

*На правах рукописи*

**ГРИШЕНКОВА АНАСТАСИЯ СЕРГЕЕВНА**

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

**3.1.9. Хирургия**

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени**

**кандидата медицинских наук**

**Москва – 2023**

Работа выполнена в Федеральном государственном автономном образовательном учреждении высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Гаврилов Сергей Геннадьевич**

**Официальные оппоненты:**

Доктор медицинских наук, профессор

**Шиманко Александр Ильич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Московский государственный медико-стоматологический университет имени А.И. Евдокимова» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургических болезней и клинической ангиологии стоматологического факультета, профессор кафедры

Доктор медицинских наук

**Ахметзянов Рустем Вилевич**

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра сердечно-сосудистой и эндоваскулярной хирургии, доцент кафедры

**Ведущая организация:**

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 года в 14.00 часов на заседании Диссертационного совета 21.2.058.08 на базе ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1

С диссертацией можно ознакомиться в Научной библиотеке ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России по адресу: 117997, Москва, ул. Островитянова, д.1; и на сайте: [www.rsmu.ru](http://www.rsmu.ru)

Автореферат разослан «\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2023 г.

**Ученый секретарь**

Диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

**Хашукоева Асият Зульчифовна**

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Около трети женщин репродуктивного возраста страдают хронической тазовой болью (ХТБ) [Wozniak S. et al., 2016; Lamvu G. et al., 2021]. Одной из причин формирования тазовых болей служит варикозная болезнь таза (ВБТ) – заболевание, характеризующееся расширением тазовых вен и рефлюксом в них [O'Brien M.T. et al., 2015]. У 59-76 % пациентов с расширением и рефлюксом по венам таза формируется синдром тазового венозного полнокровия (СТВП), характеризующийся ХТБ, тяжестью в промежности, позывами к мочеиспусканию и коитальной и посткоитальной болью [Phillips D. et al., 2014; Новикова Н.Ю. с соавт., 2021]. ВБТ значительно снижает качество жизни пациенток, является причиной временной, а в некоторых случаях – и постоянной утраты трудоспособности, семейных и психологических проблем [Oklu R. et al., 2012].

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 [Dos Santos S.J. et al., 2015]. Другие исследователи утверждают, что клинические симптомы и их выраженность зависят от степени расширения тазовых вен [Волков А.Е. с соавт., 2000; Wozniak S. et al., 2016]. Реальная клиническая практика и данные литературы свидетельствуют об отсутствии взаимосвязи между диаметром тазовых вен и ТВБ [Dos Santos S.J. et al., 2015; Гаврилов С.Г. с соавт., 2017].

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 [Whitely M.S. et al., 2018; Прядко С.И. с соавт., 2019].

Нейрогенное воспаление служит одним из причин формирования болевого синдрома [Kee Z. et al., 2018; Бурлев В.А. с соавт., 2019], оно является одним из компонентов веноспецифического воспаления, которому принадлежит важная роль в развитии хронических заболеваний вен (ХЗВ) [Чекмарева И.А. с соавт., 2022]. Результатом гипоксии венозной стенки в условиях лейкоцитарной агрессии служит гиперпродукция так называемых альгогенов – веществ, вызывающих боль [Колесникова Л.И. с соавт., 2020; Даренская М.А. с соавт., 2023]. Среди них кальцитонин-ген-связанный пептид (КГСП) и субстанцию Р (СР) рассматривают в качестве наиболее значимых нейротрансмиттеров, оказывающих вазодилатирующий эффект и способных провоцировать возникновение болевого синдрома [Stones R.W. et al., 1992; Дубенко О.Е. с соавт., 2018].

До настоящего времени не определены градации тяжести клинического течения заболевания, основанные на объективных показателях. 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 [Ахметзянов Р.В. с соавт., 2019].

Все указанное выше предопределяет продолжение исследований, направленных на выявление патогенетических механизмов формирования ТВБ при ВБТ, совершенствование имеющихся и разработку новых 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 [Росock Е.С. et al., 2014; Whiteley M.S. et al., 2015; Wałabuszek, K. et al., 2022]. 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 [Santoshi R. et al., 2018; Antignani P.L. et

al., 2019]. 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 [Шиманко А.И. с соавт., 2022]. 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 [Ахметзянов Р.В. с соавт., 2019; Leonardi, M. et al., 2021]. 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 медикаментозного, 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 варикозной болезнью таза.
2. Изучить содержание кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P в плазме крови у пациенток с варикозной болезнью таза методом иммуноферментного анализа и оценить влияние уровней этих нейропептидов на возникновение и выраженность тазовой венозной боли.
3. Определить влияние веноактивного лечения на тазовую венозную боль, морфофункциональное состояние тазовых вен и продукцию кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P.

4. Оценить воздействие хирургических и эндоваскулярных вмешательств на гонадных венах на тазовую венозную боль, тазовую флебогемодинамику и уровни вазоактивных нейропептидов.
5. Изучить возможности различных шкал (ВАШ, 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 рефлюкса в тазовых венах более 2 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, наличием и выраженностью ТВБ у пациенток с ВБТ. На основании клинических и инструментальных методов исследования оценены результаты флеботропного 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 пятибалльная анкета Ликерта, позволяющая оценить удовлетворенность пациенток с СТВП проведенным эндоваскулярным и хирургическим лечением.

Результаты работы имеют не только научную, но и практическую значимость, так как они позволяют осуществить стратификацию рефлюкса в тазовых венах, выбрать оптимальную тактику лечения пациентов, объективно оценить эффективность лечения.

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

Проведенное исследование позволило выявить факторы формирования тазовой венозной боли. Установлено, что предиктором развития ТВБ служит

наличие рефлюкса в тазовых венах, степень расширения тазовых вен не влияет на возникновение тазовых болей. При выполнении дуплексного ультразвукового сканирования вен таза необходимо оценивать в первую очередь наличие и продолжительность рефлюкса в тазовых венах. Полученные данные доказали, что длительный рефлюкс крови сопровождается увеличением продукции КГСП и СР, что указывает на участие нейрогенного компонента веноспецифического воспаления в развитии ВБТ. Таким образом, повышение уровней КГСП и СР в плазме крови можно рассматривать в качестве нейробиологического фактора формирования ТВБ у пациенток с ВБТ. Применение различных оценочных шкал позволит определить тяжесть течения заболевания, влияние ТВБ на ежедневную и социальную активность женщин, удовлетворенность пациенток проведенным консервативным, эндоваскулярным и хирургическим лечением.

#### **Методология и методы исследования**

Для решения поставленных научных задач 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. 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 ( $\sigma$ ). 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). Для изучения взаимосвязи признаков использовали корреляционный анализ Спирмена с определением коэффициента корреляции ( $r$ ). 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.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

1. Рефлюкс в варикозных венах таза служит гемодинамическим фактором развития тазовой венозной боли у пациенток с ВБТ. Факторами развития выраженного болевого синдрома служат наличие рефлюкса продолжительностью более 2 секунд и вовлечением в патологический процесс двух и более тазовых венозных коллекторов.
2. Клиническое течение ВБТ в сочетании с синдромом тазового венозного полнокровия сопровождается повышением активности КГСП и СР в плазме крови. Маркерами формирования тазовой венозной боли служат 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 и 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. Пятиточечная 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 результаты диссертации доложены и обсуждены на: онлайн-конференции Ассоциации флебологов России «Поговорим о разном» (Москва, 11 декабря 2020); XIII научно-практической конференции Ассоциации флебологов России с международным участием «Актуальные вопросы флебологии» (Ярославль, 27-29 мая 2021); XIV научно-практической конференции Ассоциации флебологов России (Казань, 26-29 мая 2022).

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.

### **Личный вклад автора**

Личный вклад диссертанта состоит в определении направления исследования, его цели, задач, сборе материалов исследования, его анализе и обработке, формулировке выводов и практических рекомендаций. Автор лично принимала участие на всех этапах лечебно-диагностического процесса (прием

пациентов, обследование, оперативное и консервативное лечение, интерпретация результатов), а также в систематизации, статистической обработке полученных данных, написанию и оформлению публикаций по теме диссертации.

### **Соответствие диссертации паспорту научной специальности**

Научные положения диссертационной работы соответствуют формуле специальности 3.1.9. Хирургия. Результаты проведенного исследования соответствуют области исследования, а именно пунктам 1, 2 и 4 паспорта хирургия.

### **Внедрение результатов исследования в практику**

Результаты настоящей работы внедрены в рутинную практику хирургических отделений и КДЦ ГКБ №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (главный врач – к.м.н. Хайруллин И.И.) и ГКБ им. В. В. Виноградова г. Москвы (главный врач – д.м.н., профессор Шапарова О.В.). Полученные данные применяются при обучении студентов, ординаторов и аспирантов на кафедре факультетской хирургии №1 лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ имени Н.И. Пирогова Минздрава России.

### **Публикации по теме диссертации**

Основные положения диссертационной работы отражены в 8 публикациях, из них 3 статьи (в том числе 1 обзорная) в рецензируемых изданиях, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования РФ для публикации основных результатов диссертационных работ 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**

Диссертация изложена на 139 страницах печатного текста, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 24 таблицами, 35 рисунками и 2 клиническими примерами.

Библиографический указатель включает 169 источников, из них 40 отечественных и 129 зарубежных источников.

## **ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ**

### **Материалы и методы исследования**

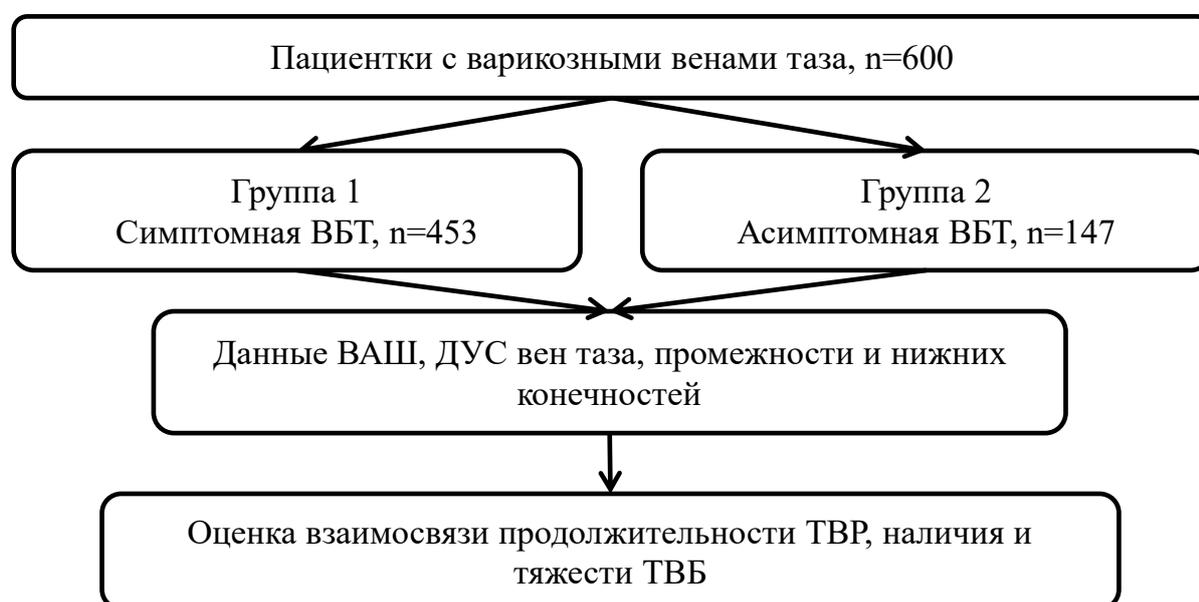
Исследования выполнены на кафедре факультетской хирургии № 1 лечебного факультета РНИМУ им. Н. И. Пирогова (зав. кафедрой – член-корреспондент РАН, д.м.н., профессор Сажин А.В.) в хирургических отделениях Городской клинической больницы №1 им. Н.И. Пирогова г. Москвы (главный врач – к.м.н. Хайруллин И.И.). В ходе проспективного исследования проведено изучение содержания КГСП и СР в плазме крови у пациенток с ВБТ методом иммуноферментного анализа. Лабораторные анализы проведены совместно с сотрудниками института медико-биологических проблем РАН (руководитель группы исследования костных и метаболических эффектов невесомости ИМБП РАН - к. м. н. Васильева Г.Ю.).

Работа основана на результатах ретроспективного и проспективного исследований.

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. Критериями включения служили возраст от 18 до 60 лет ( $37,4 \pm 3,1$  лет), расширение вен таза и ретроградный кровоток в параметральных (ПВ), маточных (МВ), гонадных венах (ГВ) более 1 секунды по данным дуплексного ультразвукового сканирования (ДУС). 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, оценку выраженности тазовой боли с помощью визуально-аналоговой шкалы (ВАШ), выполнение трансабдоминального и трансвагинального ДУС вен таза, промежности и нижних конечностей. Пациентки были разделены на две группы: первую группу составили 453 пациентки с симптомным течением ВБТ, вторую – 147 больных с асимптомной ВБТ (Рисунок 1).

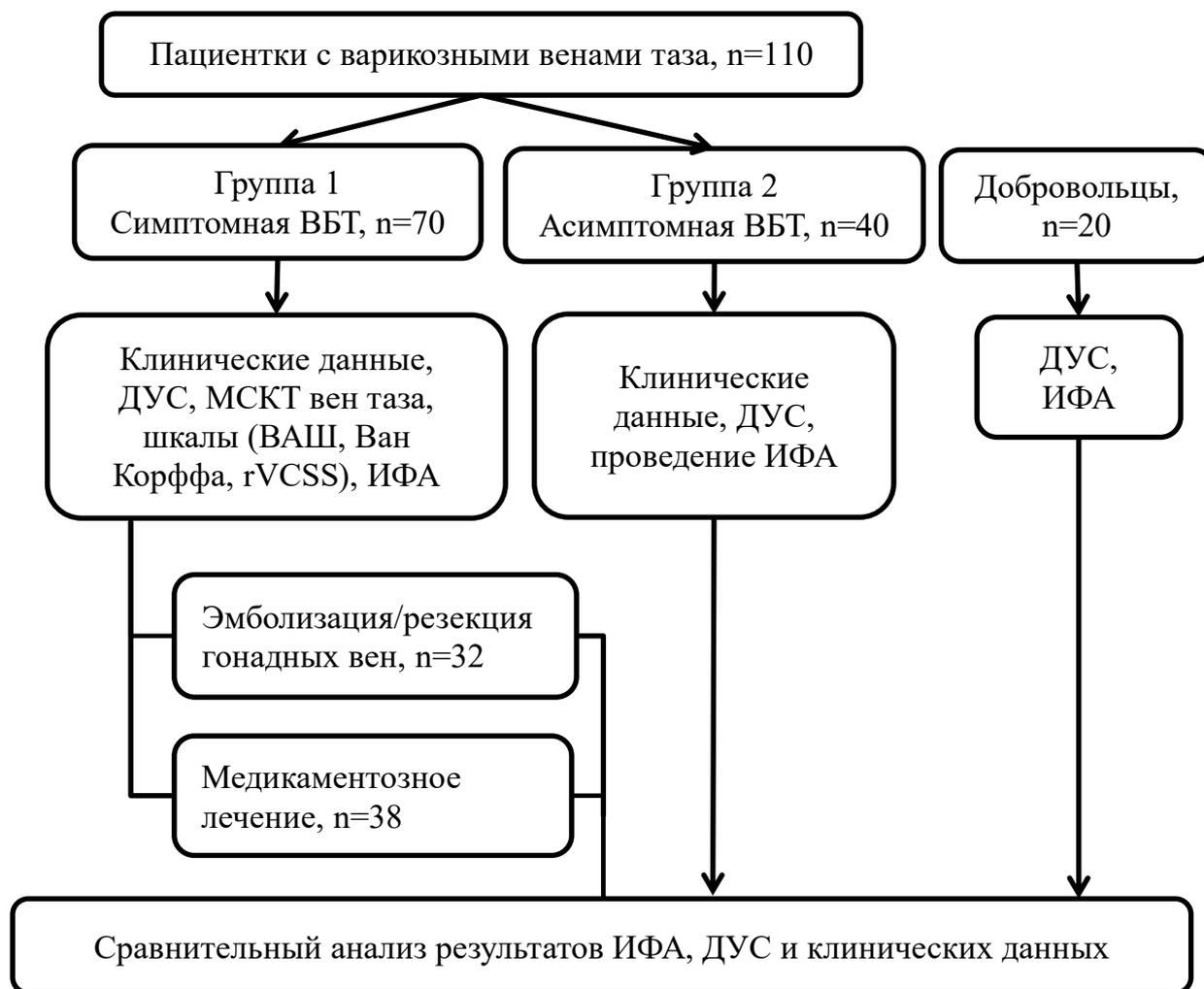


**Рисунок 1 - Дизайн ретроспективного сравнительного когортного исследования**

Для изучения нейробиологических основ тазовой боли, выявления взаимосвязей между ТВБ и содержанием кальцитонин-ген-связанного пептида и субстанции P в плазме крови было проведено не рандомизированное проспективное сравнительное когортное исследование, в которое включены 110 пациенток с ВБТ с период с 2019 по 2022 год и волонтеры женского пола для определения референсных значений КГСП и СР в плазме крови. Исследование одобрено Этическим комитетом ФГАОУ ВО Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова Минздрава

России (протокол № 206 от 22.03.2021) и зарегистрировано на [clinicaltrials.gov](https://clinicaltrials.gov) (NCT03921788). Все больные подписали информированное согласие на участие в исследовании. Критерии включения и исключения были идентичны как для ретроспективного исследования, так и для проспективного.

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).



**Рисунок 2 - Дизайн проспективного сравнительного когортного исследования**

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, ультразвуковое и иммуноферментное исследования.

В лечении пациенток с симптомным течением ВБТ (n=70), использованы медикаментозные, хирургические и эндоваскулярные способы, показания к которым основаны на клинической картине заболевания и результатах инструментального обследования больных. Флеботропное лечение проведено 38 пациенткам. Вмешательства на ГВ выполнены 32 пациенткам: лапароскопическая ретроперитонеальная или трансперитонеальная резекция гонадных вен (РГВ) выполнена 12 пациенткам, эмболизация гонадных вен (ЭГВ) спиральями – 20 больным. Для количественной оценки болевого синдрома, его влияния на деловую и социальную активность в работе использованы следующие клинические инструменты: ВАШ, анкета Ван-Корффа (АВК) и rVCSS. Кроме того, тестирование пациенток с помощью ВАШ, АВК и специально разработанного для данного исследования пятибалльного опросника Ликерта применяли до и после проведения флеботропного, хирургического и эндоваскулярного лечения.

Инструментальное обследование пациенток с ВБТ проводили для верификации варикозной трансформации внутритазовых венозных сплетений, гонадных вен, артерио-венозных конфликтов (синдромы щелкунчика и Мея-Тернера). Оно включало ДУС вен таза и нижних конечностей. В случае планирования оперативного вмешательства выполняли мультиспиральную компьютерную томографию (МСКТ) вен таза и забрюшинного пространства с контрастным усилением. Ренофлебографию, селективную овариографию и тазовую флебографию проводили с целью определения особенностей строения гонадных вен в связи с планированием хирургического или эндоваскулярного вмешательства на этих сосудах.

Для определения уровней вазоактивных нейропептидов (КГСП, СР) до проведенного лечения использовалась методика иммуноферментного анализа

(ИФА). Повторное иммуноферментное исследование проводили пациенткам 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.

Медикаментозное лечение использовали у пациенток с изолированным расширением ПВ и МВ и рефлюксом в них. В качестве средства медикаментозного лечения применяли микронизированный диосмин в дозе 1000 мг или 600 мг один раз в день. Длительность приема препарата составила два месяца. После курса лечения оценивали клинический эффект, а именно влияние терапии на выраженность тазовых болей, используя ВАШ и АВК и уровни КГСП и СР.

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 лапароскопическую РГВ выполняли в случае двустороннего расширения ГВ и рефлюкса по ним пациенткам с одностовольным или многостовольным типом строения яичниковых вен, сопутствующей варикозной болезнью вен нижних конечностей. Ретроперитонельную лапароскопическую РГВ выполняли при одностороннем поражении ГВ. ЭГВ проводили пациенткам с магистральным, одностовольным типом строения гонадных вен, диаметр которых не превышал 10 мм.

## **РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

### ***Результаты ретроспективного исследования***

Выраженность тазовой венозной боли в общей группе пациенток колебалась от 3 до 10 баллов согласно ВАШ, составив в среднем  $7,2 \pm 1,5$  балла. Слабая боль обнаружена у 10,0%, умеренная - у 20,0%, тяжелая – у 70,0% женщин. Анализ длительности ретроградного кровотока по тазовым венам позволил выделить три типа ТВР у пациенток с симптомным течением ВБТ: 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 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. Шанс возникновения выраженной ТВБ у пациенток с ВБТ и ТРВ I типа крайне низок (ОШ=0,12; 95% ДИ: 0,11-0,23). Увеличение длительности ретроградного кровотока до 2 секунд и более характеризовалось повышением интенсивности боли, для II и III типов ТРВ присуща тяжелая тазовая боль (ОШ=3,3; 95% ДИ: 3,4-4,6). При сравнении распространённости 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% ДИ: 11,3-34,6). Корреляционный анализ продемонстрировал высокую прямую связь между выраженностью тазовой боли и длительностью ТВР ( $r=0,81$ ). Статистически значимых различий между диаметрами тазовых вен у симптомных и асимптомных больных не выявлено.

У 4,8% пациенток с асимптомным течением ВБТ имел место ТРВ 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 пациенток с ВБТ.

### ***Результаты проспективного исследования***

В исследование включено 110 больных с ВБТ. Результаты проспективного исследования показали отсутствие статистически значимых отличий диаметров ПВ, МВ и ГВ среди пациенток с симптомной и асимптомной формой ВБТ.

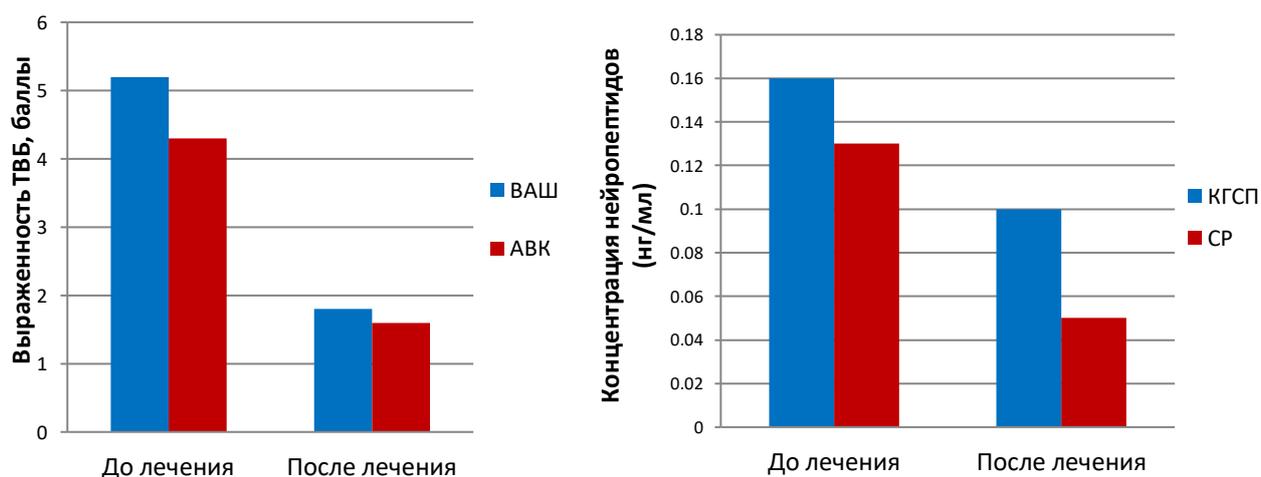
Сравнение ТВР в двух группах исследуемых свидетельствовало о его наибольшей продолжительности у симптомных пациенток. Частота обнаружения рефлюкса в ГВ у симптомных больных составила 45,7%, у асимптомных – 10,0%. ТВР II и III типов в гонадных венах обнаружен у 41,4% симптомных и лишь у 5,0% пациенток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

У пациенток с симптомным течением ВБТ и ТВБ уровни нейропептидов в существенно превышали выявленные референсные значения у 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 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% ДИ: 1,53-188,59), СР – 12,93 (95% ДИ: 2,07-83,81) (Таблица 1).

**Таблица 1 - Результаты логистического регрессионного анализа маркеров ТВБ у пациенток с ВБТ**

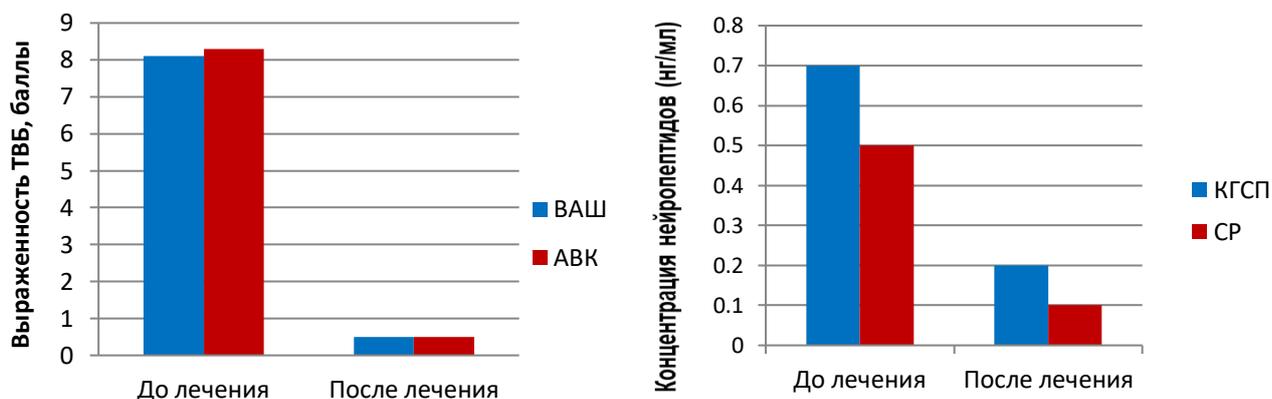
Показатель	ОШ (95% ДИ)	P
ТВР > 2 с (в сравнении с ТВР ≤ 2 с) в ПВ	31,94 (9,74-101,79)	0,01
ТВР > 2 с (в сравнении с ТВР ≤ 2 с) в ГВ	6,36 (2,04-19,84)	0,001
Рефлюкс в ГВ (по сравнению с группой без рефлюкса)	7,66 (3,57-16,43)	0,001
ТВР в 2 венозных коллекторах (по сравнению с 1)	2,42 (1,45-8,18)	0,02
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

У пациенток после курса флеботропной терапии происходит значительное снижение выраженности ТВБ и статистически незначимое снижение уровней КГСП и СР (Рисунок 3).



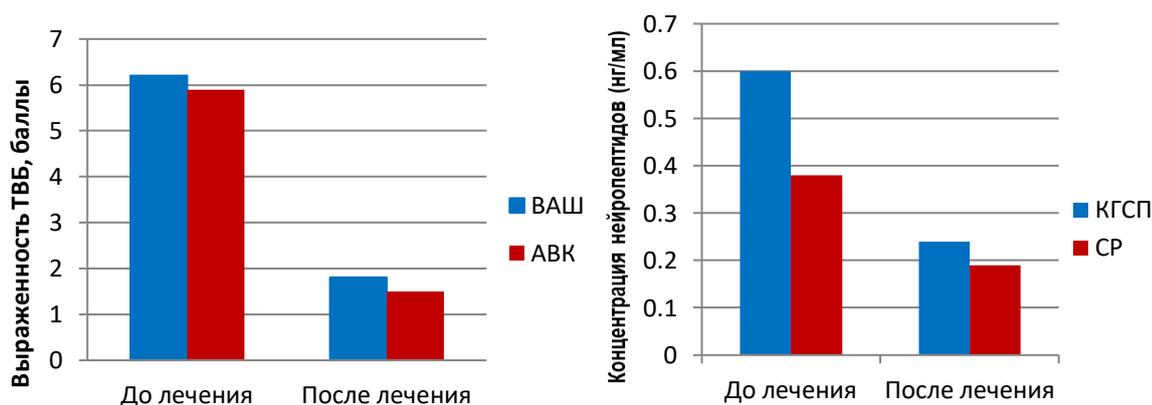
**Рисунок 3 - Влияние веноактивного лечения на выраженность ТВБ и уровни КГСП и СР**

Резекция гонадных вен приводила к купированию тазовых болей во всех случаях и статистически значимому снижению уровней вазоактивных нейропептидов. Применение РГВ сопровождалось нормализацией венозного оттока из органов малого таза, восстановлением нормальной работы клапанного аппарата параметральных и маточных вен (Рисунок 4).



**Рисунок 4 - Влияние хирургического лечения на выраженность ТВБ и уровни КГСП и СР**

Отмечено, что у женщин, перенесших эмболизацию ГВ, в ряде случаев возникал постэмболизационный синдром (ПЭС), на фоне которого не происходило значимого изменения концентрации КГСП и СР. Вместе с тем, в отдаленном периоде отмечено значительное уменьшение тазовых болей и статистически значимое снижение уровней КГСП и СР (Рисунок 5).



**Рисунок 5 - Влияние эндоваскулярного лечения на выраженность ТВБ и уровни КГСП и СР**

ЭГВ сопровождалась не только ликвидацией ретроградного кровотока по ГВ, но и уменьшением патологического рефлюкса крови и диаметров ПВ и МВ.

В работе изучены возможности ВАШ, АВК и клинической шкалы оценки тяжести венозных заболеваний (rVCSS) в оценке тяжести течения ВБТ и СТВП, удовлетворенности 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. АВК 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 больных с ВБТ и СТВП проводили с помощью специально разработанной пятибалльной шкалы Ликерта. Применение этой шкалы после хирургического и эндоваскулярного вмешательств показало, что в ближайшем постпроцедуральном/послеоперационном периоде РГВ более удовлетворяла пациенток, нежели ЭГВ: у пациенток быстрее уменьшалась или исчезала ТВБ, отсутствовал ПЭС. Вместе с тем, больные были не удовлетворены послеоперационной болью, которая была у всех пациенток после резекции гонадных вен.

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

Таким образом, увеличение продолжительности ТВР более 2 секунд 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. Аналогичные результаты представлены и в зарубежных исследованиях [Dos Santos S.J. et al., 2015]. Веноспецифическое воспаление служит одним из основополагающих моментов формирования варикозных вен [Guzik V. et al., 2011; Золотухин И.А. с соавт., 2020]. Известно, что оно сопровождается гипоксией стенки, приводящей к активации молекул адгезии, увеличению синтеза цитокинов, NO, вазоактивных нейропептидов, являющихся маркерами нейrogenного воспаления. На связь между нейrogenным воспалением, гиперпродукцией КГСП и СР и формированием ТВБ указывают результаты ряда исследований [Steege J.F. et al., 2014; Doggweiler R.A. et al., 2017]. 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.

### **Перспективы дальнейшей разработки темы**

Перспективным исследованием по проблематике настоящей диссертационной работы следует считать дальнейшее изучение патогенетических механизмов развития тазовой венозной боли и разработку специализированных шкал для пациенток с ВБТ. Изучение содержания вазоактивных нейропептидов, участвующих в развитии болевого синдрома,

позволит предоставить новые данные о патогенезе заболевания, оценить влияние проводимого лечения на нейрогенное воспаление в стенке вен, обосновать применение новых, не флеботропных, препаратов.

### **ВЫВОДЫ**

1. Рефлюкс в варикозных венах таза служит гемодинамическим фактором развития тазовой венозной боли у пациенток с ВБТ. Факторами развития выраженного болевого синдрома служат 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 служат 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 целесообразно использовать анкету Ван-Корффа.
5. Анкету Ликерта следует применять для оценки удовлетворенности пациенток эндоваскулярным и хирургическим лечением ВБТ.

### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Grishenkova, A. S. The role of vasoactive neuropeptides in the genesis of venous pelvic pain: A review / S. G. Gavrilov, G.Y. Vassilieva, I. M. Vasilev, A. S. Grishenkova // *Phlebology*. – 2020. – Vol. 35, №1. – P. 4-9.
2. Grishenkova, A. S. Stratification of pelvic venous reflux in patients with pelvic varicose veins / S. Gavrilov, Y. P. Moskalenko, N.Y. Mishakina [et al.] // *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. – 2021. – Vol. 9, № 6. – P. 1417-1424.
3. Grishenkova, A. S. Use of a novel Likert scale instrument to assess patient satisfaction following endovascular and surgical treatment of pelvic venous disorders

/ S.G. Gavrilov, A. S. Grishenkova, N. Y. Mishakina, G.V. Krasavin // Phlebology. – 2022. – Vol. 37, №4. – P. 241-251.

4. Grishenkova, A. S. Hemodynamic and neurobiological factors for the development of chronic pelvic pain in patients with pelvic venous disorder / S.G. Gavrilov, A. V. Karalkin, N. Y. Mishakina, A. S. Grishenkova // Journal of vascular surgery. Venous and lymphatic disorders. – 2023. – Vol.11, №3. – P. 610-618.

5. Гришенкова, А. С. Нейробиологические аспекты венозной тазовой боли / С. Г. Гаврилов, Г. Ю. Васильева, И. М. Васильев, О. И. Ефремова, А. С. Гришенкова // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2019. – Т. 119, №11. – P. 74-79.

6. Гришенкова, А. С. Взаимосвязь между тазовой болью и рефлюксом в варикозных венах таза у пациентов с синдромом тазового венозного полнокровия / А. С. Гришенкова, Е. П. Москаленко, Н. Ю. Мишакина [и др.] // **Флебология**. – 2021. – Т. 15, № 4. – С. 251-258.

7. Гришенкова, А. С. Современные представления о патогенезе, методах оценки и коррекции тазовой венозной боли / А. С. Гришенкова, С. Г. Гаврилов // **Флебология**. – 2022. – Т. 16, №2. – P. 145-155.

8. Гришенкова, А. С. Возможности клинических шкал в оценке тяжести течения синдрома тазового венозного полнокровия и результатов его лечения / А. С. Гришенкова, Н. Ю. Мишакина, С. Г. Гаврилов // **Флебология**. – 2023. – Т. 17, №1. – P. 7-16.