

На правах рукописи

**ВОЛКОВА
АЛИСА АЛЕКСЕЕВНА**

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

14.01.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2013

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель

доктор медицинских наук, профессор

Зильбер Марина Юрьевна

Официальные оппоненты: **Хамадянов Ульфат Рахимьянович**, доктор медицинских наук, профессор. Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии № 1;

Пушкарев Василий Александрович, доктор медицинских наук. Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Республиканский клинический онкологический диспансер Министерства здравоохранения Республики Башкортостан, заведующий отделением гинекологии.

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии» Министерства здравоохранения Московской области.

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2013 года в _____ часов на заседании диссертационного совета.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации (Республика Башкортостан, г. Уфа, ул. Пушкина, д. 96).

Автореферат разослан « _____ » _____ 2013 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета:

доктор медицинских наук, профессор

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Хроническая венозная недостаточность (ХВН), являясь одним из самых распространенных экстрагенитальных заболеваний во время гестации, встречается в популяции у 35–60% женщин, в том числе в 40 – 80% у беременных, составляя 45 – 65% в структуре сердечно-сосудистой патологии [Jadavji R., 2010; Bihari I., 2012]. Термин ХВН включает варикозную и посттромботическую болезни, а также врождённые аномалии венозной системы, приводящие к нарушению кровообращения и венозного оттока. Манифестации и прогрессированию ХВН в 70 – 90% случаях именно во время беременности способствуют нарушения микроциркуляции и гемодинамики, компрессия нижней полой и подвздошных вен, приводящие к рецидивам заболевания. Кроме того, данная патология всё чаще поражает женщин раннего репродуктивного возраста и не имеет обратного развития.

Однако, несмотря на обилие научных изысканий по проблеме ХВН и гестации, остаётся ряд дискуссионных вопросов. Так, на сегодняшний день отсутствует единый подход к классификации венозной недостаточности у беременных, применимый в клинической практике. Позднее выявление и запоздалое лечение этого заболевания могут приводить к неблагоприятным последствиям для матери и плода, повышая вероятность развития плацентарной недостаточности, гестоза, угрожающих преждевременных родов [Омарова Х.М. 2008, Kasperczyk J., 2012]. И, наконец, отсутствие чётких систематизированных рекомендаций затрудняет выбор схемы терапии и может привести к нежелательной полипрагмазии у беременных.

В тоже время ХВН значима своим потенциальным вкладом в развитие у беременных венозных тромбоэмболических осложнений (ВТЭО), а проявления их при гестации весьма многообразны и трудно дифференцируются. К ВТЭО относятся тромбозы поверхностных, глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболия лёгочной артерии (ТЭЛА) [Karathanos C., 2013].

По данным литературы, беременность увеличивает риск развития ВТЭО у молодых женщин в 5 раз, а у пациенток, страдающих ХВН, частота тромбоэмболических осложнений возрастает до 10%. Некоторые исследователи полагают, что в акушерстве и гинекологии явные и скрытые (не проявляющиеся клинически) тромбозы глубоких вен развиваются приблизительно у 30% беременных группы риска, при этом в 1% случаев у них может возникнуть фатальная ТЭЛА, основная причина материнской смертности в развитых странах [Lindqvist PG, 2009].

Диагностика тромбоза при беременности всегда задерживается вследствие неспецифической симптоматики, которая может быть неправильно интерпретирована. К тому же большинство диагностических тестов, которые широко используются у небеременных пациенток, нельзя адекватно перенести на беременных. Физиологические изменения, как и анатомические могут обуславливать меньшую значимость обычных диагностических тестов при гестации.

Таким образом, стабильно высокая заболеваемость ХВН у беременных, сопровождающаяся риском развития ВТЭО во время гестации и в послеродовом периоде, определяет необходимость создания чёткого подхода к классификации и терапии данного заболевания в контексте профилактики венозных тромбоэмболических осложнений.

Цель исследования: достичь снижения частоты венозных тромбоэмболических осложнений у беременных с хронической венозной недостаточностью за счёт применения дифференцированного подхода к лечению.

Задачи исследования:

1. Проанализировать спектр гестационных осложнений и перинатальных исходов у женщин с хронической венозной недостаточностью в зависимости от клинического класса по международной классификации CEAP.

2. Исследовать взаимосвязь между гестационным ремоделированием сосудов нижних конечностей с состоянием системы гемостаза у беременных с хронической венозной недостаточностью разных клинических классов.

3. Сопоставить клинические классы хронической венозной недостаточности с развитием венозных тромбоэмболических осложнений у беременных.

4. Оценить гистологические изменения и рецептивность венозной стенки у женщин репродуктивного возраста с различными клиническими классами хронической венозной недостаточности для обоснования оптимальной тактики лечения при последующей беременности.

5. Разработать алгоритм лечения хронической венозной недостаточности у беременных, направленный на снижение частоты венозных тромбоэмболических осложнений, и оценить его эффективность.

Научная новизна работы. Работа является многоплановым исследованием, характеризующим взаимосвязь ХВН и развития ВТЭО у беременных. Впервые выявлены различия в течении беременности, родов, состоянии плода и новорожденного у женщин с хронической венозной недостаточностью разных клинических классов по классификации CEAP. Впервые применена

международная классификация СЕАР для разработки дифференцированного подхода к терапии ХВН при беременности. Исследование состояния новорожденных позволило охарактеризовать варианты течения ранней адаптации у детей, рожденных от матерей с ХВН различных клинических классов. В ходе работы доказана корреляция между частотой формирования венозных тромбоэмболических осложнений и степенью компенсации хронической венозной недостаточности. Впервые проанализирована рецептивность венозной стенки у женщин репродуктивного возраста с ХВН различных клинических классов.

Практическая значимость работы. Разработаны прогностические критерии неблагоприятного перинатального исхода у беременных с ХВН различных клинических классов. В контексте профилактики венозных тромбоэмболических осложнений разработан дифференцированный алгоритм лечения ХВН при беременности. Проанализированы особенности изменений системы гемостаза при ХВН у беременных в зависимости от клинического класса заболевания, показана их взаимосвязь с формированием плацентарной недостаточности и развитием ВТЭО. Охарактеризованы различия анатомо-гистологической структуры, рецептивности и ряда показателей местного иммунитета венозной стенки женщин репродуктивного возраста с ХВН различных клинических классов для обоснования тактики ведения при последующей беременности. Результаты выполненной работы доступны и осуществимы в повседневной практической деятельности гинекологических стационаров, амбулаторно – поликлинических приемов, консультативных и перинатальных центров и могут быть применены в акушерстве и перинатологии. Внедрение предложенного дифференцированного алгоритма лечения беременных с учётом клинического класса хронической венозной недостаточности позволит снизить частоту венозных тромбоэмболических осложнений и улучшить перинатальные исходы у данной категории пациенток.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Частота и тяжесть венозных тромбоэмболических осложнений у беременных находятся в прямой зависимости от клинического класса хронической венозной недостаточности.

2. Ремоделирование венозной стенки нижних конечностей в сочетании с нарушениями системы гемостаза у беременных способствуют повышению риска венозных тромбоэмболических осложнений.

3. Учёт патоморфологических изменений и рецептивности венозной стенки при различных клинических классах хронической венозной недостаточности позволяет реализовать дифференцированный алгоритм лечения беременных, направленный на профилактику венозных тромбоэмболических осложнений.

Внедрение результатов исследования в практику здравоохранения.

Результаты исследования внедрены в практику гинекологического отделения и женской консультации МБУ ЦГКБ №24 (г. Екатеринбург).

Основные положения исследований используются в педагогическом процессе на кафедре акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург).

Личный вклад аспиранта. Автором были определены цели и задачи исследования, проведено проспективное исследование 400 женщин, из них 342 с ХВН, разработан алгоритм лечения беременных с ХВН различных клинических классов. Проведено рандомизированное проспективное исследование 142 беременных с ХВН.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на заседаниях проблемной комиссии и Ученого Совета ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России (г. Екатеринбург, 2013); в стендовой сессии II Конгресса акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Служба охраны здоровья матери и ребёнка на пути модернизации здравоохранения», 6 – 8 декабря 2011 г., г. Екатеринбург; в рамках II Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса «Осложнённая беременность и преждевременные роды: от науки к практике», 21 – 24 мая 2013, г. Москва; в работе XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя 24 – 27 сентября 2013», г. Москва.

Публикации и внедрения. По теме диссертации опубликовано 22 научные работы: журнальные статьи – 6 (в том числе 5 – в журналах, входящих в рекомендованный ВАК перечень научных изданий).

Структура работы. Диссертация изложена на 124 страницах компьютерного текста в текстовом редакторе Microsoft Word и состоит из введения, обзора литературы, описания материала и методов исследования, 3 глав собственных исследований, обсуждения полученных результатов, выводов, практических рекомендаций и списка изученной литературы. Библиография включает 157 источников, в том числе 57 – отечественных и 100 зарубежных авторов. Работа проиллюстрирована 27 таблицами и 16 рисунками.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на клинической базе кафедры акушерства и гинекологии ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России, МБУ ЦГКБ № 24

г. Екатеринбурга. Дизайн нашего исследования включал четыре этапа работы. В ходе первого этапа для изучения эпидемиологии ХВН и последующего более углубленного исследования, мы провели ретроспективный анализ течения беременности у женщин, наблюдавшихся в женской консультации МБУ ЦГКБ № 24 в период с 2006 по 2010 гг. Далее для обоснования дифференцированного подбора методов лечения проводилось проспективное исследование, в ходе которого проведена оценка исходной клинической характеристики, особенностей течения гестации у 342 беременных, разделенных на группы в зависимости от давности диагностики ХВН, в сравнении с 58 беременными, не страдавшими ХВН, наблюдавшихся на базе женской консультации МБУ ЦГКБ № 24 за 2010 – 2012 гг. В основную группу (n=173) были объединены пациентки с ХВН, диагностированной до беременности. Группа сравнения (n=169) включала пациенток с гестационной ХВН. В группу контроля (n=58) вошли беременные без ХВН. Все группы были сопоставимы по возрасту, национальности, количеству беременностей, родов, абортов и выкидышей.

В структуре экстрагенитальной патологии в основной группе преобладали заболевания желудочно-кишечного тракта – 60 (34,7%); мочевыделительной системы – 47 (27,2%); сердечно-сосудистой системы – 34 (19,7%). Реже имели место хронический тонзиллит: у 21 (12,1%) женщин; миопия I степени у 8 (4,6%) и эндокринные расстройства (субклинический гипотиреоз) – у 2 (1,2%) пациенток.

Отягощённый семейный анамнез в отношении ХВН отмечался, соответственно по группам, у 83 (47,9%), 46 (27,2%) и 14 (24,1%) пациенток, $p_{1,2}<0,05$, $p_{1,3}<0,05$. Из этого числа женщин, 75 (90,4%) беременных основной группы и 46 (27,2%) пациенток группы сравнения имели класс ХВН С2 – варикозное расширение вен.

В отношении становления менструальной функции достоверных различий между группами обнаружено не было. Среди заболеваний репродуктивной системы чаще всего выявлялся хронический аднексит во всех группах исследования, из нарушений биоценоза влагалища преобладало выделение в диагностически значимом титре *Ureaplasma spp.*

По паритету пациентки распределились, соответственно группам, следующим образом: первородящих – 81 (46,8%), 95 (56,2%) и 31 (53,4%), $p>0,05$; повторнородящих – 92 (53,2%), 74 (43,8%) и 27 (46,6%), $p>0,05$.

Анализ течения настоящей беременности выявил ряд существенных различий в группах исследования. Так, в отношении отёков беременных, угрозы прерывания, анемии, многоводия и других осложнений гестации

наблюдались достоверные различия между основной группой и группой контроля.

В группе сравнения относительно группы контроля достоверно чаще наблюдались все перечисленные осложнения гестации, за исключением неспецифического вагинита. В то же время в основной группе пациентки достоверно чаще страдали от анемии, кольпита, многоводия и хронической плацентарной недостаточности (ХПН) в отличие от группы сравнения. Это доказывает, что длительный анамнез в отношении ХВН неблагоприятен в отношении прогноза благополучного течения беременности. Вместе с тем, пациентки с гестационной ХВН (группа сравнения) достоверно чаще переносили умеренную и тяжёлую преэклампсию, а также ОРВИ.

Третий этап исследования был направлен на оценку течения беременности и проявлений ВТЭО в зависимости от клинического класса ХВН по СЕАР. Было отмечено, что среди прогностических признаков неблагоприятного перинатального исхода у беременных с анамнезом ХВН различной давности диагностическую ценность, помимо заболеваний желудочно-кишечного тракта (информативность составила 0,940), хронического геморроя (0,870), имели: уменьшение фетометрических показателей (0,810), угроза невынашивания в первом триместре (0,800), отёки беременных (0,791) и диагностика заболевания во время настоящей беременности (0,740).

Далее нами было проведено исследование, целью которого было проанализировать особенности рецептивности венозной стенки при ХВН. Нами было изучено 53 образца вен, полученных при флебэктомии у женщин репродуктивного возраста. Было установлено, что по мере прогрессирования клинического класса ХВН в венозной стенке снижается экспрессия рецепторов к прогестерону, и, вместе с тем, повышается уровень CD 56- клеток. Кроме того, отмечалась связь между тяжестью ХВН и степенью морфологических изменений стенки вены: чем более выраженной была ХВН, тем больше элементов склероза выявлялось при анатомо-гистологическом исследовании. Данная закономерность позволила предположить, что стандартная терапия флеботониками при выраженных классах ХВН (С3, варикозное расширение вен и отёк) может быть недостаточно эффективной, в том числе и у беременных, а значит, у пациенток будет сохраняться предрасположенность к ВТЭО. Эта гипотеза повлияла на выделение особого места для гепаринотерапии в разработанном нами алгоритме лечения.

Четвёртым этапом работы явилось проспективное рандомизированное исследование, целью которого стала разработка и оценка эффективности алгоритма

лечения. Для обеспечения рандомизации исследуемые группы набирались методом конвертов, равной численностью по 62 беременных.

Осуществлен анализ прегравидарного фона, особенностей течения беременности, родов, послеродового периода. Охарактеризовано состояние новорожденных. На протяжении гестации у беременных обеих групп оценивались: общеклиническое обследование, функция системы гемостаза, состояние кровотоков фетоплацентарного комплекса (посредством доплерометрии) и изменения вен нижних конечностей (путём дуплексного ангиосканирования).

Также было осуществлено анкетирование беременных исследуемых групп, направленное на выявление распространённых субъективных симптомов хронической венозной недостаточности.

Средний возраст беременных основной группы составил $28 \pm 1,6$ лет, в группе сравнения – $24 \pm 1,3$ лет, $p > 0,05$. Наследственная предрасположенность к ХВН отмечена у 21 (33,9%) женщины 1 группы в сравнении с 3 (4,8%) беременными во 2 группе, $p < 0,001$. В целом отягощённая наследственность отмечена у пациенток обследованных групп в отношении сахарного диабета – у 7 (11,2%) пациенток в каждой группе, $p > 0,05$; артериальной гипертензии – у 5 (8,1%) в 1 группе и у 6 (9,7%) во 2 группе, $p > 0,05$; онкологических заболеваний – по 2 (3,2%) пациентки в каждой группе, $p > 0,05$; и врождённых пороков сердца – 2 (3,2%) и 1 (1,6%), $p < 0,01$, соответственно.

Перенесённые инфекции у пациенток обследованных групп преимущественно были представлены ОРВИ, ветряной оспой – 20 (32,2%) и 15 (24,2%), $p > 0,05$; краснухой и хроническим тонзиллитом – по 1 (1,6%) пациентке в обеих группах, $p > 0,05$. Также отмечались единичные случаи скарлатины, эпидемического паротита и кори в анамнезе. Следует заметить, что сочетание двух детских инфекций в анамнезе наблюдалось у 11 (17,7%) и 7 (11,3%) пациенток соответственно, $p < 0,05$, а сочетание трёх инфекций – у 2 (3,2%) и 3 (4,8%) беременных, $p < 0,05$.

Структура экстрагенитальной патологии у беременных обеих групп распределилась следующим образом: заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 15 (24,2%) беременных группы 1, vs 13 (21,0%).

Патология сердечно-сосудистой системы имела место, соответственно у 16 (25,8%) vs 7 (11,3%), $p < 0,001$; заболевания мочеполового тракта – у 10 (16,1%) vs 5 (8,1%), $p < 0,05$.

По данным анкетирования, самым частым симптомом венозной недостаточности были отёки – у 38 (61,3%) пациенток основной группы и у 34 (54,8%) беременных группы сравнения. Реже пациентки отмечали наличие

следующих симптомов: тяжесть в ногах – 32 (51,6%) и 29 (46,8%), телеангиоэктазии – 30 (48,4%) и 33 (53,2%), парестезии – 19 (30,7%) и 21 (33,9%), болевой синдром – 15 (24,2%) и 17 (27,4%), судороги в икроножных мышцах 13 (21,0%) и 16 (25,8%) варикозное расширение вен – 12 (19,4%) и 18 (29,0%). У 19 (30,7%) пациенток основной группы и 17 (27,4%) группы сравнения заболевание манифестировало в первом триместре беременности. В 44 (71,0%) и 47 (75,8%) случаях отмечалась двухсторонняя локализация симптомов.

По данным репродуктивного анамнеза, заболеваниям репродуктивной системы, паритету достоверных различий не наблюдалось. Так же, в отношении исходов предыдущих беременностей отмечалось идентичное распределение по числу абортс 26 (41,9%) vs 31 (50,0%), самопроизвольных выкидышей 8 (12,9%) vs 5 (8,1%) и регрессировавших беременностей 4 (6,5%) vs 6 (9,7%), $p > 0,05$.

Используемые в работе методы включали: клинические, лабораторные, инструментальные. Клинические методы оценивали соматический, эндокринный, акушерско-гинекологический статус путем осмотра, пальпации, аускультации, с привлечением специалистов для оценки органов и систем. Общее клиническое обследование беременных включало оценку соматического, акушерско-гинекологического статусов, путем осмотра, пальпации, аускультации. Для планового обследования привлекались специалисты: эндокринолог, окулист, терапевт, стоматолог. Функция органов зрения оценивалась по степени нарушения видимости и изменению сосудов глазного дна. Легкие - на основании аускультации; сердце и сосуды – функционально, методом измерения артериального давления, электрокардиографии. Печень – по биохимическому спектру крови. Определение состояния здоровья новорожденных осуществлялось при участии неонатолога.

Степень выраженности патологии почек с помощью общего анализа мочи, уровню суточной протеинурии, проб по Нечипоренко, Зимницкого, Реберга, посева мочи на микрофлору.

Обязательным лабораторным исследованием являлась гемостазиограмма, которую анализировали у всех пациенток. Изучение коагуляционных свойств системы гемостаза, концентрация фибриногена по методу Р.А. Руберга, в модификации В.Н. Туголукова с лабораторным контролем периферической крови.

Клиническая оценка акушерской ситуации, течения и исхода беременности проведена с учетом специальных методов обследования: ультразвуковых исследований плода и плаценты при помощи аппарата «Aloka SSD – 630», «Aloka SSD – 680 с использованием конвексного датчика с частотой 3,5 МГц».

Дуплексное ангиосканирование нижних конечностей осуществлялось на аппарате «Logig». Оценивался просвет вен нижних конечностей, их сжимаемость при компрессии, тип кровотока, наличие рефлюкса в глубоких и поверхностных венах, диаметр большой подкожной вены на бедре, наличие варикозных узлов, состоятельность перфорантных вен – на обеих нижних конечностях.

Материал для иммуногистохимического исследования фиксировали в 10%-ном формалине и заливали в парафин по общепринятой методике. Приготовленные в последующем срезы окрашивали гематоксилином, эозином, пиррофуксином по ван- Гизону, резорцин-фуксином Вейгерта. Иммуногистохимические исследования выполнялись на базе ГБУЗ СО «Институт медицинских клеточных технологий», в лаборатории патоморфологии и включало определение экспрессии прогестероновых рецепторов, CD20 (клон L26), CD56 (клон 123C3). Оценка экспрессии рецепторов к прогестерону проводилась в автостейнере «ДАКО» (США) с использованием моноклональных мышинных антител. Предварительно гистологические срезы обрабатывались в барокамере «Paskal Dako Cytomation» в течение 10 минут при давлении 15 Па и температуре 121°C в Target Retrieval Solution (Dako, S1699). Система визуализации: En Vision+ Dual Link System – HRP (Dako, K4061). Оценку реакции осуществляли на световом микроскопе «Zeiss Ymager M» (Германия).

Бактериально-вирусная инфекция верифицирована на основании количественных и качественных исследований. Полимеразная цепная реакция (ПЦР) использовалась как качественный метод, система «Фемофлор», как количественный метод для выявления условно-патогенной флоры и инфекций, передаваемых половым путем, с определением чувствительности к антибиотикам.

Определение маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровотока проводилось, в сроках 18-21 и 32-34 недели беременности в маточных артериях и артериях пуповины при помощи ультразвуковых сканеров "Aloka SSD - 1200", с использованием трансабдоминальных датчиков частотой 3,5 МГц. Степень нарушения маточно-плацентарного кровотока устанавливалась в соответствии с классификацией В.В. Митькова (1996 г.).

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась на персональном компьютере при помощи программ Microsoft Excel методом вариационного анализа, с определением средней арифметической - M , квадратичного отклонения - δ (при условии нормального распределения данных) и медианы, 25 и 75 процентиля (в случае ненормального распределения данных). Проверка на нормальность распределения осуществлялась при помощи критерия Шапиро- Уилка. Для определения достоверности различий показателей и средних величин производился расчет критерия достоверности t (критерий Стьюдента) и критерия χ^2 (для порядковых данных). При отсутствии нормального распределения непрерывных данных, сравнение проводилось с помощью непараметрического критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Различия между сравниваемыми величинами считали статистически достоверными при уровне значимости $p < 0,05$. Множественный корреляционный анализ проведен с помощью критерия согласия Пирсона для количественных констант и Спирмена (для ранговых вариантов). Для определения информативности показателей расчет коэффициентов проводили с помощью методов многофакторного статистического анализа, реализованного в пакете «КВАЗАР» (на основе потенциальных функций и компетентных алгоритмов в порядке большинства и меньшинства).

Результаты исследований и их обсуждение. Начальным этапом диссертационной работы стал ретроспективный анализ эпидемиологии ХВН за 5 лет по данным женской консультации при МБУ ЦГКБ № 24 города Екатеринбурга. Далее мы провели сравнительную оценку течения беременности у женщин с ХВН, гестационной и существовавшей до беременности, и в отсутствии её. Проспективный этап работы включал изучение течения беременности, родов и состояния новорождённых у пациенток с ХВН различных клинических классов. Следующим шагом стало изучение взаимосвязи между изменениями в венах нижних конечностей и состоянием системы гемостаза при разных клинических классах ХВН у беременных. Проведена оценка морфологической и иммуногистохимической структуры вен у женщин репродуктивного возраста, ставящая целью глубже исследовать патогенез ХВН, с вероятным прогнозом ответа на терапию заболевания во время последующей беременности. Итогом работы стало рандомизированное проспективное исследование двух групп беременных с ХВН, с различным подходом к лечению: в основной группе применялся

разработанный нами алгоритм, пациентки группы сравнения получали недифференцированную по классам СЕАР терапию.

В результате ретроспективного анализа было установлено, что из 1790 беременных, наблюдавшихся с 2006 по 2010гг. на базе МБУ ЦГКБ № 24 г. Екатеринбурга, ХВН была выявлена у 596 (33,3%) женщин, из них у 184 (30,9%) заболевание развилось до беременности, а у 412 (69,1%) женщин патология дебютировала во время гестации. Наши результаты соответствуют данным других источников, и подтверждают высокую заболеваемость ХВН среди беременных – от 20 до 85%, а также частый дебют заболевания во время беременности в 30 – 96% случаев.

Убедившись в широкой распространённости ХВН среди пациенток, наблюдающихся в нашей женской консультации, мы сочли необходимым проанализировать отличия в течении гестации у беременных с ХВН и в отсутствии этого заболевания. С этой целью нами было проведено проспективное исследование, в рамках которого мы наблюдали пациенток с ХВН, развившейся до гестации (основная группа, n=173), женщин с гестационной ХВН (группа сравнения, n=169), и сравнивали их с беременными, не имеющими ХВН (группа контроля, n=58).

У пациенток основной группы достоверно чаще, чем в группе контроля имели место такие экстрагенитальные заболевания, как хронический гастрит (60 (34,7%) vs 13 (22,4%) случаев, $p<0,05$) и гипотензивный синдром беременных (38 (22,0%) vs 7 (12,1%) пациенток, $p<0,05$). Ряд заболеваний достоверно чаще наблюдался в основной группе и группе сравнения, по сравнению с группой контроля – хронический пиелонефрит (соответственно, имел место у 47 (27,2%) и 51 (30,2%) vs 9 (15,5%) пациенток, $p<0,05$), хронический холецистит (наблюдался у 11 (6,3%) и 9 (5,3%) vs 2 (3,5%) беременных, $p<0,05$), артериальная гипертензия I степени (встречалась у 34 (19,7%) и 29 (17,2%) vs 4 (6,9%) женщин, $p<0,05$).

Отягощённый семейный анамнез в отношении ХВН отмечался, соответственно по группам, у 83 (47,9%), 46 (27,2%) и 14 (24,1%) пациенток, $p_{1,2}<0,05$, $p_{1,3}<0,05$. Из этого числа женщин, 75 (90,4%) беременных основной группы и 46 (27,2%) пациенток группы сравнения имели класс ХВН С2 – варикозное расширение вен.

В отношении репродуктивного анамнеза достоверных различий между группами не было выявлено.

Анализ течения настоящей беременности выявил ряд существенных различий в группах исследования. Так, в основной группе и в группе сравнения достоверно чаще, чем в группе контроля наблюдались угрожающий выкидыш (соответственно, 74 (42,8%) vs 87 (51,5%), vs 7 (12,1%), $p<0,05$), отёки

беременных (109 (63,0%) vs 80 (47,3%), vs 13 (22,4%), $p < 0,05$) и угрожающие преждевременные роды (41 (23,7%) vs 47 (27,8%), vs 7 (12,1%), $p < 0,05$). В основной группе достоверно чаще, чем в других группах исследования, имели место хроническая плацентарная недостаточность (64 (37,0%) vs 41 (24,3%), vs 9 (15,5%), $p < 0,05$), анемия (60 (34,7%) vs 39 (23,1%), vs 12 (20,6%), $p < 0,05$), многоводие (17 (9,8%) vs 11 (6,5%), vs 2 (3,5%), $p < 0,05$) и неспецифический вагинит (63 (36,4%) vs 38 (22,5%), vs 14 (24,1%), $p < 0,05$). Вместе с тем в группе сравнения достоверно чаще, чем в основной и в группе контроля, встречалась умеренная преэклампсия (соответственно, у 21 (12,4%) vs, 10 (5,8%) в основной группе и vs 2 (3,5%) в группе контроля, $p < 0,05$) и тяжёлая преэклампсия (6 (3,6%) vs 4 (2,3%), vs 1 (1,7%) в группе контроля, $p < 0,05$).

Таким образом, мы убедились, что в присутствии ХВН беременность сопровождается большей частотой гестационных осложнений, причём значительная часть из них связана с длительным анамнезом ХВН. Однако при манифестации ХВН впервые во время беременности существенно повышается риск среднетяжёлой и тяжёлой преэклампсии. В то же время возник вопрос о возможных различиях в структуре гестационных осложнений у пациенток с ХВН разной степени выраженности. Поэтому в ходе следующего этапа работы нашей целью было выявить отличия течения беременности, родов и состояния новорождённых, а также реализацию ВТЭО у пациенток с ХВН различных клинических классов.

Для реализации поставленной цели мы сформировали 4 группы из пациенток, вошедших в предыдущий этап работы – 173 беременные с длительным анамнезом ХВН и 169 женщин с гестационной ХВН. Из исследования были исключены 10 (2,9%) пациенток, имевших клинический класс ХВН С4, поскольку численность этой группы была слишком малой для корректного сравнения с другими классами ХВН: С1 – 121 (35,4%) беременная, С2 – 126 (36,8%) женщин, и С3 – 85 (24,9%) пациенток.

Нами было установлено, что у беременных с ХВН частота сердечно-сосудистой патологии, заболеваний почек и ЖКТ достоверно возрастает по мере прогрессирования клинического класса венозной недостаточности. Так, у пациенток группы 3 (клинический класс С3) чаще встречались заболевания ЖКТ – у 63 (74,2%) беременных vs 41 (34,0%) беременных группы 1, и 53 (42,1%) женщин из группы 2, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$. Также при классе С3 была повышена частота хронического пиелонефрита по сравнению с группами 1 и 2 – 37 (43,5%) пациенток vs 26 (21,5%) vs 35 (27,8%); $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$. Артериальная гипертензия I степени чаще встречалась при классе ХВН С3 – у 23 (27,1%) vs 19 (15,7%) в первой группе и 21 (16,7%) во второй группе, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$. Вместе с тем, гипотензивный синдром беременных достоверно чаще

наблюдался у пациенток с клиническими классами ХВН С1 и С2 – соответственно, у 27 (22,3%) и 32 (25,4%) по сравнению с 10 (11,8%) в третьей группе; $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$. ОРВИ достоверно чаще наблюдались в группе с классом ХВН С2 (варикозное расширение вен) по сравнению с классом С1, 61 (48,4%) vs 37 (30,6%), $p_{1,2} < 0,05$. Большой удельный вес ОРВИ в структуре экстрагенитальной патологии может свидетельствовать о дополнительном факторе поражения сосудистой стенки – вирусном воздействии. Было обнаружено, что хронический геморрой, как частное проявление недостаточности вен малого таза, достоверно реже имел место у пациенток первой группы – у 11 (9,1%), по сравнению с 18 (14,3%) женщинами второй группы и 16 (18,8%) третьей, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$. Таким образом, данное заболевание достоверно чаще встречалось у пациенток с более тяжёлым клиническим классом ХВН.

Среди прогностических признаков неблагоприятного перинатального исхода у беременных с анамнезом ХВН различной давности диагностическую ценность, помимо заболеваний желудочно-кишечного тракта (информативность составила 0,940), хронического геморроя (0,870), имели: уменьшение фетометрических показателей (0,810), угроза невынашивания в первом триместре (0,800), отёки беременных (0,791) и диагностика заболевания во время настоящей беременности (0,740) (расчёт осуществлялся с помощью программного пакета КВАЗАР).

Некомпенсированная экстрагенитальная патология у беременных в различных сочетаниях с ХВН повышала частоту развития гестационных осложнений и отягощала течение родового акта. Однако было обнаружено, что преобладание хронической плацентарной недостаточности при классах ХВН С3 (у 33 (38,8%) обследованных) и С2 (у 47 (37,3%) пациенток) не привело к значимому повышению удельного веса хронической гипоксии и синдрома задержки развития плода (СЗРП) у новорождённых от матерей из этих групп исследования. Так, в отношении частоты хронической гипоксии плода не наблюдалось достоверных различий между группами. СЗРП достоверно чаще был диагностирован у новорождённых от пациенток 3 группы, по сравнению с 1 группой – 22 (29,4%) vs 22 (18,2%), $p_{1,3} < 0,05$. Полученный результат даёт основание полагать, что тяжесть перинатальных исходов связана не с классом ХВН, а со степенью компенсации сопутствующей соматической патологии, которая, как было сказано выше, преобладала в третьей группе исследования (класс ХВН С3).

Вместе с тем нами было решено провести поиск причин высокой частоты плацентарной недостаточности при клинических классах С2 и С3. С этой целью мы осуществили исследование гемодинамики вен нижних конечностей и

системы гемостаза у беременных с различными клиническими классами ХВН. Предполагаемая общность в патологическом процессе, затрагивающем вены у беременных с ХВН, подтвердилась в реализации достоверно большего числа нарушений кровотоков по данным доплерометрии у пациенток с классом С3 – уже со второго триместра гестации. Было обнаружено, что у беременных с ХВН степень тяжести плацентарной недостаточности находится в прямой корреляционной зависимости средней силы от степени тяжести ХВН ($r = 0,42$, при $p < 0,05$). Одновременно с этим у пациенток группы 3 отмечались повышенные значения СДО и ИР, свидетельствующие о напряжённом состоянии плацентарной гемодинамики. Эти данные позволили определить причину высокого процента плацентарной недостаточности в 3 группе проспективного исследования, и навели на рассуждение о разработке адекватной профилактики нарушения кровотоков у этих пациенток в дальнейшем.

Анализ гемостазиограмм беременных из групп исследования показал, что при повышении клинического класса ХВН отмечается нарастание концентрации РФМК и Д – димера – основного маркера тромбообразования. Таким образом мы получили подтверждение взаимосвязи тяжёлой ХВН и риска ВТЭО во время беременности.

Далее нами оценивалась частота развития венозных тромбоэмболических осложнений у беременных в зависимости от клинического класса ХВН.

В отношении тромбоза поверхностных вен не наблюдалось достоверных различий между группами 2 и 3 – данное осложнение имело место, соответственно, у 11 (8,7%) и 8 (9,4%) беременных, $p_{2,3} > 0,05$. Илеофemorальный тромбоз достоверно чаще развивался у беременных группы 3 – в 9 (10,6%) случаях vs 5 (4,0%) в группе 2, $p_{2,3} < 0,05$. Немассивная ТЭЛА мелких ветвей левой лёгочной артерии отмечалась только в 1 (1,2%) случае, что, тем не менее, достоверно превышало показатель в группах 1 и 2, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} < 0,05$. Полученные данные согласуются с данными литературных источников – телеангиоэктазии как проявления самого лёгкого класса ХВН, С1, не являются прогностически опасными в плане развития венозных тромбозов. Ни у одной из обследованных пациенток из первой группы не развились ВТЭО.

В итоге проспективного этапа работы мы смогли заключить, что реализация ВТЭО у беременных зависела от выраженности клинических проявлений ХВН. Это побудило нас к созданию дифференцированного алгоритма ведения беременности на фоне ХВН с учётом клинического класса заболевания, и особенно для беременных с клиническим классом С3, поскольку у них наиболее ярко проявляется склонность к гиперкоагуляции, и развитию

плацентарной недостаточности. Однако перед разработкой алгоритма лечения мы поставили задачу, найти точку приложения терапии ХВН, для чего нами была проведена работа с целью поиска морфологического субстрата ХВН – оценка анатомо-гистологических и иммуногистохимических изменений венозной стенки у 53 женщин репродуктивного возраста, прооперированных по поводу варикозного расширения вен.

Мы сравнивали клинические классы ХВН у пациенток с одновременной оценкой гистологических вариантов строения вен, удалённых при операции, а также анализировали наличие в венозной стенке рецепторов к прогестерону.

Было установлено, что наиболее выраженное поражение стенки вен – по типу склероза – имеет сильную положительную корреляцию с оперативным родоразрешением в анамнезе ($r=0,73$), и среднюю положительную корреляцию – с отсутствием экспрессии рецепторов к прогестерону ($r=0,57$) и с присутствием НК- клеток ($r=0,68$). Вместе с тем, отмечалась сильная положительная корреляция между сочетанием варикоза со склерозом в стенке вен с наличием у пациенток клинического класса ХВН С3 ($r=0,84$), количеством родов в анамнезе 2 и более ($r=0,71$). Класс С2 имел сильную положительную корреляцию с отсутствием НК- клеток ($r=0,80$). При начальном классе ХВН – С1 (телеангиоэктазии) – отмечалась средняя положительная корреляция с изменениями в венах по типу варикоза ($r=0,53$).

Полученные данные свидетельствуют о том, что по мере усугубления клинических классов ХВН происходят изменения на уровне стенки вены, сопровождающиеся не только нарушением её морфологической структуры – от варикозного расширения с склерозированию, – но и снижением экспрессии рецепторов к прогестерону (при классе С3) с одновременным повышением содержания НК- клеток. Кроме того, замещение мышечного слоя вены соединительной тканью снижает эффективность терапии флеботониками. Поскольку нашей целью было разработать патогенетически обоснованный алгоритм лечения, мы выделили пациенток с клиническим классом С3 в отдельную группу в связи с наибольшей выраженностью патологического процесса, и для данной категории женщин нами был предложен особый подход к лечению во время беременности.

Итоговым этапом диссертационной работы стало рандомизированное проспективное исследование двух групп беременных с ХВН, равной численностью по 62 женщины, разделённых в зависимости от подхода к лечению. Пациентки основной группы получали лечение по предложенному нами алгоритму, беременным из группы сравнения проводилась стандартная терапия ХВН без учёта клинического класса. Для

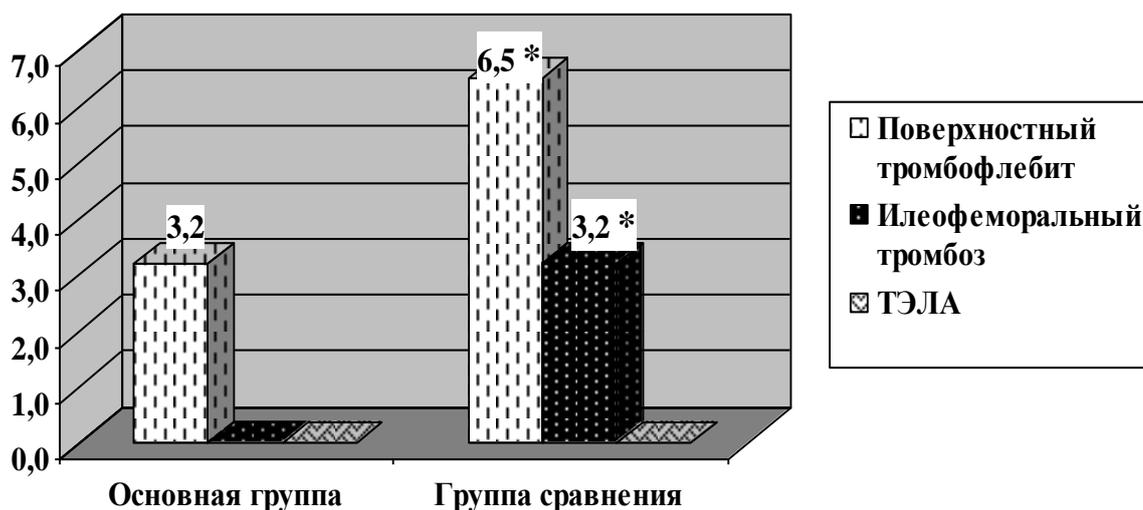
оценки эффективности предложенного нами алгоритма терапии ХВН в первую очередь мы проанализировали течение беременности, родов и состояние новорождённых у пациенток, вошедших в рандомизированное проспективное исследование.

Достоверные различия частоты гестационных осложнений стали заметны со второго триместра беременности. Так, в основной группе достоверно реже имел место угрожающий поздний выкидыш – у 5 (8,1%) пациенток vs 9 (14,5%) в группе сравнения, $p < 0,05$. Вместе с тем в отношении угрожающих преждевременных родов достоверных различий между группами выявлено не было, $p > 0,05$. Отёки беременных достоверно чаще имели место у пациенток группы сравнения – в 37 (59,7%) случаях по сравнению с 23 (37,1%) случаями в основной группе, $p < 0,05$. В отношении ОРВИ, неспецифического вагинита и анемии лёгкой степени различий между группами не было обнаружено. Однако анемия средней степени достоверно чаще встречалась у пациенток группы сравнения – у 5 (8,1%) беременных vs 3 (4,8%) женщин в основной группе, $p < 0,05$.

В третьем триместре гестации различия между группами стали ещё более явными. Отёки беременных достоверно чаще отмечались у пациенток из группы сравнения. Очевидно, что недифференцированный подход к ведению беременности при ХВН способствует взаимному отягощению венозного отёка и опосредованного гестацией. Вместе с тем, у беременных из группы сравнения имел место достоверно больший процент плацентарной недостаточности и многоводия. Это свидетельствует о том, что дополнительный курсовой приём флеботоника в основной группе способствовал нормализации венозного кровотока не только в венах нижних конечностей, но и в плацентарном русле.

Большая частота плацентарной недостаточности в группе сравнения коррелировала с большим числом новорождённых с хронической гипоксией (10 (16,1%) vs 22 (35,5%), $p < 0,05$) и СЗРП (10 (16,1%) vs 19 (30,7%), $p < 0,05$). Признаки респираторного дистресс синдрома имели место у 6 (9,7%) детей от матерей группы сравнения и у 2 (3,2%) – от матерей основной группы, $p < 0,05$, что обусловлено соответствующей долей недоношенных детей – 7 (11,3%) в группе сравнения и 3 (4,8%) в основной группе, $p < 0,05$.

Далее мы оценивали влияние разработанной тактики ведения пациенток с позиции профилактики венозных тромбоэмболических осложнений (рисунок 1).



Примечание: различия статистически достоверны, * - $p < 0,05$

Рис.1 ВТЭО в группах рандомизированного исследования, %

Случаев ТЭЛА в обеих группах исследования не было зарегистрировано. Поверхностный тромбоз развился у 2 (3,2%) пациенток основной группы, что достоверно реже, чем в группе сравнения – у 4 (6,5%) женщин, $p < 0,05$. Илеофemorальный тромбоз имел место у 2 (3,2%) пациенток группы сравнения, и не наблюдался в основной группе, $p < 0,05$. Все случаи ВТЭО развивались у пациенток в послеродовом периоде, женщины были своевременно переведены в хирургические отделения. При поверхностных тромбозах проводилось консервативное лечение. Пациентки с илеофemorальным тромбозом были прооперированы – им осуществили имплантацию кава – фильтра.

Исходя из полученных нами результатов, можно заключить, что предложенный алгоритм лечения ХВН у беременных с учётом клинического класса позволяет профилировать венозные тромбоэмболические осложнения в виде поверхностных и глубоких венозных тромбозов, а также эффективно уменьшить частоту гестационных осложнений у беременных с ХВН и оптимизировать перинатальные исходы у данной категории пациенток.

ВЫВОДЫ

1. При анализе гестационных осложнений и перинатальных исходов установлено повышение частоты угрожающего выкидыша – на 8,4%, хронической плацентарной недостаточности – на 16,6%, синдрома задержки развития плода – на

7,2%, преждевременных родов – на 5,4%, начиная с клинического класса хронической венозной недостаточности С2.

2. В ходе исследования обнаружена связь между выраженными классами хронической венозной недостаточности, нарушениями маточно- плацентарного кровотока и развитием плацентарной недостаточности. Склонность к гиперкоагуляции и снижение фибринолитической активности крови требует проведения профилактики венозных тромбозных осложнений у беременных, имеющих клинические классы хронической венозной недостаточности С2 и С3.

3. Сопоставление клинических классов хронической венозной недостаточности с реализацией венозных тромбозных осложнений показало увеличение частоты илеофemorального тромбоза на 6,6% у беременных с классом хронической венозной недостаточности С3.

4. При оценке гистологических изменений выявлена положительная корреляционная связь между наличием склероза и снижением уровня экспрессии прогестероновых рецепторов в стенке вен нижних конечностей у женщин с клиническими классами хронической венозной недостаточности С2 и С3, что позволило разработать дифференцированный алгоритм лечения при последующей беременности.

5. Применение дифференцированного алгоритма лечения беременных с хронической венозной недостаточностью с учётом клинического класса позволило снизить частоту развития поверхностного тромбоза в 2 раза, и профилактить илеофemorальные тромбозы.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Пациенткам, страдающим хронической венозной недостаточностью и планирующим беременность, в план прегравидарной подготовки следует обязательно включать консультацию флеболога для уточнения клинического класса ХВН и заблаговременной коррекции.

2. У беременных с хронической венозной недостаточностью, выявленной во время гестации или ранее не пролеченной, необходимо применять дифференцированный алгоритм ведения с учётом клинического класса хронической венозной недостаточности по классификации CEAP с целью профилактики венозных тромбозных осложнений.

При классе С1 (телеангиоэктазии на коже нижних конечностей) целесообразно использовать: 1) лечебный трикотаж 2 II класса компрессии на протяжении всей беременности в режиме утро-вечер, в родах и в послеродовом периоде – до

выписки из родильного дома; 2) со II триместра – гепарин натрий (гель Лиотон 1000®) местно, курсами по 3 недели, до родов.

При классе С2 (варикозное расширение вен) лечение аналогично классу С1, с дополнительным назначением флебопротектора диосмина (Флебодиа 600®) по 600 мг (1 таблетка) 2 раза в день – в течение 3 недель с 20 недель беременности. По показаниям – при патологической гиперкоагуляции в гемостазиограмме, развитии преэклампсии средней степени тяжести, при тенденции к СЗРП по данным УЗ-скрининга – дополнительно курсы низкомолекулярного гепарина (Фраксипарин®) – по 0,3мл 1 – 2 раза в сутки, подкожно – 5 – 7 дней под контролем коагулограммы.

Пациенткам с клиническим классом С3 (отёки нижних конечностей) показана терапия, как при классе С1, однако основная роль должна отводиться низкомолекулярному гепарину – по 0,3мл 1 – 2 раза в сутки, подкожно – 1 месяц, под контролем коагулограммы.

При классе С4 низкомолекулярный гепарин целесообразно назначать в более длительном режиме, и дополнять проведением базовой терапии – как при классе С1. При наличии показаний низкомолекулярный гепарин можно применять до конца беременности, с отменой за 12 часов до родоразрешения.

3. Исследование системы гемостаза у беременных с хронической венозной недостаточностью клинических классов С2, С3 должно дополняться определением Д-димера для контроля дозировки и длительности применения антикоагулянтов.

4. Учитывая повышенный риск венозных тромбоэмболических осложнений в послеродовом периоде, необходим строгий мониторинг родильниц с соблюдением рекомендаций флеболога до момента выписки из акушерского стационара, а при выраженных клинических классах хронической венозной недостаточности – дальнейшее диспансерное наблюдение у сосудистого хирурга по месту жительства.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Особенности ведения беременности при венозной недостаточности / Кротова А.А., Халина А.В., Астафьева Э.В. // Материалы 64-й Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2009 г. – С. 23 – 25.

2. Оценка неблагоприятных перинатальных исходов у беременных с хронической венозной недостаточностью / Зильбер М.Ю., Кротова А.А.,

Халина А.В., Астафьева Э.В. // Материалы III Регионального научного форума «Мать и дитя». – Саратов, 2009 г. – С. 110 – 111.

3. Осложнения беременности и перинатальные исходы при хронической венозной недостаточности / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Астафьева Э.В. // Материалы X юбилейного Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2009 г. – С. 70.

4. О влиянии медикаментозной коррекции хронических заболеваний вен у беременных на развитие плацентарной недостаточности / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Астафьева Э.В. // Материалы I Конгресса акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Высокотехнологичные виды медицинской помощи на службе охраны здоровья матери и ребёнка». – Екатеринбург, 2009г. – С.35.

5. Подходы к оценке степени тяжести хронической венозной недостаточности у беременных / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Астафьева Э.В. // Уральский медицинский журнал, №10 (64). – Екатеринбург, 2009г. – С. 165-168.

6. Системный подход к лечению хронической венозной недостаточности у беременных / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Астафьева Э.В., Халина А.В. // Проблемы репродукции, специальный выпуск. – Москва, 2010г. – С. 71-72.

7. Алгоритм лечения беременных с хронической венозной недостаточностью при различных клинических классах / Кротова А.А., Астафьева Э.В. // Материалы 65-й Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2010 г. – С. 21 – 24.

8. Течение гестации при сочетании хронической венозной недостаточности и экстрагенитальной патологии / Астафьева Э.В., Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Халина А.В. // Уральский медицинский журнал, № 3 (68). – Екатеринбург, 2010 г. – С. 53 – 57.

9. Влияние клинических классов хронической венозной недостаточности у беременных на перинатальные исходы / Кротова А.А., Халина А.В. Руководитель темы: д.м.н., проф. Зильбер М.Ю. // Сборник материалов 83-й конференции студенческого научного общества, посвящённой 65-летию Победы в Великой отечественной войне. – Санкт – Петербург, 2010 г. – С. 17 – 18.

10. Послеродовые осложнения у женщин с хронической венозной недостаточностью / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Астафьева Э.В., Халина А.В.

// Материалы IV Регионального научного форума «Мать и дитя». – Екатеринбург, 2010 г. – С. 125 – 126.

11. Влияние гестационного ремоделирования в венозном бассейне нижних конечностей и сосудах плаценты на развитие плацентарной недостаточности при беременности, отягощённой ХВН / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Бровкин М.В., Смирнов О.А., Кравченко Н.А., Чеснов С.В., Астафьева Э.В., Халина А.В. // Уральский медицинский журнал, № 5 (70). – Екатеринбург, 2010 г. – С. 169 – 174.

12. Профилактика рецидивов хронической венозной недостаточности в послеродовом периоде / Кротова А.А. // Сборник 68-й открытой научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием, посвящённой 75-летию ВолГМУ, «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины». – Волгоград, 2010. – С. 245.

13. Подход к профилактике тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц с хронической венозной недостаточностью / Кротова А. А. // Материалы 66-й Всероссийской научно-практической конференции молодых учёных и студентов с международным участием «Актуальные вопросы современной медицинской науки и здравоохранения». – Екатеринбург, 2011 г. – С. 442 – 444.

14. Вариант профилактики тромбоэмболических осложнений у беременных и родильниц с хронической венозной недостаточностью / Зильбер М.Ю., Кротова А.А. // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». – Геленджик, 2011 г. – С. 64 – 66.

15. Проблема тромбоэмболических осложнений в акушерстве как следствие недифференцированного подхода к диагностике и терапии хронической венозной недостаточности у беременных / Зильбер М.Ю., Фадин Б.В., Кротова А.А. // Уральский медицинский журнал, № 4 (82). – 2011 г., С. 5 – 10.

16. Коррекция нарушений системы гемостаза у беременных с хроническими заболеваниями вен / Зильбер М.Ю., Кротова А.А., Цыганенко С.В. // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2011 г. – С. 69.

17. Невынашивание беременности на фоне хронической венозной недостаточности / Кротова А.А., Зильбер М.Ю., Гребнева О.С. // Материалы XII Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 27–30 сентября 2011 г. – С. 103.

18. Поиск взаимосвязи анатомо-гистологических изменений вен нижних конечностей с репродуктивной функцией у женщин, страдающих варикозной болезнью / Зильбер М.Ю., Кротова А.А. // Материалы II Конгресса акушеров-гинекологов Урала с международным участием «Служба охраны здоровья матери и ребёнка на пути модернизации здравоохранения». – Екатеринбург, 2011г. – С. 29 – 30.

19. Профилактика тромбозов глубоких вен у беременных с хронической венозной недостаточностью / Зильбер М.Ю., Кротова А.А. // «Проблемы современной диагностики и лечения». Сборник научных работ, посвящённый 60-летнему юбилею ЦГКБ №24. – Екатеринбург, 2012 г. – С. 153 – 156.

20. Современные аспекты проблемы тромбозмболических осложнений во время беременности / Кротова А.А., Зильбер М.Ю. // Уральский медицинский журнал, № 6 (98). – Екатеринбург, 2012г. – С. 9 – 14.

21. Хроническая венозная недостаточность как фактор развития венозных тромбозмболических осложнений у беременных / Зильбер М.Ю., Волкова А.А. // Материалы II Всероссийского междисциплинарного образовательного конгресса «Осложнённая беременность и преждевременные роды: от науки к практике». – Москва, 21 – 24 мая 2013г. – С. 58 – 60.

22. Опыт исследования морфологической структуры и рецептивности венозной стенки при планировании беременности на фоне хронической венозной недостаточности / Зильбер М.Ю., Спиринов А.В., Сазонов С.В., Волкова А.А. // Материалы XIV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 24 – 27 сентября 2013 г. – С. 70 - 71.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

АПТВ – активированное парциальное тромбиновое время

БПВ – большая подкожная вена

ВБ – варикозная болезнь

ВПГ – вирус простого герпеса

ВРВ – варикозное расширение вен

ВТЭО – венозные тромбозмболические осложнения

ИГХ – иммуногистохимия

ИР – индекс резистентности

МНО – международное нормализованное отношение

НК – нижняя конечность

НМПК – нарушения маточно- плацентарного кровотока
ОРВИ – острая респираторно-вирусная инфекция
ПН – плацентарная недостаточность
ППК – плодово-плацентарный коэффициент
ПТИ – протромбиновый индекс
ПЦР – полимеразная цепная реакция
РДС – респираторный дистресс- синдром
РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы
СДО – систолидиастолическое отношение
СРД – слабость родовой деятельности
СЗРП – синдром задержки развития плода
ТГВ – тромбоз глубоких вен
ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии
УЗДС – ультразвуковое дуплексное ангиосканирование
УЗИ – ультразвуковое исследование
ХВН – хроническая венозная недостаточность
ХПН – хроническая плацентарная недостаточность
ЦМВ – цитомегаловирус
НК – natural killers, клетки- «естественные киллеры»

**ВОЛКОВА
АЛИСА АЛЕКСЕЕВНА**

**КОМПЛЕКСНЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ ВЕНОЗНЫХ
ТРОМБОЭМБОЛИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЙ У БЕРЕМЕННЫХ С
ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТЬЮ**

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Автореферат напечатан по решению профильной комиссии
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России от 05.11.2013 г.

Подписано в печать 06.11.2013 г.
Формат 60x84 1/16. Усл. печ. л. 1,0. Тираж 100 экз. Заказ № .

г. Уфа