

На правах рукописи

Юпатов Евгений Юрьевич

Клинико-патогенетическое значение начальных форм хронических заболеваний вен в развитии акушерских и перинатальных осложнений у беременных женщин

3.1.4. Акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Казань
2024

Работа выполнена в Казанской государственной медицинской академии – филиале федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РТ Мальцева Лариса Ивановна

Официальные оппоненты:

Доброхотова Юлия Эдуардовна, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный врач РФ, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии лечебного факультета федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н.И.Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Каткова Надежда Юрьевна, доктор медицинских наук, доцент, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета дополнительного профессионального образования федерального государственного бюджетного общеобразовательного учреждения высшего образования «Приволжский исследовательский Медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тетелютин Фаина Константиновна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая кафедрой акушерства и гинекологии факультета повышения квалификации и профессиональной переподготовки федерального государственного бюджетного образовательного учреждения высшего образования «Ижевская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Челябинск

Защита состоится «26» июня 2024 года в _____ часов на заседании Диссертационного Совета 99.2.037.02 при ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П.Павлова» Минздрава России по адресу: 197022, Санкт-Петербург, ул. Л.Толстого 6-8.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени И. П. Павлова» Минздрава России и на сайте www.1spbgmu.ru

Автореферат разослан «_____» _____ 2024 г.

Ученый секретарь диссертационного Совета
доктор медицинских наук, профессор

Молчанов Олег Леонидович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

У беременных женщин хронические заболевания вен (ХЗВ) встречаются более чем в 70% случаев [Доброхотова Ю.Э., Озолина Л.А., Оверко А.В., 2023; Бурлева Е.П., Шастин А.С., Пешков А.В., и др., 2022; Rabe E., Földi E., Gerlach H. et al. 2021]. Высокая частота ХЗВ у беременных обусловлена характерными морфофункциональными нарушениями венозной системы в период гестации [Sánchez-Trujillo L, Fraile-Martinez O, García-Montero C. et.al., 2023; de Mello Porciunculla M., Braga Diamante Leiderman D., Altenfeder R., et.al., 2018]. Основным этиологическим фактором считается наследственность, описан ряд генов, определяющих развитие ХЗВ [Мурашко А.В., 2018; Fukaya E, Flores AM, Lindholm D et. Al., 2018]. К пусковым моментам относят изменения гемодинамики в венах, что сопровождается поражением эндотелия и нарушением его функций. У женщин в процессе адаптации к беременности значительно возрастает объем циркулирующей крови. Вместе с тем повышение концентрации гормонов вызывает слабость коллагенового матрикса вен и возникает ситуация, когда диаметр сосуда увеличивается, скорость кровотока в нем замедляется, ламинарное течение крови меняется на турбулентное. В результате вышеописанных реакций значительно изменяется сила сдвига крови, которая является важнейшим звеном нарушения функции эндотелия, причем именно в венозных сосудах [Echeverria C, Eltit F, Santibanez JF, et al., 2020; Шевченко Ю.Л., Стойко Ю.М., Гудымович В.Г., 2015]. Известно, что увеличение концентрации крови приводит к повышению ее вязкости, снижению скорости кровотока и ухудшению перфузионно-метаболических процессов, что в конечном счете заканчивается вазоконстрикцией и снижением оксигенации тканей. Доказано, что дисфункция эндотелия лежит в основе широкого спектра патологий различного генеза, в том числе тяжелых осложнений гестации [Долгушина В.Ф., Сюдюкова Е.Г., Чулков В.С., Униговская К.А., 2023; Серов В.Н., Жаров Е.В., 1993]. У женщин с начальными формами ХЗВ маркеры дисфункции эндотелия вен приобретают особое значение, когда еще отсутствуют выраженные клинические проявления, а сами беременные и окружающие считают их абсолютно здоровыми.

Степень разработанности проблемы

Исследования ряда авторов освещают отдельные стороны проблемы особенностей течения беременности у женщин с хроническими заболеваниями вен, касающиеся в основном гемокоагуляционных нарушений у этой категории беременных. В научной литературе отсутствуют работы, посвященные комплексному исследованию течения беременности и перинатальных исходов у женщин с начальными, бессимптомными или малосимптомными заболеваниями вен. Тем более нет исследований, включающих многофакторную оценку особенностей течения гестации и перинатальных исходов, роли и влияния экспрессии генов дисфункции эндотелия при начальных формах ХЗВ на формирование больших акушерских синдромов, обоснования дифференцированных схем лечения. Таким образом, изучение данного вопроса представляет большой научный и клинический интерес для современного акушерства, так как именно женщины с хроническими заболеваниями вен составляют группу риска по ТЭЛА, большим акушерским синдромам и послеродовым кровотечениям.

Цель исследования

Цель исследования: улучшение акушерских и перинатальных исходов у женщин с начальными формами хронических заболеваний вен на основании изучения функционального состояния вен нижних конечностей, степени эндотелиальной дисфункции, особенностей течения беременности и обоснованной дифференцированной терапии для коррекции выявленных нарушений.

Задачи исследования

1. Изучить особенности клинических данных у беременных женщин с начальными формами хронических заболеваний вен нижних конечностей.
2. Исследовать состояние общей бедренной вены, подколенной вены у беременных женщин с начальной стадией хронических заболеваний вен и физиологическим течением беременности, определить влияние на развитие антенатальных и постнатальных осложнений.
3. Изучить реологические свойства крови и их взаимосвязь с функциональным состоянием вен у беременных женщин с начальной стадией хронических заболеваний вен и физиологическим течением беременности.
4. Определить экспрессию генов-маркеров дисфункции эндотелия и их роль в формировании акушерской патологии у беременных женщин с начальной стадией хронических заболеваний вен и физиологическим течением беременности.
5. Изучить эффективность дифференцированной терапии на функциональное состояние вен, реологические свойства крови, экспрессию генов эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с начальными формами хронических заболеваний вен.
6. Оценить параметры центральной гемодинамики у беременных с начальной стадией хронических заболеваний вен на фоне дифференцированной терапии.
7. Изучить характер осложнений беременности, особенности течения родов и послеродового периода и провести сравнительное морфологическое и макроморфометрическое исследование плацент от женщин с физиологически протекающей беременностью и с начальной стадией заболеваний вен.
8. Определить прогностическую значимость признаков хронических заболеваний вен и разработать программный калькулятор расчета риска осложнений беременности.

Научная новизна исследования

1. Впервые проведен анализ течения беременности и родов у женщин с начальными формами хронических заболеваний вен.

2. В акушерской практике впервые проведена комплексная оценка реологических свойств крови, экспрессии генов-маркеров дисфункции эндотелия, центральной гемодинамики беременных женщин с начальными формами хронических заболеваний вен.

3. Впервые установлена взаимосвязь между повышением вязкости крови, функциональным состоянием магистральных вен нижних конечностей, параметрами работы сердца, сосудов и артериального давления. Обнаружено, что увеличение индекса эластичности вен на 5,7% в I триместре беременности связано с повышением вязкости крови в сосудах большого калибра, так же, как и при увеличении диаметра подколенной вены на 6,5%. Вслед за изменениями вязкости крови и функционального состояния вен нижних конечностей характерно меняется работа сердечно-сосудистой системы в целом. У беременных женщин с начальными формами хронических заболеваний вен наблюдается повышение значений основных параметров.

4. Установлено, что начальные формы хронических заболеваний вен прежде всего приводят к тяжелым перинатальным осложнениям: дистрессу плода в 13,9 раза, геморрагическому синдрому новорожденных в 4 раза, церебральной ишемии различной степени тяжести в 5,8 раза чаще, чем у женщин без хронических заболеваний вен, а беременность протекает с нарушением маточно-плацентарного кровотока в 10 раз чаще и с 20-кратным возрастанием риска преждевременных родов.

5. Впервые научно обоснована эффективность различных видов флеботропной терапии. Доказано, что компрессионная терапия, компрессионная терапия в сочетании с вентоником, компрессионная терапия в сочетании с вентоником и эндотелиопротектором в различной степени приводили к уменьшению диаметра расширенных вен, но только включение в комплекс лечения эндотелиопротектора статистически значимо снижало вязкость крови при низких скоростях сдвига, приводило к нормализации экспрессии генов гипоксии HIF-1 α , ICAM-

1 и РРВР, эффективно корригировало показатели нарушенной сердечной деятельности и пропускной способности сосудистого русла соответственно показателям в группе здоровых, что в результате определяло улучшение акушерских и перинатальных исходов для матери и плода.

6. На основании полученных данных впервые разработаны прогностически значимые показатели хронических заболеваний вен, позволяющие рассчитывать риск развития угрозы преждевременных родов, задержки роста плода, преэклампсии и дистресса плода, что реализовано в компьютерной программе.

Теоретическая и практическая значимость работы

Теоретическая значимость исследования обоснована доказательством особенностей экспрессии генов-маркеров дисфункции эндотелия, ультразвуковых признаков патологии вен нижних конечностей и малого таза, что явилось обоснованием для формулирования научной концепции клинко-патогенетической роли начальных форм хронических заболеваний вен в формировании неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов, а также обоснования немедикаментозного и медикаментозного подходов к их профилактике и лечению.

Ценность работы заключается в том, что на основании выполненных исследований:

- выявлено, что во время беременности, даже при начальных формах хронических заболеваний вен, происходят морфофункциональные изменения в системе вен нижних конечностей и малого таза;

- обнаружены доказательства дисфункции эндотелия у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен;

- доказана взаимосвязь генов-маркеров дисфункции эндотелия с плацентарными нарушениями и, как следствие, неблагоприятными перинатальными исходами;

- рекомендован к применению в качестве профилактики и лечения хронических заболеваний вен у беременных женщин комплексный подход с применением дифференцированной терапии, в зависимости от степени расширения общей бедренной и подколенной вен и наличия «венозных жалоб».

Методология и методы диссертационного исследования

Для достижения цели диссертационного исследования применялась совокупность методов научного познания – общенаучных и специальных. В качестве общенаучных методов использовано обобщение научных данных, накопленных в настоящее время по тематике исследования. К специальным методам диссертационного исследования следует отнести наблюдение за объектом исследования, сравнение полученных клинко-лабораторных, инструментальных и статистических данных и эмпирическо-теоретический метод в формулировании обоснования полученных результатов. Статистический анализ матриц данных проводился с применением современных компьютерных программ. Данные статистического анализа были обобщены в виде научных положений, выводов, практических рекомендаций.

Положения, выносимые на защиту

1. Беременные с начальными формами хронических заболеваний вен имеют расширение магистральных вен нижних конечностей на 6–17,9% с ранних сроков. Расширение вен сопровождается повышением индекса эластичности, появлением приклапанного сладжа 1-й стадии в 74,2% случаев и нарушением линейной скорости кровотока с формированием патологического венозного рефлюкса, приводящего к увеличению вязкости крови при низких скоростях сдвига (25 с^{-1}), и нарушению кровотока в микроциркуляторном русле.

2. Повышение экспрессии генов гипоксии HIF-1 α , молекулы клеточной адгезии ICAM-1, белка РРВР у беременных с начальными формами хронических заболеваний вен наблюдается в 37–38 недель при наличии отягощенного акушерского анамнеза и индекса массы тела выше 27,1 кг/м²

и коррелирует с наличием «венозных жалоб», повышением вязкости крови при низких и высоких скоростях сдвига, диаметром общей бедренной вены и замедлением кровотока в ней.

3. Беременные с начальными формами хронических заболеваний вен имеют изменения центральной гемодинамики в виде повышения АД на 22%, снижения сердечного выброса на 9,8%, увеличения ЧСС на 7,5%, ударного объема сердца на 8,5%, общего периферического сопротивления сосудов на 33%, а также снижения линейной скорости кровотока на 22,6%, скорости пульсовой волны на 33,2%, податливости плечевой артерии на 133,4%. Компрессионный трикотаж, равно как сочетание его с венотониками, не корректируют выявленные нарушения, в отличие от комбинации с эндотелиопротектором, нормализующим параметры сердечной деятельности и пропускной способности сосудистого русла.

4. Начальные формы хронических заболеваний вен у беременных (расширение бедренной вены более 1,5 см и/или подколенной вены более 0,79 см) приводят к увеличению частоты больших акушерских синдромов в 9,8 раза и перинатальных осложнений – в 5,4 раза, что подтверждается статистически значимыми макроморфометрическими (снижение массы плаценты и плодово-плацентарного индекса) и морфологическими изменениями плацент в виде патологической незрелости ворсин, дистрофических нарушений с компенсаторным увеличением васкуляризации терминальных ворсин, раскрытием стромальных каналов.

Степень достоверности и обоснованности результатов

Степень достоверности и обоснованности результатов диссертационной работы обоснована применением комплексно-методологического подхода к решению поставленных задач с использованием клинического, инструментального, аналитического и статистического методов исследования. Проведение диссертационного исследования одобрено Комитетом по этике научных исследований КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России от 23.11.2023 г. (протокол № 5/11). Достоверность полученных данных подтверждается актом проверки первичной документации материалов диссертационной работы.

Апробация и внедрение результатов исследования

Тема диссертации утверждена на заседании ученого совета КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО от 20.12.2023 г. (протокол № 10).

Материалы диссертации доложены и обсуждены на совместной научной конференции кафедр акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России и ФГБОУ ВО КГМУ от 25.12.2023 г. (протокол № 1/25).

Значение полученных результатов исследования для практики подтверждается тем, что они расширили знания о патогенетическом механизме хронических заболеваний вен в развитии акушерских и перинатальных осложнений.

Результаты исследования внедрены в клиническую практику, Медико-санитарной части Казанского федерального университета г. Казани, Камского детского медицинского центра, г. Набережные Челны. Полученные результаты исследования включены в учебные планы подготовки клинических ординаторов, циклы повышения квалификации и профессиональной переподготовки врачей по специальности «Акушерство и гинекология» и используются в лекционном материале на кафедре акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

По материалам диссертации опубликована 21 работа, из них 16 – в научных рецензируемых изданиях, включенных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки РФ в список изданий, рекомендуемых для опубликования основных научных результатов диссертации на соискание ученой степени кандидата и доктора наук, в том числе 14 работ - в научных изданиях, отнесенных к категориям К1 и К2 из Перечня рецензируемых научных изданий, и 5 в международной базе данных Scopus. Изданы учебное пособие «Хроническая венозная недостаточность в акушерстве и гинекологии. Диагностика,

профилактика и лечение», «Тромботические осложнения в акушерстве и гинекологии», «Профилактика ВТЭО в акушерстве и гинекологии», «Ультразвуковое исследование вен малого таза у женщин», рекомендованные для использования в учебном процессе образовательных организаций, реализующих программы высшего образования по специальности подготовки кадров высшей квалификации по программам ординатуры 3.1.4. Акушерство и гинекология. Получен 1 патент.

Материалы диссертации доложены на XI Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2010), XII Всероссийском научном форуме «Мать и дитя» (г. Москва, 2011), 14 COGI World Congress (Париж, 2011), 50 European Human Genetics Conference (Дания, 2017), 30 European congress of pathology (Испания, 2018), 27 COGI World Congress (Париж, 2019), VI Общероссийской конференции с международным участием «Перинатальная медицина: от прегравидарной подготовки к здоровому материнству и детству» (Санкт-Петербург, 2020), Межрегиональной научно-практической конференции «Добротинские чтения» (Нижний Новгород, 2021), Всеармейской конференции, посвященной 180-летию клиники акушерства и гинекологии Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова (Санкт-Петербург, 2022), Всероссийской научно-практической конференции «Междисциплинарные аспекты охраны женского здоровья» (Самара, 2022), 5-й Российской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии. Груздевские чтения» (Казань, 2022), III Всероссийской междисциплинарной онлайн-конференции «Women`s Clinic» (Москва, 2023), VI Международном конгрессе «Новые технологии в акушерстве, гинекологии, перинатологии и репродуктивной медицине» (Новосибирск, 2023), Краевой межрегиональной научно-практической конференции с международным участием «Акушерство, гинекология и репродукция – актуальные проблемы, доказательные решения» (Красноярск, 2023), Всероссийском медицинском форуме «Жигулевская долина» (Самара, 2023), XV Региональном научно-образовательном форуме «Мать и дитя» и пленуме правления РОАГ (Санкт-Петербург, 2023), Межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы сохранения здоровья матери и ребенка», посвященной 90-летию ФГБОУ ВО «Ижевская государственная медицинская академия» Минздрава России.

Личный вклад автора

Самостоятельно обследовано 319 беременных, проведены статистическая обработка и интерпретация полученных результатов, сформулированы положения, выносимые на защиту, и выводы диссертации, подготовлены основные публикации по выполненной работе и апробация результатов исследования.

Соответствие диссертации требованиям, установленным п. 14 Положения о присуждении ученых степеней

В ходе выполнения диссертационной работы при обосновании теоретической базы исследования, анализе полученных результатов соискателем научной степени сделаны необходимые ссылки на авторов и источники заимствования материалов для уточнения степени научной новизны полученных результатов.

Диссертационная работа соответствует Паспорту научной специальности:

- формуле специальности 3.1.4. Акушерство и гинекология;
- медицинской науке, охватывающей проблемы разработки и усовершенствование методов диагностики, лечения и профилактики осложненного течения беременности и родов, гинекологических заболеваний.;

Структура диссертации

Диссертация изложена на 235 страницах, содержит 51 таблицу и 33 рисунка. Состоит из введения, шести глав, выводов, практических рекомендаций и списка литературы, в котором приведено 350 источников, из них 193 отечественных и 157 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Исследование выполнено на клинических базах кафедры акушерства и гинекологии КГМА – филиала ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России. Комплексное обследование беременных проводили в соответствии с действующими нормативными документами Минздрава России.

Для определения особенностей течения хронических заболеваний вен выясняли семейный анамнез в отношении сосудистой патологии, наличия факторов риска. Наружный осмотр проводили в положении стоя, отмечали внешние проявления хронических заболеваний вен (ХЗВ):

Для стадирования формы хронических заболеваний вен использовали международную классификацию CEAP, которая предполагает учет клинических, этиологических и анатомических признаков, характер патологических расстройств.

Для достижения поставленных целей и задач было обследовано 319 беременных женщин в I, II и III триместрах гестации в возрасте от 19 до 40 лет, которые были разделены на две группы. Основную группу составили 221 беременная женщина с признаками начальных форм ХЗВ, соответствующих ретикулярному варикозу (РВ) и телеангиоэктазиям (ТАЭ).

Критерии включения в основную группу:

– наличие у беременной расширенных внутрикожных вен диаметром 1–3 мм при визуальном осмотре, соответствующих классу C1 по классификации CEAP – ретикулярный варикоз и/или телеангиоэктазии.

Критерии не включения в исследования:

- наличие хронических заболеваний вен более высокого класса, чем C1 (CEAP);
- противопоказания к терапии ХЗВ: сердечная недостаточность высокого функционального класса, дерматит, периферическая нейропатия, аллергическая реакция на компоненты трикотажа и препаратов;
- женщины с отягощенным тромботическим анамнезом;
- женщины, получающие профилактически ацетилсалициловую кислоту или низкомолекулярные гепарины;
- наличие онкологических заболеваний в анамнезе или во время настоящей беременности.

Группу сравнения сформировали из 98 беременных, не имевших визуальных и клинических признаков хронических заболеваний вен. Критериями включения в группу сравнения стало отсутствие критериев включения в основную.

В основной группе в зависимости от клинических проявлений ХЗВ и проводимой терапии были выделены три подгруппы (Рисунок 1).

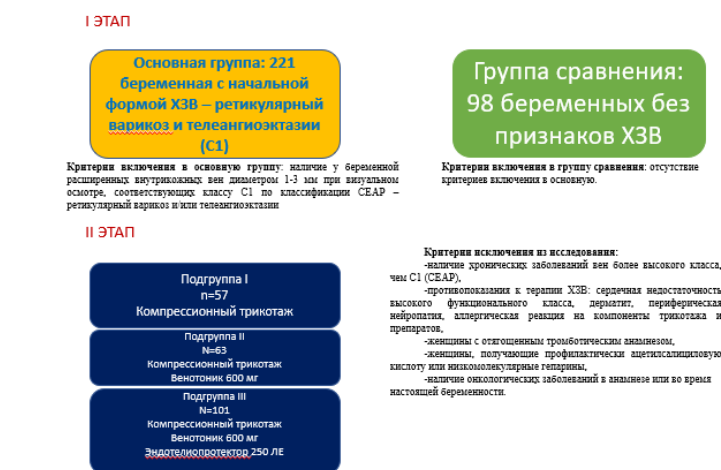


Рисунок 1 – Дизайн исследования

Наличие ретикулярного варикоза и телеангиоэктазий, отсутствие субъективных жалоб у беременных послужило основанием для назначения компрессионного трикотажа, который подбирался индивидуально всем беременным – I подгруппа (57 беременных).

Беременным с индексом массы тела до 27 кг/м² без характерных «венозных» жалоб и отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, с расширением общей бедренной вены 1,5 см и/или подколенной вены 0,79 см назначали сочетание компрессионного трикотажа с венотоником – 600 мг диосмина 1 раз в день начиная с ранних сроков беременности до 36 недель непрерывно – II подгруппа (63 беременные).

При появлении характерных «венозных» жалоб, индекса массы тела 27,1 кг/м² и более, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, назначалась комплексная флеботонизирующая и флеботропная терапия, включающая компрессионный трикотаж, венотоник и эндотелиопротектор (80% гепариноида быстродвижущейся фракции и 20% дерматана сульфата) начиная с конца I триместра по 1 капсуле 1–2 раза в день в течение 40 дней. В зависимости от степени тяжести отягощающих факторов количество курсов эндотелиопротектора составляло 2–3 (второй курс в 22–28 недель, третий – при необходимости в 32–37 недель) – III подгруппа (101 беременная).

Исследование венозной системы обеих нижних конечностей и малого таза проводилось на сроках 11–14, 19–21, и 30–34 недель беременности на аппаратах HDI 5000 SonoCT (Philips, Нидерланды), Voluson 730 Expert (GE HC, США), Vivid 7 (GE HC, США). Для интерпретации результатов ультразвукового исследования использовали функциональную характеристику общей бедренной и подколенной вен, как наиболее часто подвергающихся тромбозу.

Для изучения вязкости крови применяли электро-ротационный микровязкозиметр для медицинских целей МВР-1, позволяющий задавать крутящий момент для скоростей сдвига в диапазоне от 25 до 250 с⁻¹. Использовалась венозная нативная кровь в количестве 2 мл, стабилизированная цитратом натрия. Температурный режим соответствовал 37⁰С. Расчет вязкости в сантипуазах сПз при каждом режиме вращения насчитывался автоматически.

Экспрессию гена гипоксии HIF-1 α , молекулы клеточной адгезии ICAM-1 и протромбоцитарного основного белка PPBP определяли в 11–13 и 37–38 недель. Для анализа экспрессии генов PPBP, ICAM-1 и HIF-1 α применяли метод ПЦР в реальном времени на амплификаторе CFX96 (BioRad, США) с коммерческими наборами зондов и праймеров согласно протоколу фирмы-производителя (Applied Biosystems, США). В качестве референсного гена использовали ген бета-актина (ACTB). Обработку результатов полимеразной цепной реакции проводили методом 2– $\Delta\Delta Ct$, который показывает, во сколько раз изменяется экспрессия целевых генов у исследуемых групп по сравнению с группой сравнения. $\Delta\Delta Ct$ рассчитывалось как $\Delta\Delta Ct = \Delta Ct$ (исследуемой группы) – ΔCt (группы сравнения) и каждое значение $\Delta Ct = \Delta Ct$ (целевого гена) – ΔCt (ACTB).

Методом объемной компрессионной осциллометрии во втором триместре в период наибольших изменений объема циркулирующей крови измеряли показатели центральной гемодинамики: значения артериального давления (систолическое, диастолическое, среднее, боковое, пульсовое ударное артериальное давление); параметры, характеризующие сердечную деятельность (сердечный выброс, ударный объем, ЧСС); сосудистые показатели (линейная скорость кровотока, системная податливость, общее периферическое сопротивление сосудов). Измерения проводили анализатором параметров кровообращения «АПКО-8-РИЦ» (ООО «Экология. Здоровье. Жизнь», Россия).

Материал для морфологического исследования последов получали сразу после родов, отбирали участки из центральных, парацентральных и краевых зон, фрагменты оболочек и пуповины. Определяли плодово-плацентарный коэффициент, массу плацент (г). Фрагменты плаценты для морфометрического анализа забирали из центральной, парацентральной и краевой зон, исследовали также участки оболочек и пуповины с фиксацией в 10% нейтральном формалине. Окраску парафиновых срезов проводили гематоксилином и зозином.

Для статистической обработки использовали программы Statistica for Windows 10.0, Microsoft Excel 2018, jamovi Desktop 2.3.28 Solid. Проверка нормальности распределения проводилась с применением критерия Шапиро-Уилка и Колмогорова-Смирнова. Для описания количественных показателей, имевших нормальное распределение, использовалось среднее арифметическое и стандартное отклонение (M) и (SD) соответственно. Если распределение количественных данных отличалось от нормального, данные описывались с применением медианы (Me), верхнего и нижнего квартилей (Q1; Q3). Для показателей, характеризующих качественные признаки, указывали абсолютное число и относительную величину в процентах. Оценка групповых различий количественных показателей с нормальным распределением осуществлялась с использованием данных параметрической статистики с применением t-критерия. Сравнение количественных показателей, имевших распределение, отличное от нормального, а также качественных и ранговых показателей осуществлялось с применением методов непараметрической статистики – таблиц 2x2 с использованием критерия хи-квадрат (χ^2). Для подтверждения статистической однородности или различий дисперсии признаков в сравниваемых группах использовали однофакторный и многофакторный дисперсионный анализ. Также проводился корреляционный анализ с определением критериев Спирмена. Для оценки различий критическим уровнем значимости принималось значение $p < 0,05$.

Результаты собственных исследований и их обсуждение

При анализе клинического течения беременности выяснилось, что признаки и симптомы ХЗВ выявлялись у всех беременных, включенных в основную группу, из них специфические «венозные» жалобы имели 164 (74,2%) женщины, а 57 (25,7%) беременных специфических жалоб не предъявляли.

В соответствии с классификацией CEAP, беременные, имевшие специфические жалобы на тяжесть в икроножных мышцах, асимметричные отеки голеней и утомляемость нижних конечностей, появление вышеуказанных симптомов к вечеру и уменьшение их после физической нагрузки, были отнесены к стадии C1EрS где, C1 – телеангиоэктазии, или ретикулярный варикоз, Eр – первичное заболевание, появившееся во время текущей беременности, а S – субъективные жалобы. Пациентки, не имевшие специфических жалоб – C1EрA, где C1 – телеангиоэктазии, или ретикулярный варикоз, Eр – первичное заболевание, A – нет субъективных жалоб (Рисунок 2). Отсутствие субъективных жалоб не влияет на стадию заболевания по классификации CEAP.



Рисунок 2 – Распределение симптомов ХЗВ у беременных основной группы, (%)

Самой распространенной жалобой оказалась тяжесть в икроножных мышцах, которая была характерна для женщин, имевших телеангиоэктазии (ТАЕ) – у 41 (42,2 %) обследованных. Для беременных с ретикулярным варикозом самой частой жалобой было ощущение отечности, которая встречалась у 13 (43,3%) обследованных. Как у беременных с ТАЕ, так и у женщин с РВ редко встречалось сочетание симптомов – в 2 (2,06%) и 1 (3,4%) наблюдениях соответственно, при комбинации ТАЕ и РВ сочетание жалоб отмечено у 14 (37,8%) пациенток. Полученные данные показали, что специфические «венозные» жалобы обладают низкой чувствительностью и отрицательной предсказательной значимостью, однако специфичность и положительная предсказательная величина у «венозных» жалоб оказались достаточно высокими. Таким образом, наличие «венозных» жалоб не всегда является стопроцентным признаком наличия ХЗВ. Однако более выгодные с клинической точки зрения тесты, такие как специфичность, положительная и отрицательная предсказательная величина показали высокую диагностическую значимость «венозных» жалоб. Так, наличие тяжести в икроножных мышцах означает наличие ХЗВ в 37% наблюдений у беременных, а отсутствие данного признака в 99% случаев свидетельствует об отсутствии ХЗВ. Вероятность того, что ХЗВ присутствует при наличии тяжести в икроножных мышцах составляет 99%, тогда как вероятность отсутствия ХЗВ при отсутствии тяжести в икроножных мышцах выявлено в 48% наблюдений. Утомляемость нижних конечностей встречалась в 27% наблюдений у беременных с ХЗВ, у 97% беременных с ХЗВ данного симптома не было. Вероятность того, что ХЗВ присутствует у беременных с утомляемостью нижних конечностей составляет 99%, тогда как вероятность отсутствия ХЗВ при отсутствии этого симптома выявлено в 45% наблюдений. Асимметричные отеки выявлялись в 28% наблюдений у беременных с ХЗВ, у 99% беременных их было. Вероятность того, что ХЗВ присутствует у беременных с асимметричными отеками составляет 99%, тогда как вероятность отсутствия ХЗВ при отсутствии данного симптома выявлено в 45% наблюдений.

Полученные данные демонстрируют необходимость комплексного обследования беременных с «венозными» жалобами.

Анализ анамнеза и клинического статуса пациенток показал, что в основной группе при сочетании симптомов преобладали женщины старше 30 лет ($\chi^2=13,06$, $p=0,001$), тогда как моносимптомное течение было характерно для женщин более молодого возраста ($\chi^2=204,52$, $p=0,001$). Средний рост пациенток основной группы был статистически значимо ниже, чем в группе сравнения – 164,6 (5,9) см против 168,2 (3,1) см ($p=0,04$), тогда как индекс массы тела был статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения и составлял 27,1 (3,2) кг/м² и 23,3 (2,4) кг/м² ($p=0,03$) соответственно. Профессиональные вредности (длительная работа в положении стоя или сидя, подъем тяжестей) отметили 63,2% пациенток основной группы против 20,4% ($\chi^2=41,86$; $p=0,001$) здоровых.

Экстрагенитальная патология диагностирована у 99% пациенток основной группы и 97,9% беременных в группе сравнения ($\chi^2=0,09$, $p=0,75$). У женщин с начальными формами ХЗВ статистически значимо чаще диагностировали заболевания желудочно-кишечного тракта – у 192

(86,8%) и ожирение – у 62 (28%), $p=0,02$, $p=0,04$ соответственно, тогда как в группе сравнения чаще наблюдались заболевания сердца (пролапс митрального клапана, неполная блокада пучка Гисса) – у 29,5 %, хронический пиелонефрит – у 32, 6 %, анемия – у 39,7%. Среди заболеваний ЖКТ преобладали хронический гастрит и дисфункция толстого кишечника по типу запоров. Анализ распределения экстрагенитальных заболеваний между группами показал, что у женщин с начальными формами ХЗВ заболевания ЖКТ и ожирение встречались в 4,75 и 4,19 раза чаще, чем в группе сравнения ($\chi^2=4,75$, OR 2,06; 95% CI 1,07:3,93, $p=0,02$), ($\chi^2=4,19$, OR 1,91; 95% CI 1,02:3,61, $p=0,04$). Корреляционный анализ, включавший 319 пар признаков, позволил установить, что прямая связь развития начальных форм ХЗВ была у пациенток с весом более 80 кг и индексом массы тела более 27,1 кг /м².

Анализ гинекологического статуса показал, что статистически значимой разницы в среднем возрасте наступления менархе у пациенток исследуемых групп не было – 13(1,4) и 12,9(1,4), ($p=0,47$). Возраст начала половой жизни также не различался между группами, составив 18,8 (2,1) и 18,6 (2,0), ($p=0,30$) лет. В то же время были выявлены статистически значимые различия в особенностях контрацептивного поведения. Так, участницы основной группы принимали КОК в 11,31 раза чаще ($p=0,001$), что повышало у них шансы развития ХЗВ в 2,4 раза ($\chi^2=11,31$, OR 2,40; 95% CI 1,41:4,06). Различий между применением других методов контрацепции выявлено не было.

Таким образом, значимо большая частота применения комбинированных оральных контрацептивов в основной группе оказала влияние на развитие ХЗВ, по сравнению с другими методами контрацепции. Поиск внутри основной группы показал, что у женщин, применявших КОК, преобладали распространенные телеангиоэктазии, встречавшиеся в 59,5% (97) случаев. Для этих пациенток характерными были жалобы на тяжесть и утомляемость нижних конечностей. У 42 (25,7%) принимавших КОК в анамнезе диагностировали ретикулярный варикоз с жалобами на ощущение отечности, у 24 (14,7%) выявляли сочетание ТАЕ и РВ, с проявлениями в виде тяжести в икроножных мышцах, утомляемости и отечности нижних конечностей.

Анализ репродуктивной функции показал, что в основной группе первобеременных было в 15,94 раза меньше, чем группе сравнения ($\chi^2=15,94$, OR 0,36; 95% CI 0,21:0,60, $p=0,001$), при этом преобладали первородящие повторнобеременные – в 7,73 раза ($\chi^2=7,73$, OR 2,73; 95% CI 1,31:5,80, $p=0,006$) и в 3,89 раза – повторнобеременные повторнородящие ($\chi^2=3,89$, OR 1,75; 95% CI 1,01:3,09, $p=0,04$). Отметим, что внутри основной группы в 1,5 раза было больше повторнобеременных чем первобеременных. Самопроизвольный выкидыш у пациенток основной группы случался в 4,18 раза чаще, чем у женщин группы сравнения, и он оказывал влияние на развитие ХЗВ ($\chi^2=4,18$, OR 2,67; 95% CI 1,03:7,29, $p=0,04$), в отличие от внематочной беременности, частота которой различалась статистически значимо между группами, но не оказывала влияния на шансы развития ХЗВ ($\chi^2=0,005$, OR 0,88 95% CI 0,06;24,64, $p=0,001$). Количество медицинских аборт и частота бесплодия между группами статистических различий не имели.

Таким образом, наличие в анамнезе беременностей и родов повышало шансы развития начальных форм ХЗВ в 2,73, 1,75 раза соответственно, что соответствует современным представлениям о факторах риска ХЗВ.

Акушерский анамнез также имел свои особенности. По данным анализа распределения сведений об акушерском анамнезе было выявлено, что в основной группе преобладали неблагоприятные исходы предыдущих беременностей. Так, послеродовые кровотечения отмечены в 4,16 раза чаще ($\chi^2=4,16$, OR 0,37; 95% CI 0,13:1,03, $p=0,04$), в 3,76 раза чаще рождались дети с ЗРП ($\chi^2=3,76$, OR 0,39; 95% CI 0,15:1,02, $p=0,05$), и в 1,86 раза чаще происходили преждевременные роды ($\chi^2=1,86$, OR 0,56; 95% CI 0,21:1,48, $p=0,17$), чем в группе сравнения. В 1,8 раза больше женщин основной группы имели рубец на матке после предыдущих операций кесарева сечения ($\chi^2=1,8$, OR 0,59; 95% CI 0,28:1,23, $p=0,18$). Однако все эти факторы, кроме самопроизвольного выкидыша, увеличивающего риск развития ХЗВ в 2,67 раза, не подтвердили влияния на развитие ХЗВ у пациенток основной группы. Вместе с тем показатель

антенатальной гибели плода, будучи одинаково редко встречающимся – у 9 (4,1%) и 3 (3,1%) пациенток в основной группе и группе сравнения, при более глубоком анализе оказался в 1,34 раза повышающим шансы развития начальных форм ХЗВ ($\chi^2=0,01$, OR 1,34 95% CI 0,27;6,03, $p=0,04$).

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей и малого таза проведено всем наблюдаемым беременным. Статистически значимые различия между показателями слева и справа выявлены не были, в связи с чем приводимые далее показатели отражают средние величины, взятые с обеих нижних конечностей. У всех беременных просвет обследованных сосудов был однородным, вены проходимы, сжимаемы, прокрашивались при цветовом доплеровском картировании. Регистрировался фазный, синхронизированный с дыханием кровотоков. У беременных основной группы в первом триместре показатели диаметра общей бедренной вены (ОБВ) и подколенной вены (ПКВ) имели статистически значимые различия с таковыми в группе сравнения. Так, диаметр ОБВ у женщин группы сравнения в I триместре беременности в положении стоя – 1,33 (0,02) см, в положении лежа на соответствующем боку – 0,85 (0,05) см, ($p=0,03$). Диаметр ПКВ у женщин основной группы при исследовании стоя был равен 0,79(0,05) см, лежа – 0,82(0,08) см ($p=0,04$). Анализ также показал, что при начальных формах ХЗВ диаметр ОБВ в первом триместре был больше на 14,3% и 8,2% при исследовании в положении стоя и лежа, чем в группе сравнения ($p=0,01$) соответственно, так же как и диаметр ПКВ больше при исследовании в положении стоя и лежа на 6,5% и 17,9% соответственно ($p=0,01$). Для проверки гипотезы взаимосвязи жалоб с диаметром исследованных вен был проведен однофакторный дисперсионный анализ ANOVA, где группирующим фактором явились показатели ультразвукового исследования, а зависимыми переменными – различные варианты жалоб. О влиянии группирующего фактора на зависимый по правилам проведения дисперсионного анализа судили по критерию Фишера (F). Чем больше значение F, тем надежнее можно говорить о влиянии фактора на результат. Критическое значение F определялось уровнем значимости $<0,05$.

Анализ данных ультразвукового дуплексного ангиосканирования ОБВ и ПКВ внутри основной группы показал, что изменение диаметра общей бедренной и подколенной вен было связано с появлением специфических жалоб. Как видно из рисунка, уровень значимости критерия Фишера – влияния диаметра общей бедренной и подколенной вен на возникновение «венозных» жалоб составил 0,006 и 0,01 соответственно. Это свидетельствует о том, что у пациенток в основной группе «венозные» жалобы в первом триместре появлялись при достижении диаметра общей бедренной вены 1,52(0,19) см и выше и/или диаметра подколенной вены 0,79 (0,05) см и выше. При расчете индекса эластичности (ИЭ) у объектов исследования были получены следующие данные (Рисунок 3).

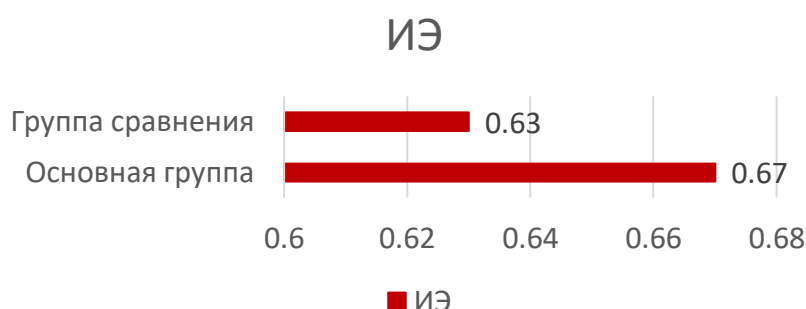


Рисунок 3 – Показатель индекса эластичности у пациенток исследуемых групп в I триместре

* значения статистически значимы при $p<0,05$.

Как следует из представленных данных, индекс эластичности в первом триместре статистически значимо различался у беременных с ХЗВ и пациенток, не имевших признаков

ХЗВ, что свидетельствует о развитии клапанной недостаточности вен уже на ранних сроках беременности. Таким образом, при наличии начальных форм ХЗВ у беременных в результате изменения тонико-эластических свойств венозной стенки происходит эктазия ОБВ, что в сочетании с увеличением ОЦК и гормональной перестройкой организма может являться одним из патогенетических звеньев развития флебопатии и вызывать поражение эндотелия вен. По данным анализа, при увеличении диаметра ПКВ в первом триместре от 0,79 (0,05) см и выше появлялось ощущение отека нижних конечностей, как и при изменении индекса эластичности выше 0,67 (0,12), что подтверждает уровень статистической значимости $p=0,03$ и $p=0,001$ соответственно. Оценка линейной скорости кровотока, согласно клиническим рекомендациям, необходима для изучения гемодинамики венозного русла, выявления клапанной недостаточности или венозной обструкции. Линейную скорость кровотока (ЛСК) и состояние клапанов оценивали в общей бедренной вене как наиболее доступной для хорошей визуализации, в положении стоя с применением приема Вальсальвы. По нашим наблюдениям, ЛСК в ОБВ левой и правой нижних конечностей не имела статистически значимых различий. У пациенток в группе сравнения в первом триместре ЛСК антеградного кровотока в ОБВ составляла в среднем 9,2 (1,6) см/с, ретроградный кровоток у них был непродолжительным и равнялся 0,4 (0,02) с, при этом ЛСК была 7,8 (0,8) см/с, что имело статистически значимые различия ($p=0,01$) с показателями у беременных основной группы, у которых ЛСК антеградного кровотока была в 1,2 раза меньше, составив 7,5 (1,3) см/с ($p=0,04$), тогда как длительность ретроградного кровотока оказалась в 1,5 раза продолжительнее, составив 0,6 (0,03) с ($p=0,03$). Необходимо отметить, что согласно современным представлениям патологическим принято считать ретроградный кровоток длительностью более 0,5 с (Клинические рекомендации «Варикозное расширение вен нижних конечностей», 2021). Таким образом, выявленный у обследованных беременных с начальными формами ХЗВ в первом триместре ретроградный кровоток следует считать патологическим. В ходе исследования вен малого таза было обнаружено варикозное расширение вен гроздьевидного сплетения яичников у всех наблюдаемых женщин. У пациенток группы сравнения диаметр вен гроздьевидного сплетения в первом триместре был равен 0,53(0,07) см, определялся непродолжительный ретроградный кровоток длительностью в среднем 0,5(0,01) сек, что статистически значимо отличалось от показателей пациенток основной группы ($p=0,02$). Диаметр вен гроздьевидного сплетения у беременных с ХЗВ составлял 0,58(0,2) см, что в 1,09 раза больше, чем в группе сравнения ($p=0,02$), а измеренный ретроградный кровоток по ним – 0,7 (0,02) сек, что дольше в 1,4 раза, чем в группе сравнения ($p=0,01$). Следовательно, у беременных с начальными формами заболеваний вен структурная перестройка венозной стенки имеет место и в венах малого таза, что отражается как на диаметре вен, так и на показателях венозной гемодинамики. У 164 (74,2%) беременных основной группы уже в первом триместре был выявлен приклапанный сдвиг форменных элементов крови 1 степени ($\chi^2=27,012$, $p=0,005$), у 5 (2,2%) обследованных женщин определялся приклапанный сдвиг 2 степени ($\chi^2=4,88$, $p=0,02$) (Рисунок 4). Отметим, что сдвиг 2 степени характеризуется как патологический и указывает на наличие предтромботического состояния, что может служить одним из наиболее ранних предикторов развития венозного тромбоза. Сдвиг 3 степени не наблюдался ни в одном случае.

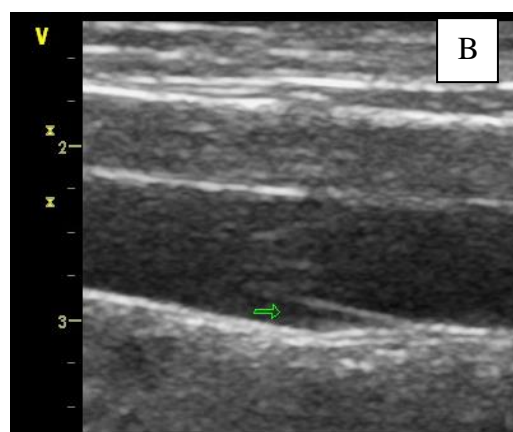
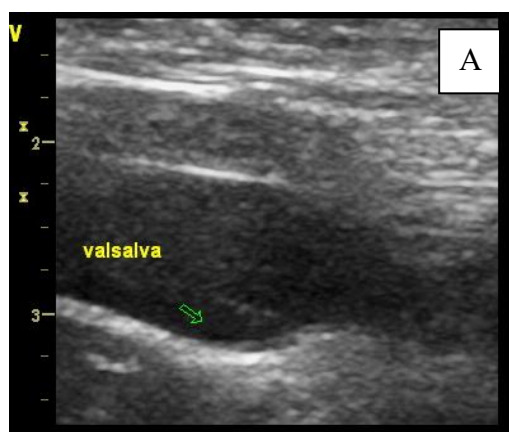


Рисунок 4 – А.Сладж 1 степени в зоне в приклапанного синуса, В.Сладж 2 степени в зоне приклапанного синуса

В группе сравнения сладж 1 степени отмечен у 3 пациенток ($p=0,005$), сладж 2 и 3 степени не выявлялся ни в одном наблюдении (Рисунок 5).

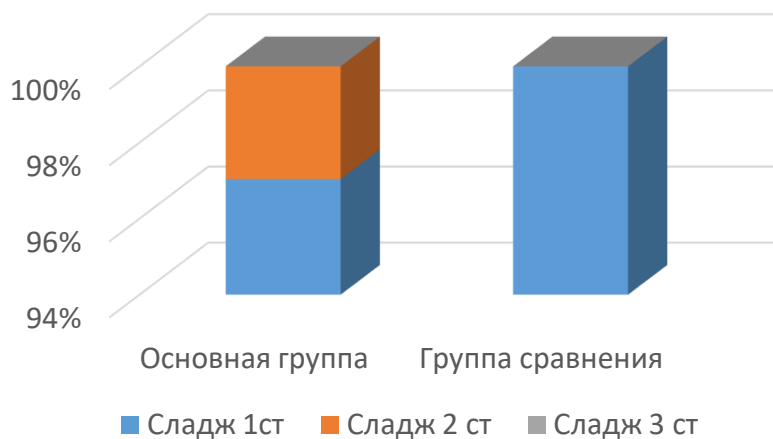


Рисунок 5 – Распределение степени выраженности сладжа тромбоцитов среди пациенток исследуемых групп

Таким образом, при ультразвуковом ангиосканировании у беременных женщин рекомендуется обращать внимание на исследование клапанных синусов на предмет выявления сладжа, что в свою очередь позволит сформировать группы риска по тромбозу глубоких вен и своевременно провести профилактику данной патологии.

Изучение вязкости крови показало нарушение реологических свойств прежде всего в микроциркуляторном русле (Рисунок 6).

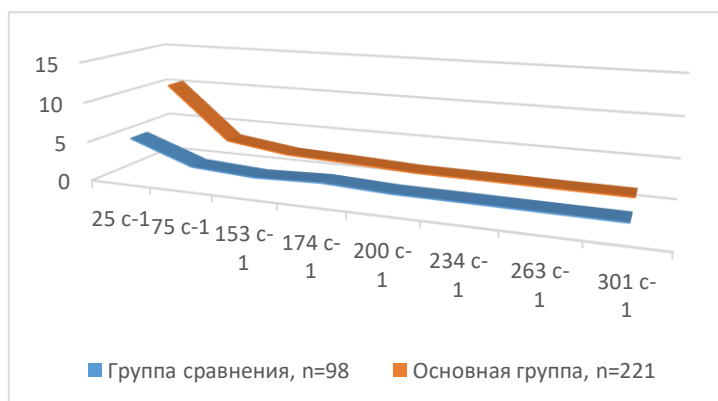


Рисунок 6 – Показатель вязкости (η) цельной крови при различной заданной скорости сдвига у участниц исследования в первом триместре

Как продемонстрировано на рисунке 6, вязкость цельной крови в основной группе при скорости сдвига 25 с^{-1} равнялась $10,46 (1,55)$ сПз, постепенно уменьшаясь по мере увеличения диаметра исследуемого сосуда, при скорости сдвига 301 с^{-1} она составляла $1,60 (0,15)$ сПз. В группе сравнения показатель вязкости при скорости сдвига 25 с^{-1} равнялся $5,21 (1,75)$ сПз, показывая похожий вектор снижения, и при скорости сдвига 301 с^{-1} составлял $1,59 (0,15)$ сПз. Оказалось, что у беременных основной группы структурная вязкость крови при низких скоростях сдвига превышала уровень в группе сравнения в 2 раза ($t = 4,80$, $p = 0,005$), тем самым доказывая, что при начальных формах заболевания вен вязкость крови больше, чем у беременных без

признаков ХЗВ, то есть имеются менее выгодные условия для движения крови по сосудам мелкого диаметра. Дальнейший анализ подтвердил наличие статистически значимых различий между средними показателями сочетания «венозных» жалоб и скорости сдвига, что свидетельствует о том, что комплекс изменений гемодинамики в венах, состоящий из увеличения их диаметра и эластичности с одной стороны и вязкости крови с другой, определяет характеристику жалоб пациента, например, при высокой вязкости возникают характерные «венозные» жалобы. Нарушение реологических свойств крови связано с пропускной способностью венозного русла. Известно, что чем больше диаметр сосуда, тем медленнее по нему течет жидкость. В отношении крови как неньютоновской жидкости важным представляется анализ влияния диаметра вен на вязкость крови, который показал, что увеличение индекса эластичности на 5,7% в первом триместре связано с повышением вязкости крови при скоростях сдвига 234 с^{-1} и 301 с^{-1} , что свидетельствует об изменении реологии крови в более крупных сосудах. При увеличении диаметра ПКВ на 6,5% вязкость крови также повышалась при скорости сдвига 264 с^{-1} . В ходе корреляционного анализа было составлено 24 корреляционные пары. Анализ показал, что вязкость при всех скоростях сдвига повышалась ассоциировано с увеличением диаметра общей бедренной и подколенной вены в первом триместре как в положении лежа, так и в положении стоя. Прямая корреляция была обнаружена между диаметрами исследуемых вен в положении стоя, при скорости сдвига 200 с^{-1} , 234 с^{-1} , 263 с^{-1} и 301 с^{-1} , что свидетельствует о том, что нагрузка на стенку магистральной вены в положении стоя более выражена и это сопровождается ухудшением реологических свойств крови, а именно повышением ее вязкости.

Изучение экспрессии маркеров дисфункции эндотелия HIF-1 α , ICAM-1, PPBP, проведенное на сроке 11–13 и 37–38 недель беременности, показало, что в первом триместре как у беременных с начальными формами ХЗВ, так и у пациенток без ХЗВ показатели экспрессии HIF-1 α , ICAM-1, PPBP не имели статистических различий ($p=0,44$). Основной протромбоцитарный белок (PPBP) продуцируется активированными нейтрофилами и участвует в маркировании хронического воспаления. Оказывается, что исходно, в первой половине беременности экспрессия изучаемых генов находится на базовом уровне вне зависимости от наличия начальных симптомов ХЗВ. Так как экспрессия проангиогенных маркеров HIF-1 α , ICAM-1, PPBP сопровождает начало гестации, по-видимому, воспалительная реакция наблюдается также и в эндотелии вен. Однако в тех случаях, когда сочетается нарушение тонико-эластических свойств венозной стенки, увеличение диаметра вен, повышение вязкости крови, экспрессия маркеров дисфункции эндотелия носит более выраженный характер, привлекая в место воспаления большее количество иммунокомпетентных клеток, тем самым воспалительная реакция, носившая характер адаптации, становится патологической и проявляется в виде специфичных жалоб (Рисунок 7).

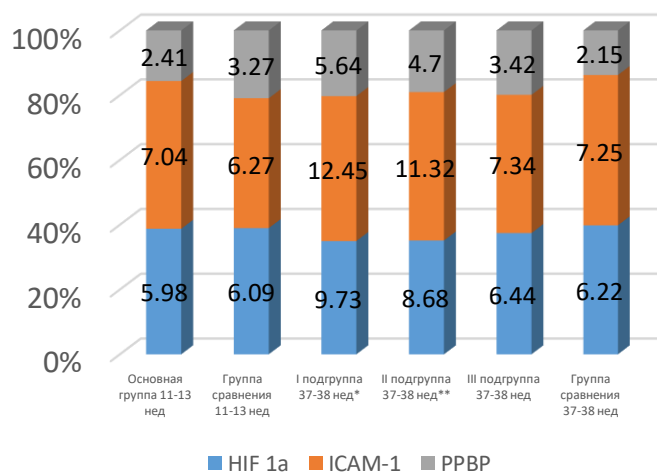


Рисунок 7 – Значения относительного количественного анализа (RQ) экспрессии молекул клеточной адгезии в первом триместре

Дисперсионный анализ зависимости «вензных» жалоб и экспрессии маркеров дисфункции эндотелия в первом триместре подтвердил, что у пациенток с повышением экспрессии ICAM-1 появляются характерные «вензные» жалобы, о чем свидетельствуют статистически значимые различия между суммами квадратов отклонений ($p=0,01$). Корреляционный анализ показал положительную взаимосвязь между повышением экспрессии PPBP в первом триместре и утомляемостью нижних конечностей ($r=0,59$), отечностью нижних конечностей у пациенток с ХЗВ ($r=0,39$), а также у пациенток с сочетанием симптомов ($r=0,20$). Наряду с этим было установлено, что имеется взаимосвязь между увеличением диаметра ПКВ в первом триместре в положении лежа выше $0,82(0,08)$ см и экспрессией PPBP ($r=0,14$). Также выявлена взаимосвязь между высокой скоростью сдвига в мелких сосудах в первом триместре и экспрессией HIF-1 α и ICAM-1 ($r=0,16$). С нашей точки зрения, в ответ на повышение вязкости эндотелий будет непременно активировать экспрессию провоспалительных маркеров, что, вероятно, служит сигналом для изменения параметров сердечного выброса и частоты сердечных сокращений – предположительно так организм включает механизм коррекции нарушения гемодинамики. Выявлена прямая взаимосвязь между экспрессией PPBP и вязкостью при скоростях сдвига 25 c^{-1} ($r=0,15$), 174 c^{-1} ($r=0,13$), 200 c^{-1} ($r=0,14$), 234 c^{-1} ($r=0,14$). Таким образом, увеличение вязкости в сосудах как мелкого, так и крупного диаметра вызывает активацию гена PPBP уже на уровне тромбоцитов. В итоге по мере прогрессирования заболевания сначала активируется эндотелий сосудистой стенки, а затем и тромбоциты, что вместе определяет локальную воспалительную реакцию. Корреляционный анализ выявил прямую взаимосвязь экспрессии PPBP с повышением вязкости крови при скорости сдвига 25 c^{-1} ($r=0,44$), 174 c^{-1} ($r=0,13$), 200 c^{-1} ($r=0,14$), 234 c^{-1} ($r=0,16$). Данную гипотезу позволил подтвердить дисперсионный анализ влияния вязкости крови при скорости сдвига 25 c^{-1} на экспрессию маркеров дисфункции эндотелия HIF-1 α , ICAM-1, PPBP, уровень статистической значимости которого составил $0,001$, что доказывает повышения вязкости крови, замедление ее движения и развитие эндотелиальной дисфункции с воспалительной активацией тромбоцитов.

Оценка состояния вен на фоне дифференцированной терапии у наблюдаемых беременных во втором и третьем триместрах беременности позволила выявить определенные закономерности (Рисунок 8).

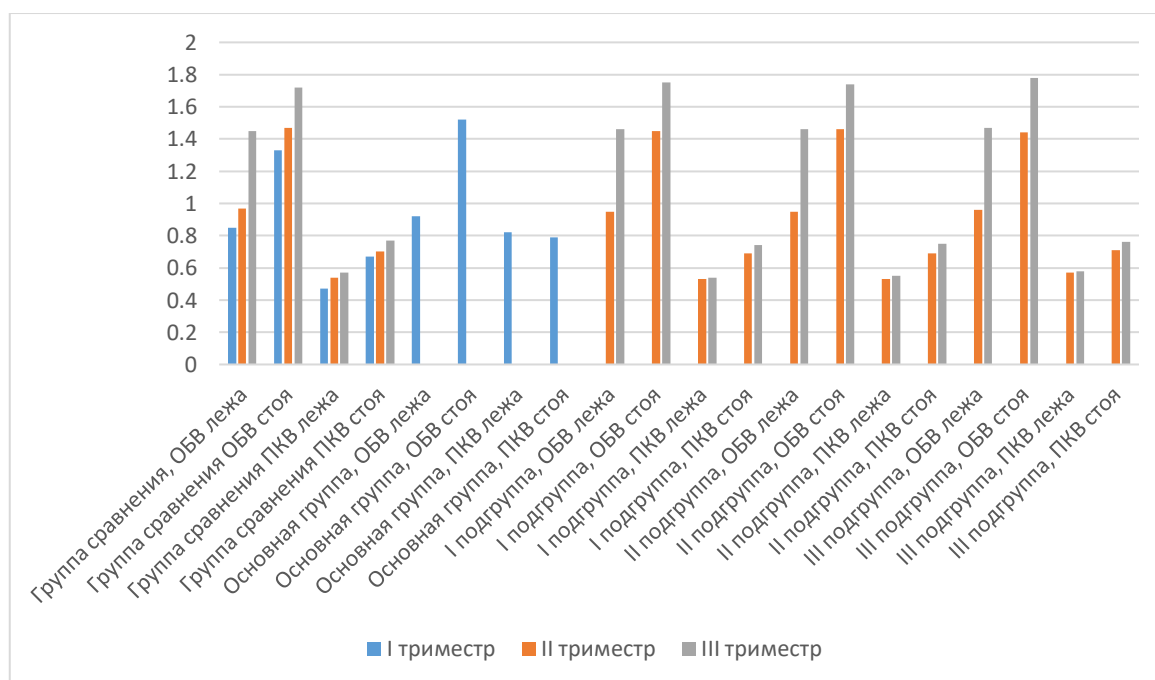


Рисунок 8 – Изменение диаметра общей бедренной вены и подколенной вены у участниц исследования с течением беременности

В группе сравнения наблюдали статистически значимое увеличение диаметра общей бедренной вены по отношению к показателям первого триместра, который при исследовании в положении стоя увеличивался во II триместре на 10,5% ($p = 0,04$), а в III триместре – на 29,3%, что было статистически значимо больше, чем во II триместре ($p = 0,003$). При исследовании общей бедренной вены в положении лежа на соответствующем боку ее диаметр возрастал на 14,1% во II-м ($p=0,01$) и на 70,5% в III триместрах соответственно ($P = 0,001$), по сравнению с показателями первого триместра.

Такая же картина наблюдалась и в отношении диаметра подколенной вены. Так, ко второму триместру увеличение ее диаметра в положении стоя составило 4,5% ($p=0,04$), в третьем триместре – 14,9% ($p=0,02$). При исследовании в положении лежа диаметр подколенной вены возрастал ко второму триместру на 14,8% ($p=0,01$), к третьему – на 21,2% ($p=0,01$). Таким образом, в условиях не осложненной беременности подобные изменения являются одним из механизмов адаптации организма женщины к периоду гестации.

В основной группе были получены неоднородные данные. Так, в подгруппах с использованием компрессионного трикотажа и трикотажа, и венотоника прирост диаметра общей бедренной вены по сравнению с показателем первого триместра в положении лежа во втором триместре составил 3,2% ($p=0,07$) и 4,3% ($p=0,06$) в подгруппе, где был добавлен эндотелиопротектор, а в положении стоя диаметр имел тенденцию к уменьшению на 4,1% ($p=0,05$) в I и II подгруппе и на 5,5% ($p=0,04$) в III, что, по-видимому, связано с воздействием компрессионного трикотажа. Напротив, в третьем триместре диаметр общей бедренной вены в положении лежа возрастал на 58,6% ($p=0,01$) в I и II подгруппе и на 59,7% ($p=0,01$) в III подгруппе, в положении стоя – на 14,4% ($p=0,02$) и 17,1% ($p=0,01$) соответственно. Диаметр подколенной вены в I и II подгруппах при исследовании в положении лежа во втором триместре уменьшался на 54,1% ($p<0,001$), в III подгруппе – на 43,8% ($p<0,001$). В положении стоя данный показатель уменьшался на 14,5% ($p=0,04$) и 11,2% ($p=0,04$) в подгруппах соответственно. В третьем триместре уменьшение диаметра подколенной вены было более выраженным: в положении лежа в I и II подгруппе – на 49,8% ($p<0,001$), в III – на 41,3% ($p<0,001$), а в положении стоя уменьшение было менее выраженным и составило 5,3% для I и II подгруппы ($p=0,04$) и 3,9% ($p=0,06$) для третьей.

Таким образом, очевидно, что в отношении диаметра вен проводимая терапия, включавшая в себя венотоник и компрессионный трикотаж, была достаточно эффективна во всех подгруппах, хотя и по-разному влияла на исследуемые вены.

Индекс эластичности (ИЭ) с течением беременности в группе сравнения статистически значимо увеличивался к третьему триместру, его прирост от первого триместра ко второму составил 3,1% ($p=0,09$), к третьему триместру – 33,4% ($p<0,001$). Во втором триместре в I и II подгруппах наблюдали тенденцию к уменьшению ИЭ от исходных показателей на 3,1% ($p=0,09$), в третьей подгруппе на 1,5% ($p=0,12$). В третьем триместре все же отмечали прирост от исходных показателей на 23,8% ($p<0,001$) и 22,4% ($p=0,01$) в I, II и III подгруппах соответственно. Нами отмечено, что проводимая терапия позволила удерживать данный показатель в пределах изменений, близких для физиологической беременности. Исследование венозного кровотока в динамике в группе сравнения показало, что замедление линейной скорости антеградного кровотока (ЛСК) ко второму триместру составляло 10,9% ($p=0,03$), к третьему триместру – 41,5%. На этом фоне возрастала продолжительность патологического венозного возврата в 6,75 раза ($p<0,001$) ко второму триместру и в 8,25 раз к третьему триместру ($p<0,001$), что свидетельствовало об увеличении риска формирования венозной недостаточности и при физиологически протекающей беременности. У пациенток основной группы длительность венозного рефлюкса увеличивалась с течением беременности как в I, так и II подгруппах во втором триместре в 5,6 раз, в третьем – в 6,3 раз ($p<0,001$), в III подгруппе – в 4,8 и 5,6 раз соответственно ($p<0,001$). Статистически значимых различий не было выявлено между III

подгруппой и группой сравнения в третьем триместре ($p=0,34$), что свидетельствует в целом о лучшем влиянии комбинированной терапии с применением эндотелиопротектора на состояние венозной гемодинамики у беременных.

В ходе лечения в основной группе не было отмечено статистически значимого прогрессирования сладжа в приклапанных синусах вен (Рисунок 9).

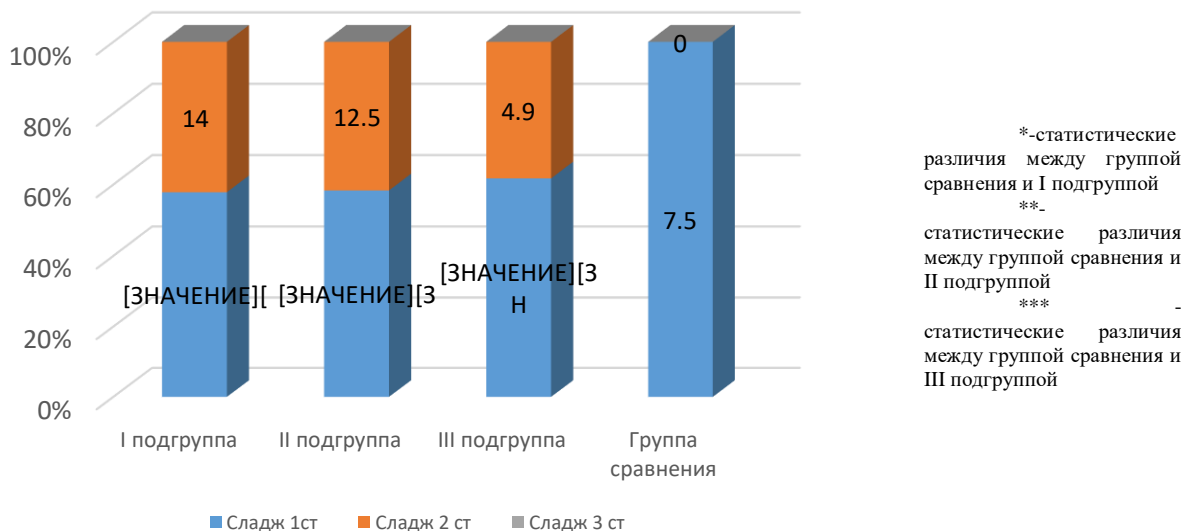


Рисунок 9 – Распределение степени выраженности сладжа тромбоцитов среди пациенток исследуемых групп на фоне лечения, (% абс). в III триместре беременности

Результаты, представленные выше, демонстрируют, что в третьем триместре на фоне проводимой терапии внутри основной группы у пациенток, не получавших эндотелиопротектор, частота сладжа 1 степени была в 2,2 раза выше ($\chi^2=3,69$, $p=0,02$), чем у беременных, получавших его. Обращала на себя внимание более высокая частота сладжа 2 степени у беременных основной группы во втором триместре, чем исходно – 9,1% против 2,2% ($p<0,001$). Было замечено, что частота сладжа 2 степени в основной группе возрастала за счет беременных I и II подгрупп. У них сладж 2 степени выявлялся в 2,5 раза чаще, чем у беременных III подгруппы и 1,6 раза чаще, чем у беременных из группы сравнения ($p=0,02$).

Таким образом, частота выявления сладжа 1 и 2 степени была ниже у беременных, получавших в составе комплексной терапии компрессионный трикотаж, венотоник и эндотелиопротектор.

Данные о состоянии реологических свойств крови, полученные в ходе наблюдения за объектами исследования на фоне проводимой терапии (Рисунок 10).

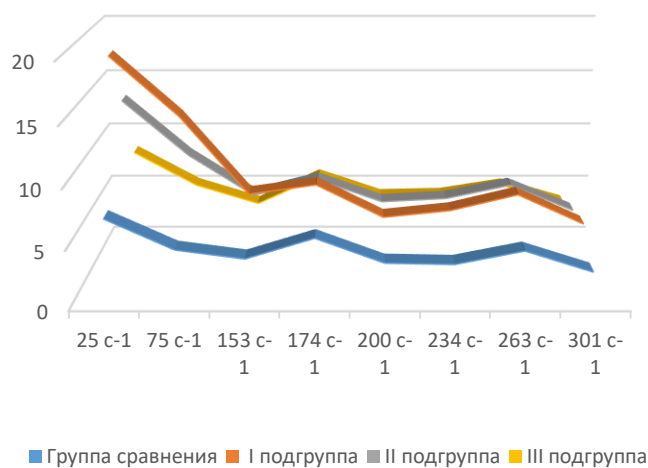


Рисунок 10 - Показатели вязкости цельной крови у участниц исследования на фоне лечения, (абс.)

Наибольшие различия между подгруппами основной группы и группой сравнения были выявлены при низких скоростях сдвига. Так, у пациенток первой подгруппы, применявших только компрессионный трикотаж, вязкость при скорости сдвига 25 с^{-1} была в 2,7 раза выше, чем в группе сравнения ($p < 0,001$), у пациенток второй подгруппы – в 2 раза ($p = 0,03$). Анализ распределения показателя вязкости внутри основной группы показал, что вязкость крови при скорости сдвига 25 с^{-1} имела выраженные различия и была больше в I подгруппе в 1,34 раза, чем во II подгруппе, и в 2,32 раза, чем в III подгруппе ($p < 0,001$). У пациенток, получавших в дополнении к компрессионному трикотажу венотоник, вязкость при низких скоростях сдвига оказалась в 1,72 раза больше, чем в III подгруппе ($p = 0,02$). Аналогичная закономерность выявлялась и при скорости сдвига 75 с^{-1} : в I подгруппе вязкость была в 1,49 раза выше, чем во II и в 2,72 раза выше, чем в III ($p < 0,001$), а между II и III подгруппами также была выявлена статистически значимая разница ($p = 0,04$). Во II подгруппе вязкость оказалась в 1,82 раза больше, чем в III ($p = 0,01$). Как следует из показателей, представленных в рис. 20, вязкость крови с течением гестации увеличивается у всех беременных. Детально изучив эти параметры, мы установили, что повышение вязкости крови у беременных без хронических заболеваний вен не имеет статистически значимых различий с исходными показателями, полученными в первом триместре ($p = 0,25$). Напротив, у пациенток основной группы, получавших стандартную терапию, этот компонент носил статистически значимые различия с исходными, особенно с показателями у пациенток III подгруппы, получавших эндотелиопротектор. Было выявлено, что при назначении компрессионной терапии показатели вязкости крови были наихудшими, тогда как у пациенток подгруппы III, которые получали в составе комплексной терапии эндотелиопротектор, показатель вязкости не имел статистических различий с группой сравнения ($p = 0,71$). Построенная нами модель показала, что в определенных условиях (при наличии ХЗВ-опосредованной эндотелиальной дисфункции) данный процесс сопровождается реальным ухудшением микроциркуляторного кровотока. Было установлено, что у женщин с ХЗВ кровь демонстрирует повышенную вязкость при низких скоростях сдвига (типичных для мелких сосудов). Это свидетельствует о том, что у беременных с ХЗВ в патогенезе микроциркуляторной дисфункции свою роль играют не только свойства венозной стенки, но и качественные характеристики крови как таковой.

Одним из патогенетических механизмов развития хронических заболеваний вен является эндотелиальная дисфункция, которая также лежит в основе формирования больших акушерских синдромов. С целью оценки эффективности различных методов терапии на состояние эндотелия мы изучили показатели экспрессии маркеров его дисфункции на сроке 37–38 недель беременности. Анализ экспрессии маркеров эндотелиальной дисфункции показал, что между основной группой и группой сравнения статистически значимые различия определялись не

одинаково. У пациенток из первой подгруппы, применявших компрессионный трикотаж, экспрессия всех исследуемых факторов имела статистически значимые различия с группой сравнения. Так, экспрессия HIF-1 α была выше в 1,56 раза, ICAM-1 – в 1,7 раза, PPBP – в 2,6 раза, чем в группе сравнения ($p < 0,001$). Во II подгруппе характер экспрессии также имел статистически значимые различия с группой сравнения. Экспрессия HIF-1 α была в 1,39 раза, ICAM-1 – в 1,56 раза, PPBP – в 2,18 раза выше, чем в группе сравнения ($p = 0,01$, $p = 0,05$, $p < 0,001$ соответственно). В III подгруппе ни по одному из изучаемых факторов статистически значимых по сравнению с группой сравнения различий выявлено не было. Включение эндотелиопротектора наглядно снижало экспрессию генов гипоксии: экспрессия HIF-1 α в III подгруппе была в 1,5 раза ниже, чем в первой (0,01), в 1,34 раза ниже, чем во второй ($p = 0,03$), не отличаясь при этом от уровня экспрессии с группой сравнения. Экспрессия ICAM-1 и PPBP носила похожую закономерность и в III подгруппе была соответственно в 1,7 и 1,6 раза ниже, чем в первой (0,01), в 1,54 и 1,37 раза ниже, чем во второй ($p = 0,02$), и не отличалась от группы сравнения. Было выявлено, что чем выше вязкость, тем выше экспрессировались HIF-1 α ($r = 0,29$, $p = 0,01$) и PPBP ($r = 0,12$, $p = 0,01$). Корреляционный анализ показал прямую взаимосвязь экспрессии HIF-1 α с диаметром общей бедренной вены ($r = 0,41$, $p = 0,01$) и обратную зависимость от линейной скорости кровотока в ней ($r = -0,53$, $p = 0,01$). Экспрессия PPBP напрямую зависела также от диаметра подколенной вены ($r = 0,23$, $p = 0,01$). Зависимости экспрессии ICAM-1 не было выявлено ни в одном случае. По-видимому, такая динамика экспрессии маркеров дисфункции эндотелия свидетельствует о положительном эндотелиопротективном эффекте препарата эндотелиопротектора, добавленного в состав стандартной терапии (Рисунок 11).

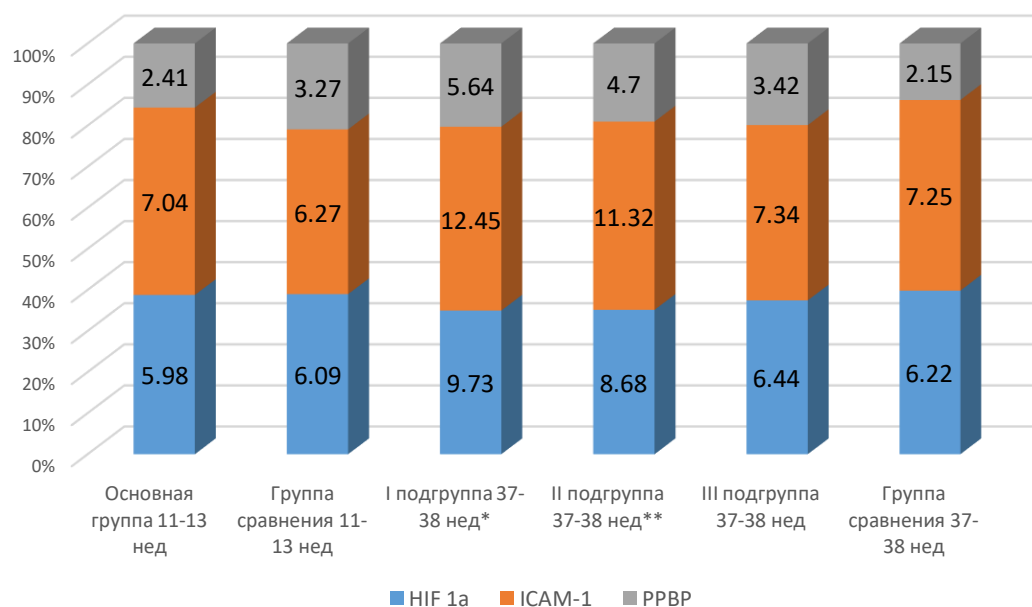


Рисунок 11 – Значения относительного количественного анализа (RQ) экспрессии молекул клеточной адгезии и доверительные интервалы на сроке 37–38 нед. беременности, *, **, статистические различия при $p < 0,05$

Начиная со второго триместра нами фиксировались следующие параметры гемодинамики: диастолическое давление (ДАД), среднее давление (СрАД), боковое давление (БАД), систолическое давление (САД), ударное давление (АДуд), пульсовое давление (АДп). Были определены и показатели, характеризующие сердечную деятельность: сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), ударный объем (УО), ударный индекс (УИ), частота сердечных сокращений (ЧСС). Также оценивались сосудистые показатели: податливость плечевой артерии (Парт), линейная скорость кровотока (СК), скорость пульсовой волны (СПВ), податливость сосудистой системы (ПСС) или системная податливость, общее периферическое сопротивление сосудов (ОПСС), удельное периферическое сопротивление фактическое (УПСС).

Параметры артериального давления у беременных женщин I подгруппы оказались выше, чем у пациенток группы сравнения. Значения САД и ДАД составили у беременных I подгруппы 142(6,4) и 68,3 (5,6) мм рт. ст., II – 141(5,9) и 68,2(5,4) мм рт. ст., III – 123,5(5,4) и 54,2 (4,3) мм рт. ст., в группе сравнения – 122,1(9,5) и 52,2(5,9) мм рт. ст. соответственно ($p=0,01$). Статистически значимых различий между группой сравнения и III подгруппой выявлено не было ($p=0,06$). Корреляционный анализ показал, что между значениями ДАД и вязкостью наблюдалась прямая связь. Чем выше показатели ДАД, тем выше вязкость крови ($r=0,14$, $p=0,04$), а значит, и ниже проходимость капиллярного русла. Средние значения СрАД у беременных группы сравнения определялись на уровне 87,1(4,3) мм рт. ст. У беременных I подгруппы на фоне терапии показатели СрАД были статистически значимо выше и равнялись 105,2(6,4) мм рт. ст., ($p=0,002$), во второй подгруппе данный показатель составил 105,1(6,3) мм рт. ст., тогда как показатели в III подгруппе статистически значимо не различались ($p=0,21$) с группой сравнения. Среднее артериальное давление считается одним из интегральных показателей параметров работы сердечно-сосудистой системы. Есть данные, что в норме СрАД должно быть ближе к диастолическому давлению, чем к систолическому, что мы и наблюдали в группе сравнения и III подгруппе. Именно в этих условиях происходит наиболее полное наполнение тканей кровью. Полученные данные подтверждаются анализом взаимосвязи уровня среднего АД и основных показателей, полученных в ходе исследования. Так, в основной группе нами была выявлена прямая связь между значением СрАД и индексом эластичности в I триместре ($r=0,61$, $p=0,001$), во II ($r=0,67$, $p=0,001$) и в III триместрах ($r=0,63$, $p=0,001$). Получается, что чем выше среднее АД, тем выше индекс эластичности и тем хуже тонико-эластические свойства исследованных вен. Подобная закономерность выявлена и в отношении диаметра общей бедренной вены в первом триместре как в положении лежа, так и в положении стоя ($r=0,67$, $p=0,001$), во втором ($r=0,44$, $p=0,001$) и третьем триместрах ($r=0,59$, $p=0,001$). Наблюдалась ассоциация между СрАД и диаметром подколенной вены лежа и стоя в I, II и III триместрах соответственно ($r=0,54$, $p=0,001$), ($r=0,52$, $p=0,001$), ($r=0,51$, $p=0,001$). Взаимосвязь между СрАД и вязкостью при низких скоростях сдвига также была прямой – ($r=0,36$, $p=0,001$). Экспрессия маркеров эндотелиальной дисфункции Н1F-1 α и РРВР в свою очередь сильно коррелировала с уровнем среднего АД ($r=0,39$, $p=0,001$ и $r=0,14$, $p=0,04$ соответственно.). В отношении ICAM-1 подобной связи выявлено не было.

Таким образом, определение среднего артериального давления может оказаться полезным в отношении прогноза нарушения гемодинамики и, как оказалось, состояния последа у беременных с ХЗВ.

Похожие изменения касались также показателей бокового артериального давления (БАД), то есть давления, которое испытывает внутренняя поверхность сосудистой стенки во время систолы. Оно соответствует моменту, когда в сжимаемый сосуд проникает максимально возможный объем крови, изгоняемый при наибольшей скорости. Если у пациенток группы сравнения показатель БАД равнялся 94,2 (8,6) мм рт. ст., то в I подгруппе – 114,1(5,1) мм рт. ст., ($p=0,03$), во II – 113,9 (4,9), ($p=0,01$), а в III – 106,9 (4,7) ($p=0,26$). То есть проходимость артериального русла в III подгруппе была наиболее приближена к показателю здоровых беременных. В ходе исследования нами были получены данные о пульсовом давлении – АДп. По величине АДп судят о состоянии сократительной способности сердца. Чем больше крови выбрасывается в сосудистое русло, тем выше АДп. Так, в группе сравнения показатель пульсового давления был равен 41,1(4,5) мм рт. ст. У беременных I подгруппы данный показатель увеличивался и составил 49,8(4,4) мм рт. ст., ($p=0,05$), так же как и во II подгруппе – 49,7 (4,3) мм рт. ст. ($p=0,04$), а в III – 42,8(1,1) ($p=0,46$). Данные различия свидетельствуют в пользу того, что у пациенток I и II подгрупп объем крови, выбрасываемой в кровоток, выше, чем у беременных из группы сравнения и III подгруппы. Повышенное пульсовое давление рассматривается как признак «жесткости» артериального русла, так как сердцу приходится преодолевать сопротивление сосудистого русла. Корреляционный анализ показал прямую связь пульсового АД с индексом эластичности, причем в наибольшей степени она выявлялась у беременных I и II подгрупп во втором триместре ($r=0,66$, $p=0,001$). У этих же пациенток установлена прямая взаимосвязь с вязкостью в сосудах малого диаметра ($r=0,39$, $p=0,001$). В целом у обследованных

беременных прямая корреляция была выявлена между показателем АДп и индексом эластичности в I ($r=0,58$, $p=0,001$) и III триместрах ($r=0,59$, $p=0,001$). Оказалось, что чем выше АДп, тем выше индекс эластичности и тем хуже тонико-эластические свойства исследованных вен. Подобная закономерность выявлена и в отношении взаимосвязи АДп и диаметра общей бедренной вены как в положении лежа, так и в положении стоя в первом триместре ($r=0,56$, $p=0,001$), во втором ($r=0,32$, $p=0,001$) и в третьем триместрах ($r=0,62$, $p=0,001$). Аналогичные корреляции наблюдалась между АДп и диаметром подколенной вены лежа и стоя во всех триместрах соответственно ($r=0,46$, $p=0,001$), ($r=0,36$, $p=0,001$), ($r=0,28$, $p=0,001$). Из маркеров эндотелиальной дисфункции сильная связь установлена между HIF-1 α и уровнем пульсового АД ($r=0,36$, $p=0,001$). Следующим показателем, который был статистически значимо больше у женщин I подгруппы, стало ударное давление (АДуд), т.е. прирост давления крови, протекающей в сосуде в момент быстрого закрытия его просвета. У пациенток III подгруппы прирост давления крови, протекающей в сосуде в момент быстрого закрытия его просвета, практически не отличался от такового в группе сравнения и составил 28,5(4,2) мм рт. ст. и 28,3(5,2) мм рт. ст. ($p=0,55$) соответственно, тогда как в I и II подгруппах данный показатель статистически значимо отличался от группы сравнения, составив 29,1(4,3) и 29,2 (3,5) мм рт. ст. ($p=0,02$). Известно, что под ударным артериальным давлением понимают превращение кинетической энергии двигающейся массы крови в энергию давления, следовательно, по данному показателю можно судить как о функциональном состоянии прекапиллярного русла, так и о тонических свойствах сосудистого русла в целом. Выявленные показатели демонстрируют более выраженные нарушения вышеуказанных характеристик в первой и второй подгруппах. Подтверждением тому послужили данные корреляционного анализа, показавшие прямую связь ударного АД с индексом эластичности во втором триместре ($r=0,12$, $p=0,03$) и вязкостью при низких скоростях сдвига ($r=0,12$, $p=0,04$).

У беременных женщин группы сравнения показатели сердечного выброса (СВ) были на уровне 5,6(0,3) л/мин., что статистически значимо выше, чем у пациенток I и II подгрупп, где показатели СВ равнялись 5,1(0,6) л/мин., и 5,2 (0,7) ($p=0,05$). Показатель в III подгруппе составил 5,4 (0,8) ($p=0,91$). Сердечный выброс достаточно индивидуальный показатель, его повышение связано с возрастающей потребностью большого круга кровообращения в наполнении кровью, а снижение наблюдается при тяжелой полиорганной патологии (кровотечение, шок и т.д.). Выявленные у объектов исследования изменения сердечного выброса находились в пределах физиологической нормы, характерной для беременных. Однако комплексный анализ диаметров вен, вязкости крови, экспрессии маркеров эндотелиальной дисфункции, показателей артериального давления позволяют думать о снижении СВ у пациенток с ХЗВ, получающих лечение, направленное на коррекцию эластических свойств венозной стенки как о компоненте циркуляторной гипоксии. Корреляционный анализ, включавший в себя 24 пары показателей, подтвердил данное предположение. Так, обратная взаимосвязь наблюдалась между показателем СВ и диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя ($r=-0,32$, $p=0,01$) и лежа ($r=-0,21$, $p=0,01$), во втором триместре – только с диаметром ОБВ в положении стоя ($r=-0,33$, $p=0,04$), в третьем триместре – как в положении лежа ($r=-0,15$, $p=0,04$), так и в положении стоя ($r=-0,32$, $p=0,04$). В отношении диаметра подколенной вены выявлена такая же закономерность – прямая корреляция с СВ с диаметром ПКВ в первом триместре стоя ($r=-0,30$, $p=0,04$) и лежа ($r=-0,19$, $p=0,04$), во втором триместре – стоя ($r=-0,25$, $p=0,04$) и лежа ($r=-0,26$, $p=0,04$), в третьем триместре – стоя ($r=-0,12$, $p=0,04$). Похожая закономерность наблюдалась и в отношении индекса эластичности во втором ($r=-0,32$, $p=0,01$) и третьем триместрах ($r=-0,29$, $p=0,01$). Также обратная корреляция определялась между сердечным выбросом и вязкостью крови при скорости сдвига 153 с⁻¹ ($r=-0,15$, $p=0,008$) и экспрессией маркеров эндотелиальной дисфункции – HIF-1 α ($r=-0,18$, $p=0,04$) и РРВР ($r=-0,14$, $p=0,04$).

Частота сердечных сокращений (ЧСС) статистически была значимо выше у пациенток I подгруппы и составляла 84,6(5,6) уд. /мин. ($p=0,03$) против 78,7(5,6) в группе сравнения. У пациенток II подгруппы наблюдалась похожая закономерность – 83,8(5,5) уд. /мин. ($p=0,04$), а в третьей подгруппе различий с группой сравнения выявлено не было – 82,1(2,3) ($p=0,06$). ЧСС это

величина, с помощью которой сердце адаптируется к нагрузке. Во время беременности обычно регистрируется тахикардия. Так организм преодолевает периферическое сопротивление сосудов, которое в ряде случаев остается высоким. Например, известно, что высокое периферическое сопротивление сосудов характерно для пациенток с гипертензивными осложнениями беременности. Полученные данные показали, что у беременных с ХЗВ ЧСС статистически значимо выше, чем у пациенток без ХЗВ. Корреляционный анализ подтвердил данное предположение. Так, прямая взаимосвязь наблюдалась между показателем ЧСС и диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя ($r=0,54$, $p=0,01$) и лежа ($r=0,29$, $p=0,01$), во втором триместре – как с диаметром ОБВ в положении стоя ($r=0,59$, $p=0,04$), так и лежа ($r=0,17$, $p=0,04$), в третьем триместре – как в положении лежа ($r=0,29$, $p=0,04$), так и в положении стоя ($r=0,48$, $p=0,04$). В отношении диаметра подколенной вены выявлена такая же закономерность – прямая корреляция с ЧСС с диаметром ПКВ в первом триместре стоя ($r=0,43$, $p=0,04$) и лежа ($r=0,27$, $p=0,04$), во втором триместре – стоя ($r=0,35$, $p=0,04$) и лежа ($r=0,41$, $p=0,04$), в третьем триместре – стоя ($r=0,43$, $p=0,04$). Похожая закономерность наблюдалась и в отношении индекса эластичности в первом ($r=0,52$, $p=0,04$), во втором ($r=0,56$, $p=0,01$) и третьем триместрах ($r=0,53$, $p=0,01$). Также прямая корреляция определялась между ЧСС и вязкостью крови при скорости сдвига 153 c^{-1} ($r=0,36$, $p=0,008$), экспрессией маркера эндотелиальной дисфункции – HIF-1 α ($r=-0,33$, $p=0,04$). То есть чем более увеличивается диаметр вен, тем выше ЧСС и тем больше сердце пытается компенсировать постнагрузку. Отсюда получается, что чем выше вязкость крови, тем выше ЧСС.

Максимальные значения ударного объема сердца (УО) были отмечены у беременных I и II подгрупп, статистически значимо превышая показатели женщин группы сравнения и III подгруппы: 74,3(8,2 мл), 74,1(7,9), 68,5(5,8), 70,8(3,1) соответственно ($p=0,02$). Прямая связь получена между УО и диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя ($r=0,25$, $p=0,01$) и лежа ($r=0,15$, $p=0,01$), во втором триместре – лишь с диаметром ОБВ в положении стоя ($r=0,26$, $p=0,04$), в третьем триместре – в положении лежа ($r=0,21$, $p=0,04$). В отношении диаметра подколенной вены выявлена такая же закономерность – прямая корреляция с УО с диаметром ПКВ в первом триместре стоя ($r=0,13$, $p=0,01$) и лежа ($r=0,21$, $p=0,01$), во втором триместре – стоя ($r=0,18$, $p=0,01$) и лежа ($r=0,23$, $p=0,01$), в третьем триместре – лежа ($r=0,22$, $p=0,01$). Похожая закономерность наблюдалась и в отношении индекса эластичности в первом ($r=0,28$, $p=0,04$), во втором ($r=0,35$, $p=0,01$) и третьем триместрах ($r=0,25$, $p=0,01$). Нами установлена прямая взаимосвязь между УО и вязкостью крови при скорости сдвига 153 c^{-1} ($r=0,13$, $p=0,02$) и экспрессией маркера эндотелиальной дисфункции – HIF-1 α ($r=0,17$, $p=0,003$). Таким образом, корреляционный анализ показал, что чем больше УО, тем выше диаметр вен, вязкость крови при низких скоростях сдвига и выше экспрессия HIF-1 α .

Изучение общего периферического сопротивления (ОПСС) сосудистой стенки показало, что у пациенток I подгруппы значения ОПСС были статистически значимо выше, чем у пациенток группы сравнения, и составили 1453,4(39,7) дин/см/с⁻⁵ против 1094,34 (69,7) дин/см/с⁻⁵ ($p=0,02$). Такая же картина наблюдалась и у пациенток II подгруппы, где ОПСС было 1349,3(41,2) дин/см/с⁻⁵ ($p=0,03$), тогда как в III – 1285,51(43,2) /с⁻⁵ ($p=0,06$), что не имело статистической значимости с группой сравнения. Прямая связь получена между ОПСС и диаметром общей бедренной вены во всех триместрах в положении стоя и лежа: в первом $r=0,74$ ($p=0,01$) и $r=0,42$ ($p=0,01$), во втором – $r=0,82$ ($p=0,001$) и $r=0,17$ ($p=0,001$), в третьем – $r=0,71$ ($p=0,04$) и $r=0,48$ ($p=0,001$) соответственно. В отношении диаметра подколенной вены выявлена такая же закономерность – прямая корреляция ОПСС с диаметром ПКВ в первом триместре стоя ($r=0,54$, $p=0,001$) и лежа ($r=0,36$, $p=0,01$), во втором триместре – стоя ($r=0,51$, $p=0,01$) и лежа ($r=0,59$, $p=0,01$), в третьем триместре – стоя ($r=0,31$, $p=0,001$) и лежа ($r=0,59$, $p=0,01$). Похожая закономерность наблюдалась и в отношении корреляций ОПСС и индекса эластичности в первом ($r=0,73$, $p=0,004$), во втором ($r=0,81$, $p=0,001$) и третьем триместрах ($r=0,72$, $p=0,02$). Установлена прямая связь между ОПСС и вязкостью крови при скорости сдвига 153 c^{-1} ($r=0,46$, $p=0,01$), а также маркером эндотелиальной дисфункции – HIF-1 α ($r=0,46$, $p=0,001$). Таким образом, с повышением общего периферического сопротивления сосудов увеличивается

диаметр вен нижних конечностей, вязкость крови, ухудшается эластичность вен, повышается экспрессия маркера эндотелиальной дисфункции HIF-1 α .

Среди сосудистых показателей изменения отмечены и в линейной скорости кровотока (ЛСК). У пациенток I подгруппы она была ниже – 30,5(2,5) см/сек, чем в группе сравнения, – 37,4(2,3) (p < 0,01). Сходная картина наблюдалась и во II подгруппе – 31,4 (1,9) см/сек (p=0,02), тогда как в III подгруппе показатели не имели статистически значимых различий с группой сравнения и равнялись 34,8(2,2) (p=0,12). Обратная связь получена между ЛСК и диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя (r=-0,71, p=0,01) и лежа (r=-0,44, p=0,01), во втором триместре – с диаметром ОБВ в положении стоя (r=-0,74, p=0,001), лежа (r=-0,16, p=0,001), в третьем триместре – в положении стоя (r=-0,66, p=0,04) и лежа (r=-0,45, p=0,001). Таким образом, с увеличением диаметра ОБВ уменьшается ЛСК. В отношении диаметра подколенной вены выявлена такая же закономерность – обратная корреляция ЛСК с диаметром ПКВ в первом триместре стоя (r=-0,66, p=0,001) и лежа (r=-0,40, p=0,01), во втором – стоя (r=-0,46, p=0,01) и лежа (r=-0,59, p=0,01), в третьем – стоя (r=-0,34, p=0,001), лежа (r=-0,57, p=0,01). Аналогичная связь наблюдалась и в отношении ЛСК и индекса эластичности во всех триместрах: в первом (r=-0,65, p=0,004), во втором (r=-0,78, p=0,001) и третьем (r=-0,64, p=0,02), а также между ЛСК и вязкостью крови при скорости сдвига 153 с⁻¹ (r=-0,45, p=0,01), маркерами эндотелиальной дисфункции – HIF-1 α (r=-0,47, p=0,001) и PPBP (r=-0,16, p=0,001). Мы выявили, что чем ниже ЛСК, тем выше вязкость крови и активной экспрессия маркеров дисфункции эндотелия.

Упруго-вязкое состояние сосудов и их тонус характеризует скорость пульсовой волны (СПВ). У пациенток I и II подгрупп СПВ оказалась статистически значимо ниже – 915,2 (84,6) и 922,3 (79,1) см/с, чем в группе сравнения – 1219,2(73,5) см/с (p<0,001), в отличие от III подгруппы, где различий с группой сравнения не было – 1092,3(64,3) (p=0,22). Получается, что чем меньше СПВ, тем хуже тонические свойства сосудов.

Корреляционный анализ показал, что имеется обратная связь между СПВ и диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя (r=-0,76, p=0,01) и лежа (r=-0,42, p=0,01), также во втором – r=-0,83 (p=0,001), r=-0,18 (p=0,001) и третьем триместрах – r=-0,68 (p=0,04) и r=-0,48 (p=0,001) соответственно. Таким образом, с увеличением диаметра ОБВ уменьшается скорость пульсовой волны. Подобные же связи установлены между СПВ и диаметром подколенной вены во всех триместрах: первом стоя r=-0,63 (p=0,001) и лежа r=-0,43(p=0,01), во втором – стоя (r=-0,48, p=0,01) и лежа (r=-0,63, p=0,01), в третьем триместре – стоя (r=-0,30, p=0,001) и лежа (r=-0,69, p=0,01). Похожая закономерность наблюдалась и в отношении индекса эластичности. Во всех триместрах определялась обратная связь: в первом r=-0,72, p=0,004), во втором – r=-0,83, p=0,001, третьем – r=-0,71, (p=0,02). Также обратная корреляция определялась между СПВ и вязкостью крови при скорости сдвига 153 с⁻¹ (r=-0,48, p=0,01) и маркерами эндотелиальной дисфункции – HIF-1 α (r=-0,47, p=0,001) и PPBP (r=-0,12, p=0,001). Выявлено, что чем ниже СПВ, тем выше вязкость крови и активной экспрессия маркеров дисфункции эндотелия. Обратная динамика наблюдалась у показателей податливости плечевой артерии (Парт). Способность плечевой артерии изменять объем под действием изменяющегося давления, или податливость плечевой артерии, статистически значимо ниже была у женщин I и II подгрупп, чем в группе сравнения. Так, у беременных I подгруппы показатель Парт составил 0,03(0,001) мл/мм рт. ст., II подгруппы – 0,03 (0,002) мл/мм рт. ст., что было статистически значимо меньше, чем у пациенток группы сравнения – 0,07(0,001) мл/мм рт. ст., (p=0,05), в III подгруппе показатель практически не отличался от значений в группе сравнения – 0,06(0,002) (p=0,76). Таким образом, податливость плечевой артерии у пациенток I и II подгрупп была хуже, чем у группы сравнения и третьей подгруппы. Податливость плечевой артерии важный показатель, который отражает способность эндотелиальных клеток регулировать тонус сосудов. Анализ взаимосвязи этого показателя выявил обратную корреляцию с диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя (r=-0,62, p=0,01) и лежа (r=-0,37, p=0,01), во втором триместре – с диаметром ОБВ в положении стоя (r=-0,63, p=0,001), в третьем триместре – в положении стоя (r=-0,57, p=0,04) и лежа (r=-0,38, p=0,001). То есть с увеличением диаметра ОБВ ухудшается податливость плечевой артерии. То

же самое установлено с диаметром ПКВ и Парт: в первом триместре стоя ($r=-0,53$, $p=0,001$) и лежа ($r=-0,35$, $p=0,01$), во втором – стоя ($r=-0,38$, $p=0,01$) и лежа ($r=-0,47$, $p=0,01$), в третьем – стоя ($r=-0,27$, $p=0,001$) и лежа ($r=-0,57$, $p=0,01$). Похожая закономерность наблюдалась и в отношении индекса эластичности в первом ($r=-0,58$, $p=0,004$), во втором ($r=-0,69$, $p=0,001$) и третьем триместрах ($r=-0,60$, $p=0,02$). Нами выявлена также обратная корреляция между Парт и вязкостью крови при скорости сдвига 153 с^{-1} ($r=-0,41$, $p=0,01$), показателями HIF-1 α ($r=-0,36$, $p=0,001$) и РРВР ($r=-0,12$, $p=0,001$). Оказалось, что чем ниже Парт, тем выше вязкость крови и активней экспрессия маркеров дисфункции эндотелия. Так, ПСС была статистически значимо ниже у беременных в I подгруппе и составила 1,3(0,2) мл/мм рт. ст., во II подгруппе – 1,2 (0,1) мл/мм рт. ст., тогда как у пациенток группы сравнения данный показатель был на уровне – 1,7(0,02), а в III подгруппе – 1,5(0,1) ($p=0,04$). Системная податливость является суммирующим показателем деятельности и состояния сердечно-сосудистой системы. Как упоминалось выше, сосудистая система может быть представлена как две пограничные, взаимодействующие между собой ткани – жидкую (кровь) и твердую (стенка сосуда). Границей между ними является эндотелий, дисфункция которого, среди прочих факторов, определяет жесткость сосудистой системы. Уменьшалась пропускная способность русла крупных артерий, отраженная в показателе системной податливости. Анализ взаимосвязи данного показателя с результатами объектов исследования показал обратную связь между Парт и диаметром общей бедренной вены в первом триместре стоя ($r=-0,62$, $p=0,01$) и лежа ($r=-0,38$, $p=0,01$), во втором триместре – с диаметром ОБВ в положении стоя ($r=-0,64$, $p=0,001$), в третьем триместре – в положении стоя ($r=-0,57$, $p=0,04$) и лежа ($r=-0,38$, $p=0,001$). Получается, что с увеличением диаметра ОБВ ухудшается податливость плечевой артерии. Такая же закономерность в виде обратной корреляции выявлена между диаметром подколенной вены и Парт: в первом триместре стоя ($r=-0,53$, $p=0,001$) и лежа ($r=-0,35$, $p=0,01$), во втором триместре – стоя ($r=-0,38$, $p=0,01$) и лежа ($r=-0,47$, $p=0,01$), в третьем триместре – стоя ($r=-0,27$, $p=0,001$), лежа ($r=-0,57$, $p=0,01$). Обратная связь наблюдалась и в отношении индекса эластичности в первом ($r=-0,58$, $p=0,004$), во втором ($r=-0,69$, $p=0,001$) и третьем триместрах ($r=-0,60$, $p=0,02$), равно как и между Парт и вязкостью крови при скорости сдвига 153 с^{-1} ($r=-0,41$, $p=0,01$), показателями HIF-1 α ($r=-0,36$, $p=0,001$) и РРВР ($r=-0,12$, $p=0,001$). Полученные результаты демонстрируют зависимость параметров работы сердца и гемодинамики от вязкости крови. Причем, помимо понятных с точки зрения физики взаимосвязей силы сдвига крови и ответного сопротивления сосудистого русла, изменяется экспрессия генов маркеров дисфункции эндотелия.

Таким образом, объемная компрессионная осциллометрия позволила выявить изменения параметров центральной гемодинамики у беременных женщин, которые развивались на фоне хронических заболеваний вен и характеризовались следующим образом: у беременных с начальными формами ХЗВ в процессе лечения происходило статистически значимое, по сравнению с физиологически протекающей беременностью, но неоднородное в основной группе увеличение средних значений величин артериального давления, увеличение среднего артериального давления (СрАД) за счет показателей систолического и диастолического компонентов. Кроме того, увеличивалось боковое артериальное давление (БАД), пульсовое артериальное давление (АДп) и ударное артериальное давление (АДуд). В отличие от параметров артериального давления, основные показатели сердечной деятельности, такие как сердечный выброс (СВ), сердечный индекс (СИ), снижались у пациенток с флебопатией на 7,6% и 6,4% соответственно, что, по-видимому, обусловлено снижением венозного возврата у данной категории пациентов. Параметры ударного объема (УО) и ЧСС у женщин с ХЗВ, наоборот, были выше, чем при неосложненной беременности, на 7,9% и 7,8% соответственно. Данная закономерность вполне соответствует закону Франка–Старлинга, что отражает необходимость сердца адаптироваться к работе в условиях увеличенной преднагрузки. Закономерно, что показатели, характеризующие состояние сосудистой стенки при поражении вен, изменялись неодинаково: показатели периферической сосудистой резистентности увеличивались, а показатели, характеризующие пропускную способность сосудистого русла, достоверно снижались, что соответствует существующим данным о возникновении «синдрома

гипоперфузии» на фоне повреждения эндотелия. Перечисленные изменения были характерны для беременных основной группы в целом. Анализ состояния гемодинамики внутри группы показал следующее. В группе показателей артериального давления все параметры были статистически значимо выше у пациенток, получавших компрессионную терапию изолированно, либо в сочетании с венотоником. Наибольшие различия выявлены в показателях диастолического артериального давления – в 1,3 раза. Имелись так же различия в показателях систолического, среднего, бокового, пульсового, ударного артериального давления, которые колебались в пределах 1,02–1,16 ($p=0,04$). Между параметрами работы сердца у пациенток I, II и III подгрупп также выявлены статистически значимые различия. Наибольшее – между показателями сердечного индекса, который у беременных, не получавших эндотелиопротектор, был в 1,16 раза выше, чем в подгруппе III. Различия между данными сердечного выброса, ЧСС, ударного объема и ударного индекса колебались в пределах 1,03–1,13 ($p=0,04$). В параметрах состояния сосудистого русла также выявлялись статистически значимые различия между подгруппами. Общее периферическое сопротивление сосудов в I подгруппе было выше в 1,13 раза, во II – в 1,12 раза, чем в III подгруппе ($p=0,03$). Линейная скорость кровотока и скорость пульсовой волны были ниже у пациенток I подгруппы в 1,19 раза, чем у пациенток III подгруппы ($p=0,03$), а у пациенток из II подгруппы – в 1,10 раза ($p=0,02$). Наибольшие различия отмечены в податливости плечевой артерии – у пациенток I подгруппы данный показатель был ниже в 2 раза, чем у пациенток III подгруппы, такая же закономерность выявлялась у пациенток из II подгруппы.

Среди 340 построенных корреляционных пар была обнаружена закономерность: параметры артериального давления были напрямую связаны с изменением диаметра общей бедренной вены, подколенной вены, их состоянием эластичности, вязкости крови и экспрессии маркеров дисфункции эндотелия. Характеристики работы сердца имели обратную взаимосвязь с изменением диаметра общей бедренной вены, подколенной вены, индексом эластичности, вязкости крови и экспрессии маркеров дисфункции эндотелия. При увеличении показателей постнагрузки снижались параметры работы сердца. Функциональные параметры состояния сосудистого русла напрямую были взаимосвязаны с изменением диаметра общей бедренной вены, подколенной вены, индексом эластичности, вязкости крови и экспрессии маркеров дисфункции эндотелия. При увеличении сопротивления в периферических сосудах ухудшалось функциональное состояние вен и экспрессировались маркеры дисфункции эндотелия. Анализ взаимосвязи вязкости крови показал прямую ассоциацию с показателями артериального давления, тонико-эластическими свойствами исследованных сосудов, параметрами работы сердца и экспрессией маркеров дисфункции эндотелия. Описанные закономерности можно объяснить повышением давления на стенку сосудов и усилением сдвига крови в ответ на возрастание интенсивности кровотока и вязкости крови, что приводит к деформации эндотелиоцитов, возбуждению их механорецепторов и в результате к усилению экспрессии генов, способствующих адаптации к гипоксии.

Таким образом, выявленные различия между подгруппами позволяют сделать вывод о том, что назначение компрессионной терапии изолированно или в сочетании с венотоником пациенткам на стадии С1 в одинаковой степени влияет на параметры сердечно-сосудистой системы, но существенно не приближает их к показателям беременных без ХЗВ, тогда как добавление эндотелиопротектора значительно улучшает функцию сердца и функциональное состояние сосудов, приводя уровень оценочных значений к соответствию показателям женщин без ХЗВ.

Выявленные нами особенности гемодинамики у женщин с начальными формами хронических заболеваний вен привели к особенностям течения беременности у этих пациенток. Так, в основной группе различные осложнения встречались у 179 (81,4%) беременных, в группе сравнения только у 35 (35,7%) ($\chi^2=59,23$, $p=0,005$). Мы ранжировали тесно связанные с ХЗВ осложнения беременности по частоте распределения внутри основной группы. Самым частым осложнением беременности оказалась угроза преждевременных родов – это состояние чаще выявлялось у беременных с ХЗВ, чем в группе сравнения ($\chi^2=20,68$, OR 6,44; 95% CI 2,59:16,92,

$p=0,001$). Вовремя проведенная терапия с применением эндотелиопротектора способствовала статистически значимому снижению частоты угрозы преждевременных родов. Так, в III подгруппе это осложнение выявлено в 3,3 и 3,6 раз реже, чем в I и во II подгруппах ($p=0,02$ и $p=0,01$) соответственно, а также не имело статистически значимых различий с частотой угрозы преждевременных родов в группе сравнения ($p=0,44$).

Значимым осложнением беременности у женщин с начальными формами хронических заболеваний вен был дистресс плода, который диагностирован в 13,91 раза чаще в основной группе ($\chi^2 =13,91$, OR 3,51 CI 1,74;7,21, $p<0,001$), чем в группе сравнения. Комплексная терапия с применением эндотелиопротектора привела к снижению этого показателя в III подгруппе, где он не отличался от такового в группе сравнения ($p=0,57$), в то время как в подгруппах I и II он был выше, чем у здоровых в 2,3 и 2,5 раза соответственно.

Нарушение маточно-плацентарного кровотока во втором триместре в целом было в 6,94 раза чаще у беременных в основной группе, чем в группе сравнения ($\chi^2 =6,94$, OR 4,73, 95% CI 1,39;18,9, $p<0,001$). В первой и второй подгруппе данное осложнение выявлялось в 9 и 11 раз чаще. В III триместре нарушения маточно-плацентарного кровотока, по данным УЗИ, отмечены у женщин с ХЗВ в 10 раз чаще, чем у пациенток основной группы ($\chi^2 =10,27$, OR 8,04 CI 1,91;46,82, $p<0,001$), причем в первой и второй подгруппах в 13 и 17 раз соответственно чаще, чем в группе сравнения. В третьей подгруппе частота нарушений МПК как во втором, так и в третьем триместре не носила статистических различий с группой сравнения. В целом количество беременных с нарушением МПК динамично увеличивалось на протяжении гестации и в третьем триместре составляло 13,5%. При анализе показателей, характеризующих нарушения маточно-плацентарного кровотока, было выявлено, что во втором триместре значения пульсационного индекса в маточных артериях находилось в прямой взаимосвязи с наличием «венозных» симптомов ($R_s=0,81$, $p=0,04$). В третьем триместре также выявлена прямая корреляция показателей пульсационного индекса и наличием ХЗВ ($R_s=0,88$, $p=0,02$). Похожая картина наблюдалась и в отношении взаимосвязи индекса амниотической жидкости и ХЗВ ($R_s=0,79$, $p=0,03$). Статистически значимой оказалась частота маловодия у женщин с ранними стадиями ХЗВ. Маловодие развивалось в 7,36 раза чаще в основной группе ($\chi^2 =7,36$, OR 6,33, 95% CI 1,50;36,99, $p<0,001$). Использование терапии с включением эндотелиопротектора с начала II триместра внесло значимый вклад в снижение данного показателя. Так, в III подгруппе частота маловодия статистически значимо не отличалась от группы сравнения ($p=0,71$). В подгруппах I и II маловодие отмечено в 9 и 11 раз чаще ($p=0,01$ и $p=0,01$), чем у здоровых, соответственно. При изучении влияния хронических заболеваний вен на развитие маловодия с помощью дисперсионного анализа выявили, что оно имеет высокую статистическую значимость ($p<0,001$).

Интересными с точки зрения уменьшения эндотелиальной дисфункции и предупреждения преэклампсии оказались результаты, полученные нами в ходе исследования. Так, в целом умеренная преэклампсия встречалась в 2,92 раза чаще в основной группе, чем в группе сравнения ($\chi^2 =2,92$, OR 2,09, 95% CI 1,50;36,99, $p=0,08$). Назначение эндотелиопротектора в начале II триместра привело к уменьшению проявлений дисфункции эндотелия и, как следствие, к снижению частоты умеренной преэклампсии только в III подгруппе, причем этот показатель не отличался от группы сравнения. В то же время частота умеренной преэклампсии в I и II подгруппах статистически значима, в 3 и 4 раза соответственно была больше, чем в группе сравнения.

Такие осложнения беременности и родов, как несвоевременное отхождение ОПВ, аномалии СДМ, послеродовые кровотечения, частота экстренных операций кесарева сечения и послеродового эндометрита, не имели статистически значимых различий между основной и группой сравнения ($p>0,05$). С целью определения влияния ХЗВ на нарушение маточно-плацентарного кровотока нами был проведен дисперсионный анализ, который показал, что уровень влияния хронических заболеваний вен на нарушение маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре оказался статистически значимым ($p<0,001$), что доказывает роль ХЗВ в развитии этого осложнения беременности. Аналогичный результат показал дисперсионный

анализ, подтвердивший влияние хронических заболеваний вен на нарушение маточно-плацентарного кровотока в третьем триместре. Как показал анализ статистически значимых различий в частоте выявления несвоевременного отхождения ОПВ ($p=0,78$), аномалий СДМ ($p=0,9$), акушерских кровотечений ($p=0,97$), экстренного кесарева сечения ($p=0,81$) и послеродового эндометрита ($p=0,69$) выявлено не было.

Однако имелась отчетливая разница в показаниях к оперативному родоразрешению. Так, в основной группе наиболее частым показанием для экстренного кесарева сечения явился дистресс плода – у 39 (62,9%), далее следовала преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты – у 5 (8,1%), что напрямую связано с эндотелиальной дисфункцией. В группе сравнения кесарево сечение было проведено у 31 (31,6%) пациентки. В отличие от основной группы, на первом месте были показания, связанные с состоянием одного или более рубцов на матке: угрозой разрыва по рубцу – у 15 (48,3%), два и более рубца на матке – у 5 (15,6%), беременность сроком более 41 недели при отсутствии эффекта подготовки к родам – у 8 (25,8%), дистресс плода – у 2 (6,4%), неправильное положение плода – у 1 (3,2%). Таким образом, в основной группе чаще, чем в группе сравнения (в 9,8 раз), дистресс плода и (в 7 раз) ПОНРП стали основными показаниями для экстренного кесарева сечения.

Исключив из внутригруппового анализа данные беременных на стадии С1ЕрS, мы не получили статистически подтвержденного влияния асимптомного течения ХЗВ на развитие осложнений гестации. Анализ показал, что единственным статистически значимым различием между беременными с ХЗВ на стадии С1ЕрА и из группы сравнения оказалась частота экстренного родоразрешения, преобладавшая в группе сравнения в 9 раз чаще ($\chi^2=10,08$, OR 0,14 95% CI 0,03;0,54, $p=0,002$).

Итогом влияния различных осложнений у наблюдаемых женщин явилась масса новорожденных и оценка по Аpgar. Все участницы исследования родили в срок. В целом у всех новорожденных диагностировались осложнения раннего неонатального периода (табл. 43). Средний койко-день пребывания в родильном доме составлял 5,1(1,2) дней, у 20,3% новорожденных основной группы потребовалось дальнейшее долечивание в условиях отделения патологии новорожденных. Средняя масса новорожденных имела статистически значимые различия. В I подгруппе, у женщин с компрессионным трикотажем для коррекции ХЗВ в 10,5 % случаев родились дети с массой менее 3000 г, среди них один новорожденный менее 1500 г, трое нуждались в респираторной поддержке, им проводили ИВЛ. Во II подгруппе детей с массой менее 3000 г при рождении было 11,1%, троим новорожденным потребовалось ИВЛ. В III подгруппе все новорожденные родились с массой тела более 3000 г. ИВЛ потребовалось одному ребенку, родившемуся в результате экстренного кесарева сечения у пациентки с преэклампсией и нарушением МПК. В группе сравнения так же не было детей с массой тела менее 3000 г, ни один из новорожденных не требовал ИВЛ. Оценка по шкале Апгар также носила статистически значимые различия между основной и группой сравнения, так же как и внутри основной группы, в I и II подгруппах оценка по шкале Апгар на первой минуте жизни была статистически значимо ниже, чем в группе сравнения 7,5(7;8) баллов и 6,5 (6;7) баллов соответственно ($p<0,001$). На 5-ой минуте жизни медиана оценки по шкале Апгар возрастала во всех группах, однако была статистически значимо выше в III подгруппе и группе сравнения, чем в I и II подгруппах ($p<0,001$).

Проанализировав детально исходы настоящей беременности у женщин, получавших различную терапию ХЗВ, мы установили, что в раннем неонатальном периоде с различной частотой наблюдались гипоксия новорожденного легкой, средней и тяжелой степени, геморрагический синдром, церебральная ишемия различной степени тяжести, задержка внутриутробного развития плода, патологическая неонатальная желтуха, проявления внутриутробного инфицирования.

Методом анализа четырехпольных таблиц была рассчитана прогностическая значимость «венозных» жалоб в отношении осложнений беременности у женщин с начальными формами ХЗВ. Анализ показал чувствительность 95% и специфичность 100 % по нарушению маточно-плацентарного кровотока во 2 и 3 триместре, чувствительность 100% и специфичность 97% по

развитию маловодия, чувствительность 93% и специфичность 94% в отношении угрозы преждевременных родов, чувствительность 85%, специфичность 100% по дистрессу плода. В отношении ПОНРП наличие «венозных» жалоб оказалось высокоспецифичным тестом с показателем специфичности 99%, но с низкой чувствительностью – 23%.

Сопоставление наличия сладжа 1 и 2 степени, выявленного у беременных в первом триместре с исходами родов в данной когорте объектов исследования, также позволило определить высокий уровень прогностической ценности данного теста в отношении развития гипоксии плода – чувствительность 99%, специфичность 100%, и ЗРП – чувствительность 94% и специфичность 72%. В отношении ПОНРП наличие сладжа 1 и 2 степени оказалось высокоспецифичным тестом с показателем специфичности 99%, но с низкой чувствительностью – 30%.

Снижение частоты больших акушерских синдромов имело четкую патогенетическую основу, что связано со строением плацент у обследованных женщин. Макроморфометрические показатели плацент имели свои особенности. Так, масса плацент у пациенток III подгруппы не имела статистически значимых различий с группой сравнения, составив 511,0 (470,0;528,0) г и 539 (490,0;560,0) г соответственно ($p=0,2$). Масса плацент в первой и второй подгруппах имела статистически значимые различия с группой сравнения. Например, плаценты I подгруппы весили на 35,4% меньше, чем в группе сравнения, а во II подгруппе – на 34,4%. При этом плодово-плацентарный индекс между указанными пулами пациентов статистически значимо различался на 7,14%. Корреляционный анализ показал следующие взаимосвязи. Макроморфометрические показатели плаценты демонстрировали обратную взаимосвязь с показателями АД. Прямая корреляция определялась между ЧСС и массой плаценты ($r=0,53$, $p=0,01$). В отношении массы плаценты, плодово-плацентарного коэффициента и сердечного выброса была обнаружена прямая ассоциация ($r=0,23$, $p=0,01$) и ($r=0,14$, $p=0,01$) соответственно. Таким образом, чем выше был сердечный выброс у обследованных беременных, тем меньше выявлялось патологических изменений в функциональном состоянии венозной системы и эндотелии нижних конечностей и тем лучше были макроморфометрические показатели плаценты. Между массой плаценты и ОПСС была обнаружена обратная связь ($r=-0,68$, $p=0,001$). Масса плаценты и ЛСК были связаны напрямую ($r=0,54$, $p=0,001$), т. е. чем выше ЛСК, тем больше масса последа и плодово-плацентарный коэффициент ($r=0,16$, $p=0,001$). В отношении массы плаценты и СПВ также была обнаружена прямая корреляция ($r=0,54$, $p=0,001$). Установлена прямая связь между Парт, массой плаценты и плодово-плацентарным коэффициентом ($r=0,56$, $p=0,001$), ($r=0,19$, $p=0,001$). Макроморфометрические показатели демонстрировали прямую взаимосвязь с показателями работы сердца – чем ниже был сердечный выброс, тем ниже была масса плацент, и обратную взаимосвязь с показателями состояния сосудов. Чем сильнее сердце встречало сопротивление, тем ниже была масса плацент.

Назначение лекарственной терапии привело в конечном счете к различному формированию плацент. В морфологической картине строения плацент были выявлены следующие изменения: частота нарушений созревания ворсин преобладала в I и II подгруппах и была статистически значимо чаще, чем в группе сравнения ($\chi^2=5,16$, OR 4,80, 95% CI 0,73;40,47, $p=0,02$) и ($\chi^2=5,76$, OR 6,96, 95% CI 1,30;49,51, $p=0,03$). Использование эндотелиопротектора способствовало уменьшению количества незрелых ворсин, так, в III подгруппе частота нарушений созревания ворсин не отличалась от группы сравнения ($\chi^2=2,09$, OR 0,005, 95% CI 1,01;4,26, $p=0,14$). Подобная картина наблюдалась и в отношении незрелых ворсин, наличие которых к моменту родов свидетельствует о циркуляторных и метаболических нарушениях в плаценте. Их количество преобладало в плацентах женщин I и II подгрупп – у 14,1% и у 12,6%, тогда как в группе сравнения и в III подгруппе патологически незрелые ворсины выявлялись в 2,8% и 3,3% соответственно. Признаки нарушения водно-солевого обмена как проявления компенсаторно-приспособительных реакций выявлялись в основном у пациенток I и II подгрупп (у 35,7% и 28,8% соответственно), а в подгруппе III и группе сравнения составляли 8,9% и 4,2% соответственно, что оказалось статистически значимо меньше ($\chi^2=30,12$, OR 17,59, 95% CI 4,87;73,18 $p<0,001$), ($\chi^2=32,45$, OR 18,53, 95% CI 5,19;77,22 $p<0,001$). Дистрофические нарушения

в плаценте встречались чаще в подгруппе I и II (31,2% и 30,2% соответственно) и только в 1,4% наблюдений в группе сравнения, причем этот показатель не имел статистически значимых различий с подгруппой III ($\chi^2=1,82$, OR 5,71, 95% CI 0,62;133,9, $p=0,17$). Одним из проявлений выраженных компенсаторных реакций, по данным морфологического исследования, является, собственно, васкуляризация ворсин. Наибольшим по частоте этот показатель оказался в I и II подгруппах, статистически значимо отличаясь от группы сравнения ($\chi^2=16,31$, OR 4,91 95%, CI 2,14;11,49, $p=0,001$), ($\chi^2=16,31$, OR 5,09 95%, CI 2,25;11,71, $p=0,001$). Значимых различий не было между группой сравнения и подгруппой III ($\chi^2=3,32$, OR 2,12, 95% CI 0,95; 4,80, $p=0,06$). Отдельно необходимо отметить распространенность терминальных ворсин, одного из основных показателей зрелости плаценты. Лечение с использованием эндотелиопротектора способствовало определению терминальных ворсин в III подгруппе в 81,1% наблюдений, что не имело статистических различий с группой сравнения, где терминальные ворсины определялись в 97,1% наблюдений ($\chi^2=3,01$, OR 1,19, 95% CI 0,92; 4,01, $p=0,08$). В I подгруппе терминальные ворсины встречались в 4 раза ($p < 0,001$), во второй – в 3,7 раза реже ($p < 0,001$), чем в группе сравнения. Отметим, что, по данным литературы, в зрелой плаценте терминальные ворсины составляют более 40%. Наряду с этим в плацентах I и II подгрупп чаще, чем в группе сравнения и III подгруппе, встречались плаценты с малым количеством синцитио-капиллярных мембран – $\chi^2=39,49$, OR 0,09, 95% CI 0,04;0,21, $p < 0,001$) и $\chi^2=45,74$, OR 12,48, 95% CI 5,41; 29,35 $p < 0,001$ соответственно. Похожая закономерность наблюдалась и в отношении раскрытия стромальных каналов, свидетельствующих о компенсаторной гиперплазии терминальных ворсин. В I и II подгруппах 31,5% и 31,1% соответственно плацент имел данные изменения, в III подгруппе – в 22 % ($\chi^2=1,84$, $p=0,17$), что не отличалось от показателя в группе сравнения, где раскрытие стромальных каналов выявлено в 11,2% наблюдений ($\chi^2=22,07$, $p < 0,001$) и ($\chi^2=14,13$, $p < 0,001$). Признаки циркуляторных нарушений в основной группе в целом выявлялись значимо чаще, чем в группе сравнения, что было обусловлено наличием основного заболевания, несмотря на проводимую терапию ($\chi^2=97,07$, OR 14,94, 95% CI 19,44; 19,45 $p < 0,001$). Только в III подгруппе циркуляторные изменения определялись статистически значимо меньше, чем в I и II подгруппах: $\chi^2=7,74$, OR 0,22, 95% CI 0,07; 0,68 $p < 0,001$) и ($\chi^2=7,09$, OR 0,26, 95% CI 0,08; 0,73 $p < 0,001$ соответственно. В I подгруппе обнаружилась отечность пуповины, которая определялась в 3 раза чаще ($\chi^2=6,46$, $p=0,03$), во II подгруппе в 3,4 раза чаще ($\chi^2=5,32$, $p=0,04$), чем в группе сравнения, и в 2,3 раза, чем в III подгруппе. В III подгруппе частота этого признака не отличалась от группы сравнения ($\chi^2=0,02$, $p=0,97$). В целом описанные изменения строения последов были выражены в распространенности компенсаторной реакции, которой отличались беременные I и II подгрупп, по сравнению со здоровыми ($\chi^2=74,62$, OR 97,16, 95% CI 20,52; 634,90 $p < 0,001$) и ($\chi^2=87,91$, OR 115,5, 95% CI 25,12; 726,31 $p < 0,001$), тогда как в III подгруппе имелась лишь тенденция к отличию признаков ($\chi^2=3,78$, OR 1,95, 95% CI 0,99; 3,87 $p=0,05$), что дополнительно подчеркивало важность эндотелиопротекции. Обратная взаимосвязь между вязкостью при низкой скорости сдвига и массой послета ($r=-0,35$, $p=0,01$) подтверждают роль нарушения кровотока в потенциальном снижении функции плаценты.

Таким образом, последы пациенток первой подгруппы, получавших только компрессионную терапию, имели меньшую массу, чем последы пациенток, получавших венотоник и эндотелиопротектор. В свою очередь, последы пациенток, получавших компрессионную терапию, венотоник и эндотелиопротектор весили так же, как последы пациенток без ХЗВ. Такая же закономерность наблюдалась и в отношении плодово-плацентарного коэффициента. По всем морфологическим параметрам последы пациенток, получавших комплексную терапию с эндотелиопротектором, оказались ближе к последам пациенток из группы сравнения. Необходимо отметить, что между подгруппами пациенток, получавших компрессионную терапию и венотоник, не было выявлено статистически значимых различий по основным макроморфометрическим и морфологическим показателям, признаки гипоксического повреждения тканей плаценты у этих пациенток были более выражены, чем у пациенток, получавших эндотелиопротекцию. Выявленные изменения в плацентах у женщин

основной группы соответствовали описанным в литературе нарушениям, характерным для гипоксического повреждения ткани при эндотелиальной дисфункции.

Мы обратили внимание на взаимосвязь осложнений неонатального периода и различных признаков хронических заболеваний вен. Оказалось, что прямая корреляция имелась между наличием субъективных «венозных» жалоб и гипоксией плода легкой ($r=0,13$, $p=0,01$) и средней степени ($r=0,14$, $p=0,01$), так же прямая корреляция выявлена в отношении отеков нижних конечностей и ЗРП плода ($r=0,81$, $p=0,03$), церебральной ишемией 1 степени ($r=0,24$, $p=0,01$), церебральной ишемией 2 степени ($r=0,15$, $p=0,01$) и частотой постгипоксического синдрома дезадаптации ССС ($r=0,32$, $p=0,002$). Прямая взаимосвязь наблюдалась между наличием симптомов ХЗВ и оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни – ($r=0,86$, $p=0,001$) и ($r=0,72$, $p=0,001$) соответственно (рис. 18). Причем у беременных с сочетанием «венозных» жалоб оценка по Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни была ниже, чем у пациенток с различными моносимптомами ($r=-0,17$, $p=0,02$) и ($r=-0,15$, $p=0,03$) соответственно. Обратная связь выявлена в отношении экспрессии HIF-1 α и показателя массы новорожденных ($r=-0,15$, $p=0,001$), оценкой по шкале Апгар на 1-й и 5-й минутах жизни ($r=-0,47$, $p=0,001$) и ($r=0,42$, $p=0,001$) соответственно. Было также замечено, что чем выше экспрессия PPBP, тем ниже оценка по шкале Апгар на 1-й минуте жизни ($r=0,12$, $p=0,03$).

Сладж 1 степени был ассоциирован с более низкой массой тела новорожденных ($r=-0,16$, $p=0,02$), а снижение линейной скорости кровотока в общей бедренной вене взаимосвязано с развитием гипоксии тяжелой степени ($r=-0,18$, $p=0,01$). Также прямую взаимосвязь установили между индексом эластичности вен и оценкой по шкале Апгар на 5-й минуте жизни ($r=0,17$, $p=0,01$) и обратную связь между индексом эластичности и частотой гипоксии тяжелой степени и геморрагического синдрома новорожденных ($r=-0,16$, $p=0,03$) ($r=-0,15$, $p=0,04$) соответственно. Сопоставление наличия сладжа 1 и 2 степени, выявленного у беременных в первом триместре с исходами родов в данной когорте объектов исследования, позволило определить, что чувствительность наличия сладжа в отношении ЗРП составляла 97%, а специфичность 85%.

Чаще других осложнений раннего неонатального периода выявляли постгипоксический синдром дезадаптации сердечно-сосудистой системы у новорожденных I подгруппы (у 82,4%) и II подгруппы (у 80,9%). Отмечена связь нарушения адаптации сердечно-сосудистой системы новорожденных с анемией у матери ($r=0,43$, $p=0,03$), а также нарушением маточно-плацентарного кровотока во 2 триместре ($r=0,28$, $p < 0,001$). Экстренное кесарево сечение также имело выраженную прямую корреляцию с дезадаптацией ССС новорожденных ($r=0,53$, $p < 0,001$). Были отмечены ассоциации этого синдрома у новорожденных с наличием у беременных такой экстрагенитальной патологии, как сахарный диабет ($r=0,31$, $p=0,01$) и ожирение ($r=0,21$, $p=0,02$), общепризнанными факторами риска поражения сердца и сосудов.

Нарушения церебрального статуса новорожденных 1 и 2 степени выявлены более чем у половины (68,4%) женщин I подгруппы, и 65,1% – II подгруппы, в отличие от третьей, где подобные нарушения регистрировались у 26% новорожденных, что не отличалось от группы сравнения (18,4%), считается, что основными факторами риска нарушений церебрального статуса являются гипоксические поражения, родовые травмы, внутриутробные инфекции. Анализ полученных данных позволил выявить сильную связь развития церебральной ишемии 1 степени с такими состояниями, как артериальная гипертензия в анамнезе у матери ($r=0,33$, $p=0,04$), заболевания почек ($r=0,23$, $p=0,02$), исходная анемия ($r=0,30$, $p=0,01$). Причем анемия выявлялась чаще у женщин с сочетанием «венозных» жалоб ($r=0,16$, $p=0,04$). Так же различные ассоциации с высокой степенью статистической значимости были выявлены между церебральной ишемией новорожденных и показателями гемоглобина и гемодинамики матери: ДАД ($r=-0,14$, $p=0,009$), БАД ($r=-0,16$, $p=0,007$), АДуд ($r=-0,12$, $p=0,03$), ОПСС ($r=-0,13$, $p=0,02$), прямые – СВ ($r=0,13$, $p=0,009$). Во время текущей беременности прямая взаимосвязь развития церебральной ишемии 2 степени новорожденных от женщин основной группы выявлена у пациенток с маловодием ($r=0,24$, $p=0,02$) и аномалиями СДМ ($r=0,31$, $p=0,04$).

Обращала на себя внимание частота задержки внутриутробного роста плода. В I подгруппе данное состояние встречалось в 8 (14,1%) наблюдений. У 1 из этих новорожденных

развился геморрагический синдром, у 7 преобладал постгипоксический синдром дезадаптации, у 2 – транзиторная гипогликемия, у 3 – транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда. Во II подгруппе ЗРП установлена в 7 наблюдениях (11,7%). Один новорожденный имел геморрагический синдром, 5 – постгипоксический синдром дезадаптации, и у одного новорожденного была транзиторная постгипоксическая ишемия миокарда. В третьей подгруппе ЗРП наблюдалась с такой же частотой, как в группе сравнения 2 (1,9%) и 2 (2,1%).

В I подгруппе 6 детей (10,5%) родились с признаками ВУИ. Необходимо отметить, что сильная корреляция ВУИ у них была связана с кольпитом или пиелонефритом матери во время данной беременности ($r=0,49$, $p=0,01$), ($r=0,33$, $p=0,04$), а также с маловодием ($r=0,21$, $p=0,03$). Во II подгруппе признаки ВУИ имели 7(11,1%) новорожденных, при этом также выявлена связь с кольпитом ($r=0,65$, $p=0,01$) и пиелонефритом у матери ($r=0,34$, $p=0,04$). В подгруппе III ВУИ выявлена у 11 (10,8%) новорожденных, во всех случаях установлена прямая взаимосвязь с кольпитом во время беременности ($r=0,54$, $p=0,01$). Установлена прямая корреляция между частотой пиелонефрита и ХЗВ ($r=0,34$, $p=0,02$), что возможно связано с циркуляторной гипоксией, обусловленной венозной недостаточностью. Статистически значимых различий между подгруппами и группой сравнения в частоте ВУИ выявлено не было. Неонатальная желтуха встречалась с одинаковой частотой как у новорожденных в подгруппах основной группы ($\chi^2 =0,22$, $p=0,63$), так и в сравнении с группой контроля ($\chi^2 =0,07$, $p=0,78$). Анализ распределения осложнений неонатального периода показал, что в основной группе преобладали гипоксические состояния, ассоциированные с гемодинамическими нарушениями в системе мать-плацента-плод и экстрагенитальными заболеваниями беременных.

С целью выявления ассоциации между морфологическими характеристиками последов и состоянием новорожденных был проведен корреляционный анализ, который показал прямую взаимосвязь между массой последа, весом ($r=0,28$, $p=0,01$) и ростом ($r=0,54$, $p=0,01$) новорожденного. Также выявлена прямая корреляция между массой последа, наличием дистрофических изменений в последах и низкой оценкой по шкале Апгар как на 1-й ($r=0,60$, $p=0,01$, $r=0,33$, $p=0,04$), так и на 5-й минуте ($r=0,60$, $p=0,01$, $r=0,29$, $p=0,02$) соответственно.

Обратная связь была установлена между массой последа и легкой гипоксией ($r=-0,16$, $p=0,04$), частотой постгипоксического синдрома дезадаптации сердечно-сосудистой системы ($r=-0,24$, $p=0,03$), церебральной ишемии 2 степени ($r=-0,12$, $p=0,04$). Нарушение созревания ворсин в последах напрямую коррелировало с рождением детей в состоянии гипоксии средней степени тяжести и церебральной ишемией 2 степени ($r=0,12$, $p=0,04$).

Таким образом, начальные формы ХЗВ влияют как на развитие тяжелых осложнений беременности, так и определяют неблагоприятные исходы родов для новорожденного – дистресса плода в 13,9 раза, последующей гипоксии новорожденных в 3,5 раза, геморрагического синдрома в 4 раза и церебральной ишемии различной степени тяжести в 5,8 раза, нарушая тем самым возможности адаптации новорожденных к внеутробной жизни. Беременных женщин с отсутствием «венозных» жалоб – форма ХЗВ С1ЕрА – отличает более низкая частота перечисленных выше осложнений, чем у пациенток на стадии С1ЕрS.

В рамках проведенного исследования предпринята попытка прогнозирования некоторых акушерских и перинатальных исходов, выявленных у беременных женщин с начальными формами ХЗВ. Для достижения поставленной цели исследования было проведено построение прогностических моделей в отношении влияния изучаемых факторов на развитие акушерских и перинатальных исходов с применением биномиальной логистической регрессии, позволяющей оценить количественно вклад каждого значимого фактора риска на развитие прогнозируемых событий. Одним из изучаемых событий стала задержка роста плода (ЗРП). Задержка роста плода (ЗРП) является одной из серьезных проблем современного здравоохранения. ЗРП осложняет около 10% беременностей и считается одной из главных причин перинатальной заболеваемости и смертности. В современных условиях фактически единственным методом диагностики ЗРП, в том числе и ранней, считается УЗИ и УЗДГ МППК плода. Однако, как известно, УЗИ плода – это субъективный метод, и он не включен в обязательный компонент планового визита беременной в женскую консультацию. Поэтому мы решили разработать простую, легко воспроизводимую

диагностическую модель, основанную на клиническом осмотре беременной. На основе расчетов выявлено, что полученная модель корректно предсказывает развитие ЗРП у 20% пациенток. У 3,3% пациенток модель дает ложно позитивный результат, предсказывая патологию в ее фактическом отсутствии. Исходя из матрицы прогноза были получены следующие прогностические коэффициенты модели: точность 0,90; специфичность 0,95 и чувствительность 0,20. С учетом проведенной бинаризации независимых переменных была проведена формализация модели (Таблица 1), включающая шкалу оценки показателей симптомов начальных форм ХЗВ у матери и повышение значений среднего артериального давления беременной.

Таблица 1 – Набор клинических правил, сформулированных на основе проведенного регрессионного анализа для прогноза развития ЗРП у женщин с начальными формами ХЗВ

№	Условие (критерий)	Да/нет
1	Есть ли симптомы ХЗВ у матери	Да – 1 / нет – 0
2.	Имеется ли повышение значения среднего артериального давления более 100 мм рт. ст.	Да – 1 / нет – 0
	Итого	
	0 – минимальный риск	
	2 – максимальный риск	

Таким образом, получена прогностическая таблица, применяемая врачом в реальной клинической практике.

Следующим изучаемым событием стала угроза преждевременных родов. Отбор предикторов (факторов) осуществляли на основе анализа статистически значимых различий между группами. Предложенная модель статистически значима ($p \leq 0,001$). Среди статистически значимых предикторов были зафиксированы повышенный индекс массы тела ($p=0,02$), артериальная гипертензия в анамнезе ($p \leq 0,001$), индекс эластичности в третьем триместре ($p=0,05$), замедление скорости сдвига ($p=0,03$). Полученные данные подтверждают наши предположения о значимости нарушений гемодинамики и микроциркуляции как фактора риска развития угрозы преждевременных родов. Исходя из матрицы прогноза были получены следующие прогностические критерии модели: точность 0,90; специфичность 0,92 и чувствительность 0,84.

Для применения в реальной клинической практике была создана прогностическая шкала риска развития угрозы преждевременных родов у женщин с начальными формами ХЗВ (Таблица 2).

Таблица 2 – Критерии риска развития угрозы преждевременных родов у женщин с начальными формами ХЗВ

№	Условие (критерий)	Да/нет
1.	Имеется ли повышение ИМТ у пациентки выше 25	Да – 1 / нет – 0
2.	Индекс эластичности в 3 триместре был больше чем 1,11	Да – 1 / нет – 0
3.	Есть ли АГ у пациентки по данным анамнеза	Да – 1 / нет – 0
4.	Есть ли замедление скорости сдвига по данным вискозиметрии выше 1,5 см/с	Да – 1 / нет – 0
	Итого	
	0 – минимальный риск	
	4 – максимальный риск	

Предложенная бинаризация факторов (предикторов) позволила формализовать правила для дальнейшего использования при разработке клинических рекомендаций для практикующих врачей. Алгоритм подразумевает формализацию модели на уровне индукции правил, понятных медицинским работникам и используемых при принятии клинически значимых решений. Формализуемые правила были реализованы в компьютерной программе, которая может быть использована в медицинской информационной системе при построении систем поддержки принятия врачебных решений. Учитывая, что модель может быть оптимизирована по мере увеличения объема наблюдений, предложенная модель может быть оптимизирована по мере ее обучения.

Таким образом, применение биномиальной логистической регрессии с пошаговым отбором статистически значимых параметров позволило создать применимую на практике систему прогностических моделей в отношении ЗРП, угрозы преждевременных родов, церебральной ишемии новорожденного.

Подводя итог характеристике течения беременности и родов обследованных женщин, можно заключить, что проведенный анализ продемонстрировал тесную взаимосвязь начальных форм хронических заболеваний вен с осложнениями гестации. Так, течение беременности у этих женщин характеризуется развитием дистресса плода в 13,9 раза, нарушений маточно-плацентарного кровотока в 10 раз, маловодия в 7,3 раза, преэклампсии в 2,09 раза чаще, чем у женщин без ХЗВ. Более того, дисперсионный анализ позволил выявить непосредственное влияние хронических заболеваний вен на развитие нарушений маточно-плацентарного кровотока во втором и третьем триместрах и маловодие. Можно заключить, что наличие характерных жалоб при начальных формах ХЗВ определяет не только стадию заболевания, но является маркером и прогностическим критерием для развития тяжелых осложнений беременности, требующих дополнительного контроля и их профилактики. Отсутствие жалоб при начальных признаках ХЗВ прогностически более благоприятно, и течение беременности практически не отличается от здоровых женщин.

Перспективами дальнейшей разработки темы является необходимость поиска новых клинических и генетических маркеров раннего прогнозирования акушерской патологии и беременных с хроническими заболеваниями вен для своевременной коррекции выявленных нарушений и профилактики неблагоприятных исходов для матери и плода.

ВЫВОДЫ

1. Беременные с начальными признаками хронических заболеваний вен отличались возрастом старше 30 лет, индексом массы тела более $27,1 \text{ кг/м}^2$, высокой частотой (86,8%) заболеваний ЖКТ в виде хронического гастрита и дисфункцией толстого кишечника. В 11,3 раза чаще женщины использовали комбинированные оральные контрацептивы, в 4,2 раза чаще имели спонтанные аборт, в 1,4 раза – антенатальную гибель плода, в 1,8 раза – преждевременные роды, в 3,7 раза – рождение детей с ЗРП, в 4,2 раза – послеродовые кровотечения в анамнезе. При минимальных визуальных признаках хронических заболеваний вен (телеангиоэктазии у 43,3%, ретикулярный варикоз у 13,5%, сочетание у 42,5%) специфические жалобы имели 74,2% женщин, с преобладанием отечности нижних конечностей у 43,3% женщин и чувства тяжести в икроножных мышцах у 42,2% беременных.
2. Расширение основных магистральных вен нижних конечностей у беременных с начальными формами хронических заболеваний вен наблюдается с начала I триместра. Диаметр общей бедренной и подколенной вен с обеих сторон был в положении стоя и лежа соответственно на 14,3% и 8,2%, 6,5% и 17,9% больше, чем в группе сравнения ($p=0,01$). «Венозные» жалобы появляются при достижении диаметра общей бедренной вены 1,52 (0,19) см и выше и/или диаметра подколенной вены 0,79 (0,05) см и выше. У всех беременных с расширением вен наблюдалось повышение индекса эластичности ($p=0,04$) по сравнению со здоровыми, появление приклапанного сладжа 1-й степени в 74,2% случаев, 2-й степени – в 2,2% и нарушение линейной скорости кровотока с формированием патологического венозного рефлюкса. Расширение вен с появлением венозных жалоб коррелирует с неблагоприятными исходами для плода и новорожденного.
3. Реологические свойства крови у беременных с начальными формами хронических заболеваний вен при наличии «венозных жалоб» характеризуются двукратным увеличением вязкости крови при низких скоростях сдвига, 25 с^{-1} т. е. в мелких сосудах. Повышение вязкости крови при всех скоростях сдвига коррелировало с увеличением диаметра общей бедренной и подколенной вен как в положении лежа, так и в положении стоя. Статистически доказано, что увеличение индекса эластичности на 5,7% в I триместре связано с повышением вязкости крови при скоростях сдвига 234 с^{-1} и 301 с^{-1} , при увеличении диаметра подколенной вены на 6,5% вязкость крови повышается при скорости сдвига 264 с^{-1} , что демонстрирует взаимосвязь агрегационных свойств крови с диаметром и функциональной эластичностью венозной стенки.
4. На ранних сроках беременности у женщин с начальными формами хронических заболеваний вен показатели экспрессии гена гипоксии HIF-1 α , рецептора адгезии ICAM-1, гена, кодирующего основной протромбоцитарный белок из активированных тромбоцитов PPBP, не отличаются от показателей здоровых беременных. В 37–38 недель у женщин с индексом массы тела выше 27,1 и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом (28%) экспрессия генов статистически значимо увеличивается и коррелирует с наличием венозных жалоб, повышением вязкости крови при скоростях сдвига 25 с^{-1} ($r=0,15$), 174 с^{-1} ($r=0,13$), 200 с^{-1} ($r=0,14$), 234 с^{-1} ($r=0,14$). Установлена прямая связь экспрессии гена HIF-1 α с диаметром общей бедренной вены ($r=0,41$; $p=0,01$) и обратная – с линейной скоростью кровотока в ней ($r=-0,53$; $p=0,01$). Увеличение вязкости в сосудах с увеличением экспрессии гена PPBP свидетельствует о воспалительной дисфункции эндотелия с активацией тромбоцитов.
5. Дифференцированная терапия в различных вариантах – компрессионная терапия, компрессионная терапия в сочетании с вентоником, компрессионная терапия в сочетании с вентоником и эндотелиопротектором в одинаковой степени приводили к уменьшению диаметра расширенных вен у беременных с начальными формами хронических заболеваний вен соответственно показателям группы здоровых беременных. Комплексная терапия с эндотелиопротектором статистически значимо снижала вязкость крови при низких скоростях сдвига, приближая показатели к значениям группы здоровых беременных, тогда как эластическая компрессия и ее комбинация с препаратом вентоником не улучшала

- показатели вязкости крови в сосудах мелкого калибра. Экспрессия генов гипоксии HIF-1 α , ICAM-1, PРВР при использовании эластической компрессии в 1,5 раза, в 1,7 раза, в 2,6 раза превышала показатели значений здоровых беременных и соответственно в 1,3 раза, в 1,5 раза, в 2,2 раза при лечении эластической компрессией в сочетании с венотоником. Включение эндотелиопротектора приводило к нормализации экспрессии генов гипоксии HIF-1 α , ICAM-1 и PРВР соответственно значениям группы здоровых беременных.
6. Параметры центральной гемодинамики у беременных женщин с начальной формой хронических заболеваний вен и «венозными жалобами» на фоне эластической компрессии и комбинации ее с венотоником оставались измененными. Сохранялось повышение систолического, диастолического, среднего, бокового, пульсового АД в пределах 16–30%, также, как и снижение сердечного выброса на 8,5%, повышение ЧСС на 7%, увеличение УО сердца на 8%, снижение показателей пропускной способности сосудистого русла: линейной скорости кровотока на 20,5%, скорости пульсовой волны на 31,1%, системной податливости на 35,5%, с повышением общего периферического сопротивление сосудистой стенки на 25,5% по сравнению со здоровыми беременными.
 7. Комбинированное лечение эластической компрессией, венотоником и эндотелиопротектором (80% гепариноида быстро движущейся фракции и 20% дерматана сульфата) с ранних сроков беременности приводило показатели нарушенной сердечной деятельности и пропускной способности сосудистого русла к значениям, статистически не отличающихся от группы беременных без признаков хронических заболеваний вен. Включение эндотелиопротектора эффективно корригировало измененные сердечно-сосудистые параметры у беременных с повышением индекса массы тела 27,1 кг/м² и более и отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом.
 8. Течение беременности у женщин с хроническими заболеваниями вен с наличием «венозных жалоб» на фоне значимого расширения бедренных и подколенных вен характеризуется развитием нарушением маточно-плацентарного кровотока в 10 раз, маловодием в 7,3 раза, угрозы преждевременных родов в 4,4 раза, преэклампсией в 2,09 раза, дистресса плода в 13,9 раза, гипоксией плода в 3,5 раза, геморрагического синдрома новорожденных в 4 раза, церебральной ишемии различной степени тяжести в 5,8 раза чаще, чем у женщин без хронических заболеваний вен. Осложнения родов и послеродового периода для беременных с начальными формами хронических заболеваний вен без венозных жалоб не отличались от здоровых женщин, входивших в группу сравнения.
 9. Макроморфометрические и морфологические показатели плацент у беременных с клиническими проявлениями начальных форм хронических заболеваний вен характеризовались статистически значимыми по сравнению с беременными без хронических заболеваний вен маркерами: отеком пуповины ($p=0,03$), снижением массы плацент ($p=0,04$) и плодово-плацентарного индекса ($p=0,03$), нарушением созревания ворсин ($p=0,02$), патологической незрелостью ворсин ($p=0,01$), признаками нарушения водно-солевого обмена и дистрофическими нарушениями ($p=0,001$), компенсаторным увеличением васкуляризация терминальных ворсин ($p<0,001$), малым количеством синцитиокапиллярных мембран, раскрытием стромальных каналов ($p<0,001$).
 10. Прогностически значимые показатели установлены в отношении «венозных жалоб» и преждевременных родов с чувствительностью 93%, специфичностью 94%, нарушением маточно-плацентарного кровотока во II триместре 95 и 100%, в III триместре – 100 и 87%, задержкой роста плода 94 и 72%, преэклампсии 95 и 100%, дистресса плода 100 и 86% соответственно. Синдром сладжа 1-й степени оказался прогностически значимым для развития ЗРП с чувствительностью 94% и специфичностью 72% гипоксией легкой степени 99 и 100% соответственно. Разработана компьютерная программа, позволяющая рассчитывать риск развитие задержки роста плода, угрозы преждевременных родов, церебральной ишемии 1-й степени.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У всех беременных женщин с ранних сроков беременности необходимо проводить осмотр на предмет выявления признаков начальных форм хронических заболеваний вен с оценкой по классификации CEAP, обращать внимание на наличие телеангиоэктазий и/или ретикулярного варикоза и расценивать эти изменения как начальную стадию хронических заболеваний вен.
2. Беременным с начальными формами хронических заболеваний вен следует проводить ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей с определением диаметра общей бедренной вены и подколенных вен, а также сладж-синдрома в приклапанных синусах.
3. Всем беременным с признаками хронических заболеваний вен на стадии C1EpA и только при наличии телеангиоэктазий и/или ретикулярного варикоза необходимо назначать флеботонизирующую терапию в виде компрессионного трикотажа 1-2 класса компрессии.
4. Беременным с индексом массы тела до $27,1 \text{ кг/м}^2$, не имеющих характерных «вензных жалоб» (чувство усталости, тяжести в ногах, покалывание, отечность ног), без отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза, но с расширением общей бедренной вены 1,5 см и/или подколенной вены 0,79 см рекомендовать использование компрессионного трикотажа 1-2 класса компрессии в сочетании с венотоником (600 мг диосмина 1 раз в день), начиная с 13 недель беременности и до 36 недель непрерывно.
5. Появление характерных «вензных жалоб», при наличии телеангиоэктазий и/или ретикулярного варикоза, индекса массы тела $27,1 \text{ кг/м}^2$ и более, отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (преждевременные роды, невынашивание беременности, задержка роста плода, антенатальная гибель плода, перинатальные осложнения) определяют необходимость комплексной флеботонизирующей и флеботропной терапии, включающей: компрессионный трикотаж, венотоник 600 мг диосмина 1 раз в день до 36 недель беременности непрерывно и эндотелиопротектор (80% гепариноида быстродвижущейся фракции и 20% дерматана сульфата), начиная с конца I триместра по 1 капсуле 1–2 раза в день в течение 40 дней. Количество курсов эндотелиопротектора должно быть не менее 2 (второй курс в 22–28 недель, третий – при необходимости в 32–37 недель).
6. Беременным с хроническими заболеваниями вен на стадии C1EpS, имеющих сладж-синдром в приклапанных синусах, а также с расширением общей бедренной вены более 1,52 см и/или подколенной вены 0,79 см по данным УЗДГ показана комбинированная терапия включающая компрессионный трикотаж 1-2 степени с диосмином 600 мг с 13-36 недель беременности. Присоединение эндотелиопротектора проводится дважды на сроках 13-17 недель и 22-28 недель в течение 40 дней под контролем дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей и малого таза.
7. У женщин с начальными формами хронических заболеваний вен рекомендуется использовать калькулятор для расчета риска задержки роста плода, преждевременных родов и церебральной ишемии новорожденного. Возможно использование любого мобильного устройства по ссылке <https://drive.google.com/file/d/1dPtzhQcdFIqSE7Px3MC4EWDIJ8iOio-G/view?usp=sharing>.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Морфологическая характеристика строения последов родильниц с начальными формами хронических заболеваний вен Юпатов Е.Ю., Вятский медицинский вестник. 2023. № 3 (79). С. 32-37. (Перечень ВАК: **К2**. 1/1 с. ИФ – 0,386).
2. Оценка функционального состояния вен нижних конечностей и экспрессия маркера эндотелиальной дисфункции у беременных женщин с хзв на фоне применения эндотелиопротектора Юпатов Е.Ю., Женская клиника. 2023. №2. С.26-31 (1/1).
3. Ультразвуковое исследование вен малого таза у женщин Фомина Е.Е., Юпатов Е.Ю. Учебное пособие для врачей / Казань, 2022.-37с.
4. Особенности центральной гемодинамики, функционального состояния вен нижних конечностей и перинатальные исходы у беременных женщин с начальными формами флебопатий Юпатов Е.Ю. Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2022. Т. 21. № 1. С. 29-35. (Перечень ВАК: **К1**. 1/1 с. ИФ – 1,711; SCOPUS, RSCI, CrossRef).
5. Современное понимание функции и дисфункции эндотелия сосудов. Юпатов Е.Ю., Курманбаев Т.Е., Тимошкова Ю.Л. РМЖ. 2022. Т. 30. № 3. С. 20-23. (Перечень ВАК: **К1**. 1/2 с. ИФ – 0,493).
6. Клиническое значение экспрессии маркера адаптации к гипоксии hif-1 α у беременных с начальными формами заболевания вен Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Замалеева Р.С., Игнатъев И.М., Кравцова О.А. Акушерство, гинекология и репродукция. 2021. Т. 15. № 3. С. 276-286. (Перечень ВАК: **К1**. 1/5 с. ИФ – 0,738; SCOPUS).
7. Влияние реологических свойств крови на перинатальные исходы у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Сабиров И.Х. Вятский медицинский вестник. 2021. № 1 (69). С. 69-72. (Перечень ВАК: **К2**. 1/3 с. ИФ – 0,386).
8. Особенности экспрессии маркеров дисфункции эндотелия у беременных женщин с хроническими заболеваниями вен Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Зефирова Т.П., Замалеева Р.С., Игнатъев И.М., Кравцова О.А., Валиева Д.Р., Солдатова Е.Е. Проблемы репродукции. 2020. Т. 26. № 3. С. 92-99. (Перечень ВАК: **К1**. 1/7 с. ИФ – 0,386; SCOPUS, RSCI, CrossRef).
9. Ультразвуковое исследование магистральных вен нижних конечностей и вен таза у беременных женщин Юпатов Е.Ю., Игнатъев И.М., Фомина Е.Е. Ангиология и сосудистая хирургия. 2018. Т. 24. № 3. С. 70-76. (Перечень ВАК: **К1**. 1/2 с. ИФ – 1,069; SCOPUS, EBSCO, PubMed, RSCI, CrossRef).
10. Экспрессия генов *icam-1* и *vcam1* у женщин с физиологическим течением беременности и при синдроме потери плода Солдатова Е.Е., Юпатов Е.Ю. В книге: IV всероссийский научный медицинский форум студентов и молодых ученых с международным участием "Белые цветы". Сборник тезисов 91-й Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых, 20-й Всероссийской медико-исторической конференции студентов и молодых ученых, посвященной 160-летию со дня рождения профессора Владимира Михайловича Бехтерева. 2017. С. 82-83.
11. Метод превентивной ультразвуковой диагностики венозных тромбозов Игнатъев И.М., Зубарев А.Р., Градусов Е.Г., Юпатов Е.Ю., Кривошеева Н.В. Ангиология и сосудистая хирургия. 2017. Т. 23. № 4. С. 35-41. (Перечень ВАК: **К1**. 1/4 с. ИФ – 1,069; SCOPUS, EBSCO, PubMed, RSCI, CrossRef).
12. Микрорнк - перспективный биомаркер развития акушерской патологии Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Кравцова О.А., Валиева Д.Р., Солдатова Е.Е. Практическая медицина. 2017. № 7 (108). С. 57-61. (Перечень ВАК: **К1**. 1/4 с. ИФ – 0,333; CrossRef).
13. Особенности экспрессии генов *icam-1*, *vcam1* и *hif1* у женщин с физиологическим течением беременности и при синдроме потери плода Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И.,

Кравцова О.А., Валиева Д.Р., Солдатова Е.Е. Практическая медицина. 2017. № 7 (108). С. 72-76. (Перечень ВАК: **К1**. 1/4 с. ИФ – 0,333; CrossRef).

14. Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование в диагностике хронических заболеваний вен нижних конечностей и варикозной болезни вен малого таза у беременных женщин Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Фомина Е.Е., Игнатьев И.М., Нюхнин М.А. Дневник казанской медицинской школы. 2017. № 2 (16). С. 39-46. (Перечень ВАК: **К3**. 1/4 с. ИФ – 0,135; CrossRef).

15. Изучение экспрессии генов *icam-1* и *vcam1* у женщин с физиологическим течением беременности и при синдроме потери плода Юпатов Е.Ю., Кравцова О.А., Мазитова А.М., Саярова Р.М., Валиева Д.Р., Солдатова Е.Е. Молодежный инновационный вестник. 2017. Т. 6. № 1. С. 52-54.

16. Ассоциация полиморфизма генов некоторых провоспалительных цитокинов с риском развития преэклампсии Шарифетдинова Л.М., Мазитова А.М., Кравцова О.А., Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю. Практическая медицина. 2015. № 1 (86). С. 37-40. (Перечень ВАК: **К1**. 1/4 с. ИФ – 0,333; CrossRef).

17. Физиологические и патологические изменения вен малого таза в практике акушера-гинеколога, невролога и сосудистого хирурга Юпатов Е.Ю., Мальцева Л.И., Игнатьев И.М., Фомина Е.Е., Нюхнин М.А. Практическая медицина. 2013. № 1 (66). С. 92-97. (Перечень ВАК: **К1**. 1/4 с. ИФ – 0,333; CrossRef).

18. К вопросу о дифференциальной диагностике болей в нижней части спины Ахметов Б.Х., Максимов Ю.Н., Юпатов Е.Ю. Практическая медицина. 2012. № 2 (57). С. 139-141. (Перечень ВАК: **К1**. 1/2 с. ИФ – 0,333; CrossRef).

19. Состояние вен нижних конечностей и малого таза у беременных женщин Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю., Нюхнин М.А., Хасанов Р.Ш., Игнатьев И.М., Фомина Е.Е. В книге: Молодые ученые в медицине. Тезисы докладов. ГОУ ДПО "Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". 2011. С. 174-177.

20. Осложнения беременности у женщин с ХВН Мальцева Л.И., Юпатов Е.Ю., Нюхнин М.А., Хасанов Р.Ш., Игнатьев И.М., Фомина Е.Е. В книге: Молодые ученые в медицине. Тезисы докладов. ГОУ ДПО "Казанская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию". 2011. С. 177-181.

21. Хроническая венозная недостаточность и беременность Юпатов Е.Ю. Практическая медицина. 2009. № 2 (34). С. 44-48. (Перечень ВАК: **К1**. 1/1 с. ИФ – 0,333; CrossRef).

Патенты

1. Способ раннего прогнозирования фетоплацентарной недостаточности в начале второго триместра беременности Замалева Р.С., Черепанова Н.А., Фризина А.В., Юпатов Е.Ю., Фризин Д.В. Патент на изобретение RU 2749107 С2, 04.06.2021. Заявка № 2019129041 от 13.09.2019.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АД	– артериальное давление
АДп	– пульсовое давление
АДуд	– ударное давление
БАД	– боковое давление
ВТЭО	– венозные тромбоэмболические осложнения
ДАД	– диастолическое давление
ЖКТ	– желудочно-кишечный тракт
ЗРП	– задержка роста плода
ИМТ	– индекс массы тела
ИЭ	– индекс эластичности

КС	– кесарево сечение
ЛСК	– линейная скорость кровотока
МПК	– маточно-плацентарный кровоток
ОБВ	– общая бедренная вена
ОКО	– объемная компрессионная осциллометрия
ОПВ	– околоплодные воды
ОПСС	– общее периферическое сопротивление сосудов
ОЦК	– объем циркулирующей крови
Парт	– податливость плечевой артерии
ПИ	– пульсационный индекс
ПКВ	– подколенная вена
ППК	– плодово-плацентарный коэффициент
ПСС	– податливость сосудистой системы
ПЭ	– преэклампсия
РВ	– ретикулярный варикоз
РРВР	– pro platelets basic protein; протромбоцитарный основной белок
САД	– систолическое давление
сПз	– сантипуаз
СВ	– сердечный выброс
СИ	– сердечный индекс
СК	– линейная скорость кровотока
СПВ	– скорость пульсовой волны
СрАД	– среднее давление
ССС	– сердечно-сосудистая система
ТЭЛА	– тромбоэмболия легочной артерии
УИ	– ударный индекс
УО	– ударный объем
ХЗВ	– хронические заболевания вен
ICAM-1	– intercellular adhesion molecule -1; молекула клеточной адгезии-1
HIF-1 α	– Hypoxia-inducible factor 1-alpha; индуцируемый гипоксией фактор-1