже (Рисунок 2.6).



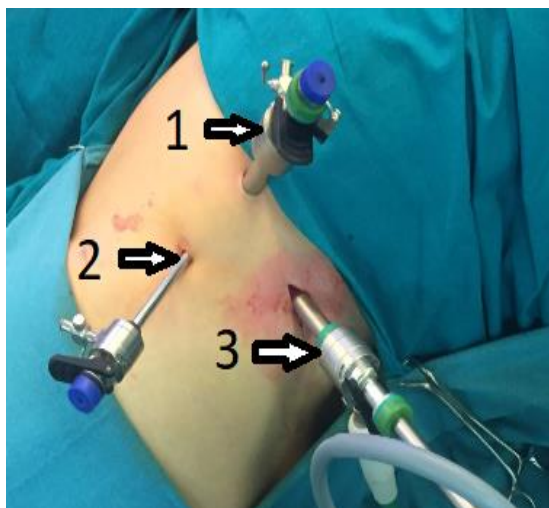
Примечание - А - расположение троакаров при выполнении трансперитонеальной ЭРГВ; Б – резекция левой ГВ (1 клипса, 2- резекция)

Рисунок 2.6 – Фото этапов операции

С помощью эндоножниц и эндокоагулятора выделяли левую и/или правую гонадные вены путем мобилизации соответственно сигмовидной и/или слепой кишки. Выделяли гонадные вены на протяжении не менее 10 см, пересекали и клипировали притоки этого сосуда, резецировали мобилизованный участок вены, накладывая металлические клипы последовательно на дистальный и проксимальный отрезки вены, затем резецировали. Отдельными швами ушивали кожные разрезы.

Ретроперитонеальную эндоскопическую резекцию ГВ (n=10) проводили в условиях эндотрахеального наркоза. Пациентку размещали в положении на правом/левом боку в зависимости от стороны поражения ГВ. По задне-подмышечной линии в левой/правой поясничной области, по средней подмышечной линии по нижнему краю 12 ребра и над гребнем подвздошной

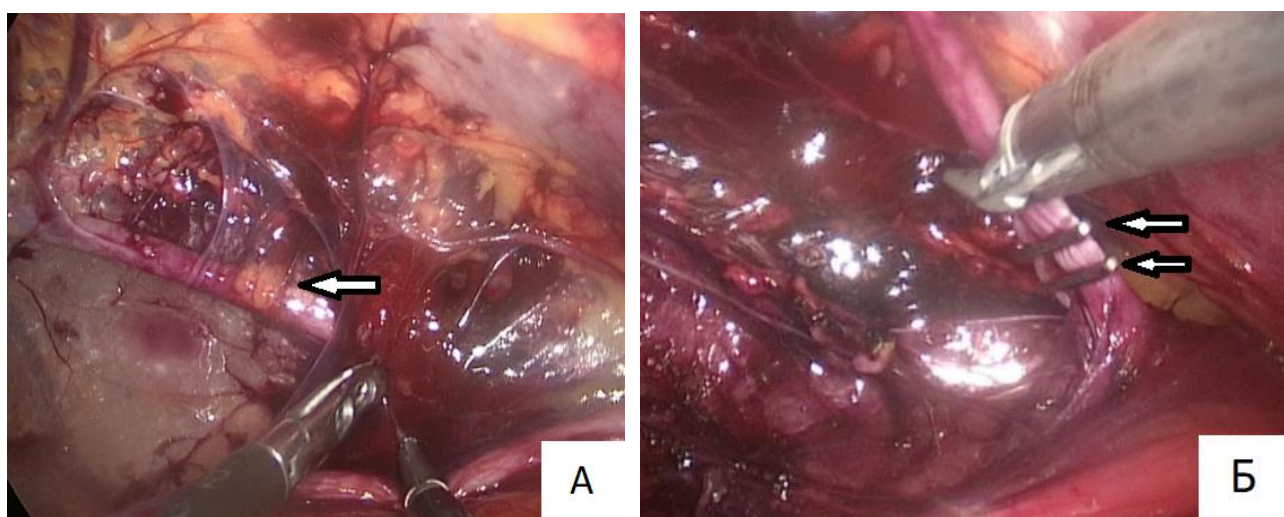
кости устанавливали троакары. В забрюшинное пространство вводили камеру эндоскопа, формировали достаточный для манипулирования ретроперитонеальный доступ (Рисунок 2.7).



Примечание - 1,2 – порты инструментов, 3 – порт камеры

Рисунок 2.7 – Расположение троакарров при выполнении ретроперитонеальной ЭРГВ

Визуально определяли подвздошные сосуды, мочеточник. Тупым путем и с помощью электрокоагуляции тотчас рядом с мочеточником выделяли левую гонадную вену, которая мобилизовалась на протяжении 10 см, притоки коагулировались (Рисунок 2.8).



Примечание - А – мобилизация левой гонадной вены (стрелкой указана левая ГВ); Б – клипирование (стрелками указаны клипсы)

Рисунок 2.8 – Фото этапов операции

Выполняли клипирование мобилизованного участка сосуда дважды металлическими клипами на дистальном и проксимальном отрезках. Вену пересекали между клипами и резецировали (Рисунок 2.9). Отдельными швами ушивали кожные разрезы.

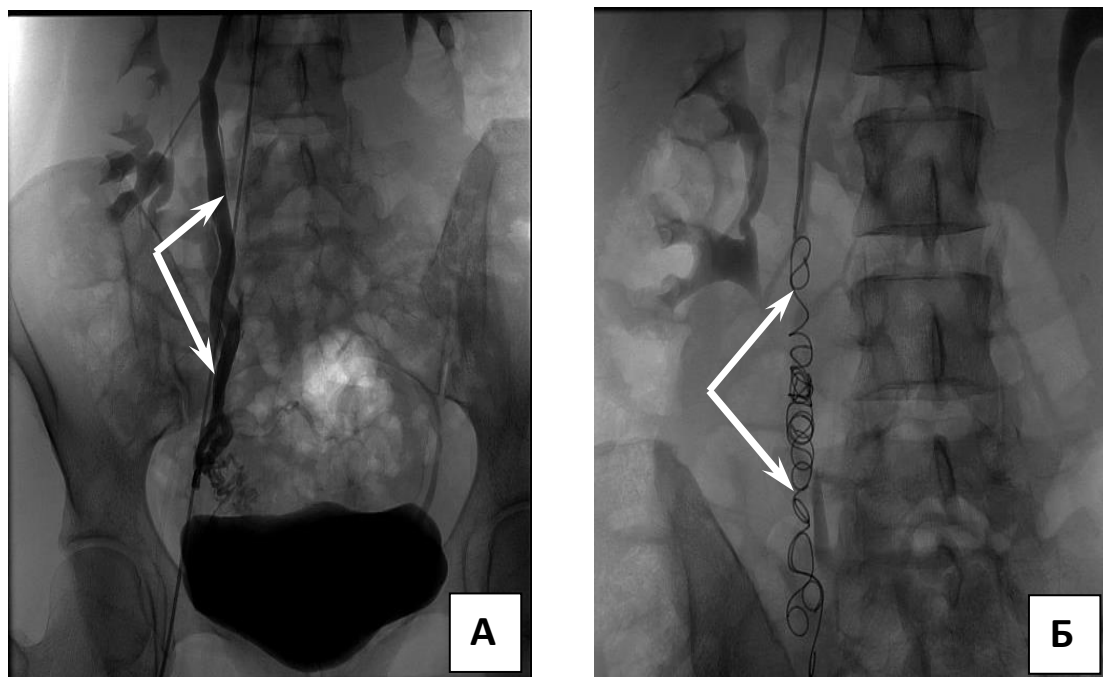


Примечание - А – пересечение левой гонадной вены (стрелками указаны участки резецированной вены); Б – резецированная левая гонадная вена

Рисунок 2.9 – Этапы операции

Показаниями к выполнению **эмболизации гонадных вен** спиральями служили: наличие клинических признаков СТВП, патологический рефлюкс крови по гонадным венам, диаметр ГВ не более 10 мм.

Вмешательство выполняли под местной анестезией 1% 10 мл раствором лидокаина. Под рентгеноскопическим контролем катетер вводили в нижнюю полую вену с последующим его продвижением в ГВ. Установку спиралей осуществляли на уровне средней и нижней трети вены. Для окклюзии 1 сосуда требовалось от 3 до 6 спиралей, для билатеральной эмболизации — от 7 до 14 спиралей. В качестве эмболизационного агента применяли нитиновые спирали с вплетенными длинными фибриновыми волокнами. Диаметр спиралей составил 8-12 мм, длина – 10-20 см (Рисунок 2.10). После спиральной окклюзии сосуда выполняли контрольные введения контраста для оценки адекватности редукции кровотока по венам. На область пункции накладывали тугую повязку.



Примечание - **А** – изображение правой гонадной вены, стрелкой указана гонадная вена; **Б** – спирали в просвете правой гонадной вены, которая не визуализируется в зоне установки спиралей, стрелкой указаны спирали в гонадной вене

Рисунок 2.10 – Овариограммы пациентки М. Фронтальная проекция

Объем выполненных вмешательств на тазовых венах представлен в Таблице 2.7.

Таблица 2.7 – Объем хирургических и эндоваскулярных вмешательств на гонадных венах

<i>Вид оперативного лечения</i>	<i>Количество (n)</i>
Эндоскопическая трансперитонеальная резекция гонадных вен	2
Эндоскопическая ретроперитонеальная резекция гонадных вен	10
Эмболизация гонадных вен	20
Всего	32

2.5. Статистический анализ

Статистический анализ проведен с использованием компьютерных программ Microsoft Excel, Statistica 6.0 и статистического онлайн-калькулятора medstatistic.ru. Рассчитывали среднее арифметическое (M) и стандартное отклонение (σ). Данные представлены в виде абсолютных и относительных величин. Различия считали статистически значимыми при p меньше 0,05. Взаимосвязь между клиническими и лабораторными показателями оценивали с использованием корреляционно-регрессионного анализа (r) и расчета относительного риска. Для сравнения качественных переменных применялся статистический показатель отношение шансов (ОШ) с определением 95%-го доверительного интервала (ДИ). Если ОШ превышает 1, то это означает, что фактор риска имеет прямую связь с вероятностью наступления исхода. Для изучения взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена с определением коэффициента корреляции (r). Интерпретация значений данного коэффициента (сила связи между признаками) выглядит следующим образом: $r = 0,9-1,0$ связь очень высокая, при $0,7 \leq r < 0,9$ - высокая, при $0,5 \leq r < 0,7$ – заметная, при $0,3 \leq r < 0,5$ – умеренная, при $0,1 \leq r < 0,3$ – слабая сила связи между признаками. Взаимосвязь между различными независимыми факторами осуществляли с помощью логистической регрессии, её результаты представлены в виде отношений шансов с 95%-ми доверительными интервалами и p -values.

ГЛАВА 3. ТАЗОВЫЙ ВЕНОЗНЫЙ РЕФЛЮКС КАК ГЕМОДИНАМИЧЕСКИЙ ФАКТОР ФОРМИРОВАНИЯ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ ТАЗА

Причина возникновения ХТБ на фоне варикозных вен таза остается до конца не выясненной. Клиническая практика и результаты ДУС не позволяют рассматривать расширение тазовых вен в качестве очевидного фактора формирования тазовой венозной боли, так как у разных пациенток с одинаковым расширением вен таза болевой синдром может отсутствовать вообще, либо быть значительно выраженным. Несмотря на это, ряд авторов до настоящего времени в качестве показателя, характеризующего тяжесть течения заболевания, используют степень увеличения диаметра ГВ, ПВ и МВ вен [53; 123; 161]. Между тем недостаточность тазовых вен определяется не их диаметром, а состоянием клапанного аппарата, то есть рефлюксом крови по этим сосудам. Основываясь на этом постулате, были изучены взаимосвязи между наличием, продолжительностью и распространенностью ТВР и возникновением и выраженностью ТВБ у пациенток с варикозной болезнью таза на основании ретроспективного анализа клинических данных и результатов ультразвуковых исследований у 600 пациенток с ВБТ.

Клинические данные

В исследование включены 600 пациенток с расширением тазовых вен. Они были разделены на две группы: первую составили больные с симптомным течением ВБТ (n=453), вторую – с асимптомным течением заболевания (n=147). Обследование больных включало сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование, оценку выраженности тазовых болей с помощью ВАШ. После клинического обследования выполняли трансабдоминальное и трансвагинальное дуплексное ультразвуковое сканирование вен таза.

Симптомная группа пациенток (n=453)

Возраст пациенток колебался от 18 до 58 лет, в среднем составив $37,4 \pm 3,1$ лет. Клиническими проявлениями СТВП служили тазовая венозная боль (100%),

диспареуния (78,4%), тяжесть в гипогастрии (86,5%), вульварный варикоз (28%), дизурические расстройства (частые позывы к мочеиспусканию) (8,6%) (Рисунок 3.1).

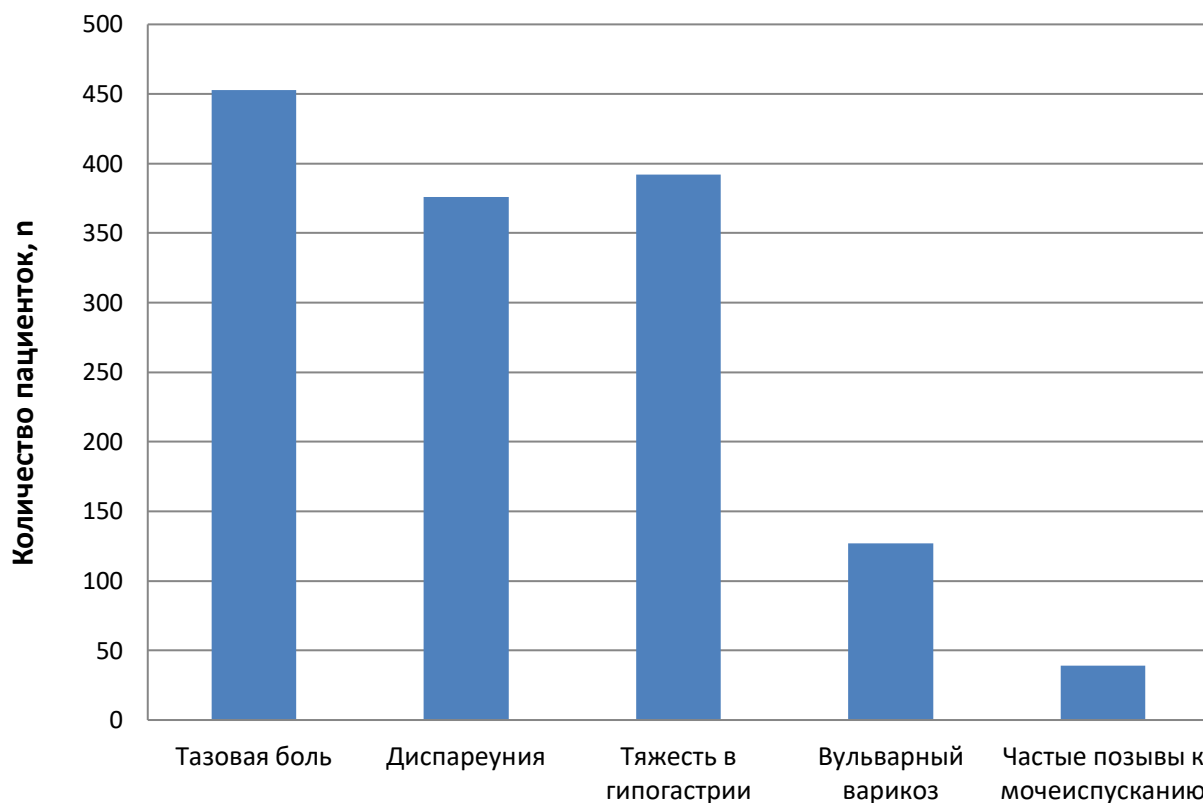


Рисунок 3.1 – Симптомы и признаки СТВП (n=453)

Характерными особенностями ТВБ служили тупой, ноющий характер, усиление болей после статических и физических нагрузок, к концу рабочего дня, что отмечено у 427 (94,2%) женщин. Режущие боли с иррадиацией в промежность отметили 22 (4,9%) пациентки, острые, схваткообразные – 4 (0,9%).

Для оценки тяжести ТВБ использовали визуально-аналоговую шкалу. Выраженность тазовой венозной боли в общей группе пациенток колебалась от 3 до 10 баллов по ВАШ, составив в среднем $7,2 \pm 1,5$ балла. Слабая боль обнаружена у 10% пациенток, умеренная – у 20%, тяжелая – у 70% женщин (Таблица 3.1).

Таблица 3.1 – Выраженность ТВБ у пациенток с симптомным течением ВБТ на основании ВАШ (n=453)

<i>Выраженность боли</i>	<i>Баллы, ВАШ</i>	<i>Количество пациенток, n (%)</i>
Слабая боль, М+m	3,6±0,4	45 (10%)
Умеренная боль, М+m	5,2±0,3	97 (20%)
Тяжелая боль, М+m	8,3±0,7	311 (70%)

Длительность ТВБ в среднем составила $6,1 \pm 2,3$ лет. Установлено, что у 12 пациенток продолжительность болей составила 2-3 года, у 157 пациенток – 4-5 лет, у 174 – 6-7 лет, у 110 – 8-10 лет (Рисунок 3.2).

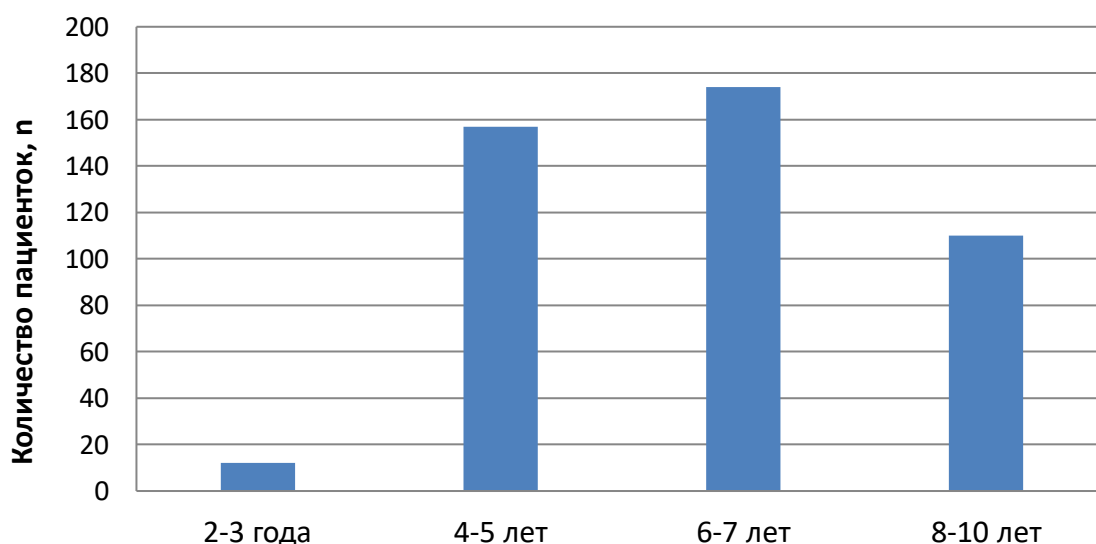


Рисунок 3.2 – Длительность тазовых болей у пациенток с симптомным течением ВБТ (n=453)

Частота встречаемости сопутствующей патологии представлена в Таблице 3.2. У пациенток выявлена следующая сопутствующая патология: у 115 (25) больных диагностирован хронический гастрит, у 59 (13) – пояснично-крестцовый остеохондроз, артериальная гипертония у 92 (20%). Следует отметить, что ХЗВ были выявлены у 133 (34%) пациенток, среди них ВБНК – у 67 (15%) исследуемых.

Таблица 3.2 – Сопутствующая патология у пациенток с симптомным течением ВБТ (n=453)

<i>Заболевание</i>	<i>Количество пациенток, n (%)</i>
Артериальная гипертония	92 (20)
Пояснично-крестцовый остеохондроз	59 (13)
Хронический гастрит	115 (25)
Желчнокаменная болезнь	12 (3)
ВБНК	67 (15)
ХЗВ 1 класс по СЕАР	133 (34)

Ультразвуковые данные

Результаты трансабдоминального и трансвагинального ДУС тазовых вен представлены в Таблице 3.3.

Таблица 3.3 – Результаты ДУС тазовых вен у пациенток с симптомным течением ВБТ (n=453)

<i>Исследованная вена</i>	<i>Диаметр, $M \pm m$, мм</i>		<i>Рефлюкс, n (%)</i>	
	Слева	Справа	Слева	Справа
Параметральные вены	11,3 $\pm$ 0,7	8,2 $\pm$ 0,4	453 (100)	431 (95,1)
Маточные вены	4,8 $\pm$ 0,4		257 (56,7)	
Гонадные вены	8,3 $\pm$ 0,8	7,4 $\pm$ 0,6	209 (46,1)	21 (4,6)
Вульварные вены	4,7 $\pm$ 1,1	4,3 $\pm$ 1,3	107 (2,6)	34 (7,5)
Внутренние подвздошные вены	7,8 $\pm$ 0,4	7,5 $\pm$ 0,7	15 (3,3)	2 (0,4)

Среди женщин с ТВБ клапанная недостаточность ПВ по результатам ДУС выявлена в 100% случаях, МВ - в 56,7%. Несостоятельность клапанов ГВ обнаружена у 219 (48,4%) пациенток, двусторонний рефлюкс в ГВ выявлен у 11 пациенток (2,5%). Стоит отметить, что характерным было левостороннее

поражение вульварных вен (ВВ), внутренних подвздошных (ВПВ) и ГВ. Изолированная клапанная недостаточность ПВ выявлена у 86 пациенток (18,9%), сочетание рефлюкса в ПВ и МВ – у 49 (10,8%), в ПВ, МВ и ГВ – у 182 (40%), рефлюкс во всех исследуемых венах – у 13 пациенток (3%). Рефлюкс в ВВ встречался в 31,1% наблюдений, а клапанная недостаточность ВПВ выявлена лишь у 3,7% пациенток, хотя, казалось бы, эти цифры должны совпадать или, по крайней мере, не отличаться столь значительно. Причины этого несоответствия можно объяснить следующим образом. Во-первых, следует учитывать ограничения ДУС в оценке состояния притоков ВПВ. Вполне вероятно, что нагрузочные пробы и изменение положения тела пациента во время ультразвукового исследования не всегда могут вызвать адекватную нагрузку на клапаны ВПВ и ее притоков и рефлюкс в них не регистрируется. Во-вторых, все пациентки указывали, что вульварный варикоз возник у них на разных сроках (от 12 до 28 недели) первой или второй беременностей. Известно, что расширение вен наружных половых органов исчезает бесследно у 60-80% пациенток, то есть варикозные вены вульвы у большей части женщин способны подвергаться обратному развитию. Вполне вероятно, у части женщин после родов, нормализации гормонального фона, исчезновения компрессии беременной маткой подвздошных и нижней полой вен диаметры ВПВ и ее притоков сокращаются, рефлюкс в них исчезает, но варикозные вены на промежности, половых органах столь значимо расширены, что не способны сократиться и вульварный варикоз сохраняется.

Анализируя продолжительность ТВР у пациенток с СТВП, отмечены существенные различия этого показателя, он колебался от 1,2 до 5 и более секунд при выполнении пробы Вальсальвы, либо выявляли спонтанный ретроградный кровоток по тазовым венам, то есть рефлюкс регистрировали без применения нагрузочных проб. Анализ длительности ретроградного кровотока по тазовым венам позволил выделить три типа ТВР у пациенток с симптомным течением ВБТ (Таблица 3.4.).

Таблица 3.4 – Типы ТВР в зависимости от его длительности

<i>Тип ТВР</i>	<i>Длительность, с</i>
тип I, легкий	1-1,9
тип II, умеренный	2-5
тип III, тяжелый	$\geq 5,1$ с либо спонтанный рефлюкс без нагрузочной пробы

На Рисунке 3.3 представлено распределение частоты встречаемости ТВР среди пациенток с симптомным течением ВБТ. В большинстве случаев был выявлен II тип рефлюкса.

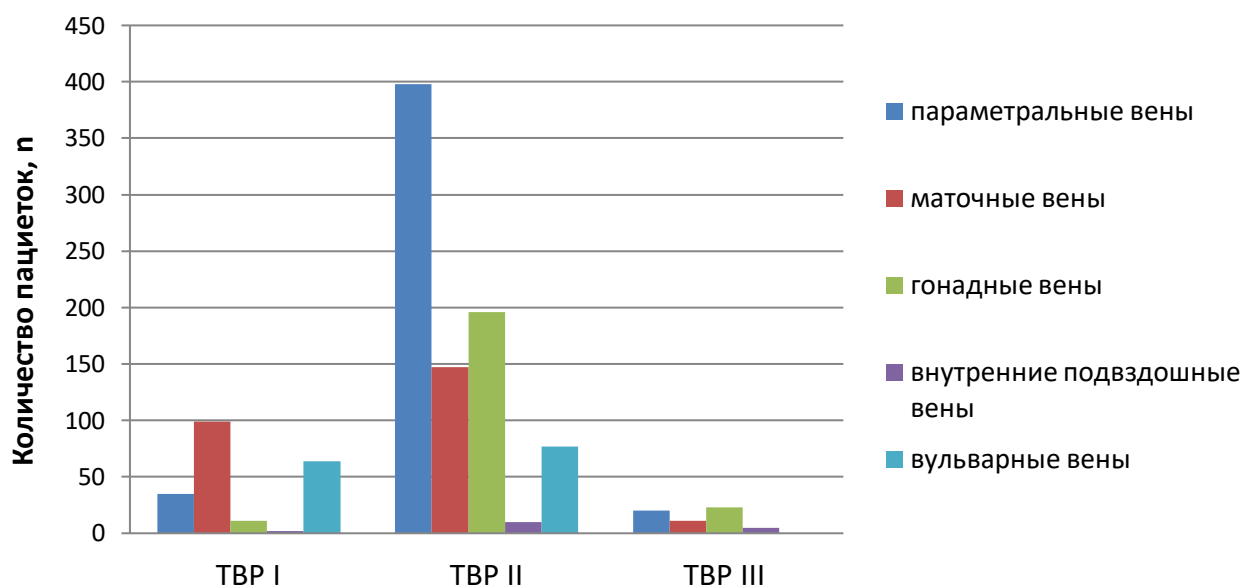


Рисунок 3.3 – Частота встречаемости различных типов ТВР в венах таза и промежности по данным ДУС у пациенток с симптомным течением ВБТ (n=453)

При сопоставлении результатов клинического и ультразвукового исследования обнаружено, что ТВР первого типа соответствовал слабой боли ($3,2 \pm 0,5$ баллов). Для второго и третьего типов в большинстве случаев характерно повышение интенсивности боли до $8,3 \pm 0,5$ баллов. Согласно данным, представленным на Рисунке 3.4 отмечено, что при вовлечении ГВ в патологический процесс возникала тяжелая ТВБ (более 7 баллов согласно ВАШ).

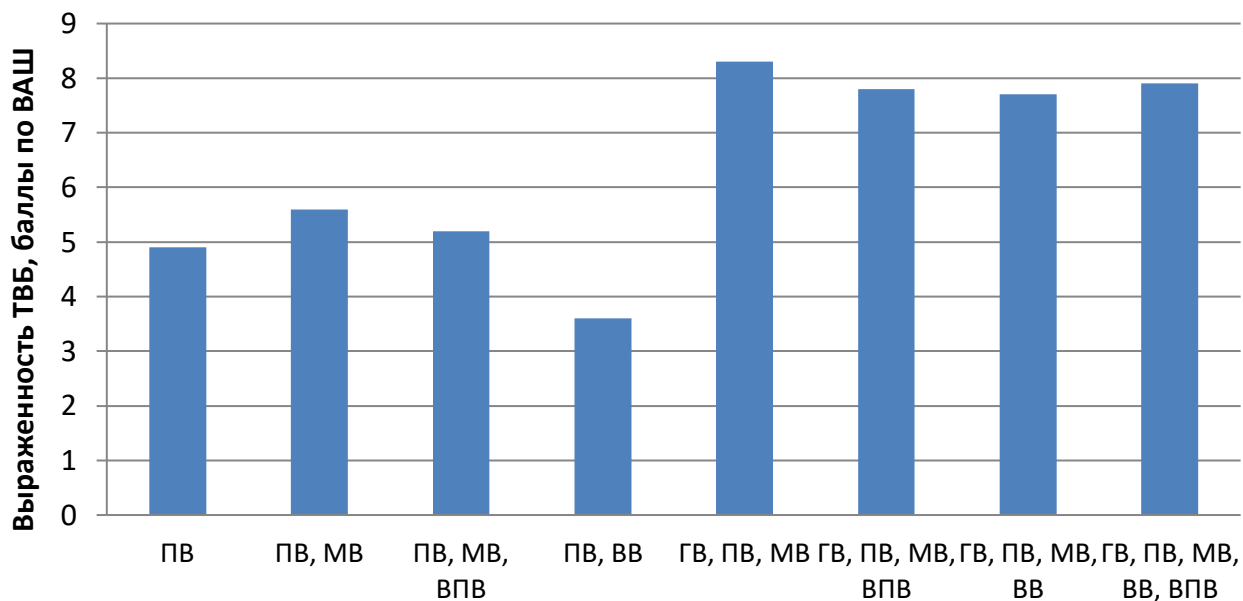


Рисунок 3.4 – Выраженность ТВБ с зависимости от вовлеченности тазовых вен в патологический процесс у пациенток с симптомным течением ВБТ (n=453)

Сочетание клапанной недостаточности ГВ с ПВ, МВ и ВПВ обусловило формирование тазовой боли интенсивностью $8,1 \pm 0,3$ баллов у 230 (50,7%) пациенток. Боль средней степени выраженности ($5,3 \pm 0,2$ баллов) выявлена у 223 пациенток (49,2%) с рефлюксом только в ПВ, МВ и ВВ без вовлечения ГВ. Наличие рефлюкса в ПВ и ВВ у 104 (73,8%) из 141 пациенток с вульварным варикозом сопровождалось ТВБ выраженностью $3,6 \pm 0,5$ баллов. Вероятно, это может быть обусловлено отсутствием тазовой флебогипертензии благодаря дренированию вен таза в поверхностные вены промежности и нижних конечностей.

Представленные данные свидетельствуют о том, что при сочетании рефлюкса в ГВ с рефлюксом в других тазовых венах уровень ТВБ соответствовал 7 и более баллам согласно ВАШ. Следовательно, рефлюкс в ГВ в сочетании с клапанной недостаточностью ПВ и МВ можно рассматривать, как предиктор развития выраженной тазовой боли среди пациенток с варикозным расширением вен таза. Шанс возникновения тяжелой тазовой боли у пациенток с ТВР I типа крайне низок (ОШ=0,12; 95%-й ДИ: 0,11-0,23). Увеличение длительности

ретроградного кровотока до 2 секунд (2 с) и более характеризуется повышением интенсивности боли, для II и III типов ТВР присуща тазовая боль $8,3 \pm 0,5$ баллов (ОШ=3,3; 95%-й ДИ: 2,4-4,6). Наличие рефлюкса только в ПВ сопровождалось низкими шансами развития тяжелого болевого синдрома (ОШ=0,41; 95%-й ДИ: 0,2-0,83). Корреляционный анализ, проведенный с помощью расчета коэффициента Спирмена, свидетельствовал о высокой связи между ТВБ и продолжительностью тазового рефлюкса ($r=0,81$). Сопоставив выраженность тазовой боли по ВАШ, тип ТВР и его распространенность в тазовых венах выявлено, что чем продолжительнее рефлюкс и чем больше тазовых вен вовлечено в патологический процесс, тем интенсивнее тазовая боль у пациенток с симптомным течением ВБТ.

Асимптомная группа пациенток (n=147)

Среди 147 пациенток отсутствовали какие-либо проявления СТВП. Расширенные вены таза были выявлены случайно при плановом ультразвуковом исследовании органов малого таза на приеме у гинеколога.

Сведения, приведенные в Таблице 3.5, указывают, что у 93,9% пациенток выявлена изолированная клапанная недостаточность ПВ, которая в 34,7% наблюдений была двусторонней. Рефлюкс в МВ и ГВ зарегистрирован в 6,8% и 6,1% больных соответственно, несостоятельность ВПВ – у 1,4% женщин.

Таблица 3.5 – Результаты ДУС тазовых вен у пациенток с асимптомной формой ВБТ (n=147)

<i>Исследованная вена</i>	<i>Диаметр, $M \pm m$, мм</i>		<i>Рефлюкс, n (%)</i>	
	Слева	Справа	Слева	Справа
Параметральные вены	$11,4 \pm 0,8$	$7,3 \pm 0,5$	147 (100)	51 (34,7)
Маточные вены	$4,4 \pm 0,7$		10 (6,8)	
Гонадные вены	$7,7 \pm 0,6$	-	9 (6,1)	0
Внутренние подвздошные вены	$7,6 \pm 0,5$	$7,5 \pm 0,3$	2 (1,4)	2 (0,4)

Сопоставление результатов ультразвукового исследования выявило, что ТВР первого типа обнаружен у 95,2% женщин, второго типа – у 3,4% пациенток с сочетанием клапанной недостаточности ПВ, МВ и ГВ, третьего типа – у 1,4% пациенток с несостоятельностью клапанов ПВ и ГВ (Рисунок 3.5).

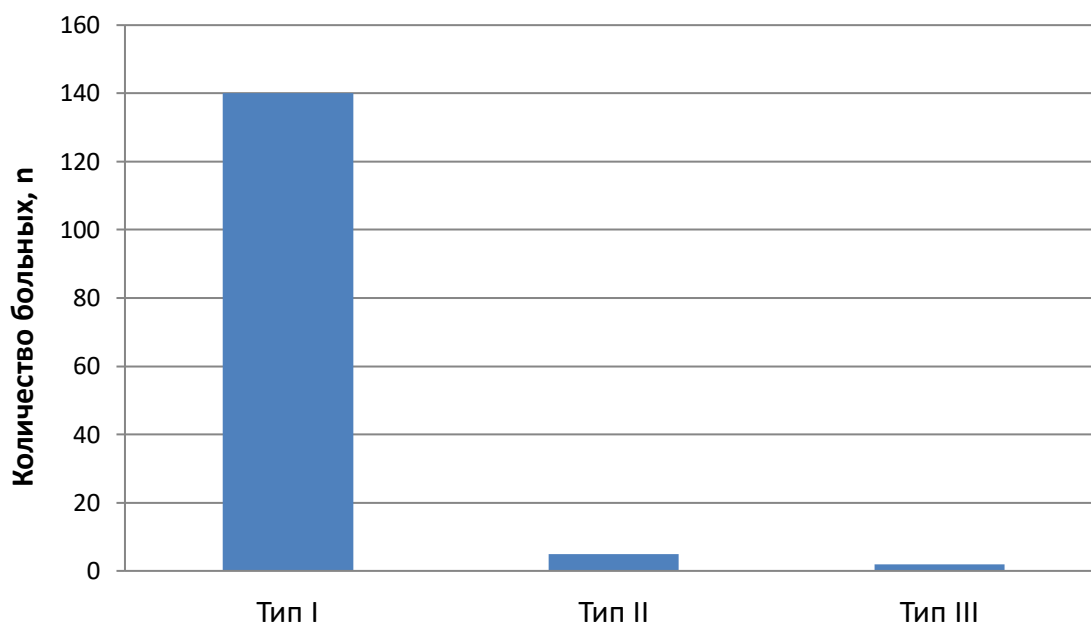


Рисунок 3.5 – Частота встречаемости различных типов ТВР по данным ДУС у пациенток с асимптомным течением ВБТ (n=147)

Результаты ДУС у женщин с асимптомным течением ВБТ свидетельствуют о превалировании ТВР I типа (95,2%). Несмотря на отсутствие тазовой боли у 4,8% пациенток имел место ТВР II и III типа, а в 6,1% случаев – клапанная недостаточность ГВ, что свидетельствует о том, что в ряде случаев даже наличие выраженного рефлюкса в тазовых венах с вовлечением нескольких венозных коллекторов не всегда приводит к развитию ТВБ. Вероятно, причину этого следует искать в нейробиологических механизмах формирования ТВБ.

Сравнение результатов ультразвукового исследования в двух группах показало статистически не значимые различия между диаметрами тазовых вен (диаметр ПВ в 1-ой группе слева $11,3 \pm 0,7$ мм, справа $8,2 \pm 0,4$ мм; во 2-ой группе диаметр ПВ слева $11,4 \pm 0,8$ мм, справа $7,3 \pm 0,5$ мм; $p=0,92$ и $p=0,16$). Диаметр ГВ в 1-ой группе: $8,3 \pm 0,8$ мм; во 2-ой – $7,7 \pm 0,6$ мм; $p=0,54$). Таким образом, диаметры

тазовых вен не влияли на возникновение и выраженность ТВБ. Следует отметить, что при оценке частоты обнаружения клапанной недостаточности ГВ и МВ были выявлены статистически значимые различия. В группе симптомных больных рефлюкс в ГВ обнаружен у 50,7% случаев, в асимптомных – у 6,1% пациенток ($p=0,0001$), рефлюкс в МВ в 1-ой группе – у 56,7%, во 2-ой – у 6,8% ($p=0,0001$). Полученные результаты свидетельствуют о том, что вовлечение в патологический процесс МВ и ГВ сопровождается более выраженным болевым синдромом.

Клинический пример 1

Пациентка Л. 28 лет обратилась с жалобами на боли, ощущение тяжести в нижних отделах живота в течение 3 лет, усиливающиеся во вторую фазу менструального цикла и после длительных статических нагрузок, дискомфорт во время полового акта и после него. Выраженность тазовых болей по ВАШ составила 9 баллов. В анамнезе 1 беременность и 1 роды. При осмотре варикозных вен на нижних конечностях, промежности, наружных половых органах, ягодичных областях нет. Больная консультирована смежными специалистами – гинекологических, неврологических, урологических заболеваний не выявлено. Выполнено трансабдоминальное и трансвагинальное ДУС вен таза (Рисунок 3.6).

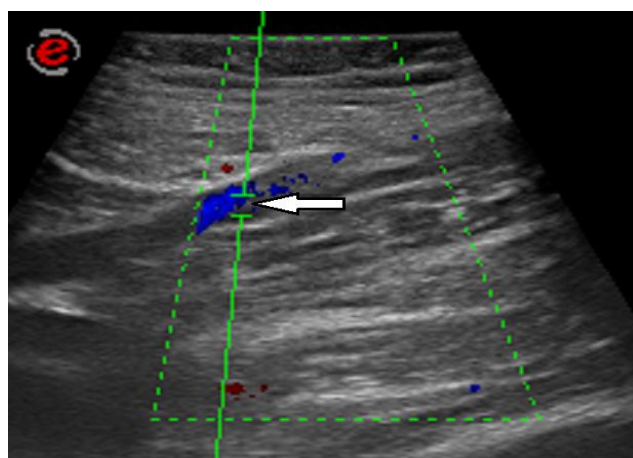


Рисунок 3.6 – Ультразвуковая сканограмма гонадной вены больной Л (стрелкой указана левая гонадная вен диаметром 6,5 мм)

По результатам ДУС выявлен спонтанный рефлюкс в левой гонадной вене, диаметр которой не превышал 6,5 мм. Маточные вены расширены до 3,5 мм с рефлюксом до 2 с. По данным МСКТ вен таза с контрастным усилением выявлено расширение вен параметрия до 9 мм, левой гонадной – до 6 мм. Признаков компрессионных стенозов ЛПВ и подвздошных вен не обнаружено. Правая гонадная вена диаметром до 5,8 мм, рефлюкс до 2,3 с. Вены параметрия расширены справа до 8,4 мм, слева - до 8,2 мм, по ним определяется рефлюкс до 5 с (Рисунок 3.7).

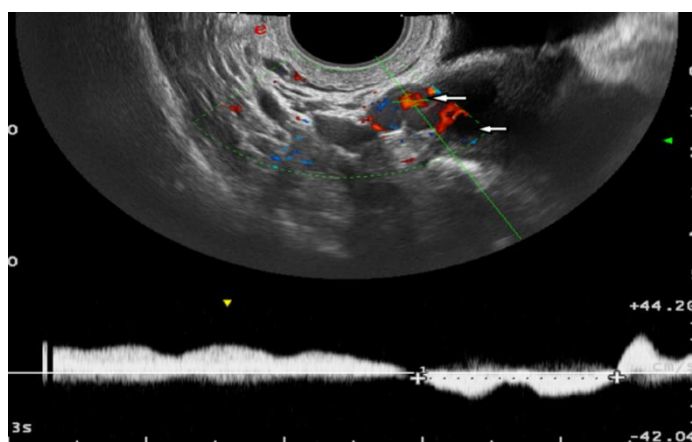


Рисунок 3.7 – Дуплексная сканограмма тазовых вен больной Л (стрелками указаны расширенные параметральные вены. На доплеровской кривой при проведении пробы Вальсальвы отмечается патологический рефлюкс длительностью до 5 с)

У данной пациентки незначительное расширение вен таза привело к формированию продолжительного рефлюкса в них, который, вероятно и служил причиной возникновения тяжелой тазовой боли. Данный клинический пример демонстрирует, что значимым фактором в развитии СТВП служит не столько степень расширения вен, сколько длительность ТВР и его распространенность во внутритазовых венах. Наличие рефлюкса в ПВ, ГВ и МП приводит к формированию тяжелой боли.

У ряда больных расширение вен таза не приводит к развитию СТВП, а сопровождается варикозной трансформацией вен промежности, ягодичной

области, задней и внутренней поверхностей бедер. Это демонстрирует второй клинический пример.

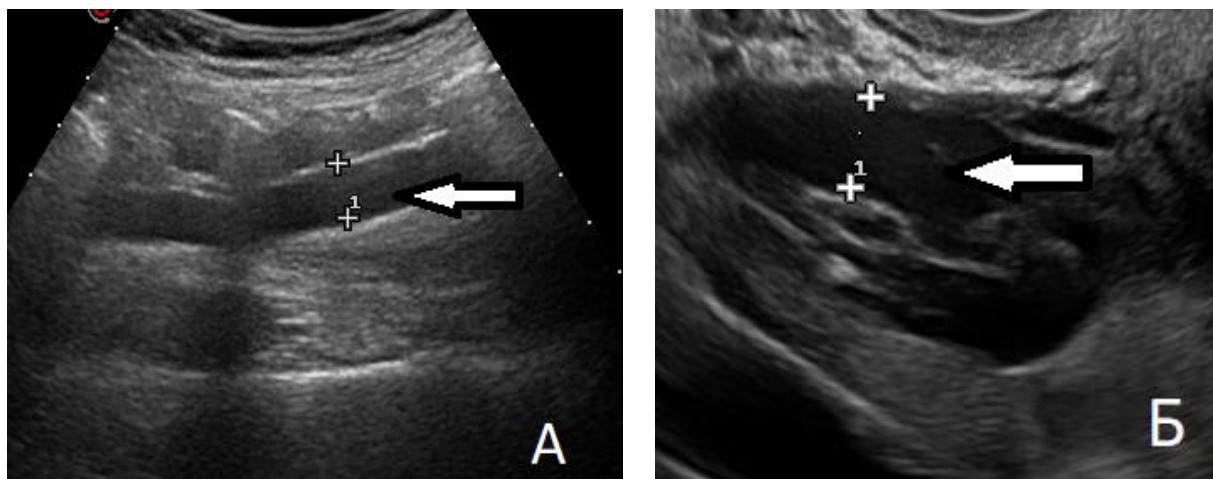
Клинический пример 2

Пациентка М. 43 года, предъявляла жалобы на наличие варикозно-расширенной вены по внутренней поверхности бедра справа с переходом на правую половую губу. Жалобы на боли при половом акте и после него, выраженностью не более 3 баллов, ощущение тяжести в гипогастральной области при физических нагрузках. При осмотре на внутренней поверхности правого бедра визуализировалась расширенная подкожная вена, переходящая на правую большую половую губу (Рисунок 3.8).



Рисунок 3.8 – Фото варикозных вен по внутренней поверхности правого бедра с переходом на половую губу у пациентки М

По данным ДУС тазовых вен диаметр левой гонадной вены 9,0 мм, правой – 8,0 мм. Параметральные вены расширены до 11,0 мм с рефлюксом в них до 3 с (Рисунок 3.9). В тканях половых губ с обеих сторон визуализируются варикозные вены (до 3,5 мм). Малая подкожная вены справа продолжается на заднюю поверхность бедра, в верхней трети бедра она анастомозирует с варикозной веной медиальной поверхности бедра, сообщающейся с венами промежности.



Примечание - А - стрелкой указана левая гонадная вена диаметром 9,0 мм; Б – стрелкой указана параметральная вена диаметром 11 мм

Рисунок 3.9 – Ультразвуковая сканограмма гонадной вены больной М

В данном наблюдении можно предположить, что дренирование крови из тазовых в промежностные вены и поверхностные вены нижних конечностей привело к снижению венозной гипертензии в венах таза, что обусловило отсутствие ТВБ. Это может служить свидетельством того, что дренирование внутритазовых вен в подкожные вены промежности или нижних конечностей сопровождается безболевым течением ВБТ, без формирования СТВП.

Проведенное ретроспективное исследование продемонстрировало, что продолжительность и распространенность ТВР в варикозных венах таза являются весомыми гемодинамическими факторами развития ТВБ. Более того, длительность ТВР более 2 с служит предиктором формирования выраженной, тяжелой тазовой боли у пациенток с ВБТ. Эти находки полностью соответствуют стратегии лечения ВБТ и СТВП, заключающейся в устранении ТВР в гонадных венах с помощью хирургических или эндоваскулярных методов, применение которых сопровождается купированием, либо значительным уменьшением тазовой боли у пациенток с СТВП.

Вместе с тем у части пациенток с асимптомной ВБТ выявлен ТВР II и III типа. Это свидетельствует о том, что не только гемодинамические факторы обуславливают формирование болевого синдрома, патологические процессы в

венозной стенке, сенситизация ноцицепторов в тазовых венах на фоне рефлюкса вероятно сопровождается активацией нейромолекулярных механизмов развития боли.

ГЛАВА 4. КАЛЬЦИТОНИН-ГЕН-СВЯЗАННЫЙ ПЕПТИД И СУБСТАНЦИЯ P КАК МАРКЕРЫ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ

Веноспецифическое воспаление служит одним из основополагающих моментов формирования варикозных вен. Известно, что оно сопровождается гипоксией стенки, приводящей к активации молекул адгезии, увеличению синтеза цитокинов, NO, вазоактивных нейропептидов, являющихся маркерами нейрогенного воспаления. На связь между нейрогенным воспалением, гиперпродукцией КГСП и СР и формированием ТВБ указывают результаты ряда исследований [61; 125; 143]. Для подтверждения этой гипотезы проведено проспективное сравнительное когортное исследование, направленное на выявление причинно-следственных связей между уровнями КГСП и СР и болевым синдромом у пациенток с ВБТ.

4.1. Взаимосвязь между уровнями кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P и выраженностью тазовой венозной боли у пациенток с варикозной болезнью таза

Обследованы 110 пациенток с варикозным расширением тазовых вен и патологическим рефлюксом в них по результатам трансабдоминального и трансвагинального ДУС вен таза. В первую группу включены пациентки с симптомной формой ВБТ (n=70). Больные без каких-либо клинических проявлений ВБТ (n=40) составили вторую группу. Учитывая тот факт, что определение содержания КГСП и СР в плазме крови не является клиническим лабораторным тестом, в лабораториях отсутствуют общепринятые показатели нормы этих нейропептидов. В связи с этим была сформирована группа волонтеров из 20 здоровых женщин в возрасте 19-26 лет, у которых отсутствовала варикозная трансформация вен таза и нижних конечностей визуально и по данным ДУС. Клиническая и демографическая характеристики пациенток и волонтеров представлены в Таблице 4.1.

Таблица 4.1 – Клиническая и демографическая характеристика пациенток и волонтеров (n=130)

<i>Параметр</i>	<i>Симптомная ВБТ, n=70</i>	<i>Асимптомная ВБТ, n=40</i>	<i>Волонтеры, n=20</i>	<i>P</i>
Возраст, М±SD, лет	38,8 ±8,8	39,6±6,3	21,8±2,1	0,34*
ИМТ, М±SD, кг/м ²	21,3±2,2	25,3±1,2	21,4±1,0	0,004 *
Длительность заболевания, М±SD, лет	5,1±1,8	Неизвестно**	0	-
Выраженность ТВБ, М±SD, баллы (ВАШ)	6,7±1,8	0	0	-
Диспареуния, n (%)	59 (84,3)	0	0	-
Выраженность диспареунии, М±SD, баллы (ВАШ)	5,3±2,9	0	0	-
Тяжесть в гипогастрии, n (%)	56 (70)	0	0	-
Дизурия, n (%)	14 (20)	0	0	-
Вульварный варикоз, n (%)	17 (24)	0	0	-
ХЗВ класс 1 по СЕАР, n (%)	28 (40)	17 (42)	0	0,23
ХЗВ класс 2 по СЕАР, n (%)	10 (25)	23 (57,5)	0	0,01
Количество беременностей, n	2,4±0,5	2,1±0,8	0	0,10
Количество родов, n	1,6±0,6	1,5 ±0,5	0	0,22
Миома матки малых размеров, n (%)	14 (20)	9 (22)	0	0,24
Поликистозные яичники, n (%)	10 (14)	3 (7,5)	0	0,28
Хронический колит, n (%)	8 (11,4)	5 (12,5)	0	0,8
Желчнокаменная болезнь, n (%)	5 (7,1)	2 (5)	0	0,6

Примечание - * между 1-ой и 2-ой группами;

** определить длительность существования варикозных вен таза невозможно, так как у асимптомных больных они были обнаружены случайно при ультразвуковом исследовании.

Среди пациенток с асимптомным течением ВБТ отмечено статистически значимое увеличение значений ИМТ по сравнению с симптомными пациентками

($25,3 \pm 1,2$ кг/м² и $21,3 \pm 2,2$ кг/м² соответственно, $p=0,004$) и большая частота встречаемости ХЗВ 2 класса по СЕАР (57,5% и 25% соответственно, $p=0,01$).

Отличий в возрасте, количестве беременностей и родов, сопутствующей патологии среди пациенток двух групп выявлено не было. У волонтеров отсутствовали какие-либо проявления ВБТ, сопутствующая патология, беременности и роды, что позволяло полагать, что у них отсутствуют какие-либо факторы, влияющие на продукцию КГСП и СР.

Симптомная группа пациенток (n=70)

Симптомное течение ВБТ (n=70) характеризовалось ТВБ (100%), диспареунией (84,3%), тяжестью в гипогастральной области (70%), вульварным варикозом (24%), дизурическими расстройствами (20%) (Рисунок 4.1).

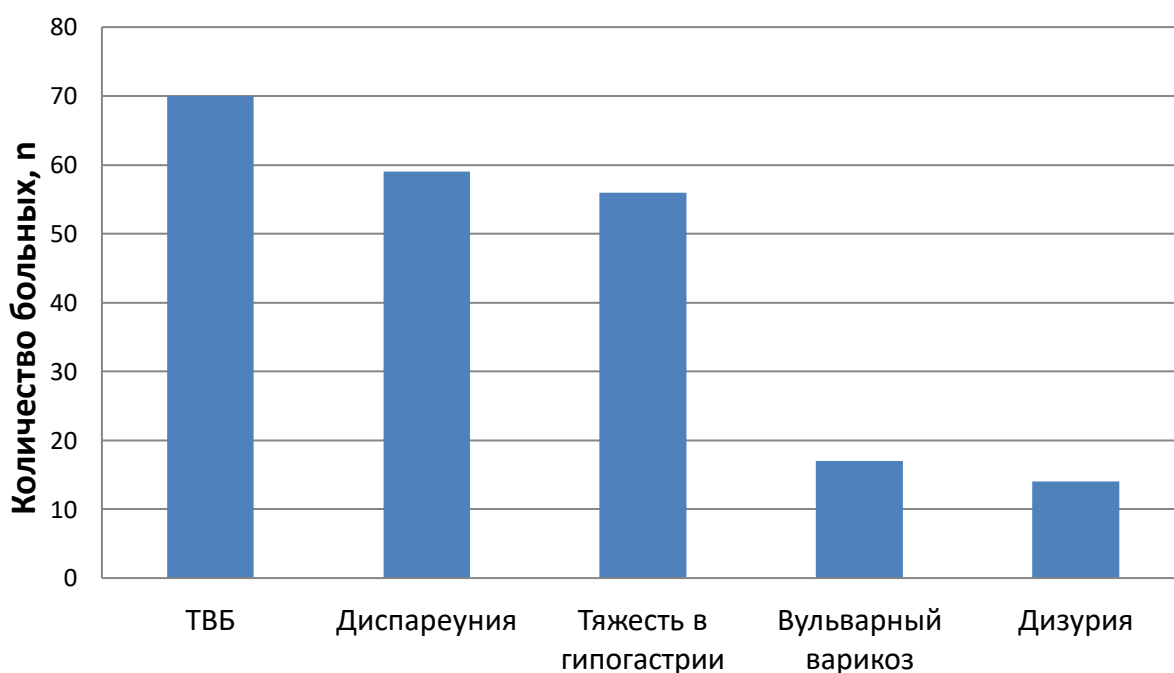


Рисунок 4.1 – Симптомы и признаки ВБТ (n=70)

Среди больных этой группы интенсивность ТВБ колебалась от 3 до 10 баллов, составив в среднем $6,7 \pm 1,8$ баллов по ВАШ. Уровень КГСП в среднем составил $0,48 \pm 0,06$ нг/мл, СР – $0,38 \pm 0,08$ нг/мл. Стоит отметить, что концентрация нейропептидов была выше у пациенток с тяжелой, более 7 баллов по ВАШ, болью (Рисунок 4.2).

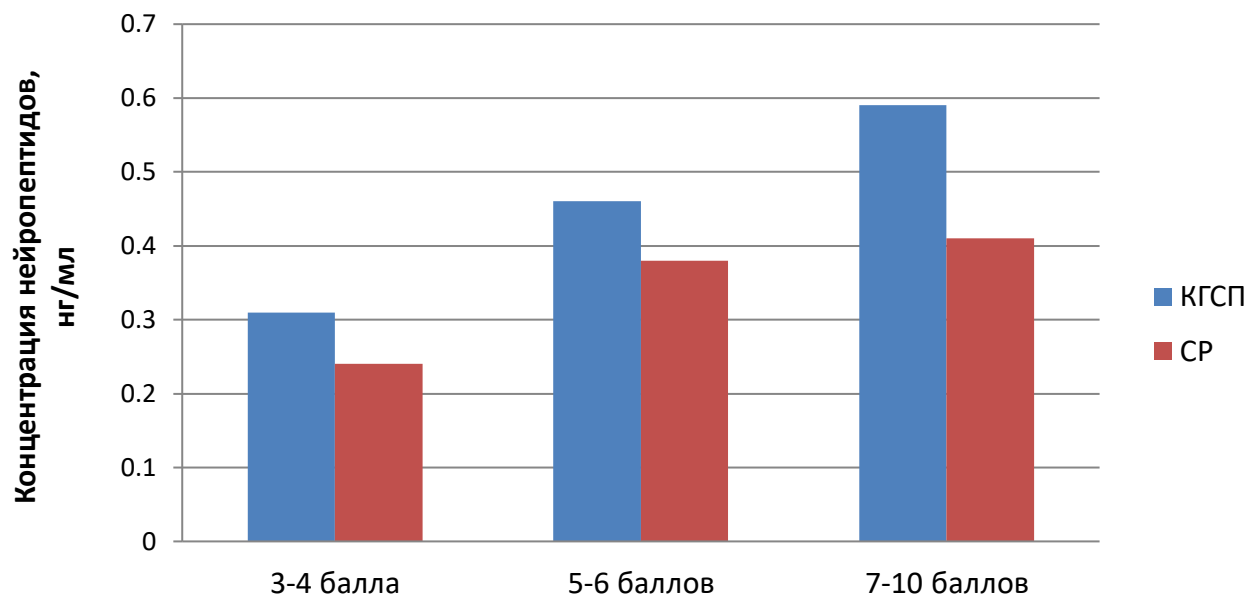


Рисунок 4.2 – Уровни нейропептидов и выраженность ТВБ у симптомных пациенток (n=70)

У пациенток со слабой болью концентрация КГСП и СР составила $0,31 \pm 0,05$ нг/мл и $0,24 \pm 0,04$ нг/мл, с умеренной – $0,46 \pm 0,08$ нг/мл и $0,38 \pm 0,03$ нг/мл, с тяжелой – $0,59 \pm 0,07$ нг/мл и $0,41 \pm 0,09$ нг/мл. Выявлены статистически значимые различия между концентрацией КГСП у пациенток со слабой и тяжелой болью ($p=0,002$). Вместе с тем у двоих исследуемых уровень КГСП был ниже нормы ($0,04$ нг/мл и $0,05$ нг/мл), выраженность ТВБ была у одной больной тяжелой (8 баллов по ВАШ), у второй – слабой (4 балла по ВАШ). У двоих больных уровни СР были незначительно повышены ($0,004$ нг/мл), болевой синдром соответствовал 3 и 7 баллам. Возможно, это связано с повышенным уровнем гиперчувствительных рецепторов к данным нейропептидам, когда даже незначительное повышение КГСП и СР вызывает сенситизацию периферических болевых рецепторов и нейронов ноцицептивной системы, что резко повышает их возбудимость и способствует формированию выраженного болевого синдрома. Вместе с тем стоит учитывать, что в развитии ТВБ у пациенток с ВБТ участвуют не только КГСП и СР. Варикозное расширение вен и рефлюкс в них связаны с веноспецифическим воспалением, которое приводит к повышенному синтезу различных цитокинов, нейрокининов и вазоактивных нейропептидов.

Формирование болевого синдрома обусловлено рядом механизмов, реализующихся на молекулярном и клеточном уровне. Также нельзя исключать эмоциональную составляющую при оценке выраженности болевого синдрома на момент осмотра при использовании шкалы ВАШ.

Асимптомная группа пациенток (n=40)

У пациенток второй группы отсутствовала ТВБ и какие-либо другие клинические проявления ВБТ. Отмечено, что у бессимптомных больных концентрация вазоактивных нейропептидов также была выше, чем у волонтеров, несмотря на отсутствие болевого синдрома (КГСП – $0,19 \pm 0,02$ нг/мл и $0,06 \pm 0,003$ нг/мл соответственно, $p=0,03$; СР – $0,13 \pm 0,03$ нг/мл и $0,03 \pm 0,002$ нг/мл соответственно, $p=0,03$). Вероятно, сам факт варикозной трансформации вен, патологические процессы, происходящие в стенке варикозных вен, включая веноспецифическое воспаление, сопровождаются активацией нейронов ноцицептивной системы.

Волонтеры (n=20)

У добровольцев отсутствовали указания на болевой синдром и сопутствующую патологию. Средние значения КГСП у них составили $0,06 \pm 0,003$ нг/мл, СР – $0,03 \pm 0,001$ нг/мл. Эти значения рассматривали как референтные.

Уровни КГСП и СР у симптомных пациенток значительно превышали таковые в сравнении с асимптомными (КГСП – $0,48 \pm 0,06$ нг/мл, и $0,19 \pm 0,02$ нг/мл, соответственно, $p=0,001$; СР – $0,38 \pm 0,08$ нг/мл и $0,13 \pm 0,03$ нг/мл соответственно, $p=0,001$). Корреляционный анализ выявил сильную взаимосвязь между уровнями КГСП и ТВБ ($r = 0,76$) и среднюю ($r = 0,66$) – между значениями СР и тазовой болью в группе пациенток с симптомной ВБТ. Вероятность формирования ТВБ при повышении концентрации КГСП составила 31,73 (95%-й ДИ: 1,53-188,59), СР – 12,93 (95%-й ДИ: 2,07-83,81) (Рисунок 4.3).

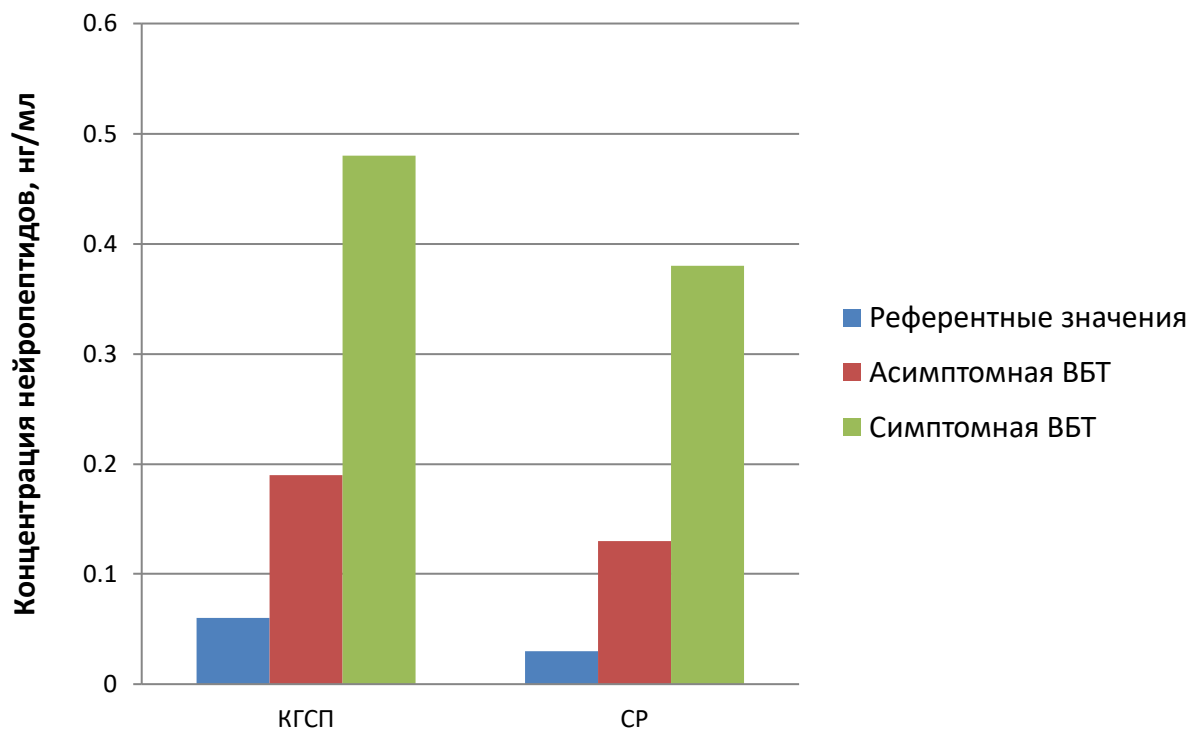


Рисунок 4.3 – Результаты иммуноферментного анализа у пациенток с ВБТ и волонтеров (n=130)

Полученные данные свидетельствует о прямой взаимосвязи между ТВБ и повышенными уровнями КГСП и СР. Таким образом, повышение синтеза КГСП и СР можно рассматривать в качестве нейробиологического фактора формирования ТВБ у пациенток с ВБТ.

4.2. Взаимосвязь между уровнями кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р и продолжительностью и распространенностью тазового венозного рефлюкса

Симптомная группа пациенток (n=70)

Изолированная клапанная недостаточность ПВ в этой группе выявлена у 38 женщин (54%), сочетание рефлюкса в ПВ и ГВ – у 15 (21%), комбинация рефлюкса по ПВ, МВ и ГВ – у 17 (25%). Частота обнаружения рефлюкса в ГВ составила 45,7%, его продолжительность – $4,1 \pm 1,7$ с. Установлено, что чем больше тазовых вен вовлечено в патологический процесс, тем выше уровни нейрпептидов. Так, изолированный рефлюкс в ПВ сопровождался повышением уровней КГСП и СР до $0,33 \pm 0,03$ нг/мл и $0,3 \pm 0,02$ нг/мл, сочетанный рефлюкс в

ПВ и ГВ – увеличением до $0,58 \pm 0,04$ нг/мл и $0,41 \pm 0,05$ нг/мл, комбинация рефлюкса в ПВ, МВ и ГВ – возрастанием уровней нейропептидов до $0,68 \pm 0,05$ нг/мл и $0,5 \pm 0,03$ нг/мл соответственно. Выявлены статистически значимые различия между уровнями КГСП и СР среди пациенток с изолированным поражением ПВ и сочетанной клапанной недостаточностью ГВ и ПВ, а также ПВ, ГВ и МВ ($p=0,01$). Значимых различий между уровнями КГСП и СР у больных с рефлюксом в ГВ и ПВ либо ГВ, ПВ и МВ не выявлено ($p=0,12$) (Рисунок 4.4).

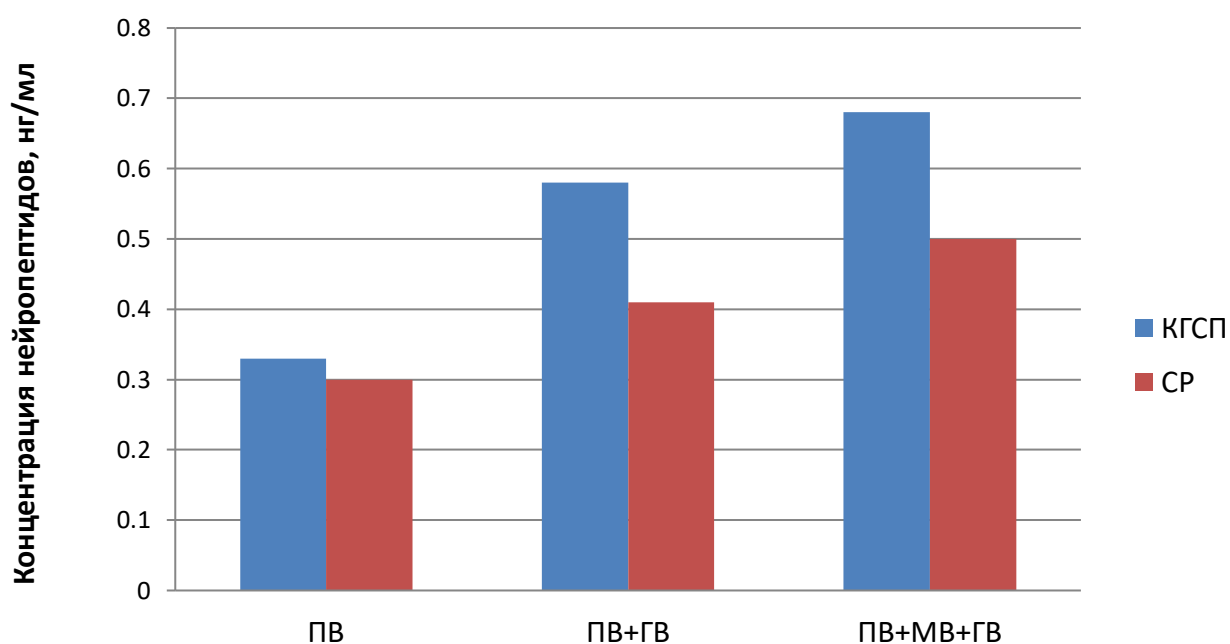


Рисунок 4.4 – Распространенность поражения тазовых вен и уровни КГСП и СР у пациенток с симптомным течением ВБТ (n=70)

Асимптомная группа пациенток (n=40)

У пациенток с асимптомным течением ВБТ изолированная клапанная недостаточность ПВ выявлена у 36 женщин (90%), сочетание рефлюкса в ПВ и ГВ – у 4 (10%). Продолжительность рефлюкса в ПВ составила $1,8 \pm 0,5$ с, в ГВ – $1,4 \pm 0,3$ с. Расширения и рефлюкса в МВ выявлено не было ни в одном из наблюдений. Уровни КГСП и СР у пациенток с рефлюксом в ПВ составили $0,19 \pm 0,02$ нг/мл и $0,14 \pm 0,04$ нг/мл, в ПВ и ГВ – $0,23 \pm 0,03$ нг/мл и $0,18 \pm 0,05$ нг/мл соответственно. Статистически значимых различий между уровнями

нейропептидов среди пациенток с различным сочетанием рефлюкса в тазовых венах выявлено не было ($p=0,27$ и $p=0,53$) (Рисунок 4.5).

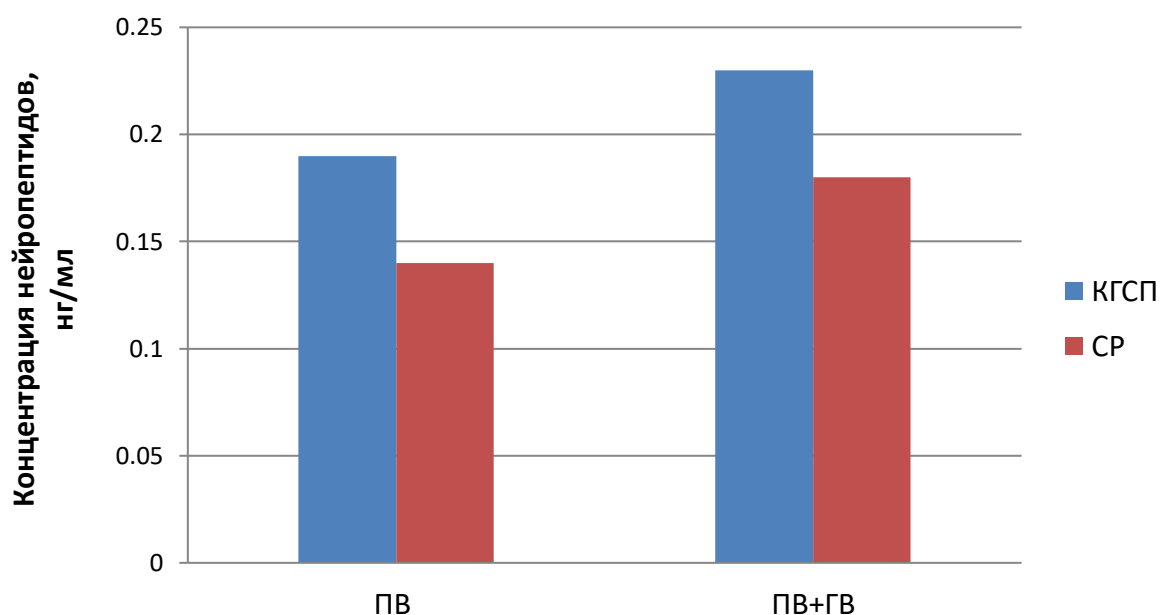


Рисунок 4.5 – Распространенность поражения тазовых вен и уровни КГСП и СР у пациенток с асимптомным течением ВБТ (n=40)

Выявлено статистически значимое различие между продолжительностью рефлюкса в ПВ и ГВ у женщин с симптомной и асимптомной формой ВБТ ($p=0,01$ и $p=0,002$). Статистически значимых отличий диаметров ГВ с рефлюксом, диаметров ПВ с рефлюксом среди пациенток с симптомным и асимптомным течением ВБТ не выявлено. При оценке частоты встречаемости различных типов ТВР между группами выявлено, что ТВР II и III типов в ГВ обнаружен у 41,4% симптомных пациенток и лишь у 5% женщин с асимптомной ВБТ. ТВР II и III типов в ПВ зарегистрирован у 80% симптомных пациенток и у 10% асимптомных. У симптомных пациенток рефлюкс в МВ наиболее часто был I типа (12,9%), реже II (10%) и III (1,4%) типов (Таблица 4.2).

Таблица 4.2 – Результаты ультразвуковых исследований у пациенток с ВБТ и волонтеров (n=130)

<i>Параметр</i>		<i>Симптомная ВБТ, n=70</i>	<i>Асимптомная ВБТ, n=40</i>	<i>Волонтеры, n=20</i>	<i>p</i>
ГВ без рефлюкса, n (%)		38 (54,3)	36 (90)	30 (100)	0,01*
Диаметр ГВ без рефлюкса, M±SD, мм	слева	5,8±1,1	4,9±1,5	3,9±0,8	0,44* 0,01** 0,27***
	справа	4,5±1,5	3,9±0,5	4,1±0,5	0,29* 0,39** 0,5***
ГВ с рефлюксом, n (%)		32 (45,7)	4 (10)	0 (0)	0,01
Диаметр ГВ с рефлюксом, M±SD, мм	слева	7,6±1,2	6,9±0,7	-	0,07
	справа	6,2±1,8	5,9±0,7	-	0,32
Продолжительность рефлюкса в ГВ, M±SD, с		4,7±1,1	1,4±0,3	0 (0)	0,002
Диаметр ПВ, M±SD, мм	слева	7,9±3,4	7,5±1,4	3,2±0,3	0,28* 0,01** 0,01***
	справа	7,5±3,1	6,7±1,5	3,0±0,5	0,34* 0,001** 0,001** *
Рефлюкс в ПВ, n (%)		70 (100)	40 (100)	0 (0)	-
Продолжительность рефлюкса в ПВ, M±SD, с		3,9±0,7	1,8±0,5	0 (0)	0,01
Диаметр МВ, M±SD, мм		4,3±1,1	2,9±0,7	2,0±0,3	0,49* 0,05** 0,09***
Рефлюкс в МВ, n (%)		17 (24,3)	0 (0)	0 (0)	-
Продолжительность рефлюкса в МВ, M±SD, с		2,2±0,7	-	0 (0)	-

Примечание - * между 1-ой и 2-ой группами; ** между 1 и 3 группами; *** между 2 и 3 группами

Результаты ультразвуковых исследований свидетельствовали о большем количестве тазовых вен, вовлеченных в патологический процесс и превалировании продолжительного ТВР в них у симптомной группы. Напротив, среди асимптомных пациенток подавляющее большинство имели рефлюкс I типа только в ПВ. Лишь у 4 пациенток выявлены II и III типы ТВР (Таблица 4.3). У волонтеров расширения тазовых вен и рефлюкса в них не выявлено ни в одном из наблюдений.

Таблица 4.3 – Частота обнаружения разных типов тазового венозного рефлюкса по данным ДУС у пациенток с ВБТ (n=110)

Рефлюксные вены	Тип ТВР, n (%)						P
	Симптомная ВБТ, n=70			Асимптомная ВБТ, n=40			
	I	II	III	I	II	III	
ГВ	3 (4,2)	17 (24,3)	12 (17,1)	2 (5)	1 (2,5)	1 (2,5)	0,001* 0,002** 0,001***
ПВ	14 (20)	52 (74,3)	4 (5,7)	36 (90)	3 (7,5)	1 (2,5)	0,29* 0,001** 0,30***
МВ	9 (12,9)	7 (10)	1 (1,4)	0	0	0	-

Примечание - различия в группах по ТВР I; ** различия в группах по ТВР II; *** различия в группах по ТВР III

Мультивариативный регрессионный анализ показал, что значимыми факторами развития ТВБ у пациенток с ВБТ является рефлюкс в тазовых венах более 2 с (то есть ТВР II и III типов), определяемый в двух и более венозных коллекторах таза и повышение уровней КГСП и СР (Таблица 4.4). Анализ вышеуказанных данных позволил предположить, что расширение тазовых вен с рефлюксом крови в них приводит к увеличению продукции КГСП и СР, что подтверждает теорию возникновения нейрогенного компонента при веноспецифическом воспалении у пациенток с ВБТ. Вероятно, повышение концентрации этих нейропептидов в плазме крови способствует возникновению тазовой боли у больных ВБТ.

Таблица 4.4 – Результаты логистического регрессионного анализа маркеров ХТБ у пациенток с ВБТ

<i>Показатель</i>	<i>ОШ (95%-й ДИ)</i>	<i>P</i>
ТВР >2 с (в сравнении с ТВР ≤2 с) в ПВ	31,94 (9,74-101,79)	0,01
ТВР >2 с (в сравнении с ТВР ≤2 с) в ГВ	6,36 (2,04-19,84)	0,001
Рефлюкс в ГВ (по сравнению с группой без рефлюкса)	7,66 (3,57-16,43)	0,001
ТВР в 2 венозных коллекторах (по сравнению с 1)	2,42 (1,45-8,18)	0,02
ТВР в 3 венозных коллекторах (по сравнению с 1)	3,31 (1,15-12,08)	0,003
КГСП, нг/мл	31,73 (1,53-188,59)	0,04
СР, нг/мл	12,93 (2,07-83,81)	0,01

Таким образом, повышение уровней КГСП и СР можно рассматривать в качестве нейробиологического фактора формирования ТВБ у пациенток с ВБТ.

ГЛАВА 5. ВОЗМОЖНОСТИ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО, ХИРУРГИЧЕСКОГО И ЭНДОВАСКУЛЯРНОГО МЕТОДОВ В ЛЕЧЕНИИ ТАЗОВОЙ ВЕНОЗНОЙ БОЛИ

Клиническое течение ВБТ предполагает наличие симптомной и асимптомной форм заболевания. К симптомным формам относят в первую очередь СТВП, который можно рассматривать в качестве осложнения ВБТ. Наиболее тяжелым проявлением СТВП служит тазовая венозная боль. У пациенток с асимптомной ВБТ отсутствуют какие-либо клинические проявления заболевания, и это состояние не требует проведения лечения, таких больных наблюдают в амбулаторных условиях. Симптомные же формы нуждаются в медикаментозном или хирургическом/эндоваскулярном лечении, что зависит от распространенности поражения тазовых вен. Другой симптомной формой ВБТ является наличие вульварного варикоза, обусловленного пельвиоперинеальным рефлюксом. Основной целью лечения пациенток с СТВП служит купирование болевого синдрома. Для этого используют различные лечебные методики. Назначение веноактивных препаратов показано пациенткам с изолированным расширением ПВ, МВ с рефлюксом в них. Флеботропная терапия направлена на улучшение венозного оттока из малого таза, купирование воспалительных реакций и симптомов ВБТ, в первую очередь ТВБ. Показаниями к оперативным вмешательствам при ВБТ служат наличие ТВБ и других клинических проявлений заболевания, расширение ПВ, МВ и ГВ с патологическим рефлюксом в них, верифицированные с помощью лучевых методов исследования. Устранение патологического рефлюкса в ГВ хирургическим или эндоваскулярным методами ведет к уменьшению патологической емкости тазовых венозных сплетений, тазового венозного полнокровия, уменьшению либо полному исчезновению ТВБ.

В этой главе проведен анализ результатов флеботропного, хирургического и эндоваскулярного лечения ВБТ. Основным показателем эффективности проведенного лечения считали купирование или уменьшение выраженности

ТВБ. Помимо этого, проведен анализ изменений параметров тазовой флебогемодинамики (диаметры тазовых вен и ТВР), содержания вазоактивных нейропептидов до и после лечения, исследованы возможности применения различных шкал для оценки выраженности ТВБ и влияния на неё после проведенного лечения.

5.1. Влияние веноактивного лечения на тазовую венозную боль, тазовый венозный рефлюкс и уровни кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р

В качестве базисной медикаментозной терапии назначали веноактивные препараты на протяжении 2 месяцев. Флеботропное лечение проведено 38 пациенткам с СТВП. Среди этих пациенток по данным ДУС вен таза выявлено расширение ПВ, или ПВ и МВ с патологическим рефлюксом в них.

Интенсивность болевого синдрома до начала веноактивного лечения составила $5,2 \pm 1,6$ балла согласно ВАШ. Тестирование с помощью АВК показало, что выраженность болевого синдрома составила $4,3 \pm 1,1$ балла. Уровень ТВБ оценивался на протяжении всего курса лечения в течение 2 месяцев с периодичностью 1 раз в неделю. В течение первых трех недель пациентки не отмечали значимого эффекта. На фоне флеботропной терапии значительное снижение выраженности ТВБ отмечено после 4 недели, что объясняется, вероятно, периодом накопления необходимой концентрации компонентов препарата в крови. После проведенного курса веноактивной терапии выраженность ТВБ составила $1,8 \pm 0,4$ балла по ВАШ, $1,6 \pm 0,3$ балла по АВК ($p=0,04$ и $p=0,02$ соответственно) 33 пациентки (86%) отметили уменьшение тазовой венозной боли, 2 больных (6%) отметили полное купирование боли через 2 месяца. Вместе с тем у 3 женщин (8%) отмечено незначительное влияние веноактивной терапии на тазовую боль, она уменьшилась с $4,2 \pm 1,1$ до $3,7 \pm 0,8$ баллов ($p=0,73$) (Рисунок 5.1).

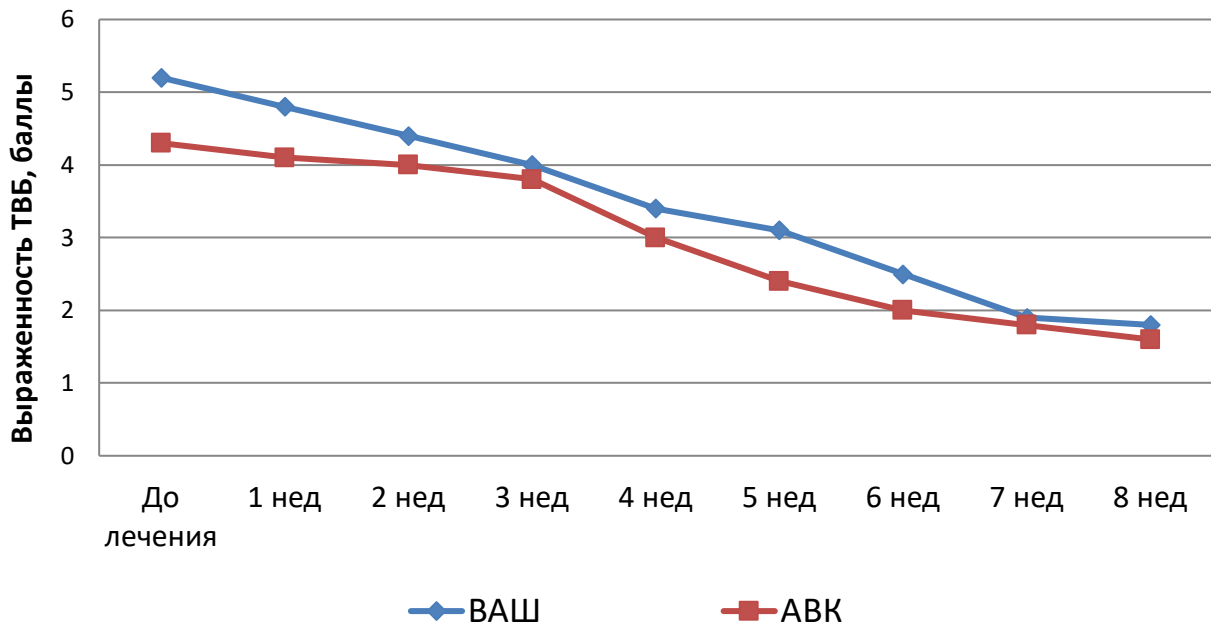


Рисунок 5.1 – Динамика интенсивности ТВБ на фоне веноактивного лечения согласно ВАС и АВК

Это указывает на то, что у ряда больных, несмотря на адекватность проводимого лечения, существует резистентность к флеботропной терапии. Вероятно, у этих пациенток диосминсодержащие препараты (ДСП) не оказали необходимого воздействия на специфические молекулярно-клеточные изменения в стенке тазовых вен.

Помимо болевого синдрома проведена оценка содержания КГСП и СР в плазме крови до и после флеботропного лечения. До начала курса вено tonического лечения уровни КГСП составили в среднем $0,16 \pm 0,02$ нг/мл, СР – $0,13 \pm 0,03$ нг/мл. После двухмесячного приема ДСП у всех пациенток было отмечено статистически незначимое снижение уровней КГСП и СР ($0,10 \pm 0,05$ нг/мл и $0,05 \pm 0,06$ нг/мл, $p=0,26$ и $p=0,23$ соответственно). Вместе с тем у 4 больных не было отмечено изменений в уровнях нейропептидов. На Рисунке 5.2 представлена динамика уровней КГСП и СР на фоне применения ДСП. В двух случаях концентрация КГСП до веноактивного лечения составила 0,22 нг/мл и 0,12 нг/мл, а после – 0,20 нг/мл и 0,10 нг/мл соответственно. В двух случаях

уровень СР увеличился с 0,09 нг/мл до 0,17 нг/мл и с 0,04 нг/мл до 0,07 нг/мл. Причина этого феномена не ясна и нуждается в дальнейшем изучении.

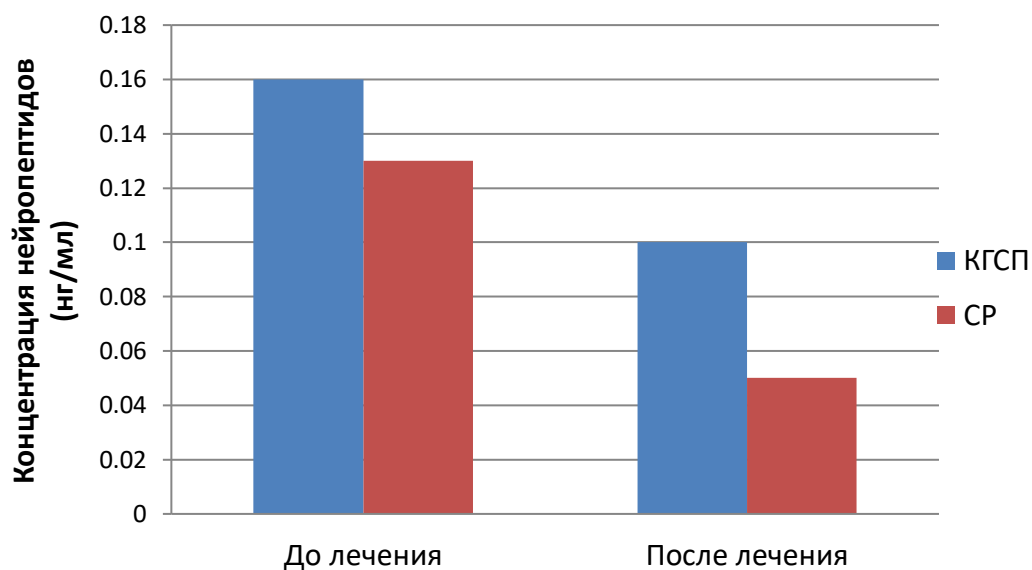


Рисунок 5.2 – Изменение концентрации КГСП и СР на фоне веноактивного лечения

Можно предположить, что повышенная концентрация КГСП и СР у одних пациенток является следствием воспаления в стенке тазовых вен, и в этом случае болевой синдром является следствием развившегося веноспецифического воспаления, который коррелирует с тяжестью течения заболевания и может быть купирован стандартными методами лечения. У других пациенток концентрация нейропептидов может являться отражением нейроиммунных расстройств, связанных с нарушениями механизмов возбудимости ноцицептивных нейронов, генерации и проведения ноцицептивного сигнала в нервных волокнах и в этом случае ТВБ не купируется веноактивными препаратами. Учитывая повышение уровней КГСП и СР у пациенток с СТВП, эти нейропептиды с большой долей вероятности участвуют в процессе формирования ТВБ и, вполне возможно, у больных с неэффективной венотонической терапией необходимо использовать блокаторы КГСП, такие как моноклональные антитела. Но эту гипотезу должны подтвердить последующие исследования в данном направлении.

После проведенного курса веноактивного лечения оценивали диаметр и рефлюкс в тазовых венах (Таблица 5.1).

Таблица 5.1 – Изменение продолжительности ТВР и диаметров внутритазовых вен после веноактивного лечения по данным ДУС (n=38)

<i>Параметр</i>	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	<i>p</i>
Диаметр ПВ, М±SD, мм	8,7±3,6	8,4±3,1	0,949
Диаметр МВ, М±SD, мм	4,9±0,9	4,7±1,2	0,894
Диаметр ГВ, М±SD, мм	3,4±0,5	3,1±0,4	0,64
Продолжительность рефлюкса в ПВ, М±SD, с	2,9±0,7	2,5±0,9	0,726
Продолжительность рефлюкса в МВ, М±SD, с	1,7±0,7	1,5±0,6	0,885

Статистически значимых отличий между диаметрами и продолжительностью рефлюкса в ПВ, МВ и ГВ до и после лечения не выявлено. Из этого следует, что веноактивное лечение не влияет на диаметры и продолжительность рефлюкса в тазовых венах, но, вероятно, оно воздействует на тонус сосудистой стенки и направлено на уменьшение веноспецифического воспаления и явлений гипоксии.

Результаты проведенного исследования позволяют заключить, что флеботропная терапия у пациенток с изолированным поражением вен матки и параметрия служит эффективным способом лечения СТВП. Прием ДСП обеспечивает уменьшение ТВБ в большинстве наблюдений. На фоне лечения отмечали статистически незначимое снижение уровней КГСП и СР, изменение диаметров тазовых вен и продолжительности ТВР.

5.2. Влияние эмболизации гонадных вен спиральями на тазовую венозную боль, тазовый венозный рефлюкс и уровни кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р

Эмболизацию ГВ спиральями выполнили 20 пациенткам с клиническими признаками СТВП, расширением ГВ, ПВ, МВ и рефлюксом в них. Диаметр ГВ колебался от 6 до 9 мм, в среднем составив $7,3 \pm 1,3$ мм. Двустороннюю ЭГВ выполнили 3 пациенткам (15%). Период наблюдения после ЭГВ составил 3 месяца. Опрос проводили 1 раз в неделю с оценкой выраженности болевого синдрома с заполнением ВАШ и АВК. Динамика тазовой венозной боли после ЭГВ представлена на Рисунке 5.3.

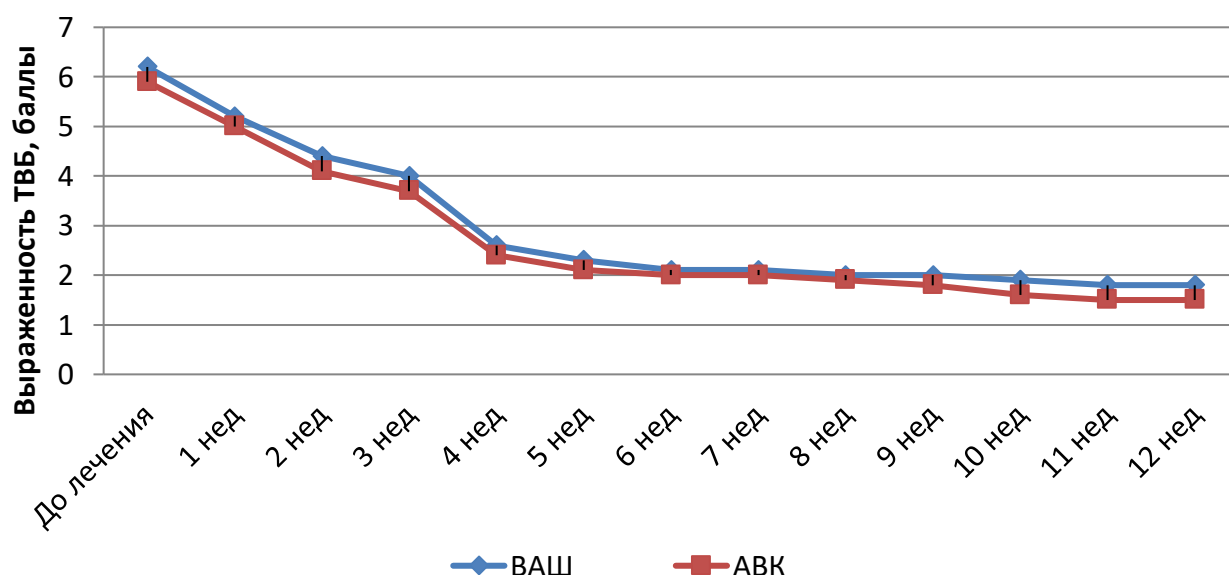


Рисунок 5.3 – Динамика интенсивности болевого синдрома после эмболизации гонадных вен

До ЭГВ тазовая боль по ВАШ составила $6,2 \pm 0,7$ баллов, по АВК – $5,9 \pm 0,8$ баллов. Технический успех после ЭГВ, то есть полная редукция кровотока по ГВ, достигнут у 100% больных. Положительный клинический эффект эндоваскулярной эмболизации отмечен в течение первой недели у 17 пациенток из 20 (85%). Исчезновение или значительное уменьшение ТВБ наблюдали к 4 неделе. К третьему месяцу наблюдений выраженность тазовых болей на момент осмотра составила $1,8 \pm 0,5$ баллов по ВАШ и $1,5 \pm 0,6$ баллов по АВК. Сохранение

болевого синдрома после левосторонней ЭГВ наблюдали у 3 пациенток (15%) в течение 4 недель. У них сохранялись боли до 4-5 баллов в области эмболизированной вены. Причиной сохранения болей служило развитие ПЭС. Имплантация нитиноловой спирали с просвет вены сопровождается обязательной воспалительной реакцией, выраженность которой может быть различной, в наших наблюдениях у 15% она привела к ПЭС. Отмечено, что у пациенток с ИМТ более 19 кг/м^2 ПЭС отсутствовал. Напротив, среди пациенток с постэмболизационным синдромом ИМТ был меньше 19 кг/м^2 . Помимо воспалительной реакции на установки спиралей, малое количество забрюшинной жировой клетчатки, вероятно, не способно эффективно демпфировать спирали, предохранять бедренно-половой нерв от контакта с эмболизированной веной. Возможно, вовлечение в воспалительный процесс бедренно-полового нерва либо непосредственный контакт с нервом приводят к длительно существующей постэмболизационной боли, так как все пациентки отмечали её иррадиацию в левую нижнюю конечность и промежность. Следует отметить, что сохраняющиеся жалобы после ЭГВ отличались от таковых до вмешательства. Постэмболизационную тазовую боль пациентки описывали как постоянную, не связанную с какой-либо нагрузкой, уменьшающуюся после применения НПВС. С целью купирования признаков ПЭС трем пациенткам были назначены НПВС и флеботропная терапия. Диклофенак назначен симптоматически. Флеботропное лечение предполагало курсовой прием ДСП в течение 2 месяцев. На фоне проводимого медикаментозного лечения болевой синдром регрессировал у всех больных в течение 4 недель. У одной пациентки после ЭГВ была выявлена гематома в области пункции, не требующая хирургического лечения.

У четырех больных (20%) на 1-е сутки после вмешательства был диагностирован тромбоз ПВ и/или МВ, не сопровождающийся болевым синдромом. Этим пациенткам назначен курс антикоагулянтной терапии. В течение недели назначали низкомолекулярные гепарины (дозу подбирали в

зависимости от массы тела), затем переходили на пероральные антикоагулянты в течение 1 месяца.

По результатам ИФА выявлено, что уровень КГСП среди 20 пациенток до лечения составил $0,6 \pm 0,16$ нг/мл, СР – $0,38 \pm 0,06$ нг/мл (Рисунок 5.4).

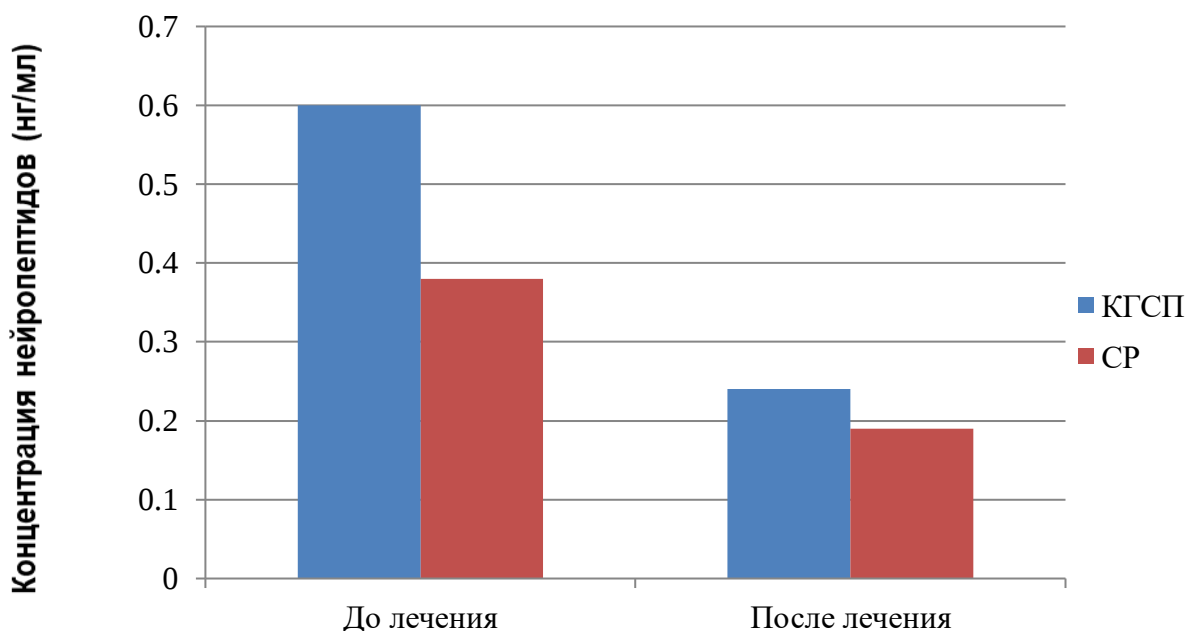


Рисунок 5.4 – Изменение концентрации КГСП и СР на фоне ЭГВ

Концентрация нейропептидов в 10 раз превышала пороговые значения, обнаруженные у волонтеров. Выявлено, что имеется статистически значимая разница между значениями КГСП и СР у волонтеров и пациенток, перенесших ЭГВ ($p=0,001$). Через 3 месяца после ЭГВ уровень КГСП составил $0,24 \pm 0,05$ нг/мл, СР – $0,19 \pm 0,04$ нг/мл ($p=0,03$ и $p=0,01$ соответственно). У 15 пациенток (75%) было выявлено статистически значимое снижение концентрации нейропептидов после ЭГВ. У двух (10%) отмечено увеличение КГСП и СР, что, вероятнее всего, обусловлено ПЭС. У трех женщин (15%) статистические значимые различия концентраций КГСП и СР отсутствовали. После эмболизации ГВ и редукции кровотока по ним в ПВ и МВ, вероятно, также снижается выраженность веноспецифического воспаления, что и приводит к уменьшению болевого синдрома. При этом уровни КГСП и СР могут быть повышены в виду развившегося ранее воспаления.

ЭГВ сопровождалась не только ликвидацией ретроградного кровотока по ГВ, но и уменьшением патологического рефлюкса крови и диаметров ПВ и МВ, о чем свидетельствуют результаты ДУС (Таблица 5.2). По результатам повторных трансабдоминальных и трансвагинальных ДУС кровотоков в ГВ в зоне эмболизации отсутствовал.

Таблица 5.2 – Изменение продолжительности ТВР и диаметров внутритазовых вен после ЭГВ по данным ДУС (n=20)

<i>Параметр</i>	<i>До ЭГВ</i>	<i>Через 3 месяца после ЭГВ</i>	<i>p</i>
Диаметр ПВ, М±SD, мм	9,6±1,5	5,4±1,1	0,029
Диаметр МВ, М±SD, мм	5,6±0,9	3,3 ±0,5	0,031
Диаметр ГВ, М±SD, мм	7,8±1,3	-	-
Продолжительность рефлюкса в ПВ, М±SD, с	3,9±0,9	1,8±0,4	0,039
Продолжительность рефлюкса в МВ, М±SD, с	2,5±0,5	0,9±0,6	0,04
Продолжительность рефлюкса в ГВ, М±SD, с	1,7±0,7	-	-

Представленные данные указывают на системное воздействие ЭГВ на тазовую флебогемодинамику: сокращение размеров тазовых вен и снижение выраженности рефлюкса либо полное его исчезновение в венах матки и параметрия. Это свидетельствует о том, что устранение рефлюкса в ГВ приводит к нормализации венозного оттока по венам, на которые не оказывали какого-либо воздействия. Этот феномен указывает на отсутствие необходимости введения жидкой или пенной формы флебосклерозирующего препарата в вены параметрия, как рекомендуют некоторые авторы [69]. Помимо очевидного гемодинамического эффекта вмешательства, отмечено статистически значимое снижение КГСП и СР, что доказывает участие этих нейропептидов в формировании ТВБ.

Результаты применения ЭГВ свидетельствуют о ее высокой эффективности в устранении рефлюкса в тазовых венах и ТВБ. Для получения более высоких клинических результатов применения этого метода необходим строгий отбор пациенток для ЭГВ с учетом их конституциональных особенностей и степени расширения диаметра ГВ.

5.3. Влияние резекции гонадных вен на тазовую венозную боль, тазовый венозный рефлюкс и уровни кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции Р

Хирургическое вмешательство выполнено 12 пациенткам: трансперитонеальная ЭРГВ (n=2), ретроперитонеальная ЭРГВ (n=10). Болевой синдром в этой группе пациенток уменьшился с $8,1 \pm 1,3$ до $0,5 \pm 0,3$ баллов согласно ВАШ ($p=0,00001$) и с $8,3 \pm 0,8$ до $0,5 \pm 0,4$ баллов согласно АВК ($p=0,00001$) у всех 12 больных в течение 3 месяцев (Рисунок 5.5).

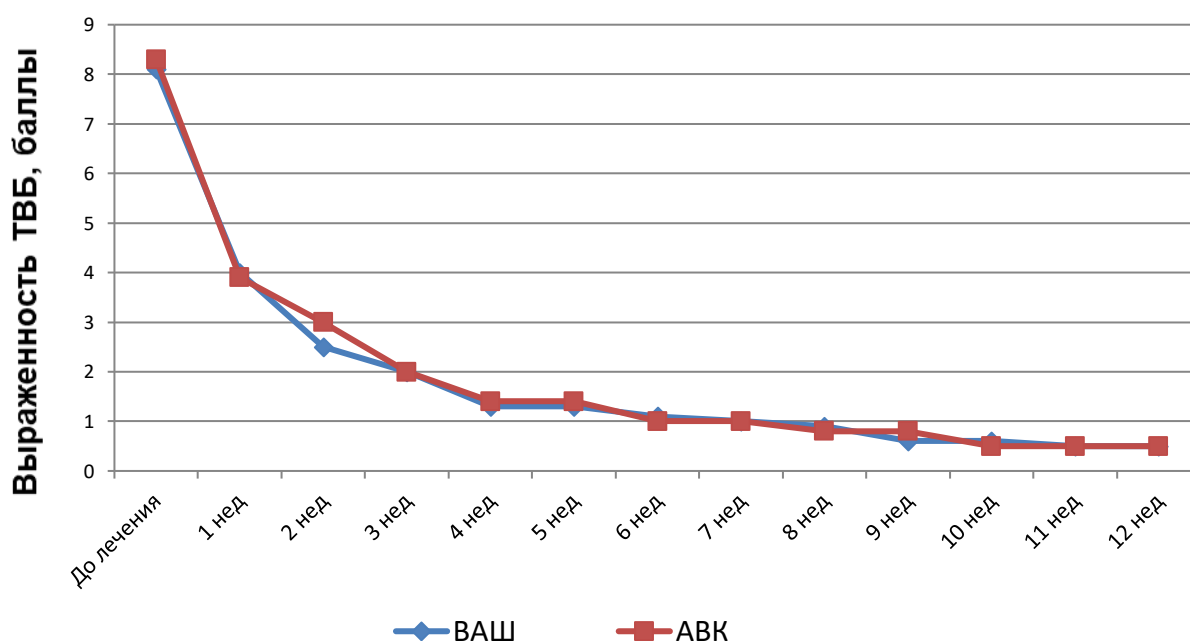


Рисунок 5.5 – Динамика снижения интенсивности болевого синдрома после резекции гонадных вен

Пациентки отмечали значительное снижение ТВБ на 3-5-е сутки после хирургического вмешательства. К 4 неделе 9 пациенток (75%) отметили полное

купирование тазовых болей, 3 (25%) – значительное уменьшение боли до 1-2 баллов.

У двух больных (17%) на 1-е сутки после вмешательства был диагностирован тромбоз ПВ и/или МВ, не сопровождающийся болевым синдромом. Этим пациенткам назначен курс антикоагулянтной терапии. В течение недели назначали низкомолекулярные гепарины (дозу подбирали в зависимости от массы тела), затем переходили на пероральные антикоагулянты в течение 1 месяца.

До выполнения ЭРГВ содержание КГСП составило в среднем $0,7 \pm 0,1$ нг/мл, СР – $0,5 \pm 0,12$ нг/мл. Через три месяца после хирургического лечения средние значения КГСП составили $0,2 \pm 0,02$ нг/мл, СР – $0,1 \pm 0,02$ нг/мл ($p=0,00001$, $p=0,003$ соответственно) (Рисунок 5.6).

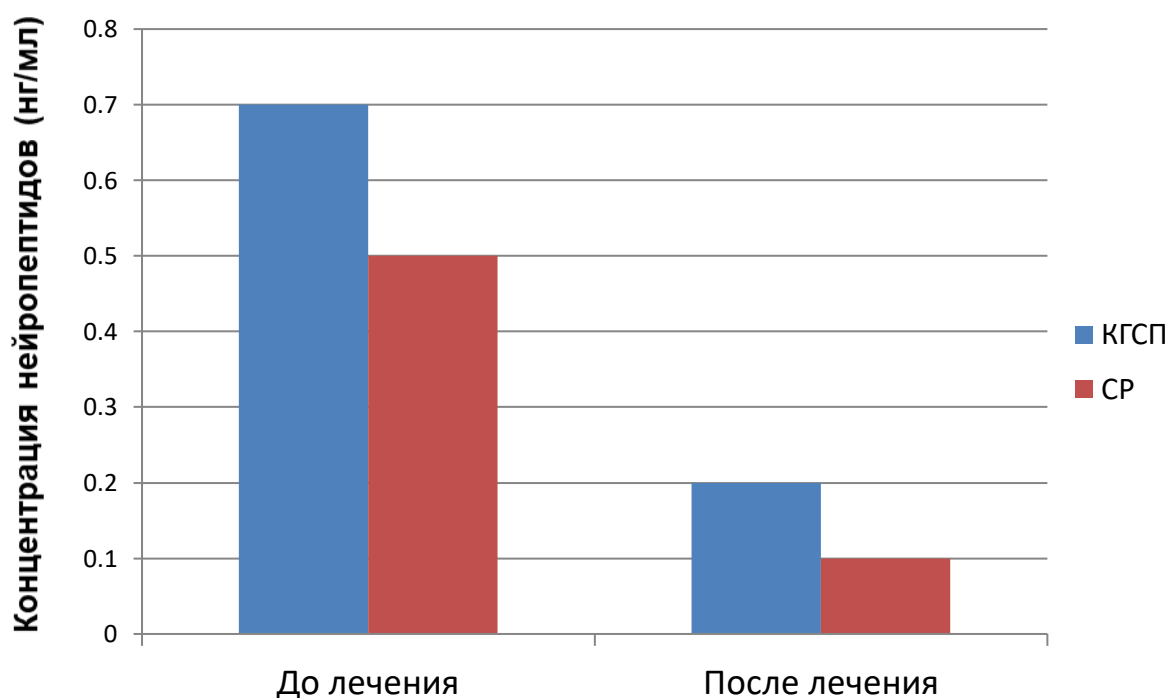


Рисунок 5.6 – Изменение концентрации КГСП и СР на фоне ЭРГВ

Установлено статистически значимое снижение концентрации вазоактивных нейропептидов у 10 пациенток (83%) ($p=0,001$). Вместе с тем у одной пациентки не отмечено изменение уровней КГСП и СР ($0,55$ нг/мл и $0,48$ нг/мл до вмешательства и $0,5$ нг/мл и $0,46$ нг/мл после). Стоит отметить, что

выраженность болевого синдрома у данной больной соответствовала 6 баллам по ВАШ (умеренная боль), а после лечения 0 баллам. У одной пациентки содержание альгогенов до проведения операции составило для КГСП 0,07 нг/мл и для СР – 0,04 мг/мг, спустя 3 месяца после хирургического лечения значения были ниже пороговых (КГСП – 0,04 нг/мл, СР – 0,03 нг/мл). Причина для таких результатов до конца не ясна и требует дальнейшего изучения.

Повторные ДУС вен таза свидетельствовали об исчезновении рефлюкса в ПВ и МВ через 3 месяца после ЭРГВ. Аналогичная ситуация отмечена и в отношении диаметров вен матки и параметрия, их размеры нормализовались к 3 месяцу наблюдений (Таблица 5.3).

Таблица 5.3 – Динамика продолжительности ТВР и диаметров тазовых вен после ЭРГВ по данным ДУС (n=12)

<i>Параметр</i>	<i>До ЭРГВ</i>	<i>Через 3 месяца после ЭРГВ</i>	<i>p</i>
Диаметр ПВ, М±SD, мм	9,8±1,1	5,1±0,7	0,001
Диаметр МВ, М±SD, мм	5,9±0,8	3,1±0,5	0,007
Диаметр ГВ, М±SD, мм	8,9±1,5	-	-
Продолжительность рефлюкса в ПВ, М±SD, с	3,7±0,8	1,5±0,3	0,017
Продолжительность рефлюкса в МВ, М±SD, с	2,8±0,7	0,5±0,3	0,006
Продолжительность рефлюкса в ГВ, М±SD, с	3,1±0,7	-	-

Полученные клинические данные позволяют утверждать, что резекция гонадных вен является высокоэффективным методом коррекции ТВБ у пациенток с ВБТ. Её применение приводит к купированию тазовых болей во всех случаях и статистически значимому снижению уровней вазоактивных нейропептидов. Применение ЭРГВ сопровождалось нормализацией венозного

оттока из органов малого таза, восстановлением нормальной работы клапанного аппарата параметральных и маточных вен.

5.4. Возможности визуально-аналоговой шкалы, анкеты Ван-Корффа и клинической шкалы оценки тяжести венозных заболеваний в определении тяжести течения и результатов лечения варикозной болезни таза

Указанные шкалы применены у 70 пациенток с ВБТ и СТВП. Выраженность ТВБ оценивали с помощью ВАШ и АВК. Интенсивность ТВБ, оцениваемая пациентками с помощью ВАШ, варьировала в диапазоне от 3 до 10 баллов, составив в среднем $6,7 \pm 1,8$ баллов. При использовании АВК были получены следующие результаты: выраженность боли на момент осмотра составила $5,1 \pm 0,8$ баллов, максимальная боль $7,9 \pm 0,5$ баллов, средняя боль в течение 6 месяцев $4,1 \pm 0,8$ баллов. Все пациентки с ТВБ были разделены на 3 группы, в зависимости от выраженности тазовой боли (Рисунок 5.7).

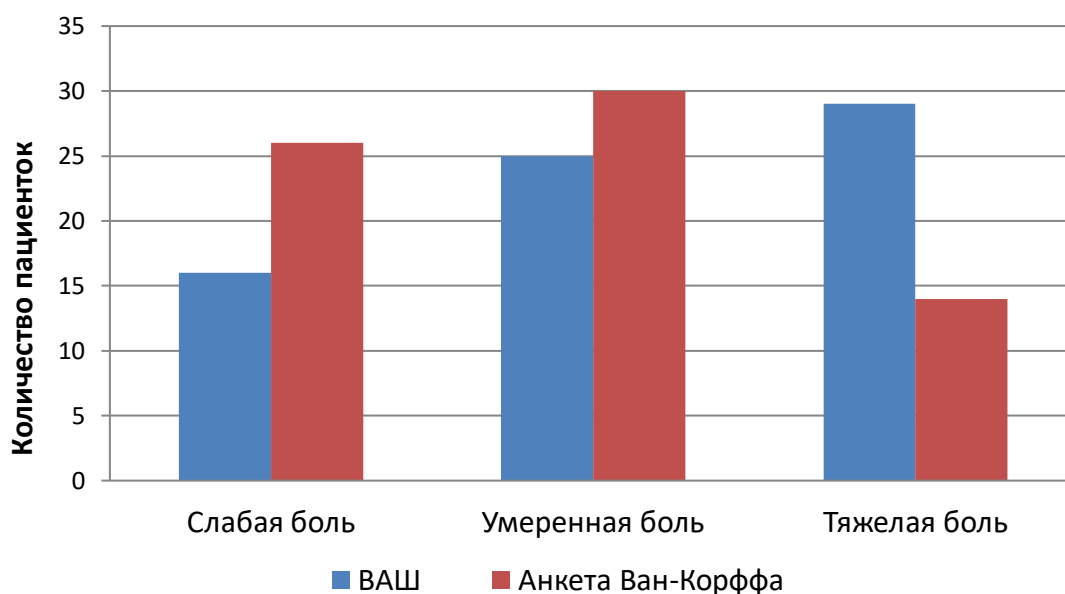


Рисунок 5.7 – Выраженность ТВБ у пациенток с СТВП при использовании ВАШ и АВК

При использовании ВАШ в первую группу со слабой болью вошло 16 пациенток (23%), с умеренной болью – 25 пациенток (36%) и с тяжелой – 29 (41%). По результатам анкетирования с помощью АВК в первую группу со слабой болью вошло 26 женщин (37%), с умеренной болью - 30 (43%) пациенток

и с тяжелой – 14 (20%). Представленные данные демонстрируют существенные различия между количеством пациенток со слабой и тяжелой болью при использовании двух шкал. Результаты опроса с помощью ВАШ показали, что большая часть пациенток (41%) отмечает тяжелую боль на момент осмотра. Данные АВК указывали на превалирование в момент осмотра слабой и умеренной боли (37% и 43% соответственно), лишь у 20% пациенток обнаружена тяжелая боль. Это может быть обусловлено тем, что при использовании ВАШ пациенткам нужно описать интенсивность болевого синдрома только на момент осмотра, во время которого у больной может быть не выражен болевой синдром, но он может усилиться во время физической нагрузки, когда пациентка не может зафиксировать уровень боли и представить его врачу. Либо, под влиянием различных факторов (больничная обстановка, проблемы на работе и в семье, менструация и др.) пациентка будет жаловаться на нестерпимую тазовую боль, что, вероятнее всего, не отражает ее характеристики в обычной жизни. Кроме того, анкетированная может намеренно занижать или завышать значения. Также стоит учитывать, что пациентки воспринимают боль по-разному. Эмоциональная составляющая болевого синдрома может вносить существенные погрешности в показатели ВАШ. Следовательно, любая отметка на линии полностью зависит от индивидуальной интерпретации анкетированным максимальной боли. При заполнении АВК у больных имеется возможность указать боль не только в данный момент, но и сопоставить ее с максимальной и повседневной выраженностью болевого синдрома, что дает возможность более точно определить ТВБ.

В анкете Ван-Корффа имеются пункты, не сравнимые с ВАШ, но позволяющие определить влияние ТВБ на ежедневную и социальную активность. В Таблице 5.4 представлены показатели тазовой боли и её влияние на ежедневную и социальную активность у пациенток с СТВП при использовании анкеты Ван-Корффа.

Таблица 5.4 – Оценка ТВБ и её влияния на социальную активность пациенток на основании АВК (n=70)

<i>Параметр</i>	<i>Показатель</i>
Боль в момент осмотра, $M \pm m$, баллы	$5,1 \pm 0,8$
Максимальная боль, $M \pm m$, баллы	$7,9 \pm 0,5$
Средняя боль, $M \pm m$, баллы	$4,1 \pm 0,8$
Ежедневная активность, $M \pm m$, баллы	$4,3 \pm 1,1$
Социальная активность, $M \pm m$, баллы	$4,6 \pm 0,9$
Нетрудоспособность, $M \pm m$, дни	$3,8 \pm 0,7$

Анализ влияния ТВБ на ежедневную и социальную активность с помощью АВК показал её умеренное воздействие на эти показатели, 29 (41%) пациенток не отметили влияния болевого синдрома на привычные дела, что может свидетельствовать об адаптации женщин к тазовым болям. Вместе с тем 41 (59%) женщина указала на значительное снижение ежедневной и социальной активности (от 2 до 10 баллов, в среднем – $4,3 \pm 1,1$ баллов и $4,6 \pm 0,9$ баллов соответственно), потерю трудоспособности от 2 до 9 дней (в среднем – $3,8 \pm 0,7$ дней).

Интенсивность боли колебалась от 20 до 90 баллов, составив в среднем $47,6 \pm 5,6$ баллов, что соответствует низкой степени социальной дезадаптации, которая составила в среднем $40,6 \pm 6,1$ баллов. Класс нетрудоспособности находился в пределах от 1 до 4. Приведенные в таблице данные указывают, что 28 (40%) пациенток с СТВП имели низкий уровень дезадаптации, обуславливающий первый класс нетрудоспособности согласно АВК. Второй класс нетрудоспособности выявлен у 25 женщин, что составляет 36% от исследованных больных. Третий и четвертый классы нетрудоспособности выявлены у 17 женщин. Анализ данных показал, что в 24% случаев отмечается значимое влияние болевого синдрома на качество жизни пациенток, физическую и социальную активность, трудоспособность (Таблица 5.5).

Таблица 5.5 – Распределение больных с СТВП по классам нетрудоспособности и уровню социальной дезадаптации (n=70)

<i>Класс нетрудоспособности</i>	<i>Уровень дезадаптации</i>	<i>Количество больных, n (%)</i>
0	отсутствует	0
1	низкий	28 (40)
2	средний	25 (36)
3	средний	7 (10)
4	высокий	10 (14)

Эти данные невозможно получить, используя ВАШ, а, следовательно, она применима только в оценке выраженности боли, но не предоставляет каких-либо данных о её влиянии на повседневную жизнь пациенток, их трудоспособность, что предопределяет тяжесть течения заболевания.

Шкала оценки тяжести венозных заболеваний (rVCSS) оказалась неприменима для оценки выраженности СТВП. rVCSS включает в себя 9 признаков венозного заболевания. Но в данной шкале проводят оценку не выраженности болей, а ее длительности, частоты и необходимости использования анальгетиков, а болевой синдром ограничен нижними конечностями.

Помимо боли rVCSS включает и другие клинические параметры, присущие ХЗВ нижних конечностей. Несмотря на достоинства rVCSS в отношении оценки тяжести ХЗВ, она, в силу своей специфики, ориентирована, прежде всего, на оценку изменений, происходящих в нижних конечностях (варикозные вены, венозный отек, гиперпигментация и воспаление кожи, наличие трофических язв, использование компрессионного трикотажа). При этом она не способна отразить нарушения, возникающие при ВБТ и СТВП, так как симптомы и признаки, типичные для этой категории больных, не коррелируют с таковыми при ХЗВ. Вместе с тем среди 70 пациенток с СТВП у

30 (43%) обнаружена ВБНК, и в данном случае использование rVCSS позволило определить тяжесть течения этой патологии: средний балл колебался от 1 до 8, составив $3,8 \pm 2,5$ баллов, что свидетельствовало о легкой степени течения ВБНК.

Для оценки результатов лечения с помощью клинических шкал пациентки были разделены на две группы. Пациенткам 1-ой группы (n=38) с изолированным поражением ПВ и МВ проводили веноактивное лечение. Пациенткам второй группы (n=32) с рефлюксом в ГВ, ПВ и МВ выполняли эндоваскулярное или хирургическое вмешательство на ГВ.

Анализ динамики ТВБ на основании ВАШ до и после проведенного лечения показал статистически значимую разницу выраженности ТВБ до и после медикаментозного и хирургического или эндоваскулярного лечения (с $5,2 \pm 1,6$ до $1,8 \pm 0,4$ баллов и с $7,9 \pm 1,2$ до $0,8 \pm 0,3$ баллов соответственно, $p=0,01$). ТВБ была более выражена у пациенток, перенесших вмешательства на ГВ, нежели у женщин, принимавших ДСП (Рисунок 5.8).

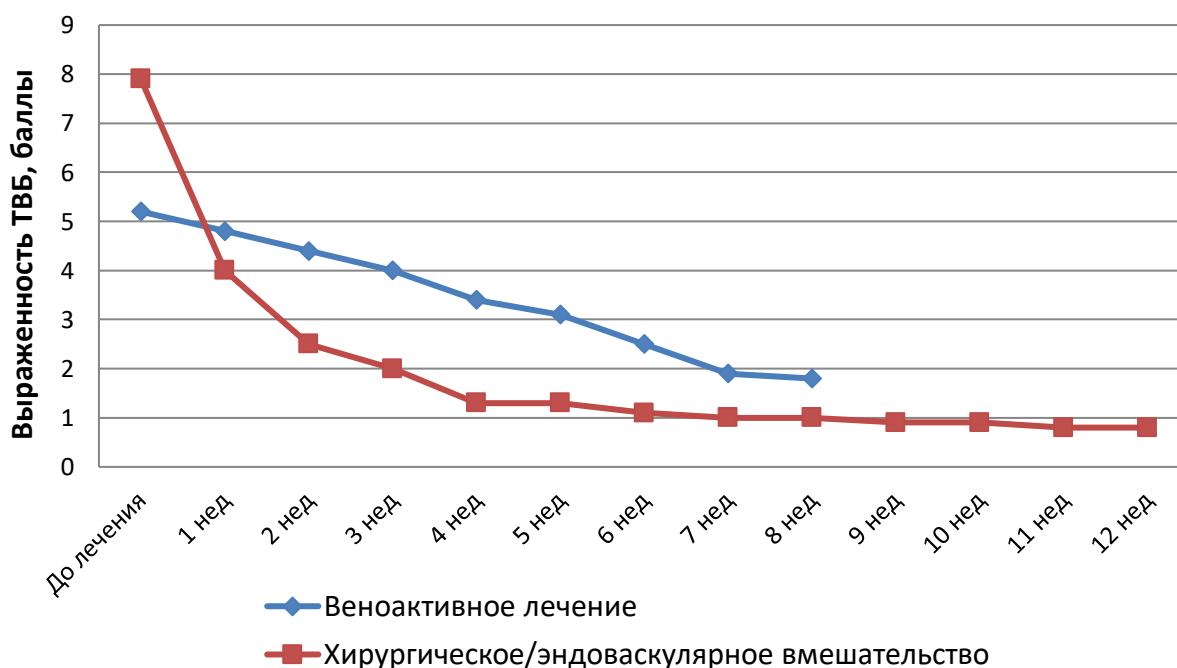


Рисунок 5.8 – Динамика снижения интенсивности болевого синдрома по ВАШ (n=70)

После флеботропной терапии и вмешательств на ГВ пациентки отметили существенное снижение болевого синдрома или полное его исчезновение.

Резекция и эмболизация ГВ по данным ВАШ сопровождались более быстрым уменьшением выраженности болевого синдрома на ранних сроках наблюдения – через 3 недели ТВБ уменьшилась в 3,5 раза, с 7 до 2 баллов. На фоне приема ДСП снижение уровня тазовой боли происходило постепенно, существенный эффект - уменьшение уровня боли с 5 до 2 баллов, отмечен лишь к 7 неделе лечения. Вместе с тем у 3 пациенток (8%) отмечено незначительное влияние венотонической терапии на ТВБ, она уменьшилась с $4,2 \pm 1,1$ до $3,7 \pm 0,8$ баллов согласно ВАШ ($p=0,73$). В одном случае выраженность тазовой боли на момент осмотра составила 7 баллов, а после курса веноактивной терапии – 6 баллов. Результаты влияния курса флеботропной терапии с использованием ДСП на ТВБ, социальную активность и трудоспособность представлены в Таблице 5.6.

Таблица 5.6 – Динамика ТВБ и социальной активности пациенток до и после курса флеботропной терапии согласно АВК (n= 38)

<i>Параметр</i>	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	<i>P</i>
Максимальная боль, $M \pm m$, баллы	$5,4 \pm 0,8$	$1,8 \pm 0,6$	0,001
Средняя боль, $M \pm m$, баллы	$3,2 \pm 0,5$	$1,6 \pm 0,5$	0,03
Боль в момент осмотра, $M \pm m$, баллы	$4,3 \pm 1,5$	$1,1 \pm 0,5$	0,04
Привычные дела, $M \pm m$, баллы	$2,6 \pm 1,3$	$0,8 \pm 0,1$	0,19
Ежедневная активность, $M \pm m$, баллы	$3,8 \pm 1,0$	$1,6 \pm 0,4$	0,04
Социальная активность, $M \pm m$, баллы	$3,8 \pm 0,7$	$2,2 \pm 0,3$	0,03
Нетрудоспособность, $M \pm m$, дней	$1,8 \pm 0,8$	$0,8 \pm 0,3$	0,24
Интенсивность, $M \pm m$, баллы	$38,7 \pm 6,4$	$17,3 \pm 4,3$	0,006
Степень дезадаптации, $M \pm m$, баллы	$35,4 \pm 7,2$	$13,9 \pm 5,1$	0,01
Уровень дезадаптации, $M \pm m$, очки	$1,6 \pm 0,4$	$0,4 \pm 0,1$	0,004
Класс нетрудоспособности, $M \pm m$	$1,3 \pm 0,2$	$0,9 \pm 0,2$	0,161

Из представленной таблицы следует, что после курса венотонической терапии статистически значимое снижение тяжести заболевания зафиксировано по 8 параметрам шкалы (достоверно уменьшилась максимальная, средняя боль,

болевого синдром на момент осмотра, её интенсивность, степень и уровень социальной дезадаптации, социальная и ежедневная активность). Статистически незначимыми явились показатели влияния ТВБ на привычные дела, нетрудоспособность и класс нетрудоспособности. Это может быть обусловлено тем, что тазовые боли носили неинтенсивный характер (средняя боль – $3,1 \pm 0,5$ баллов) и не влияли на качество жизни больных.

Динамика средних показателей анкеты Ван-Корффа у пациенток, которым выполнено вмешательство на гонадных венах по поводу ВБТ и СТВП, представлена в Таблице 5.7.

Таблица 5.7 – Результаты анкетирования с использованием АВК до и после вмешательств на гонадных венах (n=32)

<i>Параметр</i>	<i>До лечения</i>	<i>После лечения</i>	<i>P</i>
Максимальная боль, $M \pm m$, баллы	$8,1 \pm 0,5$	$0,7 \pm 0,3$	0,001
Средняя боль, $M \pm m$, баллы	$5,0 \pm 0,4$	$1,1 \pm 0,5$	0,001
Боль в момент осмотра, $M \pm m$, баллы	$7,6 \pm 0,7$	$0,9 \pm 0,3$	0,001
Привычные дела, $M \pm m$, баллы	$6,8 \pm 1,2$	$0,4 \pm 0,1$	0,001
Ежедневная активность, $M \pm m$, баллы	$6,5 \pm 0,9$	$1,8 \pm 0,5$	0,002
Социальная активность, $M \pm m$, баллы	$7,3 \pm 1,1$	$1,6 \pm 0,4$	0,002
Нетрудоспособность, $M \pm m$, дни	$4,9 \pm 0,9$	$0,4 \pm 0,2$	0,001
Интенсивность, $M \pm m$, баллы	$59,9 \pm 3,4$	$15,6 \pm 1,3$	0,001
Степень дезадаптации, $M \pm m$, баллы	$57,5 \pm 5,9$	$2,7 \pm 1,1$	0,001
Уровень дезадаптации, $M \pm m$, очки	$3,9 \pm 0,6$	$0,5 \pm 0,2$	0,001
Класс нетрудоспособности	$2,7 \pm 0,4$	$0,8 \pm 0,4$	0,001

Представленные данные позволяют утверждать о более значимом влиянии вмешательств на ГВ на болевой синдром, восстановлении повседневной и социальной активности и трудоспособности у всех оперированных больных. Интенсивность болевого синдрома после операций значительно снизилась,

составив в среднем $1,1 \pm 0,5$ баллов, при этом полностью восстановилась трудоспособность (класс нетрудоспособности $0,8 \pm 0,4$). Так же пациентки отметили, что после проведенного лечения на фоне отсутствия болевого синдрома их социальная и физическая активность, возможность выполнять привычные дела практически полностью восстановилась. Тестирование с помощью АВК показало аналогичные с ВАШ результаты. Как следует из Рисунка 5.9, общая динамика снижения болевого синдрома, как показателя эффективности консервативной терапии и хирургического/эндоваскулярного лечения СТВП, статистически значима в двух группах ($p=0,001$).

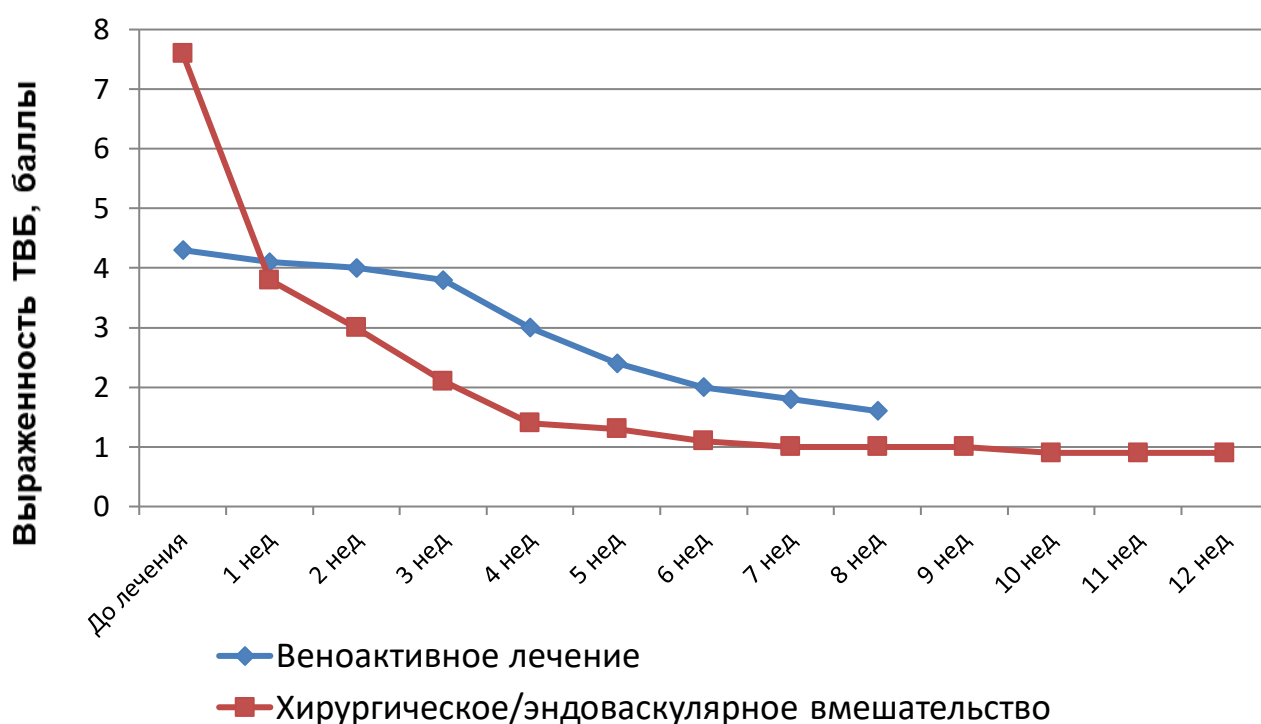


Рисунок 5.9 – Динамика снижения интенсивности болевого синдрома согласно анкете Ван-Корффа (n=70)

Купирование ТВБ после хирургического/эндоваскулярного лечения наблюдали в течение 7-14 дней после операции. Через 2 недели после вмешательств на ГВ выраженность болевого синдрома уменьшилась практически в 3 раза: до операции болевой синдром соответствовал $7,6 \pm 0,7$ баллов, через 2 недели – $3,0 \pm 0,5$ баллов ($p=0,0001$). Через 2 месяца после операций на гонадных венах ТВБ практически не беспокоила пациенток (боль в

момент осмотра $0,9 \pm 0,4$ баллов по АВК). После окончания курса веноактивного лечения отмечено снижение боли до $1,6 \pm 0,3$ баллов. ЭРГВ и ЭГВ спиралями сопровождались скорейшим уменьшением ТВБ, тогда как на фоне флеботропного лечения значимое снижение выраженности болевого синдрома отмечено только после 4 недель.

Результаты анкетирования показали, что у пациенток, перенесших ЭРГВ и ЭГВ, тазовая боль была значительно интенсивнее, нежели у пациенток, получавших флеботропное лечение ($7,6 \pm 0,7$ и $4,3 \pm 1,1$ баллов соответственно, $p=0,001$). Нарушения социальной активности и класс нетрудоспособности также были выше у оперированных пациенток. Это в свою очередь указывает на то, что ТВБ в сочетании с расширением ГВ и рефлюксом в них сопровождается более тяжелым клиническим течением ВБТ.

Шкала rVCSS оказалась неприемлемым инструментом для оценки результатов лечения, как и при определении выраженности болевого синдрома.

Результаты проведенного исследования свидетельствуют, что из трех шкал, использованных в качестве клинического инструмента оценки тяжести течения ВБТ и СТВП, наиболее приемлемой служит анкета Ван-Корффа. Она обладает наибольшими возможностями для оценки болевого синдрома, даёт возможность получить комплексную информацию о влиянии ТВБ на социальную активность женщин и их трудоспособность. Особенность этой шкалы — учет продолжительности боли и ее силы, а также влияние боли на повседневную деятельность в течение определенного периода времени. Изучение влияния ТВБ на социальную активность является обязательным и значимым компонентом клинического обследования, так как эти данные имеют большое значение и позволяют в полной мере оценить эффективность проведенного лечения, его влияние на социальную активность и трудоспособность пациенток. ВАШ может быть использована в качестве скринингового метода, позволяющего определить выраженность болевого синдрома на момент осмотра. Вместе с тем она не предоставляет полной картины

влияния ТВБ на социальную активность больных. Шкала rVCSS может быть использована у пациенток с сочетанием ВБТ и ВБНК, при этом она не способна отразить проявления, беспокоящие пациенток с СТВП, так как симптомы, характерные для этой категории больных, не ограничиваются патологическими изменениями, возникающими только в нижних конечностях. Этот факт исключает использование опросника rVCSS в оценке тяжести течения ВБТ и СТВП в связи с особенностью течения данной патологии.

5.5. Анкета Ликерта в оценке удовлетворенности лечением пациенток с синдромом тазового венозного полнокровия

Основной целью лечения пациенток с ВБТ и СТВП служит купирование болевого синдрома. Вместе с тем оценка эффективности проведенного лечения врачом и пациентом может различаться. Оценка результатов зачастую основана исключительно на результатах инструментальных методов обследования. Для хирурга важно оценить редукцию кровотока по гонадным венам, исчезновение тазового венозного рефлюкса, что подтверждается на основании результатов ДУС. Эти данные не всегда отражают изменения в клинической картине СТВП, а для пациенток имеет значение лишь купирование тазовых болей и других симптомов, ухудшающих их КЖ. В связи с этим крайне важно в оценке результатов лечения учитывать мнение больных, их удовлетворенность проведенной медикаментозной терапией либо хирургическим/эндоваскулярным вмешательством. Отсутствие объективных способов оценки удовлетворенности пациентками проведенного лечения не позволяет в полной мере оценивать эффект проведенного лечения. Для оценки качества лечения необходим адекватный инструмент объективизации клинического состояния больного с ВБТ и СТВП, отражающий влияние лечения на болевой синдром с точки зрения пациенток.

В настоящей работе проведен анализ удовлетворенности пациенток проведенным лечением с использованием пятиточечной анкеты Ликерта.

Сравнивали результаты лечения 20 пациенток с СТВП после ЭГВ спиралью и 12 пациенток после ЭРГВ (10 – ретроперитонеальная, 2 – трансперитонеальная)

Анкетирование проводили через 7 дней и 6 месяцев после выполнения вмешательств на ГВ. Каких-либо затруднений в работе с анкетой у пациенток не было, на её заполнение было достаточно 4-6 минут. Анкета Лайкерта позволяла анкетирваемым оценить степень согласия с предлагаемыми утверждениями. Результаты анкетирования через 7 дней после ЭГВ и ЭРГВ распределились следующим образом (Таблица 5.8).

Таблица 5.8 – Результаты анкетирования пациенток на 7 день после вмешательства (n =32)

<i>Номер</i>	<i>Утверждение</i>	<i>ЭГВ (n =20) Баллы±SD</i>	<i>ЭРГВ (n =12) Баллы±SD</i>	<i>P</i>
1	Избавление от тазовых болей	3,0±0,7	4,8±0,3	0,03
2	Дискомфортные ощущения после вмешательства	3,7±0,5	2,0±0,6	0,03
3	Необходимость применения обезболивающих препаратов	3,7±1,0	2,3±0,5	0,22
4	Косметичность операции	4,7±0,2	4,8±0,2	0,72
5	Возвращение к привычной активности	4,1±1,0	4,5±0,5	0,72

Через 7 дней после операции 100% пациенток были согласны с утверждением, что операция избавила их от тазовой боли, оценив этот результат в 4 и 5 баллов. Среди пациенток, перенесших ЭГВ, 85% отметили купирование либо уменьшение тазовых болей. При этом 15% были не согласны с первым суждением, что было обусловлено сохранением болевых ощущений после

вмешательства. По данным анкетирования ЭРГВ была более эффективна в отношении купирования тазовой боли в ближайшем послеоперационном периоде (4,6 баллов при ЭРГВ и 3,0 баллов при ЭГВ, $p=0,03$).

Установлено, что средний балл оценки утверждения 2 составил $3,7\pm0,5$ баллов после ЭГВ и $2,0\pm0,6$ балла после ЭРГВ. Пациентки, перенесшие ЭРГВ, в 100% случаях отмечали дискомфорт в области вмешательства, что является характерным признаком для послеоперационного периода, который может сопровождаться болевым синдромом в области послеоперационных ран. Но и после ЭГВ 15% больных отмечали болевые ощущения, 85% не отметили существенных дискомфортных ощущений после эмболизации. В связи с этим при ответе на 3 утверждение пациентки после выполнения ЭРГВ отметили необходимость использования обезболивающих препаратов. При оценке косметического эффекта после операции в первой и второй группах пациентки были удовлетворены результатом, они отметили высокую косметичность вмешательств. Статистически значимых различий в оценке этого параметра выявлено не было.

В группе пациенток после ЭРГВ в 100% наблюдений отмечено согласие с 5 утверждением, на 7 день после операции больные были готовы возвратиться в своей ежедневной активности. Пациентки, перенесшие ЭГВ, в 20% случаев выразили несогласие с данным утверждением.

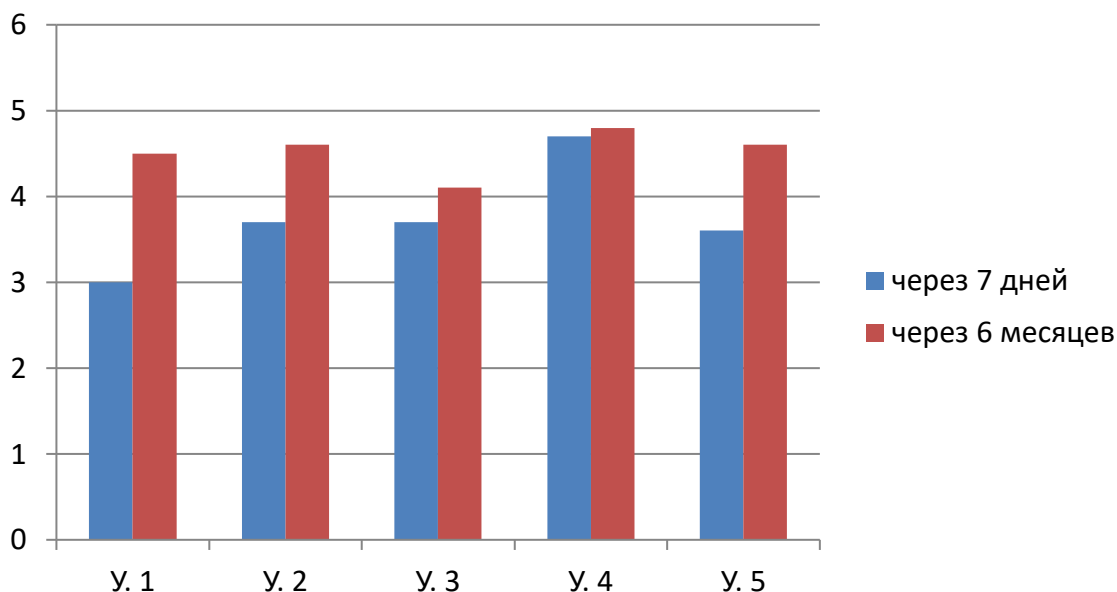
Полученные результаты показали, что через 7 дней после вмешательств на гонадных венах 85% больных, перенесших ЭГВ и 100% больных после ЭРГВ были полностью удовлетворены проведенной операцией. Сохранение болевого синдрома у 15% пациенток, можно объяснить формированием ПЭС, возникающего вследствие имплантации спиралей в просвет вены и развитием воспалительной реакции стенки сосуда, что характеризовалось возникновением болевых ощущений в зоне эндоваскулярного вмешательства либо усилением тазовой боли.

Повторное анкетирование пациенток проводили спустя 6 месяцев после эндоваскулярных и эндоскопических вмешательств на гонадных венах (Таблица 5.9).

Таблица 5.9 – Результаты анкетирования пациенток через 6 месяцев после ЭГВ и ЭРГВ (n =32)

<i>Номер</i>	<i>Утверждение</i>	<i>После ЭГВ (n =20)</i>	<i>После ЭРГВ (n =12)</i>	<i>P</i>
1	Избавление от тазовых болей	4,5±0,5	4,8±0,4	0,6
2	Дискомфортные ощущения после вмешательства	4,6±0,6	4,5±0,7	0,9
3	Необходимость применения обезболивающих	4,1±0,5	3,7±0,4	0,5
4	Косметичность операции	4,8±0,4	4,8±0,3	0,6
5	Возвращение к привычной активности	4,6±0,6	4,8±0,3	0,7

Через 6 месяцев пациентки в группе после ЭГВ более высоко оценивали утверждение 1. Количество больных, согласных с утверждением о полном купировании тазовых болей возросло с 85% до 92%. Среди пациенток после ЭРГВ значимые изменения коснулись оценок утверждений 2 и 3 анкеты Ликерта. Так, на 6 месяц после ЭРГВ пациентки в 90% случаях отметили полное отсутствие дискомфорта после вмешательства. Возрос процент пациенток после ЭРГВ, согласных с утверждением 3. Кроме того, среди больных после ЭГВ отсутствовали несогласные с утверждением 5 анкеты, их количество уменьшилось с 15% до 0 через 6 месяцев после ЭГВ (Рисунок 5.10).



Примечание - У – утверждение (1-5)

Рисунок 5.10 – Оценка результатов лечения пациенток, перенесших ЭГВ спиральями

Также отмечены изменения в ответах на 5 утверждение в первой группе. Через 6 месяцев после ЭГВ 100% пациенток выразили согласие с утверждением о возвращении к повседневной активности (Рисунок 5.11).

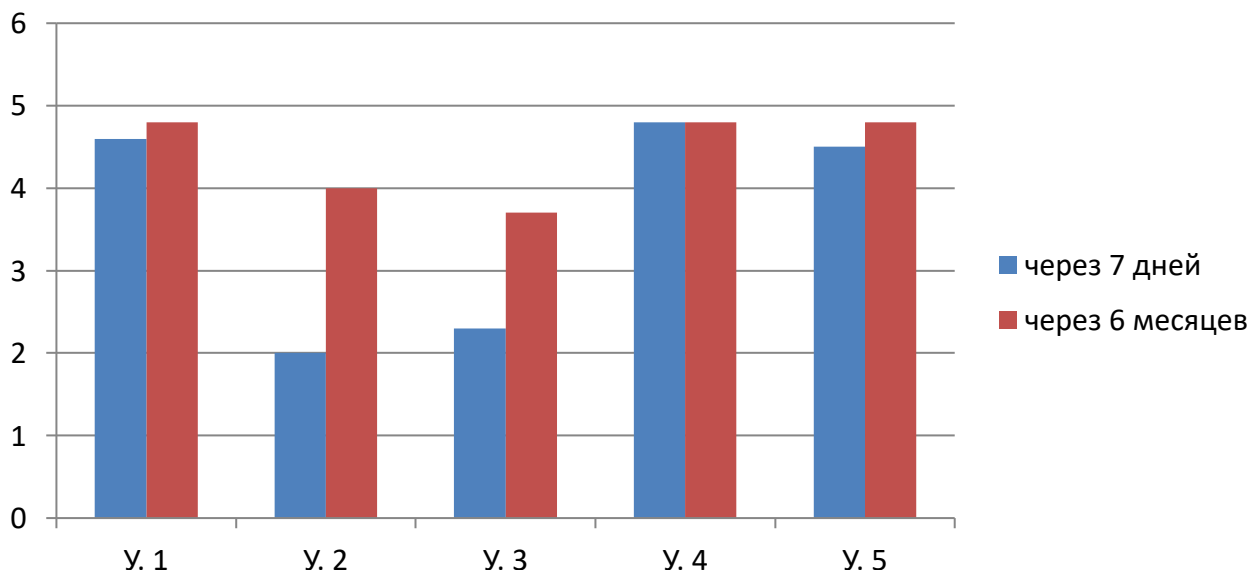


Рисунок 5.11 – Оценка результатов лечения пациенток, перенесших ЭРГВ

Таким образом, через 6 месяцев после ЭРГВ все пациентки были полностью удовлетворены лечением, но через 7 дней после вмешательства они

отмечали «хороший» общий результат анкетирования, а затем в 92% случаев - «отличный». На 7 день после ЭГВ 15% пациенток были полностью недовольны лечением (из-за развития ПЭС), но к 6 месяцам их не осталось, а оценка лечения изменилась с неудовлетворительной на «хорошую», что соответствовало полной удовлетворенности больных проведенным лечением

Таким образом, анкета Ликерта является адекватным инструментом оценки эффективности лечения с точки зрения пациенток. Утверждения, сформулированные в опроснике, не вызывали у анкетиремых каких-либо затруднений. Практическое использование этой шкалы предоставляет возможность провести объективную и достоверную сравнительную оценку результатов лечения пациенток с ВБТ и СТВП. Кроме того, использование ЭГВ и ЭРГВ показало их одинаковую эффективность в лечении пациенток с ВБТ и СТВП.

Проведенное исследование показало, что медикаментозное лечение, хирургические и эндоваскулярные вмешательства на ГВ являются эффективными методами лечения ВБТ и СТВП. Помимо этого, использование ЭГВ и ЭРГВ в лечении СТВП приводит к нормализации социальной и физической активности пациенток. Использование АВК служит объективным и демонстративным клиническим инструментом определения тяжести течения ВБТ и СТВП, влияния ТВБ на ежедневную и социальную активность пациенток с данной патологией. АВК целесообразно использовать для оценки эффективности проводимого лечения, его воздействия на тазовую боль и восстановление трудоспособности больных. Анкета Ликерта служит адекватным инструментом оценки удовлетворенности пациенток хирургическим и эндоваскулярным лечением СТВП. Помимо очевидного клинического эффекта, веноактивное, хирургическое и эндоваскулярное лечение СТВП приводят к снижению уровней КГСП и СР в плазме крови, что так же свидетельствует об участии этих вазоактивных нейропептидов в развитии болевого синдрома у пациенток с ВБТ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Тазовая венозная боль является одним из наиболее ярких проявлений ВБТ, она служит причиной не только физических страданий пациенток, но и значимым фактором социальной дезадаптации, временной нетрудоспособности, развития депрессивных и тревожных расстройств. Синдром тазового венозного полнокровия, чаще всего сопровождающийся тазовой болью, является, по сути, осложнением ВБТ. Механизмы формирования тазового болевого синдрома у пациенток с ВБТ до конца не изучены. У ряда больных варикозное расширение тазовых вен не сопровождается какими-либо клиническими проявлениями, у других, на фоне аналогичных морфологических изменений тазовых вен, ВБТ сопровождается яркой клинической симптоматикой, включая ТВБ. В литературе имеются единичные исследования, посвященные изучению причин развития ТВБ у пациенток с ВБТ. В ряде работ обнаружено влияние рефлюкса, а не степени расширения тазовых вен, на возникновение клинических проявлений ВБТ. Результаты нескольких исследований указывают на возможную связь между нейрогенным воспалением, гиперпродукцией вазоактивных нейропептидов и формированием ТВБ у пациенток с ВБТ. Учитывая, что эффективность различных хирургических и эндоваскулярных лечебных методик в купировании тазовой боли при ВБТ колеблется до 40 до 100%, выявление причин возникновения ТВБ у больных с ВБТ представляется важной задачей. Используемые в настоящее время анкеты и шкалы для оценки ХЗВ, не позволяют в полной мере охарактеризовать влияние ТВБ на качество жизни больных ВБТ, их социальную активность и трудоспособность. Вместе с тем тактику лечения пациенток с ВБТ определяют, в первую очередь, на основании наличия и выраженности ТВБ, её влияния на физическое, психологическое состояние и социальную активность больных. Кроме того, отсутствует анкета либо шкала, позволяющая оценить удовлетворенность пациенток с ВБТ и СТВП проведенным лечением. В 6-32% наблюдений, несмотря на полное устранение

рефлюкса по ГВ с помощью эмболизации и резекции, пациентки с ВБТ не отмечают улучшения состояния, у них сохраняется болевой синдром.

Учитывая вышесказанное, настоящая работа направлена на изучение гемодинамических и нейробиологических факторов возникновения тазовой венозной боли и оценку влияния веноактивного, хирургического и эндоваскулярного лечения пациенток на ТВБ, тазовый венозный рефлюкс и уровни вазоактивных нейропептидов у пациенток с ВБТ.

Для достижения поставленных в данном диссертационном исследовании задач проведены ретроспективное и проспективное исследования, направленные на изучение влияния рефлюкса в тазовых венах и уровней вазоактивных нейропептидов плазмы крови на развитие ТВБ и возможностей флеботропного, хирургического и эндоваскулярного лечения в коррекции ТВБ при ВБТ и СТВП.

В ретроспективное сравнительное когортное исследование включены 600 больных с ВБТ. Пациентки были разделены на две группы: первую группу составили 453 пациентки с симптомным течением ВБТ, вторую – 147 с асимптомной ВБТ. Клиническое обследование включало сбор жалоб и анамнеза, физикальный осмотр, оценку ТВБ с помощью ВАШ. Помимо этого, всем больным выполнены трансабдоминальное и трансвагинальное ДУС вен таза для определения рефлюкса и его продолжительности в тазовых венах и оценки их диаметров. Проведенное ретроспективное исследование показало, что у пациенток с симптомным течением ВБТ имеется три типа рефлюкса в тазовых венах. По данным ДУС ТВР, в зависимости от его продолжительности, можно разделить на: тип I – легкий (продолжительность рефлюкса от 1 с до 1,9 с); тип II – умеренный (2-5 с); тип III – тяжелый ($\geq 5,1$ с либо спонтанный рефлюкс без нагрузочных проб). Были установлены взаимосвязи между выраженностью ТВБ и продолжительностью и распространённостью рефлюкса у пациенток с симптомной ВБТ. ТВР I типа соответствовал слабой боли ($3,2 \pm 0,5$ баллов), для II и III типов в большинстве случаев характерна тяжелая боль ($8,3 \pm 0,5$ баллов) согласно ВАШ. Шанс возникновения выраженной ТВБ у пациенток с ВБТ и ТВР

I типа крайне низок (ОШ=0,12; 95%-й ДИ: 0,11-0,23). Увеличение длительности ретроградного кровотока до 2 с и более характеризовалось повышением интенсивности боли, для II и III типов ТВР присуща тяжелая тазовая боль (ОШ=3,3; 95%-й ДИ: 3,4-4,6). При сравнении распространенности ТВР и выраженности ТВБ выявлено, что при сочетании рефлюкса в ГВ, ПВ, МВ для пациенток с ВБТ характерна тяжелая ТВБ. Шансы возникновения тяжелой боли у больных при таком сочетании несостоятельных тазовых вен в сравнении с рефлюксом в ПВ и МВ высоки (ОШ=19,7; 95%-й ДИ: 11,3-34,6). Корреляционный анализ продемонстрировал высокую прямую связь между выраженностью тазовой боли и длительностью ТВР ($r=0,81$). Увеличение продолжительности ТВР более 2 с и вовлечение в патологический процесс двух и более тазовых венозных коллекторов служат достоверными гемодинамическими факторами развития ТВБ у пациенток с ВБТ и СТВП. Другим предиктором развития тяжелой ТВБ среди женщин с симптомным течением ВБТ можно рассматривать рефлюкс в ГВ. Установлено, что степень расширения тазовых вен не влияет на развитие болевого синдрома. Статистически значимых различий между диаметрами тазовых вен у симптомных и асимптомных больных не выявлено.

У 4,8% пациенток с асимптомным течением ВБТ имел место ТВР II и III типа и объяснить формирование ТВБ только гемодинамическими факторами представлялось недостаточным. В связи с этим проведено проспективное сравнительное когортное исследование для изучения нейробиологических факторов развития ТВБ, а именно оценки взаимосвязи повышения уровней КГСП и СР в плазме крови и наличия и выраженности болевого синдрома у пациенток с ВБТ. В исследование включено 110 больных с ВБТ, помимо клинического обследования и выполнения ДУС им выполняли иммуноферментное исследование плазмы крови с определением содержания в ней КГСП и СР. На основании клинической картины заболевания пациентки разделены на две группы. В первую вошли 70 больных с симптомным течением

ВБТ, во вторую – 40 пациенток с асимптомной формой ВБТ. Определение КГСП и СР в плазме крови не является общеклиническим обследованием, показатели нормы для данных нейропептидов отсутствуют, поэтому для получения референсных значений КГСП и СР в исследование включены 20 здоровых волонтеров женского пола без ВБТ и других заболеваний, сопровождающихся болевым синдромом. Им также выполняли физикальное обследование, ДУС и ИФА.

Результаты проспективного исследования показали отсутствие статистически значимых отличий диаметров ПВ, МВ и ГВ среди пациенток с симптомной и асимптомной формой ВБТ. Сравнение ТВР в двух группах пациенток свидетельствовало о его наибольшей продолжительности у симптомных больных. Частота обнаружения рефлюкса в ГВ у симптомных пациенток составила 45,7%, у асимптомных – 10%. ТВР II и III типов в гонадных венах обнаружен у 41,4% симптомных больных и лишь у 5% пациенток с асимптомной ВБТ. Рефлюкс в ГВ составил $4,1 \pm 1,7$ с у симптомных пациенток и $1,4 \pm 0,3$ с у бессимптомных. ТВР II и III типов в ПВ зарегистрирован у 80% симптомных и у 10% асимптомных больных. Результаты ультразвуковых исследований свидетельствовали о большем количестве тазовых вен, вовлеченных в патологический процесс и превалировании длительного (более 2 с) ТВР в этих венах у симптомных пациенток. Напротив, среди больных с асимптомной формой ВБТ подавляющее большинство имели ТВР I типа только в ПВ.

У пациенток с симптомным течением ВБТ уровни нейропептидов в существенно превышали выявленные референсные значения здоровых волонтеров (КГСП – $0,48 \pm 0,06$ нг/мл и $0,06 \pm 0,003$ нг/мл соответственно, $p=0,001$; СР – $0,38 \pm 0,08$ нг/мл и $0,03 \pm 0,002$ нг/мл соответственно, $p=0,001$). Сравнение показателей КГСП и СР у пациенток с асимптомной ВБТ и волонтеров также имели значимые отличия (КГСП – $0,19 \pm 0,02$ нг/мл и $0,06 \pm 0,003$ нг/мл соответственно, $p=0,03$; СР – $0,13 \pm 0,03$ нг/мл и $0,03 \pm 0,002$ нг/мл соответственно,

$p=0,03$). Это может указывать на то, что сам факт наличия варикозного расширения тазовых вен с рефлюксом в них может привести к увеличению концентрации КГСП и СР в плазме крови. Но для формирования тазовых болей венозного генеза необходим более значимый рост этих показателей, а именно – более 0,2 нг/мл. Вероятность формирования ТВБ при повышении уровня КГСП составила 31,73 (95%-й ДИ: 1,53-188,59), СР – 12,93 (95%-й ДИ: 2,07-83,81). Полученные данные свидетельствуют о прямой взаимосвязи между наличием ТВБ у пациенток с ВБТ и повышенным содержанием КГСП и СР в плазме крови. Это позволило предположить, что расширение тазовых вен с рефлюксом в них приводит к увеличению продукции КГСП и СР, а повышение уровней КГСП и СР более 0,2 нг/мл можно рассматривать в качестве нейробиологического фактора формирования ТВБ у пациенток с ВБТ.

Доказательством влияния гемодинамического и нейробиологического факторов на развитие ТВБ являются редукция ТВР во всех тазовых венах и снижение уровней КГСП и СР после хирургического и эндоваскулярного лечения. У пациенток после курса флеботропной терапии происходит статистически незначимое снижение уровней КГСП и СР, прием ДСП существенно не повлиял на продолжительность рефлюкса и диаметры тазовых вен. Вероятнее всего ДСП воздействует на веноспецифическое воспаление, что и приводит к обнаруженному уменьшению уровней вазоактивных нейропептидов. Напротив, вмешательства на ГВ приводят к полному исчезновению рефлюкса не только в ГВ, но и, с течением времени, в ПВ и МВ. ЭГВ спиралями и ЭРГВ приводят к статистически значимому снижению уровней КГСП и СР. При этом отмечено, что у пациенток, перенесших эмболизацию ГВ, в ряде случаев возникает ПЭС, на фоне которого не происходит изменения концентрации КГСП и СР.

В работе изучены возможности визуально-аналоговой шкалы, анкеты Ван-Корффа и клинической шкалы оценки тяжести венозных заболеваний (rVCSS) в оценке тяжести течения ВБТ и СТВП и удовлетворенность пациенток с ВБТ и

СТВП эндоваскулярным и хирургическим лечением с использованием анкеты Ликерта.

Установлено, что ВАШ удобна в применении, с ее помощью можно быстро оценить ТВБ на момент осмотра, до и после лечения. Анкета Ван-Корффа более подробная, требует большего времени на заполнение, но позволяет всесторонне оценить тяжесть течения заболевания, влияние ТВБ на трудоспособность, социальную активность. Ее применение целесообразно и оправдано. Шкала rVCSS не обладает какой-либо специфичностью в отношении ВБТ и ее не следует использовать в оценке тяжести течения этого заболевания.

Определение удовлетворенности лечением пациенток с ВБТ и СТВП проводили с помощью специальной пятиточечной анкеты Ликерта. Применение этой шкалы после ЭГВ и ЭРГВ показало, что в ближайшем постпроцедуральном/послеоперационном периоде ЭРГВ более удовлетворяла пациенток, нежели ЭГВ: у пациенток быстрее уменьшалась или исчезала ТВБ, отсутствовал ПЭС. Вместе с тем пациентки были не удовлетворены послеоперационной болью, которая была у всех больных после ЭРГВ.

В отдаленном периоде установлено, что пациентки одинаково удовлетворены хирургическим и эндоваскулярным лечением, то есть после купирования ПЭС и болей в области послеоперационных ран результаты анкетирования не отличались. Данная анкета явилась адекватным инструментом оценки удовлетворенности результатами лечения пациенток с СТВП. Кроме того, применение анкеты Ликерта показало, что ЭРГВ и ЭГВ являются не только эффективными, но и равноправными методами лечения ВБТ и СТВП.

ВЫВОДЫ

1. Рефлюкс в варикозных венах таза служит гемодинамическим фактором развития тазовой венозной боли у пациенток с ВБТ. Факторами развития выраженного болевого синдрома служит наличие рефлюкса продолжительностью более 2 секунд с вовлечением в патологический процесс двух и более тазовых венозных коллекторов.
2. Клиническое течение ВБТ в сочетании с СТВП сопровождается повышением активности КГСП и СР в плазме крови. Маркерами формирования тазовой венозной боли служит увеличение концентрации КГСП и СР более 0,2 нг/мл.
3. Флеботропное лечение служит эффективным методом коррекции тазовой венозной боли у пациенток с ВБТ, но не оказывает влияния на рефлюкс в варикозных венах таза, их диаметр и сопровождается статистически незначимым снижением КГСП и СР плазмы крови.
4. Выполнение эмболизации или резекции гонадных вен приводит к устранению тазовой венозной боли в отдаленном периоде наблюдений у всех пациенток с ВБТ, исчезновению рефлюкса не только в гонадных, но и в параметральных и маточных венах, снижению уровней КГСП, СР плазмы крови.
5. Наиболее объективным способом клинической оценки тяжести течения ВБТ служит анкета Ван-Корффа, представляющая информацию не только о выраженности болевого синдрома, но и его влиянии на повседневную активность и трудоспособность пациенток.
6. Разработанная анкета Ликерта служит объективным способом пациент-ориентированной оценки результатов хирургического и эндоваскулярного лечения пациенток с ВБТ.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Дуплексное ультразвуковое сканирование вен таза рекомендовано выполнять всем пациенткам с хронической тазовой болью либо подозрением на наличие ВБТ. В ходе ультразвукового исследования тазовых вен необходимо оценивать в первую очередь наличие и продолжительность рефлюкса в тазовых венах.
2. Иммуноферментное определение концентрации КГСП и СР в плазме крови не рекомендовано для использования в рутинной клинической практике. Это исследование целесообразно применять в рамках изучения патогенетических механизмов развития тазовой венозной боли.
3. Доказанный факт повышения активности КГСП и СР может служить основанием для применения новых медикаментозных способов коррекции тазовой венозной боли у пациенток с ВБТ, блокирующих синтез этих нейропептидов.
4. Визуально-аналоговая шкала оптимальна для скринингового определения тяжести ТВБ. Для объективного клинического определения тяжести течения варикозной болезни таза, оценки влияния ТВБ на ежедневную и социальную активность пациенток с ВБТ следует использовать анкету Ван-Корффа.
5. Анкету Ликерта целесообразно применять для оценки удовлетворенности пациенток эндоваскулярным и хирургическим лечением ВБТ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АВК – анкета Ван-Корффа

ВАП – веноактивные препараты

ВАШ – визуально аналоговая шкала

ВБНК – варикозная болезнь нижних конечностей

ВБТ - варикозная болезнь таза

ВВ – вульварные вены

ГВ – гонадные вены

ДУС – дуплексное ультразвуковое сканирование

ДСП - диосминсодержащие препараты

ИМТ - индекс массы тела

ИФА – иммуноферментный анализ

КГСР – кальцитонин-ген-связанный пептид

КЖ – качество жизни

ЛПВ – левая почечная вена

МВ – маточные вены

МОФФ - микронизированная очищенная флавоноидная фракция

МСКТ – мультиспиральная компьютерная томография

МРТ – магнитно-резонансная томография

НПВС - нестероидные противовоспалительные средства

ОПВ – общая подвздошная вена

ПВ – параметральные вены

ПЭС - постэмболизационный синдром

СР – субстанция Р

СТВП – синдром тазового венозного полнокровия

ТВБ – тазовая венозная боль

ТВР – тазовый венозный рефлюкс

ХЗВ – хроническое заболевание вен

ХТБ – хроническая тазовая боль

ЭГВ – эмболизация гонадных вен

ЭРГВ – эндоскопическая резекция гонадных вен

rVCSS - revised venous clinical severity score (пересмотренная клиническая шкала оценки тяжести венозных заболеваний)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Алексеев, В.В. Боль: руководство для врачей и студентов / В.В. Алексеев, А.Н. Баринов, М.Л. Кукушкин [и др.]; под ред. Н.Н. Яхно // М. : МЕДпресс-информ, 2009. – 304 с.
2. Анисимова, Е.Н. Анализ современных методов оценки ноцицептивной боли и эффективности обезболивания / Е.Н. Анисимова, Е.В. Зорян, О.В. Дзгоева // Российская стоматология. – 2012. – Т. 5, № 4. – С. 65-69.
3. Ахметзянов, Р.В. Клиническая эффективность препарата Детралекс в лечении пациенток с варикозной болезнью вен таза / Р.В. Ахметзянов, Р.А. Бредихин // Ангиология и сосудистая хирургия. - 2018. - Т. 24, № 2. – Р. 93–99.
4. Ахметзянов, Р. В. Исторические аспекты диагностики и лечения варикозной болезни малого таза. Обзор литературы / Р. В. Ахметзянов, Р. А. Бредихин, А. Г. Гаптраванов, Е. Е. Фомина // Стационарозамещающие технологии: Амбулаторная хирургия. – 2016. – № 1-2. – С. 36-43.
5. Ахметзянов, Р.В. Оценка качества жизни у пациенток с варикозной болезнью таза / Р.В. Ахметзянов, Р.А. Бредихин, Е.Е. Фомина // Флебология. – 2019. – Т. 13, № 2. – С. 133-140.
6. Ахметзянов, Р.В. Способ определения тяжести заболевания пациенток с варикозной болезнью малого таза / Р.В. Ахметзянов, Р.А. Бредихин, Е.Е. Фомина, И.М. Игнатьев // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2019. – Т. 25, № 3. – С. 79-87.
7. Белова, А.Н. Хроническая тазовая боль. Руководство для врачей / под ред. А.Н. Беловой, В.Н. Крупина. - Антидор. - 2007. - 572 с.
8. Белова, А.Н. Шкалы, тесты и опросники в медицинской реабилитации: руководство для врачей и научных работников / А.Н. Белова, О.Н. Т.В. Буйлова, Т.В. Булюбаш [и др.] – М. : Антидор; 2002. – 440 с.
9. Бредихин, Р.А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза / Р.А. Бредихин, И.М. Игнатьев, Е.Е. Фомина [и др.] // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 63-69.

10. Бывальцев, В.А. Использование шкал и анкет в вертебродологии / В.А. Бывальцев, Е.Г. Белых, В.А. Сороковников, Н.И. Арсентьева // Журнал неврологии и психиатрии. – 2011. – Т. 9, № 2. – С.51-56.
11. Гаврилов, С. Г. Механизмы формирования хронической тазовой боли при венозном полнокровии / С.Г. Гаврилов, А.В. Балашов, А.М. Янина, П.Р. Камчатнов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2013. – Т. 113, №2. – С. 71-75.
12. Гаврилов, С.Г. Пептид CGRP и субстанция Р как предикторы венозной тазовой боли / С.Г. Гаврилов, Г.Ю. Васильева, И.М. Васильева, О.И. Ефремова // Acta Naturae. - 2019. - Т. 11, №4. - С. 88-92.
13. Гаврилов, С.Г. Фармакотерапия варикозной болезни вен таза / С.Г. Гаврилов, А.В. Каралкин, Е.С. Беляева, Г.Д. Саитова // Лечебное дело. - 2010. - Т. 2. - С. 77-82.
14. Гаврилов, С.Г. Эндоваскулярные методы лечения синдрома тазового венозного полнокровия / С.Г. Гаврилов, Г.В. Красавин // РМЖ. – 2019. – Т. 8, № 11. – С. 103-107.
15. Гаврилов, С.Г., Москаленко Е.П., Каралкин А.В., Янина А.М., Беляева Е.С. Вульварный варикоз: диагностика, лечение, профилактика Анналы хирургии. 2014. № 4. – С. 33-46.
16. Гаврилов, С.Г. Постэмболизационный синдром после эндоваскулярных вмешательств на гонадных венах / С.Г. Гаврилов, Г.В. Красавин, Н.Ю. Мишакина, К.В. Кирсанов // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 214-220.
17. Гаврилов, С.Г. Анкета Ван-Корффа в оценке социальной дезадаптации и результатов лечения пациенток с варикозной болезнью таза / С.Г. Гаврилов, И.С. Лебедев, Д.А. Сон, О.О. Турищева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2017. – Т. 23, № 1. – С. 97-101.
18. Гаврилов, С.Г. Эффективность и безопасность применения микронизированной очищенной фракции флавоноидов в лечении сочетанной

- варикозной болезни таза и нижних конечностей / С.Г. Гаврилов, Е.П. Москаленко, А.В. Каралкин // Флебология. – 2018. – Т. 12, № 3. – С. 109-117.
19. Гаврилов, С. Г. Является ли диаметр тазовых вен предиктором тазового венозного полнокровия? / С.Г. Гаврилов, Е.П. Москаленко, А.В. Каралкин [и др.] // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 1. – С. 28-31.
20. Гаврилов, С.Г. Сравнительный анализ эффективности и безопасности эндоваскулярных и эндоскопических вмешательств на гонадных венах в лечении синдрома тазового венозного полнокровия / С.Г. Гаврилов, А.В. Сажин, Г.В. Красавин // Флебология. – 2020. – Т. 14, № 3. – С. 175-183.
21. Гаврилов, С.Г. Консервативное лечение варикозной болезни таза: показания и возможности терапии / С.Г. Гаврилов, О.О. Турищева // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2016. – Т. 22, № 3. – С. 98-103.
22. Дубенко, О.Е. Кальцитонин-ген-связанный пептид при мигрени: патогенетический фактор и терапевтическая мишень (обзор) / О.Е. Дубенко // Международный неврологический журнал. – 2018. – № 2(96). – С. 38-42.
23. Ильина, И.Ю. Варикозное расширение вен малого таза у женщин как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, И.П. Титченко, А.А. Грудкин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2009. – Т. 2. – С. 39–42.
24. Кириенко, А.И. Оценка эффективности хирургических способов лечения тазового венозного полнокровия / А.И. Кириенко, С.Г. Гаврилов, А.М. Янина, О.О. Турищева // Флебология. – 2016. – Т. 10, № 1. – С.44-49.
25. Кукушкин, М.Л. Механизмы развития хронической боли. Подходы к профилактике и лечению / М.Л. Кукушкин // Consilium Medicum. - 2017. - №2. – С. 110-117.
26. Кучер, А.Н. Нейрогенное воспаление: биохимические маркеры, генетический контроль и болезни / А.Н. Кучер // Бюллетень сибирской медицины. – 2020. – Т. 19, № 2. – С. 171-181.

27. Назаров, И.П. Патофизиология болевых синдромов, принципы лечения (Сообщение1) / И.П. Назаров // Сибирское медицинское обозрение. – 2006. – Т. 4, № 41. – С. 102-107.
28. Новик, А.А. Руководство по исследованию качества жизни в медицине. / А.А. Новик. Под ред. акад. РАМН Ю.Л. Шевченко. – М. : ЗАО ОЛМА Медиа Групп, 2007. – 320 с
29. Ревякин, В.И. Техника лапароскопической резекции яичниковых вен при варикозной болезни вен таза / В.И. Ревякин, С.Г. Гаврилов // Эндоскопическая хирургия. – 2004. – Т. 5. – С. 16-19.
30. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению хронических заболеваний вен / Флебология. – 2018. – Т. 3, № 12. – С. 146–240.
31. Савельев, В.С. Выбор метода лечения варикозной болезни вен малого таза / В.С. Савельев, А.И. Кириенко, В.И. Ревякин [и др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2005. – Т.6. – С. 24- 30.
32. Сажин, А.В. Эндоскопические технологии в диагностике и лечении тазового венозного полнокровия / А.В. Сажин, С.Г. Гаврилов, М.Д. Темирболатов // Флебология. – 2017. – Т. 11, № 3. – С. 146-153.
33. Сергеев, А.В. Особенности исследования качества жизни у пациентов с заболеваниями венозной системы нижних конечностей / А.В. Сергеев // Флебология. – 2009. – Т. 3. - № 2. – С. 27-31
34. Турищева, О.О. Возможности компрессионного лечения тазового венозного полнокровия / О.О. Турищева, Е.С. Беляева, Е.П. Москаленко, С.Г. Гаврилов // Анналы хирургии. – 2015. – №. 6. – С. 20-24.
35. Шадрина, А. С. Молекулярные механизмы развития варикозной болезни нижних конечностей / А.С. Шадрина, И.А. Золотухин, М.Л. Филипенко // Флебология. – 2017. – Т. 11. - № 2. – С. 71-75.
36. Шайдаков, Е.В. Качество жизни, связанное с хроническими заболеваниями вен / Е.В. Шайдаков, А.В. Петухов, Е.А. Илюхин // Флебология. – 2011. – Т. 5. - № 3. – С. 64-68.

37. Шевченко, Ю.Л. Лазерная хирургия варикозной болезни / Ю.Л. Шевченко Ю.М. Стойко, К.В.Мазайшвили // – Москва. – 2010. – 572 с.
38. Шекоян, А.О. Венозная боль: патофизиология и принципы лечения / А.О. Шекоян, В.Ю. Богачев // Флебологическая. - 2010. – Т. 36. – С. 2-7.
39. Шумилина, М.В. Комплексная диагностика патологии периферических сосудов: учебно-методическое руководство / М.В. Шумилина. – М. : НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 2007. – 310 с
40. Харченко, Ю. А. Адекватная оценка боли - залог её успешного лечения / Ю. А. Харченко // Universum: медицина и фармакология, 2014. – № 4(5). – С. 4.
41. Alduk, A.M. CT Venography: Technique and Indication / A.M. Alduk, G. O'Sullivan // Endovasc. Today. – 2018. – Vol. 17, №7. – P. 60-62.
42. Alfonsin, M.M. Correlations among algometry, the visual analogue scale, and the numeric rating scale to assess chronic pelvic pain in women / M.M. Alfonsin, R. Chapon, C. de Souza // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol X. – 2019. – Vol. 3. 100037.
43. Antignani, P.L. Diagnosis and treatment of pelvic congestion syndrome: UIP consensus document / P.L. Antignani, Z. Lazarashvili, J.L. Monedero [et al.] // Int Angiol. – 2019. – Vol. 38, №. 4. – P. 265-283.
44. Arndt, J. O. Pain evoked by polymodal stimulation of hand veins in humans / J.O. Arndt, W. Klement // The Journal of physiology. – 1991. - Vol. 440. – P. 467–478.
45. Arnoldussen C.W. Diagnostic imaging of pelvic congestive syndrome / C.W. Arnoldussen, M.A. de Wolf, C.H. Wittens // Phlebology. – 2015. – Vol. 30, № 1 Suppl. – P. 67-72.
46. Ball, E. Does pelvic venous congestion syndrome exist and can it be treated? / E. Ball, K.S. Khan, C. Meads // Acta Obstet Gynecol Scand. 2012. –Vol. 91, №5. – P. 525-528.
47. Belenky, A. Ovarian varices in healthy female kidney donors: incidence, morbidity, and clinical outcome // A. Belenky, G. Bartal, E. Atar [et al.] // AJR Am J Roentgenol. – 2002. – Vol. 179, №3. – P. 625-627.

48. Bookwalter, C.A. Imaging Appearance and Nonsurgical Management of Pelvic Venous Congestion Syndrome / C.A. Bookwalter, W.M. VanBuren, M.J. Neisen, H. Bjarnason // *Radiographics*. – 2019. – V. 39, № 2. – P. 596–608.
49. Borghi, C. Pelvic congestion syndrome: the current state of the literature / C. Borghi, L. Dell'Atti // *Arch Gynecol Obstet*. – 2016. – Vol. 293, № 2. – P. 291-301.
50. Brain, S. D. Calcitonin gene-related peptide is a potent vasodilator / S.D Brain., T.J. Williams, J. R. Tippins [et al.] // *Nature*. – 1985. - Vol. 313. – P. 54–56.
51. Breivik, H. Assessment of pain / H. Breivik, P.C. Borchgrevink, S.M. Allen [et al.] // *British journal of anaesthesia*. – 2008. – Vol. 101, № 1. – P. 17-24.
52. Brown, C.S. Citalopram in the treatment of women with chronic pelvic pain: an open-label trial / C.S. Brown, A.S. Franks, J. Wan, F.W. Ling // *J. Reprod. Med*. – 2008. – Vol. 53, № 3. – P. 191–195.
53. Brice, G. Analysis of the phenotypic abnormalities in lymphoedema-distichiasis syndrome in 74 patients with FOXC2 mutations or linkage to 16q24 / G. Brice, S. Mansour, R. Bell [et al.] // *J Med Genet*. – 2002. – Vol. 39, № 7. – P. 478-483.
54. Brown, C.L. Pelvic Congestion Syndrome: Systematic Review of Treatment Success / C.L. Brown, M. Rizer, R. Alexander [et al.] // *Semin Intervent Radiol*. – 2018. – Vol. 35, № 1. – P 35-40.
55. Butros, S.R. Venous compression syndromes: Clinical features, imaging findings and management / S.R. Butros, R. Liu, G.R. Oliveira [et al.] // *Br. J. Radiol*. – 2013. – Vol. 86, № 1030. – P. 20130284.
56. Champaneria, R. The relationship between pelvic vein incompetence and chronic pelvic pain in women: systematic reviews of diagnosis and treatment effectiveness / R. Champaneria, L. Shah, J. Moss // *Health Technol Assess*. – 2016. – Vol. 20, № 5. – P. 1 - 108.
57. Cheong, Y.C. Non-surgical interventions for the management of chronic pelvic pain / Y.C. Cheong, G. Smotra, A.C. Williams // *Cochrane Database of Systematic Reviews*. – 2014. – Vol. 5, № 3. – P. CD008797.
58. Cleeland, C.S. Pain assessment: global use of the Brief Pain Inventory / Cleeland

- C.S., Ryan K.M. // *Ann Acad Med Singap.* – 1994. – Vol. 23, № 2. – P. 129-138.
59. Danziger, N. Pathophysiology of pain in venous disease / N. Danziger // *Phlebolympology.* – 2008. – Vol. 15. – P. 107-114.
60. Desimpelaere, J.H. Pelvic congestion syndrome: demonstration and diagnosis by helical CT / J.H. Desimpelaere, P.C. Seynaeve, Y.M. Hagers [et al.] // *Abdom Imaging.* – 1999. – Vol. 24, № 1. – P. 100-102.
61. Doggweiler, R. A standard for terminology in chronic pelvic pain syndromes: A report from the chronic pelvic pain working group of the international continence society / R. Doggweiler, K.E. Whitmore, J.M. Meijlink [et al.] // *Neurourol Urodyn.* – 2017. – Vol. 36, № 4. – P. 984-1008.
62. Dormandy, J. A. Influence of blood cells and blood flow on venous endothelium / Dormandy J.A. // *International angiology: a journal of the International Union of Angiology.* – 1996. – Vol. 15, № 2. – P. 119–123.
63. Dos Santos, S.J. Vein Diameter Cannot Be Used as an Indicator of Ovarian Venous Reflux / S.J. Dos Santos, J.M. Holdstock, C.C. Harrison [et al.] // *Eur J VascEndovasc Surg.* – 2015. – Vol. 49, № 1. – P. 90-94.
64. Dos Santos, S. J. Long-term results of transjugular coil embolisation for pelvic vein reflux — Results of the abolition of venous reflux at 6-8 years / S.J. Dos Santos, J.M. Holdstock, C.C. Harrison, M.S. Whiteley // *Phlebology.* – 2016. – Vol. 31, № 7. – P. 456-462.
65. Eklof, B. American Venous Forum; European Venous Forum; International Union of Phlebology; American College of Phlebology; International Union of Angiology. Updated terminology of chronic venous disorders: the VEIN-TERM transatlantic interdisciplinary consensus document / B. Eklof, M. Perrin, K.T. Delis [et al.] 337 // *J Vasc Surg.* – 2009. – Vol. 49, № 2. – P. 498–501.
66. Fall, M. EAU guidelines on chronic pelvic pain / M. Fall, A.P. Baranowski, C.J. Fowler [et al.] // *Eur Urol.* – 2004. – Vol. 46, №6. – P. 681-689.
67. Farina, R. The role of ultrasound imaging in vascular compression syndromes / R. Farina, P.V. Foti, A. Conti // *Ultrasound Journal.* – 2021. – Vol. 13, №1. P. 4.

68. Freedman, J. Pelvic congestion syndrome: the role of interventional radiology in the treatment of chronic pelvic pain / J. Freedman, A. Ganeshan, P.M. Crowe // *Postgrad Med. J.* – 2010. – Vol. 86. – P. 704-710.
69. Fusayasu, E. Increased plasma substance P and CGRP levels, and high ACE activity in migraineurs during headache-free periods / E. Fusayasu, H. Kowa, T. Takeshima [et al.] // *Pain.* – 2007. – Vol. 128, № 3. – P. 209-214.
70. Gandini, R. Treatment of symptomatic high-flow female varicoceles with stop-flow foam sclerotherapy / R. Gandini, D. Konda, S. Abrignani [et al.] // *Cardiovasc Intervent Radiol.* – 2014. – Vol. 37, № 5. – P. 1259-1267.
71. Gargiulo, T. Bilateral laparoscopic transperitoneal ligation of ovarian veins for treatment of pelvic congestion syndrome / T. Gargiulo, V. Mais, L. Brokaj [et al.] // *The Journal of the American Association of Gynecologic Laparoscopists.* – 2003. – Vol. 10, № 4. – P. 501-504.
72. Gavrilov, S.G. Conservative treatment of pelvic congestion syndrome: indications and opportunities / S.G. Gavrilov, O.O. Turischeva // *Curr. Med. Res. Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 6. – P. 1099-1103.
73. Geppetti, P. CGRP and migraine: neurogenic inflammation revisited / P. Geppetti, J.G. Capone, Trevisani [et al.] // *J Headache Pain.* – 2005. – № 6. – P. 61–70.
74. Giacchetto, C. Ovarian varicocele: Ultrasonic and phlebographic evaluation / C. Giacchetto, G. Caruso, G.B. Cotroneo [et al.] // *Journal of Clinical Ultrasound.* – 1990. – Vol. 18, № 7. – P. 551–555.
75. Gloviczki, P. Handbook of Venous and Lymphatic Disorders: Guidelines of the American Venous Forum, Fourth Edition. Front Cover. / P. Gloviczki. American Venous Forum. CRC Press. – 2017. – 866 p.
76. Gloviczki, P. Society for Vascular Surgery; American Venous Forum. The care of patients with varicose veins and associated chronic venous diseases: clinical practice guidelines of the Society for Vascular Surgery and the American Venous Forum / P. Gloviczki, A.J. Comerota, M.C. Dalsing [et al.] // *J Vasc Surg.* – 2011. – V. 53 (5 Suppl).

– P. 2–48.

77. Gong, M. Ovarian Vein Embolization With N-butyl-2 Cyanoacrylate Glubran-2 for the Treatment of Pelvic Venous Disorder / M. Gong, X. He, B. Zhao, [et al.] // *Front Surg.* – 2021. – Vol. 8. – P. 760600.

78. Grabham, J.A. Laparoscopic approach to pelvic congestion syndrome / J.A. Grabham, W.W. Barrie // *Br J Surg.* – 1997. – Vol. 84, № 9. – P. 1264.

79. Granata, A. From Nutcracker Phenomenon to Nutcracker Syndrome: A Pictorial Review / A. Granata, G. Distefano, A. Sturiale, [et al.] // *Diagnostics.* – 2021. – Vol. 11, № 1. – P. 101.

80. Guirola, J.A. A Randomized Trial of Endovascular Embolization Treatment in Pelvic Congestion Syndrome: Fibered Platinum Coils versus Vascular Plugs with 1-Year Clinical Outcomes / J.A. Guirola, M. Sánchez-Ballestin, S. Sierre [et al.] // *Journal of vascular and interventional radiology.* – 2018. – Vol. 29, № 1. – P. 45-53.

81. Guzik, B. Mechanisms of increased vascular superoxide production in human varicose veins / B. Guzik, M. Chwała, P. Matusik [et al.] // *Pol Arch Med Wewn.* – 2011. – Vol. 121, № 9. – P. 279-286.

82. Hackl, H. Pelvic pain syndrome in women – a psychiatric-gynaecological study / H. Hackl, B. Lindström, S. Orstam [et al.] // *Wien Klin. Wochenschr.* – 1980. – Vol. 92, № 7. – P. 252–255.

83. Hamoodi, I. Can ovarian vein embolization cause more harm than good? / I. Hamoodi, R. Hawthorn, J.G. Moss // *J Obstet Gynaecol Res.* – 2015. – Vol. 41, № 12. – P. 1995-1997.

84. Hansrani, V. Diagnosing of pelvic vein incompetence using minimally invasive ultrasound techniques / V. Hansrani, Z. Dhorat, C.N. McCollum // *Vascular.* – 2017. – Vol. 25, № 3. – P. 253–259.

85. Hansrani, V. Is pelvic vein incompetence associated with symptoms of chronic pelvic pain in women? A pilot study / V. Hansrani, J. Morris, A. L. Caress [et al.] // *European journal of obstetrics, gynecology, and reproductive biology.* – 2016. – Vol. 196. – P. 21–25.

86. Hartung, O. Embolization is essential in the treatment of leg varicosities due to pelvic venous insufficiency / O. Hartung // *Phlebology*. – 2015. – Vol. 30, (1 Suppl). – P. 81–85.
87. Hawker, G.A. Measures of adult pain: Visual Analog Scale for Pain (VAS Pain), Numeric Rating Scale for Pain (NRS Pain), McGill Pain Questionnaire (MPQ), Short-Form McGill Pain Questionnaire (SF-MPQ), Chronic Pain Grade Scale (CPGS), Short Form-36 Bodily Pain Scale (SF-36 BPS), and Measure of Intermittent and Constant Osteoarthritis Pain (ICOAP) / G.A. Hawker, S. Mian, T. Kendzerska, M. French // *Arthritis Care Res (Hoboken)*. – 2011. - Vol. 63 Suppl 11. – P. 240-252.
88. Heredia, F.M. Coil-Eroded Left Ovarian Vein Presenting as Chronic Pelvic Pain and Genitofemoral Nerve Compression Syndrome / F.M. Heredia, J.M. Escalona, G.R. Donetch [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol*. – 2020. – Vol. 27, № 5. – P. 1008-1011.
89. Hobbs, J.T. The pelvic congestion syndrome / J.T. Hobbs // *Practitioner*. – 1976. – Vol. 216. – № 1295. – P. 529-540.
90. Hobbs, J.T. Varicose veins arising from the pelvis due to ovarian vein incompetence / J.T. Hobbs // *International journal of clinical practice*. – 2005. – Vol. 59, № 10. – P. 1195-1203.
91. Hocquelet, A. Evaluation of the efficacy of endovascular treatment of pelvic congestion syndrome / A. Hocquelet, Y. Le Bras, E. Balian, [et al.] // *Diagn Interv Imaging*. – 2014. – Vol. 95, №3. – P. 301-306.
92. Howard, F.M. Chronic pelvic pain / F.M. Howard // *Obstet Gynecol*. – 2003. – Vol. 10, № 3. – P. 594-611.
93. Hurst, D. R. Diagnosis and endovascular treatment of ilio caval compression syndrome / D.R. Hurst, A.R. Forauer, J.R. Bloom [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2001. – Vol. 34, № 1. – P. 106–113.
94. Ignacio, E. A. Pelvic congestion syndrome: diagnosis and treatment / E.A. Ignacio, R. Dua, S. Sarin [et al.] // *Seminars in interventional radiology*. – 2008. – Vol. 25, № 4. – P. 361–368.

95. Jensen, M., Karoly P. Self-report scales and procedures for assessing pain in adults. 1992. – P. 15-34
96. Kaufman, C. Pelvic Congestion Syndrome: A Missed Opportunity / C. Kaufman, N.A. Little // Indian J Radiol Imaging. – 2021. – Vol. 31, №3. – P .539-544.
97. Kee, Z. The Role of Calcitonin Gene Related Peptide (CGRP) in Neurogenic Vasodilation and Its Cardioprotective Effects / Z. Kee, X. Kodji, S.D. Brain // Front Physiol. – 2018. – Vol. 9. – C. 1249.
98. Kennedy, A. Radiology of ovarian varices / A. Kennedy, A. Hemingway // Br J Hosp Med. – 1990. – Vol. 44, № 1. – P. 38-43.
99. Khilnani, N. M. Research Priorities in Pelvic Venous Disorders in Women: Recommendations from a Multidisciplinary Research Consensus Panel / N.M. Khilnani, M.H. Meissner, L.A. Learman [et al.] // Journal of Vascular and Interventional Radiology. – 2019. – Vol. 30, № 6. – P. 781-789.
100. Kim, S.H. Doppler US and CT diagnosis of nutcracker syndrome / S.H. Kim // Korean Journal of Radiology. – 2019. – Vol. 20, №12. – P. 1627–1637.
101. Kim, S.H. Embolotherapy for pelvic congestion syndrome: long-term results / S.H. Kim, A.D. Malhotra, P.C. Rowe [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2006. – Vol. 17, № 2 Pt 1. – P. 289-297.
102. Laborda, A. Endovascular treatment of pelvic congestion syndrome: visual analog scale (VAS) long-term follow-up clinical evaluation in 202 patients / A. Laborda, J. Medrano, I. de Blas [et al.] // Cardiovasc Intervent Radiol. – 2013. – Vol. 36, № 4. – P. 1006-1014.
103. Labropoulos, N. A standardized ultrasound approach to pelvic congestion syndrome / N. Labropoulos, P.T. Jasinski, D. Adrahtas [et al.] // Phlebology. – 2017. – Vol. 32, № 9. – P. 608-619.
104. Lazarasvili, Z. Pelvic congestion syndrome: prevalence and quality of life / Z. Lazarasvili, P.L. Antignani, J.L. Monedero // Phlebolympology. – 2016. – Vol. 23, №3. – P. 123–126.

105. Leatherby, R.J. The management of pelvic congestion syndrome - a word of caution / R.J. Leatherby, P. Harries, S.S. Shah // J Obstet Gynaecol. – 2020. – Vol. 40, № 2. – P. 283-284.
106. Liddle, A. D. Pelvic congestion syndrome: chronic pelvic pain caused by ovarian and internal iliac varices / A.D. Liddle, A.H. Davies // Phlebology. – 2007. – Vol. 22, № 3. – P. 100–104.
107. Lugo-Fagundo, C. May-Thurner syndrome: MDCT findings and clinical correlates / C. Lugo-Fagundo, J.W. Nance, P.T. Johnson, E.K. Fishman // Abdom. Radiol. – 2016. – Vol. 41, № 10. – P. 2026-2030.
108. Ma, Y. Common TCM syndrome pattern of chronic pelvic pain syndrome relates to plasma substance p and beta endorphin / Y. Ma, Z.L. Wang, Z.X. Sun [et al.] // National journal of andrology. – 2014. – Vol. 20, № 4. – P. 363-366.
109. Maleux, G. Ovarian vein embolization for the treatment of pelvic congestion syndrome: long term technical and clinical results / G. Maleux, L. Stockx, G.Wilms [et al] // J Vasc Interv Radiol. – 2000. – Vol. 11, № 7. – P. 859-864.
110. Mathias, S. D. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates / S.D. Mathias, M. Kuppermann, R.F. Liberman [et al] // Obstetrics and gynecology. – 1996. – Vol. 87, № 3. – P. 321–327.
111. Meens, M.J. G-protein $\beta\gamma$ subunits in vasorelaxing and anti-endothelinergic effects of calcitonin gene-related peptide / M.J. Meens, N.J. Mattheij, P.B. van Loenen [et al] // Br J Pharmacol. – 2012. – Vol. 166, № 1. – P. 297-308.
112. Meissner, M.H. Clinical outcome after treatment of pelvic congestion syndrome: sense and nonsense / M.H. Meissner, K. Gibson // Phlebology. – 2015. – Vol. 30, № 1 Suppl. – P. 73-80.
113. Melzack, R. The McGill Pain Questionnaire: major properties and scoring methods / R. Melzack // Pain. – 1975. – Vol. 1, № 3. – P. 277-299.
114. Nanavati, R. Correlation between pelvic congestion syndrome and body mass index / R. Nanavati, P. Jasinski, D. Adrahtas [et al] // J Vasc Surg. – 2018. – Vol. 67, № 2. – P. 536-541.

115. Nascimento, A.B. Ovarian veins: magnetic resonance imaging findings in an asymptomatic population / A.B. Nascimento, D.G. Mitchell, G. Holland // *J Magn Reson Imaging*. – 2002. – Vol. 15, №5. – P. 551-556.
116. Nasser, F. Safety, efficacy, and prognostic factors in endovascular treatment of pelvic congestion syndrome / F. Nasser, R.N. Cavalcante, B.B. Affonso [et al] // *Int J Gynaecol Obstet*. – 2014. – Vol. 125, № 1. – P. 65-68.
117. Nicholas, M.K. What do the numbers mean? Normative data in chronic pain measures / M.K. Nicholas, A. Asghari, F.M. Blyth // *Pain*. – 2008. – Vol. 134, № 1-2. – P. 158-173.
118. O'Brien, M.T. Diagnosis and treatment of the pelvic congestion syndrome / M.T. O'Brien, D.L. Gillespie // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2015. – Vol. 3, № 1. – P. 96-106.
119. Oklu, R. Pathogenesis of varicose veins / R. Oklu, R. Habito, M. Mayr [et al.] // *J Vasc Interv Radiol*. – 2012. – Vol. 23, № 1. – P. 33-40.
120. Osman, A.M. Female pelvic congestion syndrome: how can CT and MRI help in the management decision? / A.M. Osman, A. Mordi, R. Khattab // *Br J Radiol*. – 2021. – Vol. 94. – P 20200881.
121. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. Recommended by the IASP Subcommittee on Taxonomy // *Pain*. – 1979. – Vol. 6, № 3. 249 c.
122. Park, J.H. Posterior nutcracker syndrome – a systematic review / J.H. Park, G.H. Lee, S.M. Lee [et al.] // *Vasa*. – 2018. – Vol. 47, № 1. – P. 23–29.
123. Park, S. J. Diagnosis of pelvic congestion syndrome using transabdominal and transvaginal sonography / S.J. Park, J.W. Lim, Y.T. Ko [et al.] // *AJR Am J Roentgenol*. – 2004. – Vol. 182, № 3. – P. 683-688.
124. Payan, D.G. Neuropeptides and inflammation: the role of substance P / D.G. Payan // *Annual review of medicine*. – 1989. – Vol. 40. – P. 341-352.
125. Perry, C.P. Current concepts of pelvic congestion and chronic pelvic pain / C.P. Perry // *JSLs*. – 2001. – V. 5, №2. – P. 105–110.

126. Phillips, D. Pelvic congestion syndrome: etiology of pain, diagnosis, and clinical management / D. Phillips, A.R. Deipolyi, R.L. Hesketh [et al.] // J Vasc Interv Radiol. – 2014. – Vol. 25, № 5. – P. 725-733.
127. Pocock, E.S. Cellular and molecular basis of Venous insufficiency / E.S. Pocock, T. Alsaigh, R. Mazor // Vasc Cell. – 2014. – Vol. 6, № 1. – P. 24.
128. Price, D.D. The validation of visual analogue scales as ratio scale measures for chronic and experimental pain / D.D. Price P.A., Mc Grath // Pain. – 1983. – № 1. – P. 45-56.
129. Pyra, K. Evaluation of Effectiveness of Embolization in Pelvic Congestion Syndrome with the New Vascular Occlusion Device (ArtVentive EOS™): Preliminary Results / K. Pyra, S. Woźniak, A. Drelich-Zbroja [et al.] // Cardiovascular and interventional radiology. – 2016. – Vol. 39, № 8. – P. 1122-1127.
130. Rane, N. Pelvic congestion syndrome / N. Rane, J.J. Leyon, T. Littlehales [et al.] // Curr. Probl. Diagn. Radiol. - 2013. – Vol. 42, № 4. – P. 135–140.
131. Riding, D. McCollum. Pelvic vein incompetence: clinical perspectives / D.M. Riding, V. Hansrani // Vascular health and risk management. – 2017. – Vol. 13. – P. 439–447.
132. Rozenblit, A.M. Incompetent and dilated ovarian veins: a common CT finding in asymptomatic parous women / A.M. Rozenblit, Z.J. Ricci, J. Tuvia, Amis E.S. Jr. // AJR Am J Roentgenol. – 2001. – Vol. 176, № 1. – P. 119-122.
133. Santoshi, R. Iliac vein stenosis is an underdiagnosed cause of pelvic venous insufficiency / R. Santoshi, S. Lakhanpal, V. Satwah [et al.] // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2018. – Vol. 6, № 2. – P. 202-211.
134. Sator-Katzenschlager, S.M. Chronic pelvic pain treated with gabapentin and amitriptyline: a randomized controlled pilot study / S.M. Sator-Katzenschlager, G. Scharbert, H.G. Kress [et al.] // Wiener klinische Wochenschrift. – 2005. – Vol. 117, № 21-22. – P. 761-768.

135. Scholbach, T. From the nutcracker-phenomenon of the left renal vein to the midline congestion syndrome as a cause of migraine, headache, back and abdominal pain and functional disorders of pelvic organs / T. Scholbach // *Med Hypotheses*. – 2007. – Vol. 68, № 6. – P. 1318-1327.
136. Schou, W.S. Calcitonin gene-related peptide and pain: a systematic review / W.S. Schou, S. Ashina, F.M. Amin [et al.] // *J Headache Pain*. – 2017. – Vol. 18, №1. – P. 34.
137. Scultetus, A.H. The pelvic venous syndromes: analysis of our experience with 57 patients / A.H. Scultetus, J.L. Villavicencio, D.L. Gillespie [et al.] // *Journal of vascular surgery*. – 2002. – Vol. 36, № 5. – P. 881-888.
138. Senechal, Q. Endovascular Treatment of Pelvic Congestion Syndrome: Visual Analog Scale Follow-Up / Q. Senechal, P. Echegut, M. Bravetti [et al.] // *Front Cardiovasc Med*. – 2021. – Vol. 8. – P. 751178.
139. Shokeir, T. The efficacy of Implanon for the treatment of chronic pelvic pain associated with pelvic congestion: 1-year randomized controlled pilot study / T. Shokeir, M. Amr, M. Abdelshaheed // *Archives of gynecology and obstetrics*. – 2009. – Vol. 28, № 3. – P. 437-443.
140. Silickas, J. of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging in Central Venous Disease / J. Silickas, S.A. Black, A. Phinikaridou [et al.] // *Methodist Debaquey Cardiovasc. J*. – 2018. – Vol. 14, № 3. – P. 188–195.
141. Simsek, M. Effects of micronized purified flavonoid fraction (Daflon) on pelvic pain in women with laparoscopically diagnosed pelvic congestion syndrome: a randomized crossover trial / M. Simsek, F. Burak, O. Taskin // *Clinical and experimental obstetrics & gynecology*. – 2007. – Vol. 34, № 2. – P. 96-98.
142. Soysal, ME, Soysal S, Vicdan K, Ozer S. A randomized controlled trial of goserelin and medroxyprogesterone acetate in the treatment of pelvic congestion / M.E. Soysal, S. Soysal, K. Vicdan, S. Ozer // *Hum Reprod*. – 2001. – Vol. 16, № 5. – P. 931-939.

143. Steege, J.F. Chronic pelvic pain / J.F. Steege, M.T. Siedhoff // *Obstet. Gynecol.* – 2014. – Vol. 124, №3. – P. 616–629.
144. Steenbeek, M.P. Noninvasive diagnostic tools for pelvic congestion syndrome: a systematic review / M.P. Steenbeek, van der Vleuten CJM, L.J. Schultze Kool, T.E. Nieboer // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2018. – Vol. 97, № 7. – P. 776-786.
145. Stones, R.W. Chronic pain in women: New perspectives on pathophysiology and management / Stones R.W // *Reproductive Medicine Review.* – 2000. – Vol. 8, №. 3. – P. 229-240.
146. Stones, R.W. Substance P: endothelial localization and pharmacology in the human ovarian vein / R.W. Stones, A. Loesch, R.W. Beard, G. Burnstock // *Obstetrics and gynecology.* – 1995. – Vol. 85, № 2. – P. 273–278.
147. Stones, R.W., Thomas D.C., Beard R.W. Suprasensitivity to calcitonin gene-related peptide but not vasoactive intestinal peptide in women with chronic pelvic pain / R.W. Stones, D.C. Thomas, R.W. Beard // *Clin Auton Res.* – 1992. – Vol. 2, № 5. – P. 343-348.
148. Suvas, S. Role of Substance P Neuropeptide in Inflammation, Wound Healing, and Tissue Homeostasis / S. Suvas // *J Immunol.* – 2017. – Vol. 199, № 5. – P. 1543-1552.
149. Szary, C. Hemodynamic and Radiological Classification of Ovarian Veins System Insufficiency / C. Szary, J. Wilczko, M. Zawadzki, T. Grzela // *J Clin Med.* – 2021. – Vol. 10, № 4. – P. 646.
150. Taskin, O. Medical treatment of pelvic congestion syndrome / O. Taskin, L Sahin, S. Gavrillov, Z. Lazarashvili // *Phlebolympology.* – 2016. – Vol. 23, № 3. – P. 146-153.
151. Taskin, O. The effects of daflon on pelvic pain in women with Taylor syndrome / O. Taskin, I. Uryan, A. Buhur [et al.] // *J. Am Assoc. Gynecol. Laparosc.* – 1996. – Vol. 3, № 4. – P. 49.
152. Taylor, H.C. Vascular congestion and hyperemia; their effect on function and structure in the female reproductive organs. Part I / H.C. Taylor // *Am J Obstet Gynecol.*

– 1949. – Vol. 57, № 2. – P. 211-230.

153. Thors, A. Endovascular intervention for pelvic congestion syndrome is justified for chronic pelvic pain relief and patient satisfaction / A. Thors, M.J. Haurani, T.K. Gregio, M.R. Go // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2014. – Vol. 2, № 3. – P. 268-273.

154. Till, S.R. Psychology of Chronic Pelvic Pain: Prevalence, Neurobiological Vulnerabilities, and Treatment / S.R. Till, S. As-Sanie, A. Schrepf // Clin. Obstet. Gynecol. – 2019. – Vol. 62, № 1. – P. 22–36.

155. Traber, J. Pelvines Stauungssyndrom der Frau – ein Überblick. Pelvines Stauungssyndrom der Frau – ein Überblick / J. Traber, C. Jeanneret-Gris // Angiologie, Gefäßchirurgie, diagnostische und interventionelle Radiologie. – 2018. – Vol. 05, № 1. – P. 49-62

156. Tsukanov, A. Secondary varicose small pelvic veins and their treatment with micronized purified flavonoid fraction / A. Tsukanov, E. Levdanskiy, Y. Tsukanov // International Journal of Angiology. – 2015. – Vol. 25, № 2. – P. 121-127.

157. Turner, J.A. Validity and responsiveness of the national institutes of health chronic prostatitis symptom index / J.A. Turner, M.A. Ciol, M. Von Korff, R. Berger // J Urol. – 2003. – Vol. 169, №2. – P. 580-583.

158. Valentine, L.N. Opioids and Alternatives in Female Chronic Pelvic Pain / L.N. Valentine, T.A. Deimling // Semin Reprod. Med. – 2018. – Vol. 36, № 2. – P. 164–172.

159. Villalba, L. Transabdominal duplex ultrasound and intravascular ultrasound planimetry measures of common iliac vein stenosis are significantly correlated in a symptomatic population / L. Villalba, T.A. Larkin // J. Vasc. Surg. Venous Lymphat. Disord. – 2021. – Vol. 9, №5. – P. 1273–1281.

160. White, A.M. Ultrasound assessment of pelvic venous reflux / A.M. White, J.M. Holdstock // Indian J. Vasc. Endovasc. Surg. – 2018. – Vol. 5. – P. 234-43.

161. Whiteley, M.S. Objective measurements of pelvic venous reflux and stratification of severity of venous reflux in pelvic congestion syndrome due to pelvic

venous reflux / M.S. Whiteley // *Curr Med Res Opin.* – 2017. – Vol. 33, № 11. – P. 2089-2091.

162. Whiteley, M.S. Transvaginal duplex ultrasonography appears to be the gold standard investigation for the haemodynamic evaluation of pelvic venous reflux in the ovarian and internal iliac veins in women / M.S. Whiteley, S.J. Dos Santos, C.C. Harrison [et al.] // *Phlebology.* – 2015. – Vol. 30, № 10. – P. 706-713.

163. Whiteley, M.S. Pelvic vein embolisation of gonadal and internal iliac veins can be performed safely and with good technical results in an ambulatory vein clinic, under local anaesthetic alone — Results from two years' experience / M.S. Whiteley, C. Lewis-Shiell, S.I. Bishop [et al.] // *Phlebology.* – 2018. – Vol. 33, № 8. – P. 575-557.

164. Wozniak, S. Chronic pelvic pain / S. Wozniak // *Ann Agric Environ Med.* – 2016. – Vol. 23, № 2. – P. 223-226.

165. Yang, D.M. Time-resolved MR angiography for detecting and grading ovarian venous reflux: comparison with conventional venography / D.M. Yang, H.C. Kim, D.H. Nam [et al.] // *Br J Radiol.* – 2012. – Vol. 85. – P. 117-122.

166. Zenati, N. Health related quality of life in chronic venous disease: systematic literature review / N. Zenati, J.L. Bosson, S. Blaise, P. Carpentier // *Journal de Medecine Vasculaire.* – 2017. – Vol. 42, № 5. – P. 290-300.

167. Zieglgänsberger, W. Substance P and pain chronicity / W. Zieglgänsberger // *Cell Tissue Res.* – 2019. – Vol. 375, № 1. – P. 227-241.

168. Zondervan, K. Epidemiology of chronic pelvic pain / K. Zondervan, D.H. Barlow // *Baillieres Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* – 2000. – Vol. 14, № 3. – P. 403-414.

169. Zondervan, K. T. The community prevalence of chronic pelvic pain in women and associated illness behavior / K.T. Zondervan, P. L. Yudkin, M.P. Vessey [et al.] // *The British journal of general practice: the journal of the Royal College of General Practitioners.* – 2001. – Vol. 51,468. – P 541-547.