

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ
УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО
ОБРАЗОВАНИЯ
«ЮЖНО-УРАЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ**

На правах рукописи

Николенко Людмила Александровна

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ
РАЗВИТИЯ ВАРИКОЗНОГО РАСШИРЕНИЯ ВЕН ПРИ
ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**
Специальность – 14.03.03 – патологическая физиология

Диссертация на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
Доктор медицинских наук
Головнева Е.С.
Научный консультант:
Доктор медицинских наук
Алехин Д.И.

Челябинск – 2013

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	6
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.2 Роль различных факторов в развитии варикозной болезни	13
1.2 Роль дисплазии соединительной ткани в развитии варикозной болезни ...	17
1.3 Роль гормональной перестройки во время беременности на развитие варикозного расширения вен нижних конечностей	25
1.4 Роль гестационных изменений в развитии варикозного расширения вен.	30
1.5 Роль магниевого дефицита в развитии варикозной болезни	34
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	41
2.1. Дизайн исследования.....	41
2.1.1. Общая характеристика исследованных групп	43
2.2. Методы клинической оценки фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ).....	44
2.3. Методы лабораторных исследований	45
2.4. Инструментальные методы исследований	49
2.5. Методы статистического и математического анализа	50
ГЛАВА III. РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ.....	52
3.1. Характеристика проявлений и оценка степени тяжести НДСТ... ..	52
3.2. Результаты определения содержания магния в сыворотке и слюне, определение коэффициента распределения магния в организме	70
3.3.5 Результаты исследования гормональных показателей (прогестерона и хорионического гонадотропина)	73
3.3.6 Результаты исследования продуктов деградации коллагена (содержания свободного гидроксипролина)	77

3.4	Характеристика состояния сосудистой стенки (по данным УЗДГ).....	79
3.5.	Определение оценки величины риска развития ВРВ.....	82
ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ		90
ВЫВОДЫ.....		108
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....		109
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....		110

ПЕРЕЧЕНЬ СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

ВБ	варикозная болезнь
ВРВНК	варикозное расширение вен нижних конечностей
ДСТ	дисплазия соединительной ткани
НДСТ	недифференцированная дисплазия соединительной ткани
ТЭЛА	тромбоэмболия легочной артерии
ПМК	пролапс митрального клапана
ДХЛЖ	дополнительные хорды левого желудочка
СГОП	свободный гидроксипролин
БПВ	большая подкожная вена
ОБВ	общая бедренная вена
МПВ	малая подкожная вена
ПВ	подколенная вена
ИЭ	индекс эластичности
АЧТВ	активированное частичное тромбиновое время
АВР	активированное время рекальцификации плазмы
ТВ	тромбиновое время
Ф-ген	фибриноген
НСТ спонт	тест с нитросиним тетразолием спонтанный
НСТ инд	тест с нитросиним тетразолием индуцированный
Инт	интенсивность
Прог	прогестерон
ХГЧ	хориальный гонадотропин
PLT	тромбоциты
WBC	лейкоциты
RBC	эритроциты
HGB	гемоглобин
MCV	средний объем эритроцита
MCH	среднее содержание гемоглобина в эритроците
MCHC	средняя концентрация гемоглобина в эритроците

RDW	показатель анизоцитоза эритроцитов
MPV	средний объём тромбоцита
PDW	показатель анизоцитоза тромбоцитов
GR	гранулоциты
MI	средние клетки
LY	лимфоциты
PCT	тромбокрит
Ht	гематокрит
Mg	магний
ИФА	иммуноферментный анализ
Ig A	иммуноглобулин эй
Ig M	иммуноглобулин эм
Ig G	иммуноглобулин джи
KP	коэффициент распределения магния

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы. Заболевания венозной системы широко распространены и по праву считаются «болезнями современной цивилизации». В России различными формами варикозной болезни (ВБ) страдает более 30 млн. человек (Савельев В.С., 2001, Шулутко А.М., 2003; Золотухин И.А., 2005; Кириенко А.И., 2006, Калинин С.Ю., 2007; Богачёв В.Ю., 2008), из них 2/3 составляют женщины, в 60-80% случаев заболевание связано с беременностью (Омарова Х.М., 2007). Известно, что заболевание имеет хроническое рецидивирующее течение, приводя к снижению качества жизни больных и является потенциальным источником тромбогенных осложнений, риск которых увеличивается с возрастом, в послеродовом и послеоперационном периодах (Кириенко А.И., 2006, Шибельгут Н.М., 2010). Варикозное расширение вен у беременных и родильниц может осложняться тромбофлебитом поверхностных и глубоких вен (10%), тромбозом болей сосудов. Частота тромбозомболических осложнений, связанных с ВБ, возрастает до 10% и до настоящего времени является одной из основных причин материнской смертности в развитых странах (Стойко Ю. М., 2007).

Согласно современным представлениям, варикозная болезнь является одним из частых проявлений дисплазии соединительной ткани (ДСТ) (Куликов А.М., 2000, Цуканов Ю.Т., 2002; Клемёнов А.В., 2004, Кадурина Т.Н., 2009). ДСТ представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию тканевой структуры организма, проявляющуюся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем. Среди практически здоровых лиц до 35% имеют ДСТ той или иной степени выраженности, среди них 70% составляют женщины (Викторова И.А., 2004; Кадурина Т.Н., 2009). Клиническая значимость выявления аномалий возрастает (Земцовский Э.В., 2006). Несмотря на высокую

распространённость данной патологии среди населения, распознаваемость ДСТ, к которой относится и ВБ, остаётся низкой и составляет лишь 2,4%.

В литературе имеются противоречивые данные о зависимости между степенью тяжести дисплазии соединительной ткани и наличием сосудистой патологии. (Куликов А.М., 2000; Цуканов Ю.Т., 2002, Кадурин Т.Н., 2009). Показана роль дефицита магния в патогенезе первичного пролапса митрального клапана (ПМК), как одного из проявлений дисплазии соединительной ткани (Мартынов А.И., 1998-2009, Bobkowski W. et.al. 2005). Однако до настоящего времени отсутствует единство в понимании роли ионов магния в патогенезе варикозной болезни. Механизмы влияния дефицита магния связывают с активацией оксидативного стресса в соединительной ткани, повышением активности протеолитических ферментов (Kumaran S., Shivakumar K., 2001), нарушением пролиферативных, миграционных и адгезивных характеристик эндотелия (Adrian M. et.al., 2008, Baldoni E., Maier J.A., 2012). При этом остаются неизученными взаимосвязи между уровнем магния в биологических жидкостях организма и состоянием стенки венозных сосудов, в частности изменением диаметра и эластичности.

Показана роль гормонального дисбаланса во время беременности как одного из пусковых факторов развития ВБ (Василук М.Д., 1992; Савельев В.С., 2001, Золотухин И.А., 2005; Кириенко А.И., 2006). Однако исследований, посвящённых изучению взаимосвязи уровня прогестерона у беременных женщин и состояния стенок вен практически нет. Сведения о состоянии показателей обмена соединительной ткани у женщин с гормональным дисбалансом немногочисленны и весьма противоречивы (Lee V.S., 2003, Natoli A.K., 2005). Известно, что при беременности суточная потребность в магнии возрастает в 1,5-2 раза, что обусловлено синтетическими запросами организмов матери и плода (Громова О.А., 2006). Дефицит магния может оказывать влияние на функционирование системы гипоталамус-гипофиз, и опосредованно влиять на содержание прогестерона и

эстрогена (Rayssiguier Y. et.al., 2010). В свою очередь, введение экзогенного прогестерона может существенно менять содержание магния и других электролитов в сыворотке крови (Nameed A et.al.2001). Зависимости между уровнем магния в биологических жидкостях и прогестерона у женщин во время беременности до сих пор не изучались.

Триггерные факторы патогенеза варикозного расширения вен у женщин во время беременности до сих пор остаются недостаточно исследованными. На современном этапе отсутствуют рекомендации по первичной профилактике данного заболевания, которые можно было бы использовать у женщин на самых ранних сроках беременности, являющиеся, по мнению многих авторов, пусковыми в развитии заболевания (Савельев В.С., 2001, Золотухин И.А., 2005; Кириенко А.И., 2006). Это обуславливает актуальность изучения данной проблемы. Комплексное изучение взаимосвязей уровня прогестерона, содержания магния, продуктов обмена коллагена и состояния стенки венозных сосудов у женщин с дисплазией соединительной ткани позволит расширить понимание механизмов развития варикозного расширения вен нижних конечностей во время беременности.

Цель исследования: установить патофизиологические закономерности между гормональным дисбалансом, дефицитом магния и формированием варикозного расширения вен при дисплазии соединительной ткани у беременных женщин.

Задачи исследования:

1. Оценить количество висцеральных проявлений и степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных женщин при наличии или отсутствии варикозного расширения вен.
2. Определить содержание магния в различных биологических средах (сыворотка, слюна) и коэффициент распределения магния в организме у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной

ткани в зависимости от наличия или отсутствия варикозного расширения вен.

3. Оценить взаимосвязь между содержанием прогестерона и свободного гидроксипролина у беременных женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани в зависимости от наличия или отсутствия варикозного расширения вен.

4. Исследовать зависимость между уровнем прогестерона, свободного гидроксипролина, магния и состоянием стенок вен по данным ультразвукового дуплексного ангиосканирования вен нижних конечностей у беременных женщин с признаками недифференцированной дисплазии соединительной ткани в зависимости от наличия или отсутствия варикозного расширения вен.

5. Выявить факторы риска развития варикозного расширения вен нижних конечностей у беременных женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани. Определить патогенетические факторы, обуславливающие нарушение реактивности соединительной ткани и системы венозных сосудов.

Научная новизна исследования. Впервые показано, что беременные женщины с варикозным расширением вен нижних конечностей имеют более высокий уровень прогестерона сыворотки крови, низкий уровень саливарного магния и высокий коэффициент распределения магния во II триместре беременности по сравнению с женщинами без признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Установлено, что повышенный уровень прогестерона в сыворотке крови беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей и другими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани коррелирует с повышением уровня свободного гидроксипролина в крови.

Показано, что женщины с варикозным расширением вен нижних конечностей имеют как большее количество висцеральных проявлений, так и большую степень тяжести недифференцированной дисплазии соединительной ткани по сравнению с женщинами без варикозной болезни.

Увеличение количества висцеральных проявлений НДСТ коррелирует с повышением коэффициента распределения магния.

Установлено, что женщины с недифференцированной дисплазией соединительной ткани имеют статистически значимо больший индекс эластичности вен по сравнению с беременными женщинами без признаков несостоятельности соединительной ткани. Беременные женщины с варикозным расширением вен нижних конечностей отличаются более высоким индексом эластичности и статистически значимо большим диаметром крупных магистральных вен нижних конечностей. Увеличение индекса эластичности вен коррелирует со снижением уровня саливарного магния и повышением коэффициента распределения магния.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные углубляют представления о роли повышении уровня прогестерона и снижения содержания магния в слюне в механизмах развития варикозной болезни, связанных с нарушением баланса распада и синтеза коллагена соединительной ткани. Изменения реактивности соединительной ткани при развитии варикозной болезни на фоне имеющейся недифференцированной соединительной ткани проявляются в нарастании степени тяжести дисплазии, увеличения диаметра вен нижних конечностей, повышением индекса эластичности и уровня свободного гидроксипролина. Практическая значимость работы заключается в изучении факторов риска и прогноза развития варикозной болезни на основе анамнестических данных и исследовании показателей прогестерона в сыворотке крови и магния в сыворотке и слюне с расчётом коэффициента распределения магния в организме во II триместре беременности у женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Определение величины риска развития заболевания позволит индивидуально подойти к разработке комплекса профилактических мероприятий.

Внедрение результатов исследования. Результаты исследования используются в лекционном курсе и при проведении практических занятий на кафедрах патофизиологии и хирургических болезней Южно-Уральского государственного медицинского университета. По материалам исследования разработаны дополнения к методическим рекомендациям по ведению и реабилитации беременных с варикозным расширением вен и лимфостазом нижних конечностей.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 статей, в том числе 6 в журналах, рекомендованных ВАК для опубликования основных результатов научного исследования.

Апробация работы. Основные положения диссертации доложены и сообщены на научно-практической конференции «Новые технологии в здравоохранении» (Челябинск, 29 октября 2008г), VI съезде врачей Челябинской области «Актуальные проблемы охраны здоровья населения Челябинской области», посвящённого 75-летию Челябинской области (27-28 ноября 2008г.), Четырнадцатом Всероссийском съезде сердечно-сосудистых хирургов (Москва, 2008). Номер государственной регистрации 01201261575.

Положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Женщины с варикозным расширением вен нижних конечностей имеют большее количество висцеральных проявлений и более выраженную степень тяжести дисплазии соединительной ткани по сравнению с женщинами с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без варикозной болезни.

2. У беременных женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей и другими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявляется более высокий уровень прогестерона и свободного гидроксипролина в сыворотке крови, низкий уровень саливарного магния и высокий коэффициент распределения магния в организме по сравнению со здоровыми беременными женщинами во II триместре беременности.

3. Беременные женщины с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани характеризуются высоким индексом эластичности вен по сравнению с женщинами без признаков несостоятельности соединительной ткани. У беременных с варикозной болезнью индекс эластичности и диаметр крупных магистральных вен нижних конечностей больше, чем у здоровых беременных и беременных женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани без варикозной болезни.

4. Риск развития варикозного расширения вен у беременных женщин возрастает в зависимости от возраста, количества беременностей в анамнезе, количества висцеральных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани, повышения уровня прогестерона, снижения концентрации саливарного магния, повышения коэффициента распределения магния в организме и увеличения индекса эластичности вен.

Структура и объём диссертации. Диссертация изложена на 135 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, глав собственного исследования, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и библиографического списка. Работа иллюстрирована 34 таблицами и 3 рисунками. Библиографический указатель включает 225 источников (175 отечественных и 50 иностранных).

ГЛАВА I. ЛИТЕРАТУРНЫЙ ОБЗОР

1.1. Роль различных факторов в развитии варикозной болезни

Варикозная болезнь (ВБ) - одна из самых распространённых форм патологии периферических сосудов. Несмотря на развитие диагностической техники и появления новых, эффективных методов лечения, количество больных ВБ с годами не уменьшается, а по данным некоторых авторов даже несколько увеличилось [8,32,48,58,69,174]. Согласно данным современной литературы, различные формы этого заболевания встречаются у 25%-41% женщин и 15-22% мужчин репродуктивного возраста [113,123], что свидетельствует о социальной значимости проблемы [7,8,48].

При варикозном расширении вен (ВРВ) могут поражаться вены различных органов (пищевода, семенного канатика-варикоцеле, малого таза, анального отверстия-геморрой). Однако чаще всего встречается варикозное расширение вен нижних конечностей. По образному выражению J. Vander Stricht (1996), варикозная болезнь явилась «платой человека за возможность прямохождения» [123,224].

ВБ занимает ведущее место по частоте выявления и разнообразию клинических проявлений среди причин развития хронической венозной недостаточности.

Согласно классификации CEAP, варикозное расширение вен нижних конечностей относится ко второй стадии по clinical signs ХВН, являясь риском развития тромбофлебитических осложнений, особенно у женщин во время беременности и в послеродовом периоде [19,68,107,115,140,148,164,183].

Беременность, аборты, роды и послеродовый период относятся к факторам, провоцирующим тромбообразование, поскольку наряду с изменением гормонального фона, снижением фибринолитической активности крови и нарастанием содержания фибриногена эти состояния сопровождаются дилатацией вен, венозным стазом, а при отделении

плаценты ещё и выбросом в кровоток тканевого тромбопластина [1, 115,144,152,182]

ВБ-полиэтиологическое заболевание. До настоящего времени не удалось создать универсальную теорию её этиологии и патогенеза. За долгие годы изучения этой болезни было выдвинуто множество гипотез её возникновения. В настоящее время только ряд из них рассматриваются как этиологические.

М.Д. Василюк, М.Г. Шевчук рассматривали наследственную, механическую, гормональную, инфекционно-аллергическую и иммунологическую теории, объясняющие этиологию и патогенез ВБ [26]. По данным других авторов, в генезе данного заболевания также имеют место особенности образа жизни, ожирение, курение, нарушение гормонального статуса, беременность [91,113,123.138.199].

Большое значение имеет образ жизни человека. Известно, что у людей, ведущих подвижный образ жизни, варикозная болезнь возникает не более чем в 10% случаев. Если большую часть рабочего и свободного времени проводить сидя, это заболевание развивается в 25-30%. У современных флебологов даже появился такой профессиональный термин как «компьютерный» варикоз. Лица, профессиональная деятельность которых предполагает длительное неподвижное пребывание стоя, подвержены наибольшей опасности. Варикозная болезнь поражает 65% из них [123].

Роль наследственности в возникновении ВБ в трудах некоторых авторов не находит однозначного подтверждения. Ряд авторов рассматривают варикозную болезнь как конституциональное заболевание, передающееся по наследству [26,167,174]. По их данным, при наличии варикозного расширения вен у одного из родителей, дети страдают этим заболеванием в 68% случаев, а если больны оба родителя-то в 78,6%. С одной стороны, не менее чем у 25% больных близкие родственники страдали или страдают одной из форм данного заболевания, с другой стороны, среди некоторых

народностей частота заболевания невероятно низка. Так, в Африке она составляет 0,2%, в то время как среди эмигрантов достигает 10-20% [123].

В патогенезе ВБ может считаться оправданным превалирующее значение факторов окружающей среды. Возможно, существуют различия в строении венозной системы у разных народов. В данном случае повезло жителям аграрных районов экваториального пояса, венозную систему которых природа одарила более надёжным клапанным аппаратом. Причиной наследования варикозной болезни вен А.А. Баешко считает врождённый дефект средней оболочки вен, который обусловлен уменьшением коллоидной субстанции и увеличенным содержанием мукополисахаридов [12].

В России примерно 30% лиц имеют избыточную массу тела, среди женщин избыточная масса тела отмечается примерно у 50% [72,91]. Ещё в 1956г. J.Vague отметил большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний у больных с центральным абдоминальным типом ожирения [91]. В настоящее время абдоминальный тип ожирения является составной частью так называемого метаболического синдрома или синдрома X, при котором имеет место эндотелиопатия. Имеется ряд работ о механизмах формирования эндотелиальной дисфункции и при гипергомоцистеинемии, и её связь с различными факторами риска [15,16,121,161,165,206,209]. Поддержание гомоцистеинемии на должном уровне обеспечивается взаимодействием генетически определённой ферментной активностью и факторами питания, особенно поступлением в организм с пищей витаминов В₆, В₁₂ и фолатов. Половые гормоны и оральные контрацептивы могут нарушать обмен фолатов, кобаламина и витамина В₆, что, в свою очередь, ведёт к гипергомоцистеинемии [91,165]. Причиной гипергомоцистеинемии могут быть генетические дефекты и мутации ферментов, участвующих в метаболизме аминокислоты метионина, в частности мутации МТНFR(метилентетрагидрофолатредуктазы [91,139].

Механизм развития венозной патологии связан с нарушением венозного оттока. Следствием гипотонии венозной стенки является первичная недостаточность клапанов магистральных и перфорантных вен [69,174]. Гемодинамическую основу формирования ХВН составляет повышенное венозное сопротивление [13,14,20,21,58,69,74,120,157].

Пусковым фактором в развитии ВБ может стать функциональная недостаточность клапанов глубоких вен нижних конечностей, которая чаще возникает как следствие локального тромбоза вен после бытовой травмы, в результате которого в патологический процесс вовлекаются створки венозного клапанного аппарата, а давление в глубоких венах при нагрузке передаётся к более «слабым» поверхностным венам. В редких случаях ВБ возникает из-за врождённого порока клапанов [14,21,61,69,120]. У большинства же пациентов причина неизвестна. Поражение клапанов поверхностных вен приводит к депонированию большого количества крови в поверхностных венах, что обуславливает венозную гипертензию.

Современное представление о механизмах повреждения стенки вен при ВБ основывается на феномене лейкоцитарной агрессии [22,166,197,221]. При секвестрации лейкоцитов в микроциркуляторном русле возрастает контакт лейкоцитов с эндотелием капилляров. Лейкоциты выделяют молекулы адгезии (ICAM-1 и VCAM-1), медиаторы воспаления, протеолитические ферменты, с дальнейшим нарушением проницаемости и функции капилляров. Сладж лейкоцитов может блокировать кожные капилляры, вызывая ишемию тканей. Вследствие повышения проницаемости венозной стенки происходит экстравазация форменных элементов крови, белковых молекул и липидных комплексов. Эти макромолекулы резорбируются через воспалительную реакцию, хронизация воспаления происходит за счёт реакции макрофагов. Вовлечение же в патологический процесс клапанного аппарата происходит на более поздних стадиях болезни. Некоторые авторы считают механизмом запуска воспалительного каскада энзиматическую деградацию створок клапанов и

венозной стенки под действием матриксных металлопротеиназ (ММР-2 и ММР-9), воздействие которых приводит к дисбалансу между коллагеном III и I типов [20,63].

Существует мнение, что одной из причин ХВН являются внемклапанные аномалии сосудов. Ю.Т. Цуканов и соавторы показали в своих работах значимость в генезе флебопатий деформации стенки вен за счёт её «патологической ползучести». [159]. Установлена связь ВБ с неполноценностью соединительной ткани [158,159]. Автор предлагает искать основу расширения вен в состоянии самих их стенок, определяющем пределы переносимых нагрузок и соответствие таковым.

1.2. Роль дисплазии соединительной ткани в развитии варикозной болезни

Соединительной ткани всегда придавалось особое значение в характеристике здоровья. Древние китайцы судили о резервах организма по состоянию кожи, связочного аппарата и его эластичности. А.А. Богомолец считал, что возраст и здоровье человека определяются состоянием его соединительной ткани. Классификация типов конституции, предложенная А.А. Богомольцем, выделяет конституциональные типы вариантов строения соединительной ткани. Так, он выделил астенический тип, которому свойственна тонкая, нежная соединительная ткань. Астеническому типу А.А.Богомолец противопоставлял фиброзный тип с плотной волокнистой соединительной тканью[38.87].

Многообразие и сложность структуры, функций и регуляции СТ неизбежно вовлекает её в развитие многих заболеваний внутренних органов [64,65,75,87,127,128,133]. Огромное число звеньев, составляющих систему соединительной ткани, каждое из которых контролируется генами и может иметь повреждение последних, создаёт условия для генетической гетерогенности аномалий развития и заболеваний, протекающих с поражением соединительной ткани [64,65,127].

Врождённую патологию соединительной ткани, проявляющуюся снижением её прочности, принято обозначать термином «дисплазия» [38,64,87].

Дисплазия соединительной ткани (ДСТ) представляет собой уникальную онтогенетическую аномалию развития организма, которая относится к числу далеко не изученных вопросов современной медицины. Под этим термином следует понимать аномалию тканевой структуры, проявляющуюся в уменьшении содержания отдельных видов коллагена или нарушении их соотношения, что приводит к снижению прочности соединительной ткани многих органов и систем.[64,75,87,127]

Достаточно точных сведений о распространённости ДСТ в настоящее время не существует. Можно лишь полагать, что частота выявления этого синдрома достаточно велика, а данные, получаемые различными авторами по этому вопросу, во многом зависят от используемых ими методических подходов и технической оснащённости [64]. По данным И.В.Викторовой, ДСТ наблюдается с частотой от 26 до 80 % [64]. Среди практически здоровых лиц до 35% имеют ДСТ той или иной степени выраженности. Среди них 70% составляют женщины и 30%-мужчины. Преимущественно это лица в возрасте от 20 до 40 лет. Женщины этого возраста составили 51,6% от числа всех выявленных лиц с ДСТ[74].

Одним из первых достаточно чётко описанных синдромов, связанных с ДСТ, является «синдром гипермобильности суставов», опубликованные Kirk J.A. et al. в 1967г.

Определённую пропаганду ДСТ составили данные о пролапсе митрального клапана. Большинство авторов предполагают наличие генетически детерминированного дефекта синтеза коллагена при идиопатическом ПМК, что приводит к дисплазии соединительной ткани створок митрального клапана и их пролабированию в полость предсердия [75,92,108]. У людей с пролапсом митрального клапана и с гипермобильностью суставов выявлено преобладание антигенов HLA-B35,

HLA-B12. C.Leane показал, что повышенная экспрессия антигена В35 системы HLA приводит к нарушению метаболизма коллагена вследствие низкого содержания внутритканевого магния [38,87,224]. При гистологическом исследовании иссечённого во время операции протезирования митрального клапана выявлено нарушение строения соединительной ткани с уменьшением количества, истончением и прерывистостью коллагеновых и эластических волокон[92].

В основе ДСТ лежат молекулярно-генетические и онтогенетические, патогенетические механизмы, которые приводят к изменениям её структуры и функции. Тканевые аномалии онтогенеза тесно связаны как с нарушением синтеза коллагена и фибриллогенеза, так и с изменением его биodeградации, ферментопатиями, дефектами фибронектина, эластина, гликопротеидов, протеогликанов, а также с дефицитом различных кофакторов ферментов (меди, цинка, аскорбиновой кислоты и др.), участвующих в образовании поперечных ковалентных связей, необходимых для стабилизации коллагеновых структур [64,92,171].

Удлинение (инсерция) или укорочение (делеция) цепи коллагена, разнообразные точечные мутации, сопровождающиеся заменой даже одной аминокислоты, вызывают нарушение образования поперечных связей в молекуле коллагена, уменьшение его термической стабильности, замедление спиралеобразования, изменение посттрансляционных модификаций и усиление внутриклеточной деградации. Аномальные тримеры коллагена гиперчувствительны не только к повышению температуры, но и к изменению рН и механическим нагрузкам. В свою очередь, нарушение биологических свойств коллагена приводит к прогрессирующей соединительнотканной патологии на уровне тканей и организма в целом [64,65,87,171].

В настоящее время появились сведения о роли экзогенных факторов в развитии дезорганизации соединительной ткани. Диспластические изменения соединительной ткани могут быть обусловлены неблагоприятной

экологической обстановкой, неадекватным питанием, стрессами, влиявшими на организм в процессе онтогенеза [35,38,40,65,87].

В номенклатуре болезней ВОЗ термин «дисплазия соединительной ткани» не используется, в пространстве классификационной медицины (МКБ-10) место ДСТ не определено. Синдромы ДСТ, как дифференцированные, так и недифференцированные, «рассеяны» в различных классах и рубриках МКБ-10 (отдельные рубрики XIII и XVII классов).

Единой, общепринятой классификации ДСТ до сих пор не существует. Выделяют дифференцированные и недифференцированные соединительнотканые дисплазии [64,65].

Дифференцированные ДСТ характеризуются определённым типом наследования, отчётливо очерченной клинической картиной, а в ряде случаев-установленными и достаточно хорошо изученными генными и биохимическими дефектами. В этой группе дисплазий наиболее часто встречаются несовершенный остеогенез, синдромы Эйлера-Данлоса, Альпорта и Марфана. Эти заболевания относятся к наследственным болезням коллагена-коллагенопатиям [64,65].

Недифференцированные ДСТ распространены достаточно широко и диагностируются тогда, когда у пациента набор фенотипических признаков не укладывается в клиническую картину ни одной из коллагенопатий. Для обозначения этих заболеваний в литературе используются термины «недифференцированная», «первичная», «малые формы дисплазии», «лёгкая генерализованная патология» [38,65,87,171]. M.J.Glesbi и R.E.Puets предлагают говорить о существовании соединительнотканной дисплазии со смешанным фенотипом, применяя акроним «MASS-фенотип» по первым буквам наиболее частых фенотипических признаков (Mitral valve, Aorta, Skeleton, Skin). Е.С. Котовская и соавторы предложили акроним КСЧ-фенотип (Кожа, Сердце, Череп) [87].

Э.В. Земцовский выделяет эту группу заболеваний как нозологически самостоятельный синдром соединительнотканной дисплазии полигенно-

мультифакториальной природы с диспластическими изменениями соединительной ткани и клинически значимой дисфункцией одного или нескольких внутренних органов[171]. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани - это, несомненно, не единая нозологическая единица, а генетически гетерогенная группа, которая служит основой формирования различных хронических заболеваний.

НДСТ могут иметь наследственную природу, причём чаще с признаками аутосомно-доминантного типа наследования. Существуют и приобретённые НДСТ, возникающие в результате влияния разнообразных неблагоприятных факторов на плод в период его внутриутробного развития. Полиорганность поражения при этом варианте дисплазии обусловлена тем, что тератогенный герминационный период для многих органов и систем примерно одинаков (7-12 неделя). Данные родословных свидетельствуют о «накоплении» в семьях больных такой патологии, как остеохондроз, остеоартроз, варикозное расширение вен, геморрой и др.[38,64,65,75,87,92,106,129]. Клинические наблюдения позволяют вести речь о семейных ненаследственных формах НДСТ, причиной развития которых служит воздействие факторов внешней среды: несбалансированный характер питания, неблагоприятная экологическая обстановка в особых эндемических зонах и др.[87,171].

К настоящему времени выделено множество фенотипических признаков ДСТ и микроаномалий, которые условно можно разделить на внешние, выявляемые при физикальном обследовании, и внутренние, то есть поражение ЦНС и органная патология [64,65].

Существует несколько подходов к трактовке значимости отдельных стигм и их необходимого количества для верификации диагноза ДСТ. По мнению Э.В.Земцовского, фенотипические признаки могут быть отнесены к варианту нормы, являться отклонением от нормы или расценены как клинически значимый синдром ДСТ. Чем меньше этих признаков и чем слабее они выражены, тем больше оснований считать их вариантом нормального развития СТ [171].

По мнению О.М. Гофмана, о наследственных заболеваниях говорит наличие более 4 стигм, В.А. Таболина и Н.П. Шабалова для диагностики соединительнотканной дисплазии считают критическим количеством признаков наличие 6 и более стигм дизэмбриогенеза. При обследовании больного необходимо учитывать не только число фенотипических проявлений, но также степень их выраженности и клиническую значимость. По данным А.М.

Куликова и соавт.(2000) большое значение имеет не число, а вид и качественный состав стигм. Внимания требуют даже единичные стигмы[87].

Для скрининг-диагностики ДСТ (на этапе клиничко-anamnestического обследования) применимы критерии Т. Милковска-Дмитровой и А. Каркашёва. Они выделяют главные и второстепенные признаки ДСТ. Варикозное расширение вен нижних конечностей, по их мнению, относится к главным признакам и является весьма частым клиническим проявлением синдрома ДСТ [87].

Универсальность соединительнотканного дефекта при НДСТ предполагает разнообразие висцеральных изменений, часть из которых может иметь серьёзные клинические последствия. В частности, генерализованный характер поражения СТ с вовлечением в процесс репродуктивной системы не может не отразиться на течении беременности, родов и послеродового периода. Изучая пре- и перинатальные исходы у женщин с одним из наиболее известных висцеральных проявлений дисплазии соединительной ткани-первичным пролапсом митрального клапана, ряд авторов отмечали значительное увеличение частоты осложнений родов и послеродового периода у них по сравнению с соматически здоровыми [9,18,24,40]. По данным других авторов, у женщин с НДСТ значительно чаще встречались случаи поздних гестозов (включая отёки, нефропатию, преэклампсию и эклампсию), преждевременных родов, родового травматизма (разрывы промежности и влагалища)[29,56,75,191].

В литературе последних лет появились указания на значение несостоятельности соединительной ткани в генезе варикозной болезни. Подтверждением этому служат данные о том, что ВБ является одним из частых проявлений ДСТ [38,40,64,65,75,87,92,106,127,128,129,158]. Заболевания соединительной ткани встречаются очень часто, их клинические проявления разнообразны. Иногда непросто соединить множество симптомов воедино и увидеть за частной симптоматикой системную патологию. Чаще всего вторичные, а не первичные симптомы становятся ведущими в формулировке диагноза. Ряд авторов считают варикозное расширение вен главным фенотипическим признакам ДСТ [87,171], другие - второстепенным [38,92].

В качестве момента, предрасполагающего к возникновению варикозного расширения вен, В.С. Савельевым и соавторами рассматривается беременность, которая является первым по частоте фактором риска (у 97% пациентов) [123]. Врождённая слабость и предрасположенность венозной стенки к дилатации в первую очередь передаётся от матери и значительно реже от отца. Беременность является причиной возникновения варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей у 60-90% женщин [26], у 16% -является серьёзным фактором риска рецидива заболевания [20].

Заболевание встречается в 4 раза чаще, чем у нерожавших того же возраста[26], частота возникновения варикозно расширенных вен возрастает с каждой последующей беременностью: при 1-й-2,1%, 2-й-9,6%, 3-36,7%, 4-й-38,3%, у многорожавших-49% [113?] она несколько повышена у женщин с избыточным ожирением на бёдрах [54], клинические признаки поражения вен у 60% женщин возникают во втором триместре беременности.

Возможности прогноза возникновения и течения варикозной болезни нижних конечностей находятся на начальных стадиях разработки. Существуют попытки оценить наличие факторов риска и механизмов развития варикозной болезни с использованием дуплексного сканирования

как самого высокоинформативного метода исследования венозной системы [66,81,88,89]. Изучение с помощью УЗДГ тонико-эластических свойств венозной стенки является одним из важных моментов в диагностике состояния венозной системы нижних конечностей и имеет важное практическое значение [57,61,131]. Согласно общепринятой теории варикозной болезни, одним из основных патогенетических моментов в развитии несостоятельности клапанов и формирования венозного рефлюкса является снижение эластичности венозной стенки [1787,178,179,214,215]. Нарушение соотношения коллагена и эластина в стенках вен обуславливает их плохую сопротивляемость повышению внутрисосудистого давления, повышенную растяжимость и ведет к снижению венозного тонуса [28,189,190]. Роль венозного тонуса в осуществлении венозного возврата и предотвращении постуральных реакций при переходе в состояние ортостаза общеизвестна [52]. В зарубежной литературе широко обсуждается состояние, называемое конституциональным флебостазом, когда имеются симптомы хронической венозной недостаточности и отсутствуют макроскопические признаки поражения вен [177,178,179,211]. Многие исследователи отмечают важную роль состояния общей бедренной вены в развитии нисходящей формы варикозной болезни нижних конечностей [156]. Общая бедренная вена (ОБВ) находится во флебогемодинамически неблагоприятном регионе, который первым испытывает воздействие волн ретроградного кровотока из нижней полой вены. Частое отсутствие или гипоплазия клапанов в наружных подвздошных венах, а также отсутствие циркулярного мышечного каркаса вокруг общей бедренной вены делает этот регион особенно подверженным развитию болезни [210]. Снижение тонуса общей бедренной вены ведет к ее чрезмерной дилатации, что является предпосылкой для развития ее нисходящей варикозной трансформации. Поэтому изучение состояния общей бедренной вены необходимо для прогноза развития и течения варикозной болезни нижних конечностей.

1.3. Роль гормональной перестройки во время беременности на развитие варикозного расширения вен

Возникший гормональный эстрогено-прогестероновый дисбаланс в первой половине беременности играет существенную роль в снижении тонуса стенки магистральных вен нижних конечностей. О взаимосвязи возникновения поражения вен нижних конечностей с наследственностью и нарушенным гормональным фоном в определённой мере свидетельствуют выраженные отклонения в физиологическом течении менструального цикла. По данным М.Д. Василюка, у 61% женщин с впервые возникшим варикозным расширением подкожных вен заболеванию предшествовали нарушения менструального цикла, позднее начало менструации, альгодисменорея, ациклические маточные кровотечения и другие сдвиги [26]. Нарушенный гормональный фон до текущей беременности, очевидно, играет определённую роль в развитии заболевания. В ряде работ показана распространённость нейроэндокринных расстройств в виде нарушений менструального цикла и предменструального синдрома, высокая частота гипоэстрогенного гормонального фенотипа и овариальных дисфункций у женщин с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани[36,118].

А.Д Макацария, Л.С Юдаева в своих работах указывают на различия, связанные с полом, у больных с наследственной геморрагической телеангиоэктазией на коже и слизистых: у женщин риск развития различных сосудистых мальформаций гораздо выше, чем у мужчин [91]. Единичные или множественные телеангиэктазии встречаются у каждой 4-й женщины в возрасте 25-30 лет. Во время беременности и после родов указанные изменения внутрикожных вен определяются в 80% наблюдений. Вероятно, это связано с воздействием на стенку сосудов женских половых гормонов, а также с гемодинамическими изменениями во время беременности L.Davis с соавторами убедительно доказали прямую связь телеангиоэктазий с гормональной контрацепцией. M. Goldman относит к провоцирующим

факторам гинекологические заболевания, приводящие к изменению гормонального фона [91,160].

Дисгормональная перестройка возрастного характера также отягощает или провоцирует развитие расширения вен. Об этом свидетельствуют наблюдения поражения вен в период полового созревания или, наоборот, в климактерический период. На роль гормонов указывает и тот факт, что перед менструацией женщины с варикозным расширением подкожных вен жалуются на боль в нижних конечностях и ощущение тяжести, которые после окончания менструации значительно уменьшаются [26].

С наступлением беременности гормоны жёлтого тела и задней доли гипофиза вызывают быстрый рост сосудов матки, снижение их тонуса и увеличение в 3-4 раза объёма притекающей к матке крови. Это создаёт относительное несоответствие между объёмом циркулирующей в нижних отделах туловища крови и просветом подвздошных сосудов. Одновременно замедляется кровоток в венах нижних конечностей, что приводит к повышению венозного давления, раскрытию артериоловеноулярных шунтов, артериализации венозной крови и дальнейшей дилатации вен [53]. Определённое значение в этом процессе имеют также тяжёлый физический труд, малоподвижный образ жизни, длительное пребывание в вертикальном положении, хронические запоры [20,21,41,59,123]. Во время первой беременности ВБ не развивается, расширенные подкожные вены претерпевают полную инволюцию после родов [26,123]. Приблизительно у 25% беременных, не имеющих генетической предрасположенности, во втором и третьем триместре возникает усиление венозного рисунка и даже варикоз на нижних конечностях, спонтанно проходящий после родов [59,113,123]. Лишь вторая и последующие беременности приводят к развитию ВБ у 20-30% женщин [26,113]. Первые признаки этого заболевания нередко проявляются уже в первом триместре беременности, т.е. когда резкого прироста ОЦК или увеличение беременной матки ещё не происходит [41,123]. Это подтверждает основную роль гормональных

воздействий в патогенезе ВБ, связанных с изменением концентрации половых стероидов или нарушением к ним чувствительности.

Рецепторы к половым стероидным гормонам обнаружены во всех структурах репродуктивной системы, мочевом пузыре, клетках мышц тазового дна, сердца, в гладкомышечных клетках (ГМК) и эндотелии сосудов. Эстрогеновые и прогестероновые рецепторы в клетках соединительной ткани, поперечно-полосатых мышц тазового дна и круглых маточных связок обеспечивают действие стероидных гормонов на эти структуры и поддержание их тонуса [1,213]. Сложные механизмы регуляции уровня рецепторов прогестерона в органах-мишенях в условиях беременности под воздействием высоких концентраций гормонов остаются объектом дальнейшего изучения. В экспериментах на изолированных препаратах варикозно - изменённых вен человека сделано предположение о том, что в патогенезе развития варикозной болезни, в разной степени поражающей ствол БПВ, играет важную роль перестройка P2-рецепторного аппарата вен [58].

Незаслуженно мало изученным остаётся вопрос, позволяющий выяснить влияние локализации плаценты в полости матки на характер кровотока и его роль в перегрузке подвздошных вен. Имеется ряд работ, убедительно доказывающих, что у беременных с впервые развившимся расширением подкожных вен определённую закономерность имеет локализация плаценты в матке. У 85% она размещается в нижних отделах матки с переходом на переднюю или заднюю её стенку. Чаще всего поражается обычно та конечность, со стороны которой была прикреплена плацента. У беременных с локализацией плаценты на передней или задней стенке, в нижнем отделе матки и при центральном её предлежании обычно возникает варикозное расширение вен на обеих конечностях, а у 14% больных оно сочетается с варикозным расширением вен малого таза [26,112,155].

Характерную зависимость развития первичного варикозного расширения подкожных вен нижних конечностей от локализации плаценты в полости

матки можно объяснить неравномерным оттоком крови от различных отделов матки. К стенке матки, где локализуется плацента, приток крови в несколько раз выше, чем к другим отделам. Учитывая роль венозного давления в патогенезе варикозного расширения поверхностных вен нижних конечностей, О.М. Елисеев отмечает, что увеличение притока к матке в 20 раз и более способствует перегрузке вен малого таза и повышению венозного давления в нижних конечностях, причём наиболее часто это происходит на одной конечности и сопровождается расширением поверхностных вен [54,55]. Снижение тонуса гладкой мускулатуры венозной стенки происходит вследствие абсолютной или относительной недостаточности эстрогенных гормонов и преобладания гормонов жёлтого тела. В отличие от эстрогенов, прогестерон кумулируется в жировой клетчатке, создавая своеобразное депо, которое играет определённую роль в возникновении варикозного расширения вен [26]. Прогестерон является одним из наиболее важных гормонов, влияющих на развитие беременности, и обладает многообразием функций [50,77,83]. Под действием этого гормона происходит децидуальная трансформация эндометрия, обеспечивающая имплантацию плодного яйца. Прогестерон подавляет сократительную активность матки и способствует поддержанию тонуса её истмико-цервикального отдела, создавая опору для растущего плодного яйца. Обладая иммуносупрессивным действием, прогестерон влияет на подавление реакций отторжения плодного яйца. Прогестерон является предшественником синтеза стероидных гормонов плода, а также влияет на обмен натрия в организме беременной, способствуя увеличению объёма внутрисосудистой жидкости и адекватному удалению продуктов метаболизма плода.

На начальных этапах развития беременности (первые 6 недель) основным источником прогестерона является жёлтое тело. Хорионический гонадотропин человека (ХГЧ) является гликопротеидом и имеет определённое структурное и функциональное сходство с лютеинизирующим

гормоном (ЛГ). ХГЧ синтезируется главным образом в синцитиотрофобласте. Начиная с ранних сроков беременности, ХГЧ выполняет лютеотропную функцию, поддерживая стероидогенез в жёлтом теле и способствуя его превращению в жёлтое тело беременности. Биологическое действие ХГЧ имитирует активность фолликулостимулирующего гормона и ЛГ, стимулируя функциональную активность жёлтого тела и непрерывную продукцию прогестерона [126]. Постепенно, к 7-8 неделе беременности основную функцию в синтезе прогестерона начинает выполнять плацента. Увеличение содержания ХГЧ в сыворотке крови во II триместре беременности сопряжено с высоким риском развития гестоза, анте- и перинатальной гибели плода, отслойки плаценты. В начале беременности развитие фетоплацентарной недостаточности (ФПН) часто сопровождается недостаточной функцией жёлтого тела, что в первую очередь характеризуется снижением ХГЧ и прогестерона [77,126]. Одним из наиболее частых проявлений ФПН является угроза прерывания беременности.

В течение всей беременности концентрация уровня прогестерона в крови постоянно возрастает в соответствии с увеличением функционирующей ткани плаценты, достигая своего пика в 38-39 недель.

М.А.Лызин, изучая взаимосвязь концентрации в крови гормонов плаценты в разные сроки беременности и их значение в возникновении варикозного расширения вен нижних конечностей, использовал метод гормональной кольпоцитологии у беременных здоровых и с впервые возникшим варикозным расширением подкожных вен. Автор установил, что наиболее выраженные изменения наблюдаются в сроки 15-25 недель беременности. В этот период расширение подкожных вен возникало более чем у 50% женщин и находилось в прямой зависимости от содержания в крови прогестерона [26]. Прогестерон угнетает выработку гормонов задней доли гипофиза, тонизирующих гладкие мышечные волокна и оказывает расслабляющее действие на мышечную стенку вен. Доказано, что

эстрогены, прогестерон и их аналоги снижают тонус венозной стенки за счёт постоянного разрушения коллагеновых и эластиновых волокон [69,123,138]. Половые стероиды оказывают свое влияние на белки упругой матрицы (коллаген, эластин, фибриллин) и их регуляторы матриксные металлопротеиназы. Это приводит к ремоделированию венозной стенки [213]. Кроме этого, прогестерон оказывает антипролиферативный эффект по отношению к ГМК [201]. Об этом свидетельствуют и гистоморфологические изменения венозной стенки подкожных вен нижних конечностей в первой половине беременности, которые заключаются в неравномерном утолщении их стенки, гипертрофии миоцитов и разрастании клеточных элементов лимфоидного и соединительнотканного типов [26]. Нарушение соотношения коллаген-эластин способствует увеличению или уменьшению растяжимости сосудов.

1.4. Роль гестационных изменений в развитии варикозной болезни

Беременность представляет собой состояние, когда параметры гемостаза, существующие у небеременных, меняются (адаптируются) к новым изменившимся условиям в связи с появлением фето-плацентарного комплекса [77,124,125]. Состояние гиперкоагуляции, возникающее во время беременности, может быть вызвано повышением эстрадиола и липидов крови. Выявлено, что эстрогены усиливают синтез фибриногена в печени. Повышение уровня факторов VIII, IX, X, XII возникает также в результате стимуляции их синтеза эстрогенами [124].

В конце физиологически протекающей беременности под влиянием эстрогенов повышается чувствительность тромбоцитов к специфическим индукторам агрегации, благодаря чему наблюдается повышение АДФ и адреналин-индуцированной агрегации, что играет важную роль в генезе гиперкоагуляции во время беременности [124,125]. Гиперкоагуляция достигает максимума перед родами, что свидетельствует о подготовке системы гемостаза к остановке кровотечения при отделении плаценты.

Ускорение свёртывания крови сохраняются в течение первых 7-10 дней послеродового периода, и плавной нормализации свёртывания крови не происходит. Нередко на 4-7 день коагуляция усиливается и этот срок опасен в плане тромбоэмболических осложнений[24,110,124,125].

Гематологические изменения при беременности характеризуются увеличением объёма плазмы более чем в 3 раза по сравнению с объёмом эритроцитов, что приводит к гемодилуции или физиологической «псевдоанемии», обусловленную гиперплазмией [162,172]. В отличие от истинной анемии гиперплазмия беременных характеризуется отсутствием морфологических изменений эритроцитов. Последние нормохромны и имеют нормальные размеры. Допустимыми пределами физиологической гемодилуции при беременности считается снижение показателя гематокрита до 30%, гемоглобина до 100 г /л и эритроцитов до $3,6 \times 10^{12}$. Дальнейшее снижение показателей крови следует расценивать как истинную анемию. Ввиду тенденции к повышенной агрегации эритроцитов в течение всей беременности СОЭ (скорость оседания эритроцитов) не может служить достоверным признаком воспалительного процесса. Главной причиной увеличения СОЭ во время беременности является повышение уровня фибриногена в плазме[77].

Уровень тромбоцитов существенно не меняется во время физиологически протекающей беременности и составляет в норме $140-400 \times 10^9$. [124,126]. Беременность наряду с родовым стрессом может привести к дисрегуляции тромбоцитопоэза. У послеродовых женщин может возникнуть кратковременный реактивный тромбоцитоз, вероятно перераспределительного характера), в ответ на кратковременное воздействие болевого раздражителя. При оперативных вмешательствах возрастает агрегация тромбоцитов и отмечается реакция высвобождения, а концентрация её маркёров(серотонин, тромбоксан) увеличивается [125,172]. У беременных женщин с оперативным родоразрешением, получавших

гепарин, может наблюдаться гепарининдуцированная тромбоцитопения (ГИТ). Данное состояние, наблюдающееся примерно у 2% больных, результат иммуноопосредованного побочного эффекта гепарина. Появляются АТ против комплекса гепарина и тромбоцитарного фактора 4, гепаринсвязывающего гликопротеина, который депонируется в гранулах тромбоцитов, но также имеет рецепторы на мембране тромбоцита. Наличие у тромбоцитов АТ к гепарину может стать причиной тромбоцитопении с тромбозом или без него (ГИТ или ГИТТ). Гепарининдуцированная тромбоцитопения и тромбоз, который может быть артериальным или венозным, наблюдается менее чем у 1% беременных с тромбоцитопенией [172].

Важнейшая роль в возникновении тромбогенных осложнений во время беременности принадлежит приобретённым и генетически обусловленным причинам тромбофилии, к которым относятся приобретённая и генетически детерминированная гипергомоцистеинемия, антифосфолипидный синдром и генетические мутации факторов свёртывания и генетически обусловленные дефекты ингибиторов свёртывания: мутация фактора V.Leiden, мутация протромбина, дефицита антитромбина III, протеина C, S и др. [18,91].

Провоцирующим моментом для развития варикозной болезни в период беременности считается увеличение объёма циркулирующей крови, повышение внутрибрюшного давления и механическое сдавление подвздошных вен беременной маткой (причём, вследствие анатомических особенностей, более страдает левая подвздошная вена). Это затрудняет венозный отток, особенно после 20 недель беременности [26,59,60,123].

Согласно литературным данным, при исследовании лейкоцитарной формулы в течение физиологического гестационного периода относительное и абсолютное содержание миелоцитов и юных нейтрофилов к концу беременности увеличивается по сравнению с показателями I триместра в 6-7 раз [173]. Считается, что токсические гранулы либо отражают нарушение процесса созревания нейтрофилов, в результате чего азурофильные гранулы

сохраняются в зрелых клетках, либо являются результатом поглощения токсических веществ[62]. На величину концентрации нейтрофилов в крови влияет как скорость притока нейтрофилов из костного мозга, так и скорость выхода их в ткани. Во время беременности возникает уникальное новое равновесное состояние между специфическим и неспецифическим иммунитетом матери, при которой центральной клеткой иммунологической адаптации матери становится не лимфоцит, а моноцит. Вероятно, это связано с тем, что активация врождённого иммунитета у беременных происходит вследствие поступления в кровотоки ряда растворимых плацентарных продуктов, обладающих супрессивным влиянием на лимфоциты и активирующим влиянием на моноциты (в частности, прогестерон, ХГЧ, плацентарный лактоген). [72,173]. Но поскольку количество моноцитов в кровеносном русле невелико, основная роль в неспецифической защите организма беременных принадлежит нейтрофильным лейкоцитам. Функционально нейтрофилы беременных находятся в состоянии покоя. По ряду свойств палочкоядерные лейкоциты беременных отличаются от соответствующих клеток небеременных женщин. В составе мембранных фосфолипидов нейтрофилов беременных обнаружен недостаток арахидоновой кислоты. Её уровень в течение гестации постепенно уменьшается. По-видимому, дефицит в нейтрофилах арахидоновой кислоты является результатом снижения в них продукции тромбоксана, ПГ E₂, простаглицлина и лейкотриена B₄. Результаты исследований процессов фагоцитоза у беременных весьма противоречивы. Так, установлено, что лейкоциты беременных обладают пониженным хемотаксисом. Показано снижение бактерицидной функции нейтрофилов беременных в отношении *Candida*, *Staphylococcus aureus* и др. С другой стороны, была установлена повышенная хемилюмесценция фагоцитов беременных при их стимуляции *E.Coli*, частицами пластика, зимозаном. На основе спонтанного восстановления нитросинего тетразолия (НСТ) было показано повышение бактерицидного потенциала палочкоядерных лейкоцитов беременных,

которое достигало максимального уровня во время родов. В процессе фагоцитоза у беременных также отмечается рост числа фагоцитов, способных восстанавливать НСТ. Количество НСТ-позитивных фагоцитирующих нейтрофилов возрастало с развитием гестационного процесса и достигало максимального уровня к его завершению. При физиологически протекающей беременности на основе увеличения общей численности нейтрофилов в крови, усиления их способности к захвату опсонизированного материала и повышения бактерицидной активности формируется мощный и мобильный резерв для выполнения полноценной фагоцитарной функции. Одной из причин повышения уровня нейтрофильных лейкоцитов в крови может быть увеличение продолжительности их жизни за счёт подавления механизмов апоптоза. Другой причиной нейтрофильного лейкоцитоза может быть усиление костномозгового лейкопоэза [172]. При физиологически протекающей беременности на основе увеличения общей численности нейтрофилов в крови, усиления их способности к захвату опсонизированного материала и повышения бактерицидной активности формируется мощный и мобильный резерв для выполнения полноценной фагоцитарной функции. По-видимому, накопление нейтрофилов в течение гестационного процесса является с одной стороны фактором усиления защитного потенциала материнского организма на фоне развившейся иммуносупрессии, с другой стороны, представляет потенциальную опасность в случае их активации в кровотоке [172,173].

1.5. Роль магниевого дефицита в развитии варикозного расширения вен

Среди всех катионов магний занимает 4-е место по содержанию в организме человека после K^+ , Na^+ , Ca^+ и 2-е место после K^+ по содержанию в клетке. Около 60% магния находится в костной ткани, 20%-в мышечной, остальное количество распределяется между кровью и другими тканями, на плазму приходится 0,3% [17,39,86]. Основным переносчиком магния в клетку является пиридоксин-витамин В₆, потенцирующий всасывание

магния в ЖКТ. Концентрация ионов магния внутри клеток примерно в 3-15 раз выше, чем во внеклеточных жидкостях [46,136]. Магний относится к числу важнейших минеральных веществ, универсальных регуляторов биохимических и физиологических процессов. Биологическая роль магния связана с его участием в качестве ко-фермента в многочисленных биохимических реакциях и физиологическим антагонизмом с кальцием. Вследствие меньшего радиуса иона и большей энергией ионизации ион Mg^{+} образует более прочные связи, чем ион Ca^{+} , и поэтому является более активным катализатором ферментативных процессов [2,17,29,39,45].

Среди патологии элементного статуса у населения России недостаточность магния занимает лидирующую позицию, наряду с распространённостью дефицита йода, кальция, железа, цинка и селена [2,39,42,43,45,46,134,136]. По международной классификации болезней (МКБ-10) диагноз «недостаточность магния» кодируется как E61.3. В формировании дефицита биоэлемента у человека в современных условиях на первый план выходит рафинированное питание и стресс. Дефицит магния относится к «болезням цивилизации», возникших вследствие «революции в технологии производства продуктов питания», как и дефицит многих других микроэлементов[39,42,46]. К продуктам, выводящим магний из организма, относят: чипсы, «Кока-колу», спрайт, сушёные кальмары и другие пересоленные продукты. В большом количестве магний содержится в свежих фруктах, ягодах, овощах. Им богаты бананы, орехи, рыба, шоколад, какао, гречка, хлеб грубого помола и др.[2,42,46,134,136]

Нарушение гомеостаза магния играет существенную роль в регуляции метаболизма соединительной ткани и в развитии практически всех систем, в том числе репродуктивной[1].

Распространённость дефицита магния среди женского населения выше в 1,3 раза [46]. Женщины более чувствительны к дефициту магния и в норме имеют более высокие депонированные концентрации данного элемента. Это биологически целесообразно в связи с активным участием магния в

функции деторождения. Дефицит магния часто развивается при беременности и лактации, также существует и ятрогенный дефицит данного элемента. Препараты, содержащие эстрогены, способствуют «секвестрации» ионов магния в костях. Кроме того, эстрогены проявляют антагонизм в отношении переносчика магния в клетку пиридоксина-витамина В₆, потенцирующего всасывание магния в ЖКТ. В результате курсового приёма оральных контрацептивов или средств ЗГТ возникает относительный дефицит пиридоксина и ионов магния [44,46].

Беременные вследствие более частого развития гиперацидных состояний, обусловленных беременностью, часто принимают антацидные средства, что создаёт дискриминацию для усвоения магния и является ещё одним дополнительным фактором, приводящим к его дефициту. Понятие «дефицит магния» следует отличать от понятия «гипомагниемия»-снижение концентрации магния в сыворотке (в норме 0,75-1,26 ммоль/л). У беременных нижняя граница нормы магния несколько выше (0,8ммоль/л), поэтому чувствительность организма беременной женщины даже к пограничному дефициту резко возрастает [29,39,44,46]. При беременности суточная потребность в магнии возрастает в 1,5-2 раза, что обусловлено синтетическими запросами организмов матери и плода. Потребность организма беременной женщины в магнии нередко превышает его поступление, и данное обстоятельство позволяет рассматривать беременность как физиологическую модель гипомагниемии [29]. При этом дефицит магния сопряжён с широким спектром осложнений беременности и родов[24,29,30,31]. Снижение содержания магния приводит к повышению тонуса миометрия и лежит в основе преждевременных родов. Профессор Кошелева Н.Г. предлагает отдельно выделять акушерские проявления магниевого дефицита, такие, как судороги икроножных мышц, гестоз, плацентарная недостаточность, угроза прерывания беременности, самопроизвольный аборт, гипотрофия плода, стресс. У беременных с дефицитом металла достоверно повышен уровень спонтанных выкидышей

[124,125]. Нарушению гомеостаза магния придаётся особое место в артериальной гипертензии беременных, выявлена связь между уровнем магния в эритроцитах и величиной АД в III триместре беременности [24,46,191,216], наиболее драматичным быстроразвивающимся последствием дефицита магния у беременных является эклампсия, во время которой уровень магния может падать в несколько раз. Эклампсия, по определению, данному в Большой медицинской энциклопедии - это состояние, соответствующее пику гипомагниемии [46,119].

Ионы магния входят в состав основного вещества соединительной ткани и участвуют в регуляции её метаболизма. Подтверждён дефицит внутритканевого магния при первичном пролапсе митрального клапана, на практике показана эффективность препаратов магния при данной патологии [108,130,137,191]. Вследствие низкого содержания внутритканевого магния повышенная экспрессия антигена В35 системы HLA приводит к нарушению метаболизма коллагена [46,137]. Синтез коллагена - сложный ферментативный процесс, который должен быть обеспечен достаточным количеством витаминов и минеральных веществ. Коллаген синтезируют фибро-, хондро-, остеобласты, ГМК в виде про-альфа-цепей последовательно подвергшихся гидроксированию, а затем гликозилированию [17,105,146,147]. В обзорах Senni K.C с соавт. сведены многочисленные данные, важные клинические исследования о том, что недостаточность митрального клапана, другие врождённые ДСТ, а также её недостаточное образование и низкое качество (прочность, гибкость, склонность к хроническим воспалительным иммунозависимым процессам, разрывам, склерозированию и фиброзированию) зависимы от длительного состояния магниевых дефицита [222]. В условиях магниевой недостаточности нарушается способность фибробластов продуцировать коллаген [137,203]. Дефицит магния сказывается на активности магний-зависимой аденилатциклазы, обеспечивающей удаление дефектного коллагена [137]. Магний необходим для межклеточных контактов

иммунокомпетентных клеток со структурными элементами коллагена. При дефиците магния плотность и прочность контактов нарушена. В результате формируется более слабая и рыхлая соединительная ткань[137]. У беременных дефицит формирования соединительной ткани провоцирует развитие растяжек в области груди и живота, в родах женщины с дефицитом магния дают высокую частоту разрывов промежности [40,46,84]. У плодов это проявляется в формировании пороков развития митрального клапана сердца, суставов, разнообразных стигм развития соединительной ткани. Клинические признаки гипомagneземии у плода обобщены в трудах неонатологов. Это хромосомные и генетические аномалии, эмбриональные пороки развития (недостаточность формирования соединительной ткани), анемия плода, фетальный отёк, недоношенность. Также отмечена недостаточность и замедление развития плода, гипотрофия плода, повышенный риск развития тяжёлой асфиксии и внутриутробной инфекции [46,175].

Механизмы влияния дефицита магния связывают с активацией оксидативного стресса в соединительной ткани, повышением активности протеолитических ферментов [198]. Дефицит магния приводит к стрессовому воздействию и повышению восприимчивости к физиологическим повреждениям, вызываемым стрессом. Стрессовая реакция вызывает высвобождение большого количества веществ, участвующих в регуляции клеточного метаболизма и апоптоза. Результатом острой реакции на стресс является эндотелиальная дисфункция. Дисфункция эндотелия играет важную роль в развитии тромбоза, неоангиогенеза, ремоделирования сосудов, внутрисосудистой активации тромбоцитов и лейкоцитов, увеличении проницаемости сосудов[218]. Дефицит магния связывают с нарушением пролиферативных, миграционных и адгезивных характеристик эндотелия [176,181].

Дисбаланс соотношения $Ca^{+}:Mg^{+}$ в сторону избытка кальция и дефицита магния способствует кальцификации сосудов, даже при дефиците кальция в

организме. Магний-один из регуляторов сосудистого тонуса, способствует дилатации сосудистой стенки. Низкая концентрация внеклеточного магния приводит к спазму сосудов. Дефицит ионов магния увеличивает активность тромбксана A₂, что сопровождается повреждением сосудистой стенки, повышается агрегация тромбоцитов. Дисбаланс Ca²⁺:Mg²⁺ является ведущим в реализации избыточного тромбообразования на фоне дефицита магния[45,46,47], который имеет собственные эффекты по отношению к эритроцитам и тромбоцитам. Магний, помимо непосредственного воздействия на тромбоциты, оказывает многостороннее действие на сосудистую стенку, нормализует состояние между тромбогенным потенциалом сосудистой стенки и её тромборезистентностью. Антитромботический эффект магния реализуется за счёт активации синтеза простациклина, подавления тромбксана A₂, стабилизации фибринолиза, а также угнетения выброса катехоламинов из депо. [36,91].

Недостаток магния вызывает изменения функции гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (НРА), дисрегуляция которой способствует развитию тревожно-депрессивных состояний [220]. У женщин дефицит магния и пиридоксина потенцирует развитие депрессивных состояний, состояния хронического стресса, напряжённости. Может снижаться функция памяти, способность к концентрации [43,46,86].

Дефицит магния повышает чувствительность организма к бактериальной и вирусной инфекции [52,109,143,186]. При дефиците магния в организме, бактериальный токсический шок происходит более выражено и микроорганизмы более активно продуцируют β-лактомазу, определяющую устойчивость к воздействию антибиотиков пенициллинового ряда. При дефиците магния золотистый стафилококк усиленно вырабатывает токсин-1, отвечающий за развитие синдрома токсического шока[52].

Нормальный уровень магния в организме признан основополагающей константой, контролирующей здоровье человека. Существующие способы диагностики магниedefицитных состояний, заключающиеся в определении

концентрации общего магния в эритроцитах, лимфоцитах крови методом атомно-абсорбционной спектрофотометрии [151], в суточной моче с помощью физиологической пробы [39] являются трудоемкими, дорогостоящими и малодоступными для практического здравоохранения. Наиболее близким к предлагаемому способу и выбранным в качестве прототипа является определение общего магния в крови [39]. Однако клиническое значение определения сывороточного магния ограничено. При скрытом дефиците магния этот показатель остается в пределах нормы. Цель достигается одновременным тестированием общего магния в сыворотке крови, слюне и вычислением коэффициента распределения для магния. Коэффициент распределения (КР) - показатель отношения вещества в системе кровь - слюна, определяющий активность и проницаемость гематосаливарного барьера (ГСБ) для различных веществ [80]. В этом случае дефицит магния в слюне и ограничение проницаемости ГСБ для ионов магния может служить критерием внутриклеточного дефицита магния вследствие блокады магниевых каналов, несмотря на достаточный уровень данного катиона в плазме крови. Использование определения концентрации общего магния в слюне и оценка активности ГСБ в отношении данного катиона позволит диагностировать наличие скрытых магниedefицитных состояний и определения показаний для назначения заместительной терапии.

Таким образом, несмотря на то, что варикозная болезнь остаётся одной из самых распространённых форм патологии периферических сосудов среди женского населения, недостаточно исследованными остаются триггерные факторы патогенеза варикозного расширения вен у женщин во время беременности. На сегодняшний день не установлены патофизиологические закономерности между гормональным дисбалансом, дефицитом магния и формированием варикозного расширения вен при дисплазии соединительной ткани у беременных женщин.

Указанные выше причины и побудили нас провести данное диссертационное исследование.

ГЛАВА II. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на базе МУЗ ГКБ №3, ГБУЗ ЦОСМП «ЧГИЛХ», Клиники ЧелГМА и ГОУ ВПО ЮУГМУ Минздрава РФ. В соответствии с поставленной целью и задачами продольного нерандомизированного проспективного исследования типа «случай-контроль» было обследовано 75 беременных и 15 здоровых небеременных женщин фертильного возраста. Сбор данных производился в период с октября 2008 г по сентябрь 2011г.

2.1. Дизайн исследования

Таблица 1

Группы	Основная (I)		Группа сравнения (II)	Небеременные женщины
Подгруппы	Ia	Iб		15
Кол-во, n	25	25	25	
Обследуемые	Беременные с ВРВНК и другими проявлениями НДСТ	Беременные с проявлениями НДСТ без ВРВНК	Условно здоровые беременные женщины без проявлений НДСТ	Здоровые небеременные женщины
Методы исследования	<p>I. Клиническая оценка фенотипических проявлений НДСТ</p> <p>1. Анализ частоты встречаемости внешних и висцеральных проявлений ДСТ;</p> <p>2. Антропометрическое обследование;</p> <p>II. Лабораторные исследования</p> <p>1. Гематологические (общеклиническое исследование крови);</p> <p>2. Коагулогические (фибриноген, АЧТВ, АВР, ПТИ, ТВ)</p> <p>3. Иммунологические (НСТ-тест, Ig A, M,G)</p> <p>4. Биохимические:</p> <p>исследование содержания магния в сыворотке и слюне</p> <p>исследование продуктов деградации коллагена (свободного гидроксипролина)</p> <p>5. Исследование гормональных показателей (прогестерон, ХГЧ) методом ИФА</p> <p>III. Инструментальные методы (УЗДГ вен)</p> <p>IV. Методы статистического и математического анализа</p>			Определение уровня прогестерона

Исследуемые беременные были разделены на 2 группы:

Основная группа (I) – 50 беременных женщин в возрасте от 19 до 40 лет во II триместре беременности с проявлениями НДСТ. В основной группе были выделены 2 подгруппы :

Ia - беременные женщины с ВРВНК в сочетании с другими проявлениями НДСТ-25 человек;

Iб - беременные женщин с маркерами НДСТ без ВРВНК-25 человек.

Группа сравнения (II)– 25 условно здоровых беременных женщин аналогичного возраста и паритета, не имеющих висцеральных проявлений патологии, рассматриваемой в рамках дисплазии НДСТ во II триместре беременности.

Исследования у беременных женщин проводились во II триместре на сроках гестации 15-16, 17-18, 19-20 недель беременности.

Небеременных женщин исследовали в лютеиновую фазу менструального цикла только для определения содержания прогестерона в сыворотке крови.

Критериями включения в исследование явились:

- возраст 19-40 лет;
- спонтанное наступление беременности;
- маточная беременность, подтверждённая данными ультразвукового исследования;
- строго выверенный срок беременности;
- отсутствие угрозы прерывания беременности на момент обследования.

Включением в исследование женщин такого широкого возрастного интервала послужило то, что в последние годы в России отмечается увеличение возраста первородящих и рост рождаемости у женщин после 35 и 40 лет. Критерием включения в основную группу было наличие ВРВНК (I а подгруппа) и соматических заболеваний - проявлений НДСТ, выявленных клинически и при помощи инструментальных методов исследования.

Исследование проводилось с соблюдением этических норм и желанием женщин участвовать в обследовании.

Критериями исключения пациентов стали:

- наступление беременности после ЭКО;
- многоплодная беременность;
- угроза прерывания беременности;
- приём гормональных препаратов и препаратов магния;
- отягощённая наследственность по ВРВ
- тяжёлая соматическая патология;
- отказ женщин от обследования.

2.1.1. Общая характеристика исследованных групп.

Исследуемые группы беременных женщины были сопоставимы по возрасту.

Таблица 2

Распределение беременных женщин по возрасту Me [25;75]

	Возраст
Ia подгруппа n=25	29 [28;32]
Iб подгруппа n=25	27 [25;29]
II группа n=25	27 [26;30]

Характеристика данных акушерско-гинекологического анамнеза беременных женщин в исследуемых группах представлена на рис.1 и 2.

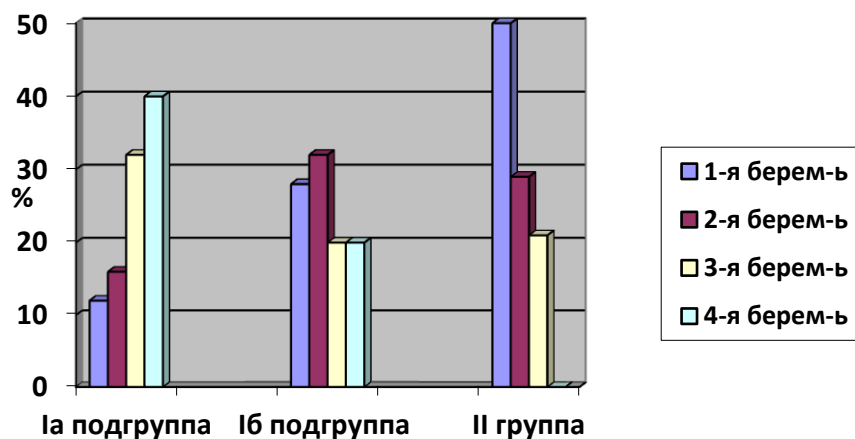


Рисунок 1. Структура обследованных беременных женщин по количеству беременностей

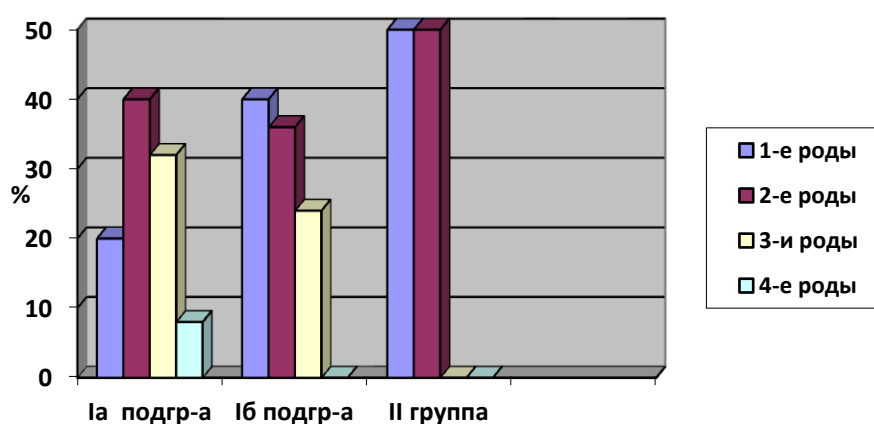


Рисунок 2. Структура обследованных беременных женщин по количеству родов

2.2. Клиническая оценка фенотипических проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани

Клиническая оценка фенотипических проявлений НДСТ проводилась у всех женщин основной группы - в Ia и Ib подгруппах по методике Т.И. Кадуриной (2009г). Учитывались внешние и внутренние (висцеральные) признаки НДСТ. К внешним фенотипическим признакам относили изменения кожи (множественные пигментные пятна, невусы, гиперрастяжимость, наличие стрий), астеническое телосложение, высокорослость, нарушение осанки, деформация позвоночника,

плоскостопие, избыточная подвижность суставов, изменения прикуса и др) За висцеральные фенотипические маркёры ДСТ принимались нарушения рефракции, аномалии развития сердечно-сосудистой, гастродуоденальной и мочевыделительной систем, поражения центральной нервной системы, диагностированные в ходе инструментального обследования и на основании консультации хирурга, офтальмолога, терапевта, невролога

Антропометрическое обследование проводилось при объективном осмотре (на момент взятия на учёт по беременности), при котором масса тела определялась с помощью медицинских весов с точностью до 0,05 кг; длина тела измерялась ростомером с точностью до 0.01м; оценивалась пропорциональность длины и массы тела. Для оценки телосложения и дефицита массы тела использовался ростовесовой индекс Варги:

$$\text{ИВ} = (\text{масса тела в граммах} / \text{рост см}^2) - (\text{возраст} / 100)$$

Величина ИВ, равная 1,7 и более расценивалась как отсутствие дефицита массы тела; 1,5-1,7 - как умеренное снижение массы тела; 1,5 и ниже - как выраженный дефицит массы тела.

На основании полученных данных анализа частоты встречаемости проявлений НДСТ и данных лабораторного обследования беременных женщин (см. далее), была сформирована таблица частоты встречаемости (в баллах) клинико-инструментальных и лабораторных показателей в диагностике тяжести ДСТ, где каждому анализируемому показателю соответствует определённый балл.

При полном клинико-инструментальном обследовании (фенотипические признаки, клинико-инструментальные, лабораторные исследования) за I степень тяжести принималась сумма до 20 баллов; за умеренную степень тяжести - 21-39 балл; за выраженную - 40 и более баллов (по данным Т.И.Кадуриной, 2009).

2.3. Методы лабораторных исследований

2.3.1. Гематологические исследования

Кровь для общеклинического исследования забиралась путём венепункции локтевой вены в пробирку, содержащую антикоагулянт K_2EDTA в концентрации 1,5-2,2 мг/мл. Сразу после заполнения пробирки кровью до указанного на ней объёма пробирка закрывалась крышкой и осторожно перемешивалась плавным переворачиванием 8-10 раз при комнатной температуре. Непосредственно перед исследованием кровь тщательно и осторожно перемешивалась на ротационном гематологическом миксере для разведения антикоагулянта и равномерного распределения форменных элементов в плазме. Мазки приготавливались в течение 2 часов после взятия венозной крови. Фиксация мазков производилась по Май-Грюнвальду, окраска по методу Романовского.

Морфологический состав периферической крови определяли на гематологическом анализаторе «Abacus-junior» (США) и «МЕК-6400» (Япония). Морфологическое исследование форменных элементов крови производилось на микроскопе «Leica DM 2000» (Германия).

Подсчёт и морфология тромбоцитов осуществлялся на гематологическом анализаторе «Abacus-junior» и «МЕК-6400».

Исследование гематологических показателей проводилось у беременных на сроках гестации: 15-16; 17-18, 19-20 недели.

2.3.2. Коагулогические исследования

Для исследования системы свёртывания кровь забиралась путём венепункции локтевой вены в пробирку, содержащую антикоагулянт цитрат натрия в точном соотношении одной части 3,8%-ного (0,129 моль/л) раствора цитрата натрия и девяти частей крови. Кровь для получения плазмы центрифугировали в течение 15 минут при 2000 об/мин.

Исследование показателей плазменного гемостаза (определение концентрации фибриногена по Клауссу; активированное частичное тромбиновое время (АЧТВ), активированное время рекальцификации плазмы (АВР), тромбиновое время, определение протромбинового индекса

(ПТИ) проводилось на полуавтоматическом коагулометре «CL Analyser» (США).

Исследование коагулологических показателей проводилось у беременных на сроках гестации: 15-16; 17-18, 19-20 недели.

2.3.3. Иммунологические исследования

Для иммунологического исследования кровь забиралась путём венепункции локтевой вены в чистую, сухую, стеклянную пробирку без наполнителей. Для получения сыворотки (для определения Jg) кровь подвергалась центрифугированию в течение 15 минут при 1500 об/мин.

Определяли окислительно-восстановительную активность нейтрофилов с помощью спонтанного и индуцированного теста с нитросиним тетразолием (НСТ-тест). Определение иммуноглобулинов классов А, М, G выполняли на иммуноферментном анализаторе (фотометре) «Bio-Rad 680» (США) реактивами фирмы «Хема».

Иммунологическое исследование производили один раз в течение исследованных сроков II триместра.

2.3.4. Биохимические исследования

2.3.4.1. Исследование содержания магния

Кровь для исследования забиралась между 8-ю и 10-ю часами утра путём венепункции локтевой вены в пробирку без антикоагулянтов. Для получения сыворотки кровь подвергалась центрифугированию в течение 15 минут при 1500 об/мин. Полученная сыворотка немедленно отделялась от эритроцитов. Исследованию подвергались негемолизированные образцы сыворотки в течение 4 часов после забора.

Сбор смешанной слюны осуществлялся натошак между 8-ю и 9-ю часами утра в течение 10-15 минут после гигиены рта (тщательного полоскания рта водой) путём сплёвывания её изо рта в чистую сухую стеклянную пробирку. Полученную слюну центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об/мин. и отделяли надосадочную жидкость.

Определение магния в сыворотке крови и слюне производили колориметрическим методом на анализаторе «Analette» (США) реактивами фирмы «Olveh». В изучаемых биологических средах (сыворотка, слюна) определяли концентрацию общего магния, выраженную в ммоль/л и рассчитывали коэффициент распределения [117] для данного катиона по формуле:

$KP = \text{общий магний сыворотки крови (ммоль/л)} / \text{общий магний слюны (ммоль/л)}$.

При снижении в 2 раза и более от уровня нормы концентрации слюварного магния и повышении в 2 раза и более от уровня нормы КР для данного катиона диагностировали скрытые магнидефицитные состояния [117]. Исследование содержания магния в сыворотке крови и слюне проводилось у беременных на сроках гестации: 15-16; 17-18, 19-20 недели.

2.3.4.3. Исследование продуктов деградации коллагена (свободного гидроксипролина)

Кровь для исследования забиралась между 8-ю и 10-ю часами утра путём венепункции локтевой вены в пробирку без антикоагулянтов. Для получения сыворотки кровь центрифугировали в течение 15 минут при 1500 об/мин. Содержание свободного гидроксипролина в сыворотке крови производили по методу П.Н.Шараева [129] и М.А.Осадчук. Содержание свободного гидроксипролина рассчитывалось по калибровочному графику (мкмоль/л) после фотометрирования исследованных образцов на спектрофотометре «СФ-104» при длине волны 540 нм.

2.3.5. Исследование гормональных показателей

Кровь для исследования забирали натощак между 8-ю и 10-ю часами утра путём венепункции локтевой вены в пробирку без антикоагулянтов при плановом назначении лабораторного теста при строго выверенном сроке беременности. Для получения сыворотки кровь подвергалась центрифугированию в течение 15 минут при 1500 об/мин.

Содержание прогестерона и хориального гонадотропина (ХГЧ) определяли методом твёрдофазного гетерогенного ИФА на иммуноферментном анализаторе «Bio-Rad 680» (США) реактивами «Алкор-Био» у беременных на сроках гестации: 15-16; 17-18, 19-20 недели.

Контроль качества гематологических, биохимических исследований производили контрольными образцами «BIO-RAD» трёх уровней (L,N,H).

2.4. Инструментальные методы исследования.

Для исследования венозной системы нижних конечностей проводили ультразвуковое дуплексное сканирование с цветовым картированием кровотока (УЗДГ) один раз в конце исследованных сроков II триместра беременности.

Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей в режиме реального времени (В-режиме) производили на аппарате «Vivid I» (США), используя линейный датчик с частотой ультразвука 5-7 МГц для локализации общей бедренной вены (ОБВ), глубокой бедренной вены (ГБВ), поверхностной бедренной вены (ПБВ), подколенной вены (ПВ), большой подкожной вены (БПВ) и глубоких вен голени. Обследование обеих конечностях производили сначала в горизонтальном положении: лёжа на кушетке, ноги на ширине плеч, стопы слегка повернуты наружу. Для оценки тонуса общей бедренной вены определяли ее диаметр под паховой складкой в положении обследуемого лежа и в состоянии свободного ортостаза. Степень изменения просвета общей бедренной вены, измеряемая отношением ее диаметров в перечисленных позициях, представляет индекс эластичности (ИЭ). За нормальную величину принимается значение ИЭ не превышающее $1,37 \pm 0,09$, что соответствует физиологической эластичности венозной стенки [50]. В вертикальных положениях пациента (стоя на кушетке) оценивали состояние сафенофemorального соустья, стволов подкожных вен, зон перфорантного сброса, глубоких вен (суральных, большеберцовых, малоберцовых, мышечных вен). Состояние клапанного

аппарата подкожных (остиального клапана БПВ) и глубоких вен оценивали при проведении функциональных проб с натуживанием (Вальсальвы) в положении пациента стоя. Несостоятельность клапанов определяли с помощью доплеровских методов исследования путём цветового картирования кровотока. Смена цветовой гаммы и направления потока крови на противоположный, длящийся более 2 сек., свидетельствовала о его обратном направлении или рефлюксе крови. Производили измерение диаметра большой подкожной вены (БПВ) спереди и малой подкожной вены (МПВ) сзади в положении пациента стоя на всём протяжении сосудов, выявляли несостоятельность перфорантных вен голени.

Данные обследования вносили в специальный протокол.

2.5. Методы статистического и математического анализа данных результатов исследования

Статистический анализ данных результатов исследования выполнен с применением пакета прикладных программ программы Statistica for Windows 6,0, медико-биологической статистики (С.Гланц,1998) [28], статистического анализа медицинских данных (О.Ю.Реброва, 2002) [94]. Описание выборки производили с помощью подсчёта медианы (Me) и интерквартильного размаха в виде 25-го и 75-го перцентилей [C_{25} ; C_{75}]. Множественное сравнение величин в более чем 2-х независимых группах осуществляли с помощью непараметрического критерия Kruskal-Wallis test (критерий Краскела-Уоллиса). Для определения корреляционной связи между показателями использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (R). Для определения достоверности различий между показателями в 2-х независимых группах использовали Mann-Whitney test (Манна-Уитни тест). Результаты исследования представлены в таблицах в виде Me [25;75]. Различия между показателями при проверке статистических гипотез в данном исследовании считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Для формирования группы риска использовали многомерный статистический математический анализ (Е.Н.Шиган, 1986). При формировании групп учитывали множественные факторы риска. Было выделено 2 группы: первую составила группа беременных с ВРВНК (1а подгруппа); вторая служила контролем (предполагаемая группа риска) - это были беременные женщины с НДСТ без ВРВНК (1б подгруппа). Сравнение обеих групп позволило с достоверностью утверждать о наличии достоверных различий по нескольким факторам риска. Используя метод контрольных групп и ручную обработку данных, определяли коэффициенты отношения правдоподобия (К) в обеих группах. На основании коэффициентов отношения правдоподобия (К) была разработана многофакторная прогностическая таблица для комплексной оценки риска ВРВНК у беременных женщин, состоящая из факторов и соответствующих коэффициентов отношения правдоподобия. Минимальный риск находили перемножением всех наименьших значений достоверных различий К, максимальный риск-перемножением наибольших К.

ГЛАВА III. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

3.1. Характеристика проявлений и степени тяжести НДСТ

3.1.1. Характеристика антропометрических данных беременных женщин в исследуемых группах.

Антропометрические данные беременных женщин в исследуемых группах представлены в табл.3.

Таблица 3

Антропометрические данные беременных женщин Me[25;75]

Группы	Рост	Вес	Индекс Варги
Ia	170 [169;171]	56 [54;58]	1,6 [1,6;1,7]
Iб	167 [165;169]	55 [52;59]	1,7 [1,6;1,8]
II	161 [160;165]	58 [57;60]	1,9 [1,9;2,0]
p ₁	0,01	0,013	0,002
p ₂	0,05	0,002	0,008
p ₃	0,9	0,3	0,34
p ₄	0,001	0,01	0,005

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Как видно из представленных данных (см. табл. 3), беременные женщины основной группы отличались более высоким ростом от пациенток группы сравнения: 50% женщин Ia подгруппы имели рост выше 170 см (против 161см) в группе сравнения, 25 %- выше171 см. (выше 75 перцентиля). Во II группе женщин с ростом выше 170 см. было всего 16%. Рост беременных женщин Iб и Ia подгрупп статистически не различался, 50% женщин Iб подгруппы были высокими (165-169 см.). Рост женщин II группы был значительно ниже-160-165 см. Различия были статистически достоверными при сравнении групп (p₄ 0,001).

Статистически значимые различия между группами были отмечены и по весу ($p_4 0,01$). Пациентки Iб подгруппы отличались более выраженным дефицитом массы тела ($p_2 0,002$). В основной группе у обследованных беременных женщин наблюдалось умеренное снижение массы тела (индекс Варги 1,6 и 1,7 соответственно) по сравнению с таковыми показателями у женщин II группы (1,9). 12% пациенток Ia подгруппы и 8% пациенток Iб подгруппы отличались выраженным дефицитом массы тела (индекс Варги 1,5 и ниже) по сравнению с пациентками II группы. Результаты были статистически достоверными ($p_1 0,002$; $p_2 0,008$).

3.1.2. Характеристика преморбитного фона.

Результаты изучения преморбидного фона у беременных женщин представлены в табл. 4.

Таблица 4

Преморбидный фон у обследованных беременных женщин

Нозологическая единица	Частота встречаемости в Ia подгруппе		Частота встречаемости в Iб подгруппе		Частота встречаемости во II группе	
	абс	%	абс	%	абс	%
Железодефицитная анемия	10	40	15	60	5	20
Дисбиоз влагалища	8	30	10	40	6	24
Хронический гастрит	5	20	7	28	3	12
Хронический тонзиллит	5	20	4	15	0	0
Бронхиальная астма			1	4	0	
Заболевания щит-й железы	1	4	0	0	1	4
ОРВИ	7	28	8	32	4	16

Как видно из представленных данных (см. табл.4), преморбидный фон беременных женщин имел следующие особенности.

Железодефицитная анемия в Ia подгруппе встречалась в 40% случаев, в Iб подгруппе – в 60% случаев, во II-й группе только в 20% случаев. Хронический тонзиллит и бронхиальная астма наблюдали только у женщин основной группы, а у женщин II группы не были отмечены. Хронический

гастрит в Ia подгруппе был у 20% женщин, в Ib группе – у 28% женщин, во II-й группе реже – у 12% пациенток.

Дисбиоз влагалища – в Ia подгруппе наблюдался у 30% женщин, в Ib подгруппе у 40% пациенток, во II-й группе – у 24% женщин. По числу выявленных микроорганизмов Ia и Ib подгруппы не различались, у них выделялись *Candida albicans* 10^4 - 10^5 , *Gardnerella vaginalis* 10^5 - 10^6 , *Ureaplasma urealiticum* 10^4 - 10^6 -у 30-40% женщин. Во II-й группе дисбиоз диагностировали реже: были высеяны только *Candida albicans* 10^4 - 10^5 и только у 25% женщин. Носители ЦМВ, токсоплазма и АТ к ВПГ выявлены только в Ia подгруппе беременных, их не было в группе сравнения.

ОРВИ во II триместре перенесли 28% женщин Ia подгруппы, 32% пациенток Ib подгруппы и только 16 женщин II-й группы (16%).

Таким образом, беременные женщины основной группы достоверно различались от женщин группы сравнения более высоким ростом и дефицитом массы тела. Преморбитный фон пациенток основной группы был отягощён преобладанием хронических заболеваний и более частыми рецидивами ОРВИ.

3.1.3. Лабораторные исследования.

С целью изучения общего состояния исследуемых беременных и комплексной оценки степени тяжести ДСТ были проведены общеклиническое исследование крови, исследование показателей гемостаза и иммунологическое обследование.

3.1.3.1 Общеклиническое исследование крови.

Результаты общеклинического исследования крови беременных женщин представлены в таблицах 5-13.

Таблица 5

Показатели эритроидного звена у беременных женщин

Ме [25;75] на сроке 15-16 недель

	Нб г/л	RBC 10 ¹² /л	Hct %	MCV fl	MCH pg	MCHC г/л	RDW %
Ia подгруппа n=25	112 [107; 119]	3,7 [3,6; 3,8]	32,1 [31;35]	87 [82,0; 89;0]	30,0 [27,7; 30;5]	338 [335; 340]	12,6 [12,0; 14;7]
Iб подгруппа n=25	108 [103; 115]	3,8 [3,7; 3,9]	33,6 [31;34, 6]	86 [82,4; 87,3]	28,4 [27,4; 30,2]	333 [323; 342]	14,0 [12,8; 15,2]
II группа n=25	115 [112; 127]	3,85 [3,5; 4,1]	34,8 [33,4; 37,8]	91 [88,5; 93,0]	30,3 [29,8; 31,3]	336 [332; 338]	11,9 [11,6; 13,5]
P ₁	0,07	0,07	0,05	0,003	0,18	0,56	0,05
P ₂	0,001	0,4	0,03	0,001	0,04	0,07	0,002
P ₃	0,16	0,2	0,4	0,4	0,6	0,12	0,05
P ₄	0,05	0,19	0,02	0,005	0,052	0,19	0,14

Примечание: р₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; р₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; р₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; р₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Таблица 6

Показатели эритроидного звена у беременных женщин

Ме [25;75] на сроке 17-18 недель

	Нб г/л	RBC 10 ¹² /л	Hct %	MCV fl	MCH pg	MCHC г/л	RDW %
Ia подгруппа n=25	110 [105;11 7]	3,7 [3,5;3,7]	32,8 [31;35]	86 [82,0;8 9;0]	29,7 [27,7; 30;5]	335 [335;34 0]	12,0 [11,0; 14;2]
Iб подгруппа n=25	107 [104;11 6]	3,8 [3,6;3,9]	32,2 [31;34, 6]	85 [82,4;8 7,3]	28,1 [27,4; 30,9]	332 [323;34 2]	14,0 [12,8; 15,2]
II группа n=25	114 [113;12 8]	3,8 [3,4;4,0]	33,8 [33,4;3 7,8]	88 [88,5;9 3,0]	30,0 [29,8; 31,3]	337 [332;33 8]	11,9 [11,6; 13,5]
P ₁	0,06	0,1	0,04	0,03	0,1	0,7	0,1
P ₂	0,04	0,07	0,05	0,02	0,02	0,4	0,03
P ₃	0,2	0,3	0,2	0,3	0,8	0,3	0,1
P ₄	0,06	0,6	0,06	0,04	0,05	0,6	0,3

Примечание: р₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; р₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; р₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; р₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II групп

Таблица 7

Показатели эритроидного звена у беременных женщин
Me [25;75] на сроке 19-20 недель

	Hb г/л	RBC 10 ¹² /л	Hct %	MCV fl	MCH pg	MCHC г/л	RDW %
Ia подгруппа n=25	110 [107;118]	3,7 [3,6;3,8]	31,5 [31;35]	87 [83,0;89;0]	29,7 [27,7;30;1]	338 [335;340]	12,6 [12,0;14;7]
Iб подгруппа n=25	107 [102;116]	3,8 [3,7;3,9]	33,2 [31;34,6]	86 [84,4;87,3]	28,0 [27,4;30,5]	333 [323;342]	14,0 [12,8;15,2]
II группа n=25	115 [109;122]	3,8 [3,5;4,1]	34,8 [33,4;37,8]	91 [88,5;93,0]	30,3 [29,8;31,3]	336 [332;338]	11,9 [11,6;13,5]
P ₁	0,09	0,8	0,05	0,07	0,7	0,5	0,05
P ₂	0,02	0,7	0,01	0,08	0,08	0,4	0,02
P ₃	0,5	0,4	0,5	0,7	0,91	0,3	0,1
P ₄	0,06	0,6	0,045	0,09	0,09	0,15	0,05

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II групп

Как видно из представленных данных (см. табл.5 - 7), при исследовании показателей эритроидного звена у беременных женщин в исследуемых группах обращает на себя внимание более низкая концентрация гемоглобина у женщин основной группы, более выраженная в Iб подгруппе, по сравнению с женщинами группы сравнения. У 25% женщин концентрация гемоглобина была ниже 107 г/л в Ia подгруппе и 103г/л в Iб подгруппе на сроке 15-16 недель, 105 г/л в Ia подгруппе и 104 г/л в Iб подгруппе на сроке 17-18 недель, 107 г/л в Ia подгруппе и 102 г/л в Iб подгруппе на сроке 19-20 недель. Концентрация гемоглобина у женщин контрольной группы была сравнительно выше. 50% женщин этой группы имели гемоглобин в пределах 112-127г/л на сроке 15-16 недель,113-128 г/л на сроке 17-18 недель,109-122 г/л на сроке 19-20 недель; у 25% женщин они были выше значения 75 перцентиля. Различия были статистически достоверными при сравнении подгруппы Iб и II группы (p₂ 0,001; 0,04;0,02 соответственно исследованным срокам).

Наблюдалась тенденция к снижению гематокрита у женщин основной группы по сравнению с группой сравнения на всех исследованных сроках (p_4 0,02; 0,06 и 0,045 соответственно). У 25% женщин основной группы на всех исследуемых сроках показатели гематокрита (Ht) были ниже нормальных референсных интервалов[59,73] для взрослых (значение 25 перцентиля соответствовало 31%). По сравнению с таковыми у женщин II группы Ht был выше. При сравнении же каждой из подгрупп со II группой различия наблюдались на всех исследованных сроках (p_1 0,05; 0,04; 0,05 и p_2 0,03; 0,05;0,01).

Показатели среднего объёма эритроцита (MCV) у женщин контрольной группы были статистически выше по сравнению с женщинами основной группы на сроках 15-16 и 17-18 недель (p_4 0,005; 0,04), на сроке 19-20 наблюдалась тенденция к снижению показателя в основной группе (p_4 0,09). Значения 25 перцентиля данного показателя соответствовали нижней границе нормальных референсных интервалов для взрослых, т.е. 25% женщин в обеих группах имели показатели MCV ниже 82 fl, а MCH (среднее содержание гемоглобина в эритроците) ниже 27 pg, что свидетельствует о гипохромии эритроцитов. У женщин Ia-Iб подгрупп на всех исследуемых сроках значения 75 перцентиля показателя ширины распределения эритроцитов по объёму (RDW) выходили за пределы нормальных референсных интервалов[59,73]. В мазке крови это соответствовало анизо- и пойкилоцитозу эритроцитов. Значимых различий в сравниваемых группах по этому показателю не обнаружено, однако, имелись статистически значимые различия, более выраженные в Iб подгруппе, при сравнении каждой подгруппы с группой сравнения на сроке 15-16, 17-18 и 19-20 недель.

Таким образом, при исследовании показателей эритроидного звена выявлено, что беременные женщины основной группы отличались от группы сравнения более низкими показателями гематокрита и тенденцией

к снижению содержания гемоглобина и среднего объёма эритроцита на всех исследованных сроках. У женщин Iб подгруппы выявлена статистически значимо более низкая концентрация гемоглобина, более низкие значения среднего содержания гемоглобина в эритроците и более высокие показатели распределения эритроцитов по ширине по сравнению с группой сравнения.

Результаты исследования лейкоцитарного звена у беременных женщин представлены в табл. 8-10.

Таблица 8

Показатели лейкоцитарного звена у беременных женщин
Ме [25;75] на сроке 15-16 недель

	WBC 10 ⁹ /л	GR %	GR абс	LY %	LY абс	MI %	MI абс
Ia подгруппа n=25	8,4 [7,1;9,5]	68,1 [64;74]	5,7 [4,3;7,3]	22,8 [19,0; 27,5]	1,9 [1,8; 2,4]	8,6 [6,2; 11,0]	0,75 [0,64; 0,87]
Iб подгруппа n=25	8,2 [6,9;9,4]	68,5 [62;70]	5,6 [4,6;6,7]	22,7 [20,0; 26,6]	1,8 [1,7; 2,4]	9,1 [6,7; 11,5]	0,84 [0,79; 0,95]
II группа n=25	8,5 [7,4;9,6]	68,5 [62;69]	5,8 [4,4;6,9]	24,7 [23,5; 33,5]	2,1 [1,9;2 ,6]	6,5 [5,0; 8,3]	0,65 [0,42; 0,73]
p ₁	0,5	0,12	0,5	0,07	0,2	0,11	0,2
p ₂	0,2	0,22	0,9	0,06	0,45	0,012	0,007
p ₃	0,6	0,4	0,6	0,9	0,35	0,4	0,14
p ₄	0,3	0,9	0,15	0,3	0,33	0,015	0,9

Примечание: MI-средние клетки (включают моноциты, эозинофилы, базофилы); p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Таблица 9

Показатели лейкоцитарного звена у беременных женщин
Me [25;75] на сроке 17-18 недель

	WBC 10 ⁹ /л	GR %	GR абс	LY %	LY абс	MI %	MI абс
Ia подгруппа n=25	8,5 [7,2;9,5]	68,3 [63;75]	5,8 [4,4;7,5]	23,0 [19,0; 27,0]	1,95 [1,8;2 ,5]	8,7 [6,3;1 0,6]	0,74 [0,64; 0,87]
Iб подгруппа n=25	8,4 [6,9;9,6]	68,5 [62;71]	5,82 [4,6;6,9]	22,5 [18,0; 28,0]	1,9 [1,6;2 ,4]	9,0 [6,6;1 0,0]	0,8 [0,7;0, 95]
II группа n=25	8,6 [7,4;9,7]	68,6 [61;69]	5,9 [4,5;7,1]	25,0 [23,0; 33,0]	2,1 [1,9;2 ,7]	6,4 [4,9;8 ,0]	0,55 [0,42; 0,73]
p ₁	0,4	0,14	0,3	0,06	0,6	0,05	0,1
p ₂	0,6	0,22	0,44	0,07	0,9	0,06	0,08
p ₃	0,5	0,5	0,56	0,9	0,8	0,3	0,2
p ₄	0,6	0,9	0,15	0,6	0,21	0,05	0,3

Примечание: MI-средние клетки (включают моноциты, эозинофилы, базофилы); p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Таблица 10

Показатели лейкоцитарного звена у беременных женщин
Me [25;75] на сроке 19-20 недель

	WBC 10 ⁹ /л	GR %	GR абс	LY %	LY абс	MI %	MI абс
Ia подгруппа n=25	8,6 [7,0;9,6]	68,5 [62;75]	5,9 [4,3;7,5]	22,7 [19,0; 27,0]	1,95 [1,8;2 ,5]	8,8 [6,1;1 1,5]	0,75 [0,64; 0,88]
Iб подгруппа n=25	8,7 [6,9;9,7]	68,7 [61;72]	6,0 [4,7;7,2]	22,1 [19,0; 26,1]	1,92 [1,7;2 ,4]	9,2 [6,8;1 1,6]	0,79 [0,69; 0,95]
II группа n=25	8,7 [7,2;9,8]	68,7 [62;72]	5,9 [4,5;7,4]	24,8 [22,5; 32,5]	2,1 [1,9;2 ,6]	6,5 [5,1;8 ,4]	0,57 [0,40; 0,72]
p ₁	0,3	0,5	0,4	0,7	0,4	0,04	0,2
p ₂	0,6	0,9	0,7	0,9	0,7	0,06	0,07
p ₃	0,56	0,6	0,5	0,5	0,5	0,25	0,4
p ₄	0,12	0,18	0,66	0,3	0,36	0,09	0,6

Примечание: MI-средние клетки (включают моноциты, эозинофилы, базофилы); p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

При исследовании показателей лейкоцитарного звена у беременных женщин в исследуемых группах (см. табл. 8-10) статистически достоверных различий в группах выявлено не было. Имеется тенденция к увеличению общего количества лейкоцитов со сроком беременности. Общее количество лейкоцитов во всех группах на всех исследованных сроках было более $8 \times 10^9/\text{л}$. Значения 75 перцентиля абсолютного содержания гранулоцитов (GR абс) в Ia подгруппе и II группе на сроке беременности 15-16 и 17-18 недель, во всех группах на сроке 19-20 недель превышало верхнюю границу нормальных референсных интервалов для этого показателя для взрослых(6,9)[59,73].

У пациенток основной группы имелась тенденция к пониженному содержанию лимфоцитов в крови. У 25% женщин Ia и Ib подгрупп во все исследуемые сроки процентное содержание лимфоцитов (ЛФ %) было ниже нормальных референсных интервалов для данного показателя)[59,73].

Количество средних клеток (МІ %)(к средним клеткам относятся моноциты, эозинофилы, базофилы) у женщин основной группы отличалось от показателей беременных группы сравнения, они были выше (p_2 0,012 на сроке 15-16 недель; p_1 0,05 и p_2 0,06 на сроке 17-18 недель; p_1 0,04 и p_2 0,06 на сроке 19-20 недель и превышали нормальные референсные интервалы для данных показателей для взрослых.

Таким образом, при исследовании лейкоцитарного звена у беременных женщин статистически достоверных различий в группах выявлено не было. Имеется тенденция к увеличению общего количества лейкоцитов со сроком беременности. У 25% обследуемых женщин общее количество лейкоцитов превышало верхнюю границу нормальных референсных интервалов для этого показателя для взрослых. [59,73].

Результаты исследования тромбоцитарного звена у беременных женщин в исследуемых группах представлены в табл.11-13.

Таблица 11

Показатели тромбоцитарного звена у беременных женщин

Me [25; 75] на сроке 15-16 недель

	PLT 10 ⁹	MPV fl	PCT %	PDW %
Ia подгруппа n=25	158,9 [146;186]	8,2 [7,2;9,2]	0,15 [0,13;0,16]	17,0 [16,1;17,4]
Iб подгруппа n=25	173 [150;181]	7,9 [7,2;8,3]	0,14 [0,12;0,15]	17,1 [16,2;17,3]
II группа n=25	205,0 [187;235]	7,9 [7,7;8,3]	0,16 [0,15;0,2]	17,3 [16,4;17,5]
p ₁	0,001	0,05	0,03	0,9
p ₂	0,003	0,35	0,04	0,4
p ₃	0,06	0,5	0,12	0,5
p ₄	0,006	0,17	0,05	0,22

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Таблица 12

Показатели тромбоцитарного звена у беременных женщин

Me [25;75] на сроке 17-18 недель

	PLT 10 ⁹	MPV fl	PCT %	PDW %
Ia подгруппа n=25	162,0 [152;179]	8,1 [7,0;9,1]	0,14 [0,13;0,16]	18,0 [16,5;18,4]
Iб подгруппа n=25	159 [149;180]	8,0 [7,3;8,4]	0,15 [0,12;0,15]	17,4 [16,8;17,9]
II группа n=25	210,0 [188;250]	8,1 [7,9;8,5]	0,17 [0,15;0,2]	17,6 [16,4;18]
p ₁	0,05	0,2	0,02	0,4
p ₂	0,01	0,3	0,015	0,6
p ₃	0,6	0,4	0,08	0,5
p ₄	0,045	0,27	0,06	0,3

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II групп

Показатели тромбоцитарного звена у беременных женщин
Me [25;75] на сроке 19-20 недель

	PLT 10 ⁹	MPV fl	PCT %	PDW %
Ia подгруппа n=25	168,0 [150;190]	8,3 [7,2;9,2]	0,15 [0,13;0,16]	17,5 [16,1;17,4]
Iб подгруппа n=25	160 [149;188]	8,1 [7,2;8,3]	0,14 [0,12;0,15]	17,6 [16,2;17,3]
II группа n=25	208,0 [187;255]	8,2 [7,7;8,3]	0,18 [0,15;0,2]	18,2 [16,4;17,5]
p ₁	0,045	0,18	0,02	0,8
p ₂	0,017	0,31	0,01	0,5
p ₃	0,1	0,4	0,7	0,3
p ₄	0,03	0,48	0,06	0,57

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II гр.

Результаты исследования данного теста (см. табл. 11-13) показали, что у женщин основной группы по сравнению с женщинами группы сравнения во все исследуемые сроки II триместра беременности выявлено статистически более низкое количество тромбоцитов (PLT) в крови (p₄ 0,006; 0,045; 0,03). У 25% женщин Ia и Iб подгрупп показатели тромбоцитов были ниже 150×10⁹, у 12%-ниже 140×10⁹, что ниже нормальных референсных значений для небеременных) [59,73]. У 50% женщин основной группы показатели тромбоцитов не превышали 190×10⁹, в то время как у женщин II группы они были в пределах 187-255×10⁹, у 25% превышали 255×10⁹. У беременных женщин основной группы были выявлены статистически значимые различия по тромбоцитру (PCT) на всех исследованных сроках беременности. Таким образом, основная группа беременных различалась от группы сравнения сниженным количеством тромбоцитов в крови и более низкими показателями тромбоцитру.

3.1.3.2. Исследование показателей коагуляционного гемостаза.

Результаты исследования показателей коагуляционного гемостаза у беременных женщин в исследуемых группах представлены в табл.14-16.

Таблица 14

Показатели коагуляционного гемостаза
у беременных женщин Me [25;75] на сроке 15-16 недель

	АВР с	АЧТВ с	ПТИ %	Фибрино ген г/л	Тромбин овое время, с
Ia подгруппа n=25	62 [57;62]	33 [30;34]	105 [100;106]	3,8 [3,4;4,0]	15 [15;16]
Iб подгруппа n=25	60 [58;64]	34 [30;35]	104 [94;105]	3,5 [3,2;3,7]	16 [15;16]
II группа n=25	63 [61;64]	35 [32;36]	97 [95;100]	3,4 [3,0;3,6]	16 [16;17]
p ₁	0,017	0,2	0,02	0,008	0,6
p ₂	0,12	0,2	0,14	0,12	0,7
p ₃	0,3	0,2	0,28	0,014	0,6
p ₄	0,05	0,5	0,02	0,01	0,11

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Таблица 15

Показатели коагуляционного гемостаза Me [25;75]
у беременных женщин на сроке 17-18 недель

	АВР с	АЧТВ с	ПТИ %	Фибриног ен г/л	Тромбинов ое время с
Ia подгруппа n=25	61 [56;62]	32 [30;33]	104 [101;106]	3,87 [3,5;4,1]	15 [15;16]
Iб подгруппа n=25	60 [57;62]	33 [30;34]	103 [97;104]	3,6 [3,3;3,8]	16 [15;16]
II группа n=25	62 [61;64]	35 [32;36]	98 [95;100]	3,4 [3,0;3,6]	16 [16;17]
p ₁	0,03	0,3	0,04	0,01	0,7
p ₂	0,2	0,4	0,14	0,2	0,8
p ₃	0,2	0,2	0,8	0,04	0,5
p ₄	0,08	0,25	0,05	0,04	0,7

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Показатели коагуляционного гемостаза
у беременных женщин Ме [25;75] на сроке 19-20 недель

	АВР с	АЧТВ с	ПТИ %	Фибрин оген г/л	Тромбин овое время с
Ia подгруппа n=25	60 [57;62]	32 [30;33]	106 [100;107]	3,9 [3,6;4,2]	15 [15;16]
Iб подгруппа n=25	59 [58;63]	32 [31;35]	105 [94;107]	3,7 [3,4;3,9]	16 [15;16]
II группа n=25	61 [60;64]	34 [32;36]	98 [95;100]	3,5 [3,0;3,6]	15 [16;17]
p ₁	0,05	0,4	0,05	0,004	0,5
p ₂	0,1	0,4	0,14	0,2	0,4
p ₃	0,7	0,2	0,8	0,04	0,6
p ₄	0,07	0,5	0,05	0,03	0,7

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Как следует из табл.14-16, беременные женщины основной группы различались по показателям коагуляционного гемостаза по сравнению с женщинами группы сравнения, хотя не все показатели были статистически значимыми. Для женщин основной группы была характерна тенденция к укорочению АВР (p₄ 0,05; 0,08; 0,07), более выраженная в Ia подгруппе (p₁ 0,017; 0,03; 0,05) соответственно исследованным срокам). Между собой по данному показателю подгруппы Ia и Iб статистически значимо не различались, т.е. были одинаковы. У женщин основной группы во все исследуемые сроки статистически значимо выше был уровень фибриногена (p₄ 0,01; 0,04; 0,03). Так, фибриноген увеличился в Ia подгруппе с 3,8[3,4;4,0] г/л на сроке 15-16 недель до 3,9[3,6-4,2] г/л сроке 19-20 недель; в Iб подгруппе-с 3,5[3,2;3,7] г/л до 3,7[3,4;3,9]; а в группе сравнения-с 3,4[3,0; 3,6] г/л до 3,5[3,0;3,6] г/л соответственно. Подгруппы Ia и Iб различались и между собой (p₃ 0,014; 0,04; 0,04), статистически значимые различия по

содержанию фибриногена были отмечены при сравнении подгруппы Ia и II группы (p_1 0,008; 0,04; 0,004) соответственно исследованным срокам). Также в основной группе были выше показатели протромбинового индекса (ПТИ). Статистически значимые различия были отмечены в Ia подгруппе при сравнении её группой сравнения (p_1 0,02; 0,04; 0,05).

Таким образом, беременные женщины основной группы статистически значимо различались от женщин группы сравнения по содержанию фибриногена. Подгруппа Ia статистически значимо различалась более высоким ПТИ по сравнению с контрольной группой и содержанием фибриногена по сравнению с контрольной группой и Ib подгруппой. Также для неё была характерна тенденция к укорочению АВР.

3.1.3.4. Исследование иммунологических показателей.

Результаты исследования иммунологических показателей у беременных женщин в исследованных группах представлены в табл. 18.

Таблица 18

Иммунологические показатели у беременных женщин Me[25;75]

Группы	НСТ тест				Ig		
	Спонт	Инт-ь	Индуц	Инт-ь	A	M	G
Ia подгруппа	17 [15;22]	0,2 [0,1;0,2]	38 [31;40]	0,4 [0,3;0,4]	0,87 [0,6;2,0]	1,1 [0,9;1,5]	10,2 [9,0;12,0]
Ib подгруппа	18 [13;22]	0,2 [0,1;0,3]	32,5 [27;35]	0,34 [0,3;0,4]	1,25 [0,7;1,6]	1,3 [0,9;1,7]	9,5 [8,5;12,0]
II группа	18,5 [16;20]	0,3 [0,2;0,3]	49 [45;55]	0,6 [0,5;0,6]	1,8 [1,4;2,7]	1,25 [1,0;1,5]	10,5 [8,1;12,0]
p_1	0,3	0,3	0,04	0,03	0,03	0,1	0,6
P_2	0,5	0,7	0,02	0,01	0,05	0,6	0,9
P_3	0,4	0,6	0,3	0,3	0,5	0,3	0,6
P_4	0,44	0,67	0,01	0,04	0,05	0,45	0,33

Примечание: p_1 - при сравнении подгруппы Ia и II группы; p_2 -при сравнении подгруппы Ib и II группы; p_3 -при сравнении подгрупп Ia и Ib; p_4 -при сравнении Ia, Ib подгрупп и II группы

Как видно из представленных данных (см. табл.18), беременные женщины основной группы отличались от женщин группы сравнения по показателям клеточного и гуморального звеньев иммунитета.

НСТ-тест, более всего индуцированный, был статистически значимо снижен у женщин основной группы по сравнению с группой сравнения и составил 38[31;41] в Ia подгруппе (p_1 0,04) и 32,5[27;35] в Ib подгруппе (p_2 0,02) против 49[45;55] в группе сравнения. Были ниже и показатели его интенсивности у женщин основной группы : 0,4[0,3;0,4] в Ia (p_1 0,03) и 0,34[0,2;0,4] (p_2 0,01) в Ib подгруппе против 0,6[0,5;0,6] во II группе.

Обращает на себя внимание и статистически значимо более низкие значения концентрации Ig A, особенно в Ia подгруппе-0,87[0,6;2,0] г/л по сравнению с 1,8[1,4;2,5] в группе сравнения (p_1 0,03). Значения 25 перцентиля были низкие и составили 0,6г/л в Ia и 0,7г/л в Ib подгруппе, что ниже нормальных референсных показателей для взрослых. В Ib подгруппе, как и в основной группе, наблюдалась тенденция к снижению Ig A по сравнению с группой сравнения.

Таким образом, основная группа беременных женщин отличалась от женщин группы сравнения значениями снижением показателей НСТ теста и более низкой концентрации Ig A, особенно в Ia подгруппе.

3.1.4. Диагностика степени тяжести ДСТ.

На основании данных анамнеза, учёта внешних и висцеральных проявлений НДСТ, данных антропометрического обследования, результатов лабораторных исследований была составлена таблица частоты встречаемости (в баллах) фенотипических, клинико-инструментальных и лабораторных показателей проявлений ДСТ у женщин основной группы.

Значимость фенотипических, клинико-инструментальных и лабораторных показателей в диагностике тяжести ДСТ (по Кадуриной Т.Н., 2009) представлена в табл.19..

Частота встречаемости (в баллах) фенотипических, клинико-инструментальных и лабораторных показателей в диагностике тяжести ДСТ

№	Анализируемый показатель	Баллы	Ia подгруппа n=25			Iб подгруппа n=25		
			абс	%	Общее кол-во баллов	абс	%	Общее кол-во баллов
1	Внешние фенотипические признаки	1	25		36	25		29
	Сердечно-сосудистая система							
1	Дополнительные хорды левого желудочка	2	6	20	12	6	24	12
2	Пролапс митрального клапана							
	Без регургитации I степени	1	10	40	10	11	40	11
	С регургитацией II степени	2	6	24	12	5	20	10
	С регургитацией III степени	3	2		6	1	4	3
	С регургитацией нескольких клапанов	4						
3	Варикозное расширение вен							
	Лёгкой степени	2	8	32	16			
	Средней степени	3	12	48	36			
	Тяжёлой степени	4	4	16	16			
	Органы зрения							
1	Миопия							
	Лёгкой степени	2	3	12	6	6	24	12
	Средней степени	3	5	20	15	4	16	12
	Тяжёлой	6	6	12	36	3	12	18
2	Астигматизм(гиперметропия)	1	2	8	2			
	Бронхо-лёгочная система							
1	Бронхиальная астма	2	1	4	2			
	Желудочно-кишечный тракт							
1	Дискинезия жел.-выв. путей	2	5	20	10	7	20	14
2	Гастроптоз, гепатоптоз	3						
3	Хр.гастродуоденит							
	-I степени тяжести	2	5	20	10	4	16	8
	-II степени тяжести	4	2	8	8	3	12	12
	-III степени тяжести	6						
4	Хр. эзофагит, бульбит, колит	2	1	4	2	3	4	6
	Нервная система							
1	Синдром вегето-сосуд. дистонии	2	15	60	30	15	60	30
2	Синкопальные состояния	3	2	8	6	1	4	3
3	Вертебробазилярная недостаточность на фоне остеохондроза ШОП	4	3	12	12	2	8	8

Продолжение таблицы 19.

4	Моче-выделительная система							
1	Нефроптоз	3	6	24	18	6	24	18
2	Атония чашечко-лоханочной системы	2						
	Иммунная система							
1	Рецидивирующие вирусные/ бактериальные инфекции	2	10	40	20	17	68	34
	Данные лабораторного обследования (в том числе иммунологического и показателей обмена соединительной ткани)							
	Уменьшение (увеличение) показателей до 10% от нормы	2	10	40	20	6	24	12
	Уменьшение (увеличение) показателей от 10% до 30% от нормы	3	6	24	15	5	20	15
	Уменьшение(увеличение) показателей более 30% от нормы	4	2	8	8			
	Сумма баллов				364			267

Как видно из представленных данных (см.табл.19), подгруппы Ia и Ib различались по частоте встречаемости признаков НДСТ, их было больше у беременных Ia подгруппы.

При анализе внешних фенотипических признаков у женщин Ia и Ib подгрупп было выявлено астеническое телосложение у 9(36%) и 10(40%) соответственно, сколиотическая осанка 5(20%) и 4(15%), плоскостопие 7(30%) и 8(35%), избыточная подвижность суставов 2 (8%) и 1 (4%). Поражения кожи характеризовались наличием очагов гипер- и депигментации 4 (15%) и 5(20%), множественных невусов 4 (15%), стрий 15(60%) и 10 (40%). Из других признаков встречались изменения со стороны зубов (неправильный прикус) у 4(15%) и 3 (12%) женщин, гипо и гипертелоризм глаз у 1 (4%) и 2 (8%).

У 7(30%) беременных женщин Ia подгруппы было зарегистрировано по 3 висцеральных фенотипических маркера НДСТ, 14 (57%) имели по два маркера, 4(15%) женщин-по одному висцеральному маркеру. В Ib подгруппе 10 (40%) женщин имели по два висцеральных признака НДСТ и 15 (60%)

по одному признаку. Различия между подгруппами по количеству висцеральных признаков ДСТ были статистически значимыми ($\chi^2=9,5$, $p=0,002$).

В результате проведенного полного клинико-инструментального и лабораторного обследования беременных женщин следует, что беременные женщины Ia подгруппы отличались от беременных Ib подгруппы более выраженными проявлениями ДСТ. Так, в Ia подгруппе общее количество баллов равнялось 364, в Ib подгруппе сумма баллов была равна 267.

Это даёт основание распределить беременных женщин в основной группе по количеству баллов и тяжести ДСТ. Выраженную степень тяжести ДСТ оценивали при количестве баллов 40 и более, умеренную-при 21-40 баллов, лёгкую- до 20 баллов. Результаты эти приведены в табл. 20.

Таблица 20

Распределение беременных женщин основной группы по количеству баллов и тяжести ДСТ (по Т.И.Кадуриной, 2009г)

	Степень тяжести ДСТ	Количество баллов	Количество человек	
			абс	%
Ia подгруппа	Выраженная	40-41	2	8
	Умеренная	21-25	10	40
	Легкая	6-10	13	52
Ib подгруппа	Умеренная	20-27	6	24
	Легкая	6-10	19	76

Из данных табл.20 следует, что в Ia подгруппе по сравнению с Ib подгруппой было больше женщин с ДСТ умеренной степени тяжести. В Ib подгруппе не было женщин с выраженными проявлениями ДСТ и намного больше женщин с проявлениями ДСТ лёгкой степени тяжести.

Таким образом, клиническая оценка проявлений и степени тяжести ДСТ показала, что беременные женщины с ВРВ и другими проявлениями НДСТ отличались от беременных с проявлениями НДСТ без ВВ более выраженными проявлениями дисплазии.

3.2. Исследование содержания магния в сыворотке крови и слюне

Результаты исследования содержания магния в сыворотке крови у беременных женщин в исследуемых группах представлены в табл. 21.

Таблица 21

Концентрация магния в сыворотке у беременных женщин

Me[25;75]

	Магний (сыв-ка) мМ/л		
	15-16 нед	17-18 нед	19-20 нед
Ia подгруппа n=25	0,93 [0,79;0,99]	0,92 [0,82;0,99]	0,85 [0,78;0,96]
Iб подгруппа n=25	0,86 [0,8;0,99]	0,85 [0,8;0,98]	0,84 [0,79;0,95]
II группа n=25	0,84 [0,8;0,92]	0,82 [0,79;0,95]	0,81 [0,77;0,9]
p ₁	0,15	0,1	0,6
p ₂	0,07	0,3	0,15
p ₃	0,66	0,7	0,7
p ₄	0,09	0,09	0,1

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Как видно из представленных данных (см. табл.21), по содержанию магния в сыворотке крови группы между собой не различались.

Концентрация общего магния в сыворотке крови у обследованных беременных с проявлениями НДСТ и здоровых беременных не имела достоверных различий, что подтверждает данные литературы. Но имелись различия по содержанию магния в слюне.

Результаты исследования концентрации магния в слюне представлены в табл.22.

Концентрация магния в слюне у беременных женщин Me [25;75]

	Магний (слюна)		
	мМ/л		
	15-16 нед	17-18 нед	19-20 нед
Ia подгруппа n=25	0,26 [0,24;0,27]	0,24 [0,23;0,25]	0,23 [0,22;0,24]
Iб подгруппа n=25	0,25 [0,24;0,26]	0,23 [0,22;0,25]	0,22 [0,20;0,25]
II группа n=25	0,45 [0,4;0,5]	0,44 [0,43;0,5]	0,43 [0,42;0,49]
p ₁	0,0015	0,003	0,002
p ₂	0,002	0,001	0,0012
p ₃	0,2	0,2	0,4
p ₄	0,001	0,002	0,001

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы

Как видно из представленных данных (см. табл. 22), концентрация магния в слюне у женщин основной группы была ниже таковой в группе сравнения и составила на сроках 15-16, 17-18, 19-20 в Ia подгруппе 0,26 [0,24;0,27], 0,24[0,23;0,25], 0,23[0,22;0,24] (p₁ 0,001; 0,004; 0,034); в Iб подгруппе: 0,25[0,24;0,26], 0,23[0,22; 0,25], 0,22[0,20;0,25] (p₂ 0,002; 0,001; 0,0012). У женщин группы сравнения содержание магния в слюне было существенно выше: 0,45[0,4;0,5], 0,44[0,43;0,5], 0,43[0,42;0,49] соответственно исследованным срокам беременности. В слюне зарегистрировано статистически значимое снижение общего магния у беременных Ia подгруппы в 1,7-1,9 раза на сроке 15-16 недель беременности, в 1,8-2,0 раза на сроке 17-18 недель, в 1,95-2 раза на сроке

19-20 недель по сравнению с нормативами группы здоровых беременных. У беременных Iб подгруппы содержание общего магния в слюне было снижено по сравнению с группой сравнения в 1,7-1,92 раза на сроке 15-16 недель беременности, в 1,95-2 раза на сроке 17-18 недель, в 1,96-2,1 раза на сроке 19-20 недель. Следует отметить, что у 25% женщин основной группы (Iа и Iб подгруппы) на всех исследованных сроках беременности содержание магния в слюне было снижено более чем в 2 раза по сравнению с группой здоровых беременных. Для определения дефицита магния у обследуемых беременных женщин произвели расчёт коэффициента распределения (КР) магния в организме по формуле: $KP = \frac{\text{общий Mg сыворотки крови}}{\text{общий Mg слюны (мМ/л)}}$. Данные КР магния в организме представлены в таблице 23.

Таблица 23

Коэффициент распределения (КР) магния в организме у беременных женщин Me [25;75]

	Коэффициент распределения магния (КР)		
	15-16 нед	17-18 нед	19-20 нед
Iа подгруппа n=25	3,60 [3,3;3,8]	3,68 [3,4;3,8]	3,7 [3,4;4,0]
Iб подгруппа n=25	3,44 [3,2;3,6]	3,48 [3,3;3,6]	3,56 [3,5;3,8]
II группа n=25	1,8 [1,7;1,9]	1,75 [1,6;1,9]	1,74 [1,75;1,83]
p ₁	0,001	0,0012	0,0017
p ₂	0,002	0,003	0,001
p ₃	0,03	0,02	0,038
p ₄	0,0015	0,0011	0,0013

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Iа и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Iа и Iб p₄-при сравнении Iа, Iб подгрупп и II группы; КР рассчитан в абсолютных величинах.

Согласно полученным данным (см. табл.23), у обследованных беременных женщин выявлены достоверные различия в группах по коэффициенту распределения магния (КР). Значения КР у беременных основной группы были выше по сравнению с группой сравнения и составили: в Ia подгруппе 3,6 [3,3; 3,8]; 3,68 [3,4; 3,8]; 3,7 [3,4;4,0], в Ib подгруппе 3,44 [3,2;3,6]; 3,48 [3,3;3,6]; 3,56[3,5;3,8], во II группе 1,8 [1,7;1,9]; 1,75 [1,6;1,9]; 1,74 [1,75;1,83] соответственно исследованным срокам беременности. Результаты были статистически значимыми при сравнении каждой из подгрупп основной группы с группой сравнения и при сравнении подгрупп между собой. Беременные Ia подгруппы отличались более высоким КР магния по сравнению с пациентками Ib подгруппы.

Увеличение КР было достоверно выше, чем в группе сравнения у женщин Ia подгруппы в 1,9-2,1 раза на сроке 15-16 недель, в 2,06-2,12 на сроке 17-18 недель, в 1,94-2,2 на сроке 19-20; у беременных Ib подгруппы в 1,9-1,94 раза; 1,9-2,06 раза; 2,01-2,1 раза соответственно исследованным срокам.

Таким образом, достоверное снижение уровня саливарного магния у беременных основной группы по сравнению с группой сравнения на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствует о скрытом дефиците данного катиона у лиц с проявлениями НДСТ. Достоверное увеличение рассчитанных КР магния у беременных с проявлениями НДСТ свидетельствует о снижении проницаемости гематосаливарного барьера в отношении магния для данной категории пациентов, по сравнению со здоровыми беременными, более выраженное у беременных с ВРВ. Проявлялась положительная корреляционная связь между количеством висцеральных проявлений НДСТ и коэффициентом распределения магния ($R=0,56$, $p=0,023$).

3.3. Исследование гормональных показателей

Результаты исследования уровня **прогестерона** в сыворотке крови у беременных и небеременных женщин представлены в табл.24.

Таблица 24

Уровень прогестерона у беременных и небеременных женщин в исследуемых группах Me [25;75]

Срок исследования	Прогестерон у беременных женщин нмоль/л			Прогестерон у небер-х
	15-16 нед	17-18 нед	19-20 нед	Лютеинов. фаза
Ia подгруппа n=25	190,0 [187,5;193]	193,5 [185,2;202,3]	202,7 [200,8;224,6]	
Iб подгруппа n=25	173,7 [167,2;181,4]	191,8 [180,6;203,7]	204,3 [198,7;222,8]	
II группа n=25	151,5 [138,4;159,8]	176,2 [175,4;190,2]	198,4 [187,6;225,3]	
Небеременные женщины				51,8* [34,9;68,7]
p ₁	0,001	0,02	0,8	
p ₂	0,004	0,04	0,5	
p ₃	0,02	0,7	0,4	
p ₄	0,001	0,04	0,7	

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб ; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы; *-p< 0,001 при сравнении со всеми группами

Согласно данным табл.24, уровни прогестерона у беременных женщин на всех исследуемых сроках беременности были достоверно выше концентрации прогестерона у небеременных женщин в лютеиновую фазу менструального цикла (51,8 [44,9; 77,7] ($p < 0,01$)) и повышались с увеличением срока гестации. На сроке беременности 15-16 недель уровень прогестерона превышал референсные значения, характерные для данного срока беременности вне зависимости от наличия или отсутствия признаков ДСТ. На сроке беременности 15-16 недель уровень прогестерона в крови у женщин Ia подгруппы составил 190,0 [187,5;193,0], Ib подгруппы 177,3 [167,2;181,4], в то время как у женщин II группы-151,5[138,4;159,8]. Различия между группами были статистически значимыми ($p_4 0,001$). Значения концентрации прогестерона у женщин Ia и Ib подгрупп были также статистически значимо выше уровня прогестерона женщин контрольной группы ($p_1 0,004$ и $p_2 0,001$ соответственно). Следует отметить, что наиболее высокие показатели на данном сроке были отмечены в Ia подгруппе ($p_3 0,02$).

На сроке 17-18 недель уровень прогестерона у женщин основной группы был статистически значимо выше уровня гормона в группе сравнения ($p_4 0,04$) и превышал референсные значения, характерные для данного срока беременности. Статистически значимые различия были отмечены и при попарном сравнении Ia и Ib подгрупп с контрольной ($p_1 0,04$; $p_2 0,02$), между собой подгруппы не различались.

На сроке 19-20 недель беременности уровень прогестерона в исследуемых группах увеличивался со сроком беременности примерно одинаково и по этому показателю не было выявлено статистически значимых различий в группах.

Поскольку продукция прогестерона зависит от биологического действия хорионического гонадотропина человека (ХГЧ) в I триместре беременности [98], мы провели исследование его уровня.

Результаты исследования уровня ХГЧ представлены в табл.25.

Таблица 25

Уровень ХГЧ у беременных женщин в исследуемых группах

Me [25;75]

	ХГЧ МЕ/мл		
	15-16 нед	17-18 нед	19-20 нед
Іа подгруппа n=25	42800 [28800;86000]	35550 [29600;44000]	27000 [20600;33200]
Іб подгруппа n=25	39100 [28400;56800]	35600 [29900; 51200]	28350 [24600;31800]
ІІ группа n=25	33200 [27200;46400]	31650 [29600;39200]	30400 [23000;34800]
p ₁	0,04	0,3	0,3
p ₂	0,0754	0,032	0,3
p ₃	0,6	0,4	0,4
p ₄	0,06	0,45	0,32

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Іа и ІІ группы; p₂-при сравнении подгруппы Іб и ІІ группы; p₃-при сравнении подгрупп Іа и Іб; p₄-при сравнении Іа, Іб подгрупп и ІІ группы

Согласно данным табл.25, уровень ХГЧ по мере увеличения срока беременности снижался во всех группах практически одинаково. На сроке 15-16, 17-18 недель у женщин основной группы по сравнению с женщинами группы сравнения наблюдалась тенденция к повышению уровня ХГЧ. У 50% женщин Іа подгруппы значения ХГЧ находились в пределах 28800-96000 МЕ/мл, в Іб подгруппе-28400-66800 МЕ/мл. У 25% женщин Іа подгруппы по сравнению с пациентками контрольной группы значения ХГЧ были высокими и превышали референсные значения, характерные для данного срока беременности. Различия были статистически значимыми при сравнении Іа и Іб подгрупп с группой сравнения (p₂ 0,04) на сроке 15-16 недель. На сроке 17-18 недель более высоким уровнем ХГЧ отличалась

подгруппа Ib при сравнении её с контрольной. На сроке 19-20 недель различий в группах по этому показателю выявлено не было.

Таким образом, уровень прогестерона у беременных женщин во II триместре беременности превышал таковой у небеременных в лютеиновую фазу менструального цикла в 3-4 раза и повышался со сроком гестации. На сроке 15-16, 17-18 недель концентрация прогестерона у женщин с ВРВ и другими проявлениями НДСТ была достоверно выше уровня гормона группы сравнения. На этих же сроках у женщин с проявлениями НДСТ наблюдалась тенденция к повышению уровня ХГЧ.

3.4. Исследование содержания продуктов деградации коллагена (свободного гидроксипролина)

Результаты исследования содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных женщин представлены в табл. 26.

Содержание свободного гидроксипролина у беременных женщин
в исследуемых группах Me [25;75]

	Свободный гидроксипролин мкМ/л		
	15-16 нед	17-18 нед	19-20 нед
Ia подгруппа n=25	35,4 [33,7;44,3]	35,6 [33,8;39,3]	35,8 [34,0;36,7]
Iб подгруппа n=25	35,1 [34,1;38,4]	35,2 [33,8;36,6]	34,3 [32,1;35,3]
II группа n=25	32,9 [29,4;34,5]	32,8 [29,3;34,8]	32,8 [29,6;34,9]
p ₁	0,0001	0,007	0,04
p ₂	0,002	0,03	0,05
p ₃	0,03	0,04	0,2
p ₄	0,02	0,035	0,09

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб ; p₄-при сравнении Ia, Iб подгрупп и II группы.

Как видно из представленных данных (см. табл.26), у беременных женщин основной группы по сравнению с группой сравнения выявлен статистически значимо более высокий уровень свободного гидроксипролина в сыворотке крови. Основные различия наблюдались на сроке 15-16 и 17-18 недель беременности.

Так, на сроке 15-16 недель у 50% женщин Ia подгруппы гидроксипролин в сыворотке был намного выше по сравнению с женщинами контрольной группой и находился в пределах 33,7-44,3 мкМ/л, в Iб подгруппе-в пределах 34,1-38,4 мкМ/л, в то время как в контрольной группе данный интервал составил 29,4-34,5 мкМ/л; у 25% женщин Ia подгруппы гидроксипролин

был выше 44,3 мкМ/л. Различия были статистически значимыми (p_1 0,0001; p_2 0,002; p_4 0,02). Подгруппа Ia достоверно различалась более высоким содержанием гидроксипролина от подгруппы Ib (p_3 0,03).

На сроке беременности 17-18 недель гидроксипролин в сыворотке крови у женщин Ia и Ib подгрупп был выше, чем в контрольной группе и составил : 35,6[33,8;39,3]; 35,2 [33,8;36,6]; 32,8[29,7;34,8] соответственно. Различия были статистически значимыми при сравнении основной группы и каждой подгруппы с группой сравнения (p_1 0,007; p_2 0,03; p_4 0,035) на всех исследованных сроках беременности.

Статистически значимых различий по данному показателю в исследуемых группах на сроке 19-20 недель выявлено не было. Более высоким уровнем гидроксипролина отличалась лишь Ia подгруппа при сравнении её с контрольной (p_1 0,04).

Таким образом, у беременных женщин с проявлениями НДСТ уровень свободного гидроксипролина в сыворотке крови достоверно выше такового женщин группы сравнения. Основные различия наблюдались на сроке 15-16 и 17-18 недель беременности. Беременные с варикозной болезнью отличались более высоким уровнем свободного гидроксипролина на всех исследованных сроках. Проявлялась положительная корреляционная связь между уровнем прогестерона и уровнем свободного гидроксипролина на сроке 15-16 ($R=0,35$, $p=0,02$) и 17-18 недель ($R=0,32$, $p=0,04$).

3.5. Характеристика состояния сосудистой стенки вен (по данным УЗДГ)

Результаты ультразвукового исследования вен нижних конечностей у беременных женщин в исследуемых группах представлены в табл. 27-28.

Таблица 27

Результаты ультразвукового исследования вен нижних конечностей у беременных женщин Me[25;75]

Диаметр больших подкожных вен (мм) на остиальном клапане							
	Ia подгруппа n=20	Iб подгр-па n=15	II группа n=10	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Справа	8,1 [7,9;8,6]	5,2 [4,8;5,5]	4,8 [4,7;5,0]	0,0012	0,6	0,011	0,0018
Слева	7,0 [6,7;8,5]	5,0 [4,9;5,3]	5,0 [4,8;5,2]	0,001	0,15	0,014	0,0022
Диаметр больших подкожных вен (мм) в верхней трети ствола							
Справа	5,5 [5,0;6,0]	3,8 [3,1;4,0]	3,7 [3,0;3,9]	0,001	0,6	0,01	0,003
Слева	4,7 [4,5;5,7]	3,6 [3,0;3,8]	3,5 [3,0;3,7]	0,014	0,11	0,02	0,0025
Справа	4,8 [4,4;5,4]	3,4 [3,1;3,5]	3,1 [2,9;3,4]	0,012	0,95	0,015	0,001
Слева	4,0 [3,5;5,0]	3,5 [3,1;3,6]	3,0 [2,8;3,3]	0,001	0,26	0,017	0,005

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб; p₄-при сравнении подгрупп Ia и Iб и II групп

Результаты ультразвукового исследования вен нижних конечностей у беременных женщин Me[25;75]

Индекс эластичности вен нижних конечностей (ИЭ)							
	Ia подгруп па n=25	Iб подгруп па n=25	II группа n=25	p ₁	p ₂	p ₃	p ₄
Справа	2,3 [2,0;2,5]	1,6 [1,5;1,8]	1,4 [1,36;1,45]	0,002	0,015	0,034	0,001
Слева	2,4 [1,9;2,6]	1,7 [1,6;1,87]	1,36 [1,3;1,4]	0,002	0,01	0,026	0,001 5

Примечание: p₁- при сравнении подгруппы Ia и II группы; p₂-при сравнении подгруппы Iб и II группы; p₃-при сравнении подгрупп Ia и Iб и II группы p₄-при сравнении подгрупп Ia и Iб и II группы

Результаты цветного дуплексного сканирования вен нижних конечностей (см. табл.27-28) показали следующее. Беременные женщины основной группы статистически значимо различались более большим диаметром БПВ на уровне остиального клапана (p₄ 0,0018 и 0,0022) и в верхней трети ствола (p₄ 0,003 и 0,0025), увеличением диаметра МПВ в области подколенной ямки (p₄ 0,001 и 0,005) на обеих конечностях по сравнению с группой сравнения. Однако при попарном сравнении обеих подгрупп с группой сравнения статистически значимые различия были выявлены только между Ia подгруппой и группой сравнения (p₁ 0,0012 и 0,001; p₁ 0,001 и 0,014; p₁ 0,012 и 0,001). Увеличение диаметров БПВ на

уровне остиального клапана 8,1[7,9; 8,6] справа и 7,0 [6,7;8,5] слева против 4,9[4,7;5,0] и 5,0 [4,8;5,2]; в верхней трети ствола 5,5[5,0;6,0] справа и 5,6[5,1;6,1] слева против 3,7[3,0;3,9] и 3,5[3,0;3,7]; МПВ в области подколенной ямки 4,8[4,4;5,4] справа и 4,7[4,0;5,0] слева против 3,1[2,9;3,4] и 3,0[2,8;3,3] соответственно было характерно только для женщин с ВРВНК (Ia подгруппа). Для них был характерен статистически значимо больший диаметр исследованных вен и по сравнению с Ib подгруппой (p_3 0,011 и 0,014; p_3 0,01 и 0,02; p_3 0,015 и 0,017).

У женщин Ib подгруппы диаметры исследованных вен статистически не различались от группы сравнения (p_2 0,6 и 0,15; p_3 0,6 и 0,11; p_3 0,95 и 0,26).

Для беременных женщин основной группы был характерен статистически значимо больший индекс эластичности (ИЭ) по сравнению с группой сравнения (p_4 0,001 и 0,005). Так, в Ia подгруппе он составил 2,3[2,0;2,5] справа и 2,4[1,9;2,6] слева, в Ib подгруппе 1,6[1,5;1,8] справа и 1,7[1,6;1,87] слева против 1,4[1,36;1,45] и 1,36 [1,3;1,4] в группе сравнения. Следует отметить, что статистически значимые различия были выявлены при сравнении обеих подгрупп основной группы с группой сравнения (p_1 0,0021 и 0,0002; p_2 0,015 и 0,01) и при сравнении подгрупп между собой (p_3 0,034 и 0,02). В Ia подгруппе индекс эластичности был выше.

Для анализа зависимостей признаков выполнен расчёт коэффициента корреляции Спирмена. У беременных женщин основной группы проявлялась положительная корреляционная связь между уровнем прогестерона и индексом эластичности вен ($R=0,45$, $p=0,01$; $R=0,36$, $p=0,03$), отрицательная корреляционная связь между уровнем магния в слюне и индексом эластичности вен ($R= - 0,30$, $p=0,02$; $R= - 0,31$, $p=0,02$), и положительная корреляционная связь между коэффициентом распределения магния и индексом эластичности вен ($R=0,47$, $p=0,001$; $R=0,4$, $p=0,01$).

3.6. Определение оценки величины риска ВРВНК

При исследовании беременных женщин с НДСТ были изучены некоторые медико-биологические и социальные факторы риска развития ВРВНК. Было выделено 2 группы- группа женщин с ВРВНК и контрольная группа (с НДСТ без ВРВНК). Сравнение обеих групп позволило с достоверностью утверждать о наличии различий по таким факторам, как «возраст женщины на момент родов», «порядковый номер беременности», «количество висцеральных проявлений ДСТ». Используя метод контрольных групп (Е.Н.Шиган, 1986), по этим факторам были рассчитаны коэффициенты отношения правдоподобия. Также были рассчитаны коэффициенты отношения правдоподобия по данным результатов лабораторного и инструментального методов исследований, в число таких факторов вошли количественное определение прогестерона и свободного гидроксипролина в сыворотке, магния в слюне, коэффициент распределения магния, значение ИЭ по данным результатов УЗИ. Определение коэффициентов отношения правдоподобия представлены в табл. 29-31.

Таблица 29

Определение коэффициентов отношения правдоподобия по фактору
«возраст женщины»

Возраст женщины на момент родов, годы	Группы				K= P _и / P _к
	Беременные с ВРВНК (и)		Контрольная группа (к)		
	n	P _и	n	P _к	
До 20 лет	0	0	1	0,04	0
21-25 лет	3	0,12	10	0,4	0,3
26-30 лет	12	0,48	9	0,36	1,3
31-35 лет	8	0,32	5	0,2	1,6
36 и старше	2	0,08	0	0	-
Итого	25	1,0	25	1,0	
$\chi^2=5,83 / p 0,01$					

Примечание : K-коэффициент правдоподобия, χ^2 -критерий хи-квадрат, p-уровень значимости различий при сравнении групп

Беременные женщины Ia и Ib подгрупп статистически значимо различались по возрасту между собой ($\chi^2=5,83$ / p 0,01). Беременные женщины с ВРВНК были старше по возрасту по сравнению с пациентками с проявлениями НДСТ без ВРВ. Среди них преобладали пациентки в возрасте 30-35 лет и старше. Полученные коэффициенты (см.табл.28) говорят о том, что у женщин в возрасте 31-35 лет в 1,6 раза, а у женщин 26-30 лет в 1,3 раза больше риск развития ВРВНК.

Таблица 30

Определение коэффициентов отношения правдоподобия по фактору «порядковый номер беременности»

Порядковый номер беременности, n	Группы				Коэффициент отношения правдоподобия $K = P_i / P_k$
	Беременные с ВРВНК (и)		Контрольная группа (к)		
	n	P_i	n	P_k	
1	3	0,12	7	0,28	0,4
2	4	0,16	8	0,32	0,5
3	8	0,32	5	0,2	1,6
4	10	0,4	5	0,2	2
Итого	25	1,0	25	1,0	
$\chi^2=4,6$ / p 0,03					

Примечание. K-коэффициент правдоподобия, χ^2 -критерий хи-квадрат, p-уровень значимости различий при сравнении групп

Количество беременностей у женщин Ia подгруппы было статистически выше таковых пациенток Ib подгруппы ($\chi^2=4,6$, p 0,03). Полученные коэффициенты (см.табл.30) говорят о том, что у женщин с четырьмя беременностями в анамнезе больше риск развития ВРВ в 2 раза, у женщин с тремя беременностями - в 1,6 раза.

Определение коэффициентов отношения правдоподобия по фактору
«количество висцеральных признаков ДСТ»

Количество висцеральных признаков ДСТ, n	Группы				Коэффициент отношения правдоподобия $K = P_{и} / P_{к}$
	Беременные с ВРВНК (и)		Контрольная группа (к)		
	n	$P_{и}$	n	$P_{к}$	
1	3	0,12	11	0,6	0,2
2	14	0,56	10	0,4	1,4
3	8	0,32	4	0,16	2,0
Итого	25	1,0	25	1,0	
$\chi^2=9,5/ p 0,002$					

Примечание. К-коэффициент правдоподобия, χ^2 -критерий хи-квадрат, p-уровень значимости различий при сравнении групп

Так как исследуемые группы женщин статистически значимо различались по количеству висцеральных признаков ДСТ ($\chi^2=9,5$, p 0,002), полученные коэффициенты (см.табл.31) говорят о том, что у женщин с двумя висцеральными проявлениями НДСТ в 1,4 раза больше риск развития ВРВ, наличие трёх висцеральных проявлений НДСТ увеличивает этот риск в 2 раза.

Определение коэффициентов отношения правдоподобия по данным лабораторных и инструментальных исследований представлено в табл. 32-33.

На основе анализа коэффициентов отношения правдоподобия разработана мультифакторная таблица прогнозирования вероятности развития ВРВНК у беременных женщин, данные которой представлены в табл. 34.

Таблица 32

Определение коэффициентов отношения правдоподобия по данным лабораторных исследований

Прогестерон	Группы				К= P _и / P _к	Гидрок сипрол ин	Группы				К= P _и / P _к	Магни й слюны	Группы				К= P _и / P _к	КР магния	Группы				К= P _и / P _к
	Беремен ные с ВРВНК (и)		Контрол ьная группа (к)				Беремен ные с ВРВНК (и)		Кontro льная группа (к)				Береме нные с ВРВН К (и)		Кontro льная группа (к)				Беременн ые с ВРВНК (и)		Кontro льная группа (к)		
	n	P _и	n	P			n	P _и	n	P _к			n	P _и	n	P			n	P _и	n	P	
Увеличе ние на 25%*	7	0,3	5	0,26	1,1 5	Увелич ение на 25%*	10	0,5	6	0,3	1,6	Сниже ние в 2 и более раза*	8	0,4	8	0,4	1,0	Увелич ение в 2 и более раза*	10	0,5	7	0,3	1,7
Увеличе ние на 20%*	10	0,5	8	0,4	1,2 5	Увелич ение на 20%*	8	0,4	6	0,3	1,3	Сниже ние в 1,9и менее раза*	7	0,3	8	0,4	0,7	Увелич ение в 1,9 и более раза*	7	0,35	8	0,4	0,9 2
Увеличе ние на 10%*	4	0,2	6	0,3	0,7	Увелич ение на 10%*	4	0,2	7	0,4	0,5	Сниже ние в 1,7 и менее*	5	0,2	6	0,3	0,7	Увелич ение в 1,8 и более*	3	0,15	6	0,2 8	0,5
Итого	21	1,0	1 9	1,0		Итого	22	1,0	1 9	1,0		Итого	2 0	1,0	2 2	1,0		Итого	20	1,0	2 1	1,0	
$\chi^2=5,02 / p 0,02$						$\chi^2=4,62 / p 0,03$						$\chi^2=1,3 / p 0,3$						$\chi^2=4,34 / p 0,025$					

Примечание. К-коэффициент правдоподобия, χ^2 -критерий хи-квадрат; p-уровень значимости различий при сравнении групп, * - по сравнению со здоровыми беременными

Определение коэффициентов отношения правдоподобия по данным
инструментальных методов исследования (УЗДГ)

Индекс эластичности вен	Группы				Коэффициент отношения правдоподобия $K = P_i / P_k$
	Беременные с ВРВНК (и)		Контрольная группа (к)		
	n	P_i	n	P_k	
Увеличение на 50%**	15	0,6	6	0,3	2,0
Увеличение на 25%**	7	0,28	5	0,2	1,4
Увеличение на 15%**	3	0,12	8	0,4	0,3
	25		19		
$\chi^2 = 6,6 / p 0,01$					

Примечание. К-коэффициент правдоподобия, χ^2 -критерий хи-квадрат, p-уровень значимости различий при сравнении групп, ** - по сравнению с величиной, соответствующей физиологической эластичности венозной стенки

Согласно представленным данным (см. табл.31-33), полученные коэффициенты говорят о том, что повышение уровня прогестерона на 20% по сравнению с верхним уровнем референсного интервала, характерного для данного срока беременности, повышает риск развития ВРВ в 1,25 раза. Повышение уровня свободного гидроксипролина на 20% по сравнению со здоровыми беременными повышает риск развития ВРВ в 1,25 раза, на 25% - в 1,6 раза. Увеличение коэффициента распределения магния в организме в 2 и более раза по сравнению со здоровыми беременными повышает риск развития ВРВ в 1,7 раза. Увеличение индекса эластичности на 25% от величины, соответствующей физиологической эластичности венозной стенки, повышает риск развития ВРВ в 1,4 раза, а увеличение на 50% - повышает данный риск в 2 раза.

Данные комплексной оценки риска вероятности развития ВРВНК представлены в таблице 34.

Таблица 34

Мультифакторная прогностическая таблица для комплексной оценки риска вероятности развития ВРВНК

Возраст		Порядковый номер беременности		Количество висцеральных проявлений ДСТ		Прогестерон		Коэффициент распределения магния		Гидроксипролин		Индекс эластичности вен	
Фактор	K ₁	Фактор	K ₂	Фактор	K ₃	Фактор	K ₄	Фактор	K ₅	Фактор	K ₆	Фактор	K ₇
До 20	0	1	0,4	1	0,2	Увеличение на 25%*	1,15	Увеличение в 2 и более раза*	1,7	Увеличение на 25%*	1,6	Увеличение на 50%**	2,0
21-25	0,3	2	0,5	2	1,4	Увеличение на 20%*	1,25	Увеличение в 1,9 и более раза*	0,92	Увеличение на 20%*	1,3	Увеличение на 25%**	1,4
26-30	1,3	3	1,6	3	2,0	Увеличение на 10%*	0,7	Увеличение в 1,8 и более*	0,5	Увеличение на 10%*	0,5	Увеличение на 15%**	0,3
31-35	1,6	4	2,0										

Примечание. К-коэффициент правдоподобия, * - по сравнению со здоровыми беременными, ** - по сравнению с величиной, соответствующей физиологической эластичности венозной стенки

На основании данных табл. 34 были определены пределы колебания оценки риска. Минимальный риск находили перемножением всех наименьших значений по каждому из факторов:

$$P_{\min}=0,3 \times 0,4 \times 0,2 \times 0,7 \times 0,5 \times 0,5 \times 0,3=0,002, \text{ а максимальный риск-}$$

перемножением наибольших коэффициентов:

$$P_{\max}=1,6 \times 2,0 \times 2,0 \times 1,25 \times 1,7 \times 1,6 \times 2,0=43,5 \text{ тогда}$$

$$P_{\text{med}}=1,3 \times 1,6 \times 1,4 \times 1,15 \times 0,92 \times 1,3 \times 1,4=5,6 \text{ и}$$

$$P_{\text{med}}=1,3 \times 0,5 \times 1,4 \times 1,15 \times 0,92 \times 1,3 \times 1,4=1,75.$$

Для оценки величины риска рассчитана «шкала риска»:

- минимальный риск-0,002-1,75 (благоприятный прогноз);
- средний риск-1,76-5,6 (группа внимания);
- максимальный риск-5,7-43,5 (неблагоприятный прогноз).

ГЛАВА IV. ОБСУЖДЕНИЕ

В проведённом нами исследовании беременные женщины с проявлениями дисплазии отличались более высоким ростом по сравнению с пациентками группы сравнения. Телосложение женщин этих групп было астеническим, так как они отличались умеренным, а часть из них выраженным дефицитом массы тела по сравнению с пациентками группы сравнения. Астеническое телосложение является одним из важных фенотипических признаков недифференцированной дисплазии соединительной ткани [64,65].

У обследованных нами беременных женщин больше всего внешних и висцеральных фенотипических маркёров было зарегистрировано в Ia подгруппе. У 30% беременных женщин с ВРВНК и другими проявлениями НДСТ было зарегистрировано по 3 висцеральных фенотипических маркёра НДСТ, такие, как пролапс митрального клапана (ПМК), миопия, нефроптоз; 57% имели по два висцеральных фенотипических маркёра, 13% женщин – по одному висцеральному маркёру, а у пациенток с проявлениями дисплазии без ВРВ, сочетания двух висцеральных признаков НДСТ встречалось реже, а чаще наблюдали только один (40% женщин имели по два висцеральных признаков НДСТ, 60% по одному признаку). Чаще всего ВРВНК сочеталась с ПМК, нефроптозом и миопией.

По данным литературы, распространённость варикозного расширения вен нижних конечностей у больных с ПМК составляет 12,9%, а при сочетании выраженного митрального пролабирования с множественными аномально расположенными хордами частота венозной недостаточности достигает 100% [75]. По результатам нашего исследования частота встречаемости ПМК у женщин с ВРВНК составила 64%, в 24% случаев митральное пролабирование сочеталось с аномально расположенными хордами. Согласно результатам нашего исследования, у женщин с двумя висцеральными проявлениями НДСТ в 1,4 раза больше риск

неблагополучного исхода (развитие ВРВНК), чем благополучного, наличие трёх висцеральных проявлений НДСТ увеличивает этот риск в 2 раза.

Существует несколько подходов к трактовке значимости отдельных стигм и их необходимого количества для верификации диагноза НДСТ. По мнению Э.В.Земцовского, фенотипические признаки могут быть отнесены к варианту нормы, являться отклонением от нормы или расценены как клинически значимый синдром НДСТ. Чем меньше этих признаков и чем слабее они выражены, тем больше оснований считать их вариантом нормального развития соединительной ткани.

В литературе существует мнение, которое свидетельствует о наличии тесной связи между числом внешних фенотипических признаков НДСТ и частотой выявления НДСТ внутренних органов [38,64,92]. Только количественная оценка стигм дизэмбриогенеза недостаточна для суждения о наличии НДСТ. Даже при наличии более 5 стигм не всегда встречаются диспластические изменения внутренних органов. Клинический опыт свидетельствует, что у значительного числа больных тяжесть заболевания преимущественно определяется соединительнотканными нарушениями со стороны внутренних органов или систем, либо состоянием обмена соединительной ткани, большое значение имеет не число, а вид и качественный состав стигм[87].

По данным литературы, для определения степени тяжести НДСТ обязательно нужно рассматривать данные о количественной и качественной характеристике стигм дизэмбриогенеза при различных аномалиях внутренних органов [64,75]. В проведённом нами исследовании для определения выраженности соединительнотканых нарушений мы учитывали внутренние или висцеральные признаки НДСТ - органную патологию и поражения ЦНС (вегетативные дисфункции НС).

В нашем исследовании не выявлено статистически значимой в исследуемых группах разницы между всеми показателями красной крови. Гематологические изменения при беременности характеризуются

увеличением объёма плазмы более чем в 3 раза по сравнению с объёмом эритроцитов, что приводит к гемодилуции или физиологической «псевдоанемии». Эритроциты беременных чаще всего нормохромны и имеют нормальные размеры [162,172]. Но следует отметить, что у женщин основной группы в проведённом исследовании наблюдалась тенденция к развитию анемического синдрома. При исследовании показателей периферического отдела системы эритрона выявлено, что беременные женщины с проявлениями НДСТ отличались статистически более низкими показателями гематокрита и среднего объёма эритроцитов. У них наблюдалась тенденция к снижению содержания гемоглобина на всех исследованных сроках. У 25% обследуемых Ib подгруппы концентрация гемоглобина была ниже 103 г/л (25 перцентиля), отмечалось снижение среднего объёма эритроцитов (MCV) и среднего содержания гемоглобина в одном эритроците (MCH). Кроме того, у них были отмечены наиболее высокие показатели разброса эритроцитов по ширине (RDW), что, как правило, в мазках периферической крови сопровождалось наличием анизо- и пойкилоцитоза. У женщин Ib подгруппы выявлена статистически значимо более низкая концентрация гемоглобина, более низкие значения среднего содержания гемоглобина в эритроците (MCH) и более высокие показатели распределения эритроцитов по ширине (RDW по сравнению с группой сравнения).

Существуют литературные данные о выявленных нарушениях структурно-функциональных свойств мембран эритроцитов периферической крови у лиц с НДСТ в виде снижения концентрации сульфгидрильных и суданофильных компонентов, приводящие к сокращению продолжительности жизненного цикла клеток, развитию анемического синдрома, поэтому наличие дегенеративных форм эритроцитов также можно включать в число маркёров НДСТ[65].

Во время беременности основными гормонами, оказывающими влияние на гестационные изменения, являются эстрогены и прогестерон. Эстрогены являются эффективными стимуляторами неспецифической резистентности

организма. Важная роль в формировании резистентности организма принадлежит нейтрофильным гранулоцитам, уровень которых в течение беременности повышается в 1,76 раза [172].

В результате проведенного исследования лейкоцитарного звена во всех группах беременных женщин количество лейкоцитов было более $8,0 \times 10^9$ г/л, у 25% женщин во всех группах на всех сроках превышало $9,5 \times 10^9$ г/л, что на 18% выше физиологической нормы. У 25% беременных с проявлениями НДСТ были повышены показатели абсолютного количества гранулоцитов, что, вероятно, может быть связано с высокой частотой рецидивирующих бактериальных инфекций и различных осложнений вирусных инфекций у пациенток данной группы. Накопление лейкоцитов в течение гестационного периода, с одной стороны, является фактором усиления защитного потенциала материнского организма на фоне развившейся иммуносупрессии, с другой-представляет потенциальную опасность в случае активации их в кровотоке [172] и воздействием на коллагеновые волокна. Ряд авторов в своих работах отмечают уменьшение числа лейкоцитов и их субпопуляций в крови, полученной из варикозных вен голени в сравнении с образцами крови, забранной из локтевой вены. Это, по их мнению, может быть связано с феноменом «лейкоцитарной ловушки» [22,166,197]. Лизосомальные ферменты активированных лейкоцитов в первую очередь действуют на коллагеновые волокна, которые становятся толстыми и разделяются на отдельные нити, что приводит к утрате целостности каркаса вен [123,197].

Согласно мнению Т.Wegmenni соавт(1993), при нормальной беременности имеется склонность иммунной системы матери к уходу от потенциально повреждающего ответа 1-го типа Th1(воспалительного) к ответу 2-го типа Th2(супрессорному) [143]. Беременность вследствие своего иммуносупрессивного влияния может препятствовать естественной противовирусной резистентности и способствовать более сильному развитию вирусной инфекции. Доказательством тому является повышенная частота заболеваемости и различных осложнений вирусной инфекции у

беременных по сравнению с небеременными женщинами. Тяжелее протекает корь, грипп, увеличивается частота рецидивов герпетической инфекции [52,91,109].

В результате проведенного исследования выявлено, что ОРВИ во II триместре перенесли почти в 2 раза больше беременных основной группы, чем во II группе. У них чаще выявлялся дисбиоз влагалища и с наибольшим числом выявленных организмов (в то время как у женщин группы сравнения выявлялись только грибы рода *Candidae*). Носители ЦМВ, токсоплазма и АТ к ВПГ были выявлены только у беременных I группы, в этой же группе была зарегистрирована экстрагенитальная патология (хронический тонзиллит и бронхиальная астма), которые у пациенток II группы совсем не встречались.

В отсутствие внешних воздействий у беременных женщин не отмечается ни стимуляции метаболизма нейтрофилов, ни активации системы комплемента. Гестационная иммуносупрессия является приобретённым функциональным состоянием иммунной системы, при которой значительно ослабляется ответ на слабые раздражители, но сохраняется высокий уровень реактивности на сильные раздражители. Иммунная система матери находится в состоянии постоянной готовности включения Th-1 пути (клеточный) в ответ на массивное инфекционное воздействие [173].

Многие вирусные инфекции способны вызывать в организме развитие тромбофилического состояния вследствие непосредственного поражения эндотелия сосудов (ВПГ, ВИЧ, аденовирусы и др) и/или иммунных нарушений вследствие нарушения синтеза цитокинов и активации fg 12 на эндотелии[185,191]. Некоторые вирусы (ЦМВ, ВПГ) способны напрямую поражать эндотелиоциты, что приводит к развитию васкулитов, тромбозов, тромбоцитопении[173]. Снижает уровень гуморального противовирусного иммунитета и гормональная иммуносупрессивная терапия, проводимая до и во время беременности[91,143].

По мнению Кадуриной, [65] имеются основания полагать, что дисфункция иммунной системы у пациентов с ДСТ связана с нарушением в системе «соединительная ткань». Генетически обусловленные биохимические сдвиги ведут к дистрофическим изменениям лимфоидной ткани и, следовательно, нарушению иммунной компетентности, проявляющуюся в увеличении численности популяции незрелых Т-лимфоцитов. Сдвиги в клеточном звене иммунного ответа у пациентов с ДСТ проявляется в снижении Т-лф с изменением в соотношениях субпопуляции, в частности, снижается число Т-хелперов и увеличивается количество молодых посттимотических клеток. Это свидетельствует об определённых нарушениях в системе регуляции Т-звена иммунного ответа. На уровне эффекторов значительно снижается фагоцитарный индекс. В гуморальном звене характерно снижение Ig А и ЦИК.

Проведённая оценка общей окислительно-восстановительной активности НФ показала следующее. Для беременных женщин основной группы во II-м триместре беременности было характерно снижение показателей функционального резерва кислородозависимого механизма бактерицидности нейтрофилов. Это наблюдалось на фоне сохраненной или сниженной функции нестимулированных нейтрофилов. НСТ как спонтанный, так и индуцированный и интенсивность его были статистически ниже у женщин с проявлениями НДСТ, чем у женщин группы сравнения. Хотя изменения иммунологического статуса не все имели статистическую значимость, тем не менее они в определённой мере могут свидетельствовать как факт снижения иммунологической толерантности у пациенток с ДСТ.

По данным литературы, процесс формирования иммунодефицитного состояния при ДСТ можно условно разделить на два этапа. Первый из них, характеризуется активацией иммунных реакций, обеспечивающих гомеостатическую функцию иммунной системы. На втором этапе, проявляющемся на клиническом уровне развитием хронических, рецидивирующих воспалительных поражений внутренних органов,

наблюдается углубление иммунной недостаточности, когда иммунная система оказывается неспособной освободить организм от чужеродных агентов. Кроме того, не исключено влияние прогестерона на процессы фагоцитоза. Прогестерон во время беременности выступает в роли естественного иммунодепрессанта: подавляет развитие Т-лимфоцитов, угнетает их пролиферативный ответ, блокирует реакции клеточной цитотоксичности, снижает эффективность фагоцитоза [173]. Результаты настоящего исследования показали, что беременные женщины основной группы отличались от группы сравнения повышенным уровнем прогестерона в крови.

При исследовании тромбоцитарного звена у женщин в исследуемых группах было выявлено снижение количества тромбоцитов у женщин с проявлениями НДСТ, более выраженные у женщин с ВРВ, и низкие показатели тромбокрита (РСТ) у женщин Ia и Ib подгрупп по сравнению с женщинами группы сравнения. Результаты были статистически значимыми.

Согласно данным А.В. Суворовой [124], у лиц с ДСТ имеется наличие самостоятельного мембранного дефекта тромбоцитов, сопровождающейся нарушением реакций высвобождения и транспорта внутриклеточного Ca^{++} . Это нарушение может сопровождаться как повышенной кровоточивостью, так и тенденцией к тромбозу, вследствие преждевременных реакций высвобождения. При проведении лабораторных исследований это может обусловить феномен «спонтанной агрегации». Недостаточность коллагенового каркаса ретикулярной сети тромбоцитов сопряжена с увеличением количества их незрелых, функционально неполноценных форм, что способствует их преждевременному разрушению. Это может явиться причиной геморрагического синдрома. В качестве компенсаторной реакции системы гемостаза может развиваться тромбоцитоз и повышенная АДФ-агрегация тромбоцитов [127].

Согласно исследованиям некоторых авторов, признаки тромбоцитопатии найдены у 66,3% больных ДСТ [124,125]. В качестве одного из механизмов нарушений внутритромбоцитарного проведения сигнала предлагается рассматривать дисбаланс эссенциальных микроэлементов: Ca, Mg, Zn, Cu, Mn. Показано, что Cu и Mg обеспечивают стабильность тромбоцитарных гранул и реакции высвобождения агонистов. Ca и Mg обеспечивают функциональную активность тромбоцитов, участвующих в процессах трансмембранного обмена [64].

Хорошо известна связь функциональной активности тромбоцитов и состояния вегетативной нервной системы. Одним из распространённых синдромов при ДСТ является комплекс вегетативных дисфункций (ВСД) [4,5], что является принципиально важным фактом при рассмотрении механизмов развития гемостазиопатий. Синдром ВСД был характерен для большинства пациенток с НДСТ при нашем исследовании, чего не наблюдалось у беременных контрольной группы.

Известно, что наличие синдрома ВСД способствует развитию тромбоцитарных дисфункций даже у лиц без предшествующей тромбоцитопатии, т.е. по типу приобретённых тромбоцитопатий [64]. Результаты имеющихся в настоящее время исследований при тромбогенных формах гематомезенхимальных дисплазий позволяет предполагать наличие нескольких механизмов, создающих угрозу тромбозов у больных с ДСТ. К ним относятся: прямое воздействие гемодинамических нагрузок при ПМК, недостаточность венозных клапанов, усиливающие адгезивно-агрегационные свойства тромбоцитов. Известны повышенная агрегация тромбоцитов при миксоматозно изменённых створках митрального клапана с высвобождением вазоактивных веществ; повышение уровня тромбогенных факторов сосудистой стенки (фактор Виллебранда, ингибитора активации плазминогена, эндотелина-1) при наличии дисфункции эндотелия у больных с ДСТ; снижение уровня внутри и внеклеточного Ca в тромбоцитах [64,111]. Все эти данные, по мнению Т.Н.

Кадуриной, позволили выделить три вида гематомезенхимальных дисплазий: геморрагические, тромботические и смешанные.

Во время беременности это всё усугубляется нарастающей со сроком гестации физиологической гиперкоагуляцией. Известно, что на протяжении беременности под контролем гормонов фетоплацентарного комплекса, а именно эстрогенов, происходит активация системы гемостаза за счёт повышения уровня фибриногена и морфофункциональных характеристик тромбоцитов, необходимых для надёжной остановки кровотечения в родах. Главной причиной увеличения СОЭ во время беременности является повышение уровня фибриногена в плазме[77].

Сравнительная оценка показателей коагуляционного гемостаза у женщин основной и контрольной групп показала следующее. Беременные женщины основной группы статистически значимо различались от женщин группы сравнения более высоким содержанием фибриногена в крови. Подгруппа Ia статистически значимо различалась более высоким ПТИ, содержанием фибриногена по сравнению с контрольной группой. Также для неё была характерна тенденция к ускорению АВР и СОЭ. Подобные изменения не выявлялись у беременных II группы.

В результате проведённого исследования укорочение АВР и АЧТВ, повышенные показатели ПТИ, концентрации фибриногена, СОЭ, характерные для женщин основной группы, более выраженные в подгруппе беременных с ВРВНК. свидетельствуют о физиологической гиперкоагуляции, не соответствующей сроку беременности и предрасполагающими к тромбозам факторам.

В результате проведенного клинико-инструментального и лабораторного обследования беременных женщин с НДСТ следует, что беременные женщины с ВРВНК отличались более выраженными проявлениями ДСТ по сравнению с беременными с проявлениями НДСТ без варикозной болезни. Общее количество баллов в группе беременных с ВБ равнялось 393 против 265 в группе сравнения (беременные с ДСТ без ВБ), среди них было больше

женщин с ДСТ умеренной степени тяжести. В группе сравнения не было женщин с выраженными проявлениями ДСТ и намного больше женщин с проявлениями ДСТ лёгкой степени тяжести.

Беременная женщина в значительной степени подвержена возникновению дефицита магния, так как потребность в нём возрастает во время беременности в 2-3 раза, которое почти никогда не удовлетворяется питанием. Показано, что беременность приводит к «физиологическому» дефициту магния [29,46]. Концентрация ионов магния внутри клеток примерно в 3-15 раз выше, чем во внеклеточных жидкостях, в связи, с чем ряд авторов указывают на отсутствие корреляции между сывороточным и внутритканевым содержанием магния и низкую чувствительность гипомагниемии в отражении истинного дефицита магния [2,29,39,46,71,84,116,136].

Основным переносчиком магния в клетку является пиридоксин-витамин В6, потенцирующий всасывание магния в ЖКТ. Согласно данным литературы, критический период беременности по дефициту пиридоксина-12-14 неделя [46]. Мы провели определение содержания магния в различных биологических средах организма - в сыворотке крови и слюне. Слюна является секретом слюнных желёз, выделяющихся в полость рта. В сутки у взрослого человека выделяется 1500-2000 мл слюны. Слюна состоит из 99,0-99,4% воды и растворённых в ней минеральных веществ [146]. Функциональное состояние гематосаливарного барьера (ГСБ) является отражением активности и проницаемости клеточных мембран [80].

Сыворотка - жидкая часть крови с растворёнными в ней органическими и неорганическими (минеральными) веществами. Минеральный состав сыворотки зависит от абсорбции минеральных веществ, поступивших с пищей, в желудке и кишечнике. В этом случае дефицит магния в слюне и ограничение проницаемости ГСБ для ионов магния может служить критерием внутриклеточного дефицита магния вследствие блокады

магниевого канала, несмотря на достаточный уровень данного катиона в плазме крови.

Согласно результатам нашего исследования, статистически значимых различий в группах по содержанию магния в сыворотке крови выявлено не было, что подтверждает данные литературы [29,39,71,219]. Статистически значимый дефицит данного элемента был зарегистрирован у женщин с проявлениями НДСТ в слюне на всех исследованных сроках II триместра по сравнению с женщинами контрольной группы. Для определения дефицита магния у обследуемых беременных женщин произвели расчёт коэффициента распределения (КР) магния в организме. Достоверное снижение уровня саливарного магния у беременных с проявлениями НДСТ по сравнению с группой сравнения на фоне его нормальных показателей в периферической крови свидетельствовало о скрытом дефиците данного катиона, а увеличение рассчитанных КР для магния - о снижении проницаемости гематосаливарного барьера в отношении магния для данной категории пациентов, по сравнению со здоровыми беременными, более выраженное у беременных с ВРВ. Проявлялась положительная корреляционная связь между количеством висцеральных проявлений НДСТ и коэффициентом распределения магния.

На фоне увеличивающейся со сроком беременности и ростом плода потребностью в магнии, дефицитом пиридоксина, критический период которого, по данным литературы, приходится на предшествующие нашему исследованию недели беременности, у женщин с проявлениями НДСТ существующий «скрытый» дефицит данного микроэлемента никак, по нашему мнению, не может не отразиться на функции коллагенообразования у данной группы пациентов.

В отечественной литературе под флебопатией подразумевается функциональное расстройство венозной системы, не представляющие серьёзной угрозы, но тем не менее значительно снижающее качество жизни [60,168]. Флебопатии могут быть вызваны различными причинами, нередко

общими с факторами риска развития ХВН. Гормоноиндуцированная флебопатия может быть вызвана длительным приёмом комбинированных оральных контрацептивов (КОК)[60]. Ряд авторов в своих работах отмечает флебопатический эффект при применении КОК в течение 2-х и более месяцев, о чём свидетельствует достоверное увеличение диаметра исследуемых магистральных вен нижних конечностей [160].

G.M.Andreozzi выделяет гормоноиндуцированную флебопатию и флебопатию беременных (синдром флебопатии или ХВН появляется во время беременности и спонтанно проходит после родов [60,180].

Беременность традиционно считается одним из основных факторов риска развития варикозной болезни. Установлено, что первые признаки этого заболевания появляются уже в I триместре беременности, хотя резкого прироста ОЦК или увеличения беременной матки в этот срок ещё не происходит [41,123]. В этот период основным пусковым фактором ХВН, согласно литературным данным, является возрастание концентрации прогестерона [58,59,60,123]. Во время беременности скорость образования прогестерона у женщин составляет 250-300 мг/сут. [83].

Показано, что прогестерон оказывает защитное действие на эндотелий сосудов, однако, это действие реализуется лишь при физиологических уровнях прогестерона. Усиленная стимуляция рецепторов эндотелия синтетическими прогестинами, по литературным данным, приводит к изменению его функции, влияя на вазодилатацию, транспорт липидов, адгезию белков и, как следствие, на морфологическое состояние сосудистой стенки [50]. Прогестерон нарушает метаболизм в венозной стенке и приводит к деградации её структурных компонентов - коллагеновых и эластических волокон [60,202].

В нашей работе мы исследовали действие натурального прогестерона на состояние сосудистой стенки. По данным нашего исследования, основные различия уровней прогестерона были отмечены на сроке беременности 15-16 и 17-18 недель, в этот период у женщин с НДСТ от 20 до 30% результатов

уровня прогестерона был высоким, т.е. выходили за пределы 75% процентиля, за счёт этого средние концентрации прогестерона в этих группах превышали верхний референсный уровень (ВРУ), характерный для данного срока физиологически протекающей беременности. Результаты были статистически значимыми. Также были высокими концентрации хориального гонадотропина, более выраженные у женщин Ib подгруппы на этом же сроке. На сроке 19-20 недель высокими концентрации прогестерона были у 10% обследованных женщин Ia и Ib подгрупп, но они не выходили за пределы ВРУ.

По данным литературы, наиболее выраженные изменения наблюдаются в сроки 15-25 недель беременности. В этот период расширение подкожных вен возникает более, чем у 50% женщин и находится в прямой зависимости от содержания в крови прогестерона [26]. Автор приводит данные исследования, используя практически неприменяемый сегодня метод гормональной кольпоцитологии, основанный на подсчёте в мазке отделяемого женских половых органов отношение количества зрелых и незрелых клеток плоского эпителия. На наш взгляд, данный метод очень субъективен.

Одним из возможных объяснений высоких концентраций прогестерона и ХГЧ у беременных женщин основной группы на самом раннем исследованном сроке беременности может служить эндокринный дисбаланс, установленный у пациентов с ДСТ. В ряде работ показана распространённость нейроэндокринных расстройств в виде нарушений менструального цикла и предменструального синдрома, высокая частота гипоэстрогенного гормонального фенотипа и овариальных дисфункций у девушек и женщин с фенотипическими проявлениями дисплазии соединительной ткани[36,87,118].

Во время первой беременности ВБ не развивается, расширенные подкожные вены претерпевают полную инволюцию после родов [26, 123]. Приблизительно у 25% беременных, не имеющих генетической

предрасположенности, во втором и третьем триместре возникает усиление венозного рисунка и даже варикоз на нижних конечностях, спонтанно проходящий после родов [123]. Лишь вторая и последующая беременности приводят к развитию ВБ у 20-30% женщин[10,32].

Исследованные нами женщины с ВРВНК имели большой паритет родов, мы согласны с мнением исследователей, считающих, что повторная беременность является ведущим фактором риска развития варикозной болезни [113,123].

В отличие от этих авторов, мы установили, что риск развития ВРВ в 2 раза больше у женщин с проявлениями НДСТ с четырьмя беременностями в анамнезе и в 1,6 раза - с тремя беременностями.

Во время беременности происходят преобразования соединительной ткани. Поэтому её метаболическая активность может характеризовать наиболее общие закономерности течения гестационного процесса. Согласно данным некоторых исследований[11,49,149], метаболическая активность соединительной ткани на протяжении беременности непостоянная. Минимум метаболической активности отмечается во II триместре беременности. Поэтому исследование метаболических процессов в соединительной ткани в этот период является наиболее информативным при заболеваниях, сопровождающихся деструктивными процессами в соединительной ткани, в частности при ВРВНК.

При исследовании содержания свободного гидроксипролина в сыворотке крови у беременных женщин в исследуемых группах выявлено, что беременные женщины с проявлениями НДСТ отличались статистически значимо более высоким уровнем свободного гидроксипролина в сыворотке крови по сравнению с группой сравнения. Основные различия наблюдались на сроке 15-16 и 17-18 недель беременности. Вероятно, это связано с воздействием высоких концентраций прогестерона на стенки вен нижних конечностей у данной группы пациенток, что подтверждается повышением продуктов деградации коллагена (свободного гидроксипролина) в крови [11].

Нарушение соотношения коллагена и эластина в стенках вен обуславливает их плохую сопротивляемость повышению внутрисосудистого давления, повышенную растяжимость и ведет к снижению венозного тонуса [28,189,190]. Возникший гормональный эстрогено-прогестероновый дисбаланс в первой половине беременности играет существенную роль в снижении тонуса стенки магистральных вен нижних конечностей. Результатом является снижение тонуса стенки вен и расширение их просвета, что усугубляется развитием артериоло-венулярного шунтирования [58,182].

При ультразвуковом исследовании вен нижних конечностей у женщин основной группы индекс эластичности (ИЭ) был статистически значимо выше по сравнению с женщинами контрольной группы. Статистически значимые различия были выявлены и при сравнении обеих подгрупп с группой сравнения. Согласно общепринятой теории варикозной болезни, одним из основных патогенетических моментов в развитии несостоятельности клапанов и формирования венозного рефлюкса является снижение эластичности венозной стенки [177,178,179,214,215]. Снижение тонуса общей бедренной вены ведет к ее чрезмерной дилатации, что является предпосылкой для развития ее нисходящей варикозной трансформации. Коэффициент эластичности (растяжимости) является важным показателем, позволяющим спрогнозировать развитие ВРВ. В норме он 1,3-1,45 (Качинский А.Е., 2006). По данным Качинского А.Е. и соавт., у женщин в отсутствие клинических признаков варикоза с коэффициентом растяжимости менее 1,3, после беременности прогрессирования варикозного расширения вен не случается, у беременных же с индексом растяжимости более 1,5, после родов расширение вен появляется в 50% случаев.

Согласно результатам нашего исследования беременные женщины с ВРВНК отличались от беременных с проявлениями НДСТ без ВБ и женщинами группы сравнения статистически значимо более высоким индексом эластичности (более 2,0) и увеличением диаметров ОБВ и всех

других исследованных вен. Для беременных женщин с проявлениями НДСТ было характерно повышение индекса эластичности выше нормальных значений при нормальном диаметре всех исследуемых вен по сравнению со здоровыми беременными женщинами, что свидетельствует о наличии у них гипотонической флебопатии или склонность к ВРВ [131].

Результаты нашего исследования, объединённые с литературными данными, позволили представить роль изученных нами факторов в схеме патогенеза варикозного расширения вен нижних конечностей. Схема патогенеза варикозного расширения вен у женщин с дисплазией соединительной ткани во время беременности представлена на рис.3.

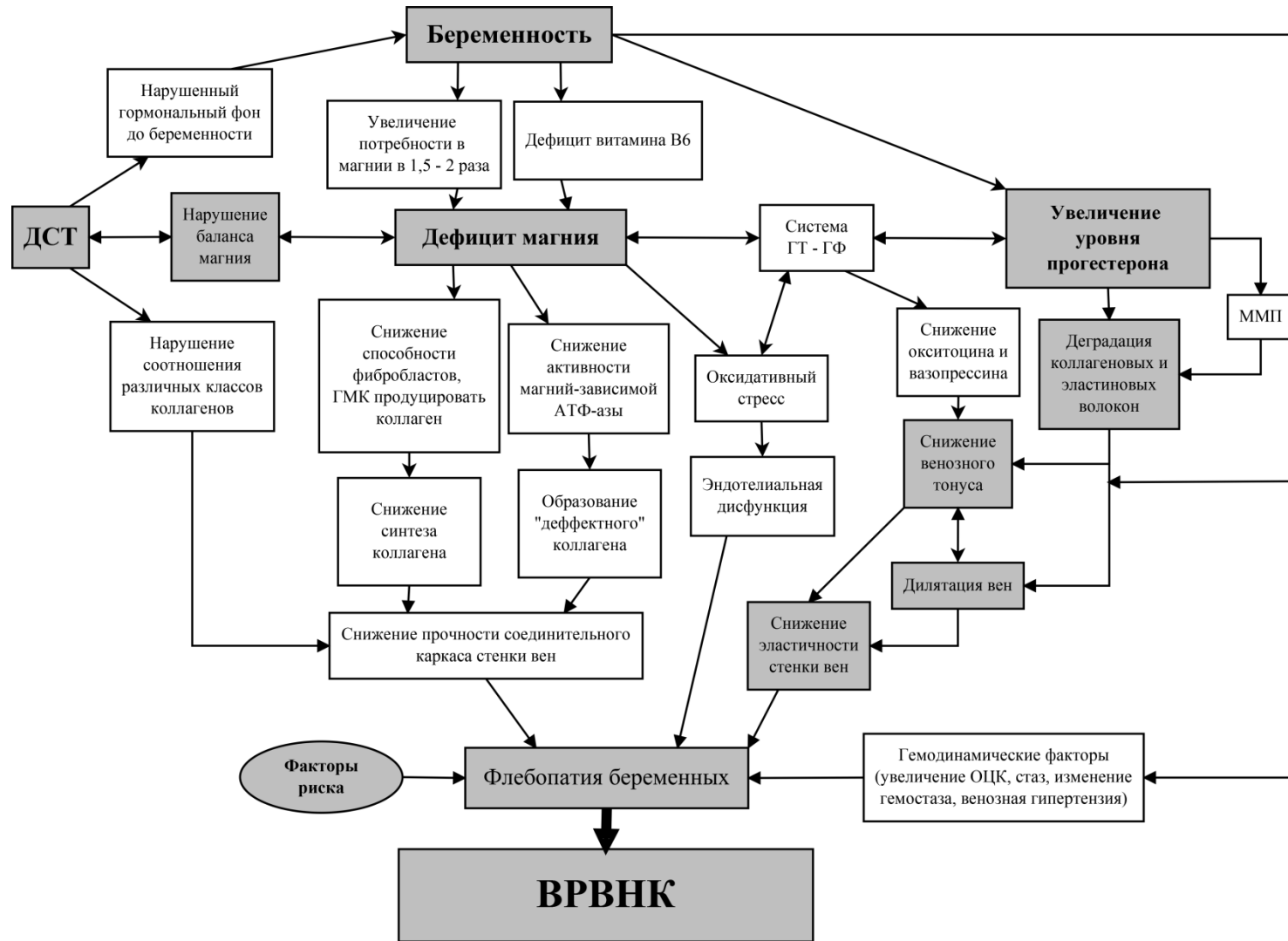


Рис.3 Схема патогенеза ВРВНК у женщин с ДСТ во время беременности.

Таким образом, во II триместре беременности у женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани на фоне повышенной потребности в магнии наблюдается внутритканевой дефицит магния, приводящий к снижению синтеза коллагена, образованию «дефектного» коллагена венозной стенки, активации оксидативного стресса, развитию эндотелиальной дисфункции и снижению прочности соединительного каркаса стенки вен.

С другой стороны, наблюдаемый нами повышенный уровень прогестерона у данной категории пациенток вызывает деградацию коллагеновых и эластиновых волокон, приводит к нарушению структуры стенки венозных сосудов, снижению их тонуса, дилатации, что сопровождается повышением продуктов деградации коллагена в крови. Одновременное действие прогестерона путём угнетающего влияния на гипоталамус-гипофизарную связь приводит к снижению венозного тонуса. В результате происходит снижение эластичности стенки вен.

Дисфункция эндотелия, снижение прочности и эластичности венозной стенки на фоне гемодинамических изменений во второй половине беременности (увеличение объёма циркулирующей крови, изменения гемостаза, стаз, перегрузка подвздошных вен, венозная гипертензия) приводят к развитию флебопатии беременных, а, при наличии факторов риска, к варикозному расширению вен.

ВЫВОДЫ:

1. У женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей выявлено большее количество висцеральных проявлений и более выраженная степень тяжести дисплазии соединительной ткани по сравнению с женщинами с недифференцированной дисплазией соединительной ткани без варикозной болезни

2. Уровень саливарного магния у беременных женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани был ниже, а коэффициент распределения магния в организме выше, чем у здоровых беременных. Беременные с варикозной болезнью отличались более высоким коэффициентом распределения магния. Проявлялась положительная корреляционная связь между количеством висцеральных проявлений НДСТ и коэффициентом распределения магния.

3. У беременных женщин с варикозным расширением вен нижних конечностей и другими проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани выявлен больший уровень прогестерона и свободного гидроксипролина по сравнению со здоровыми беременными. Беременные с варикозной болезнью отличались более высоким уровнем свободного гидроксипролина. Проявлялась положительная корреляционная связь между уровнем прогестерона и уровнем свободного гидроксипролина.

4. Индекс эластичности вен нижних конечностей у беременных женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани выше, чем у женщин без признаков несостоятельности соединительной ткани. У беременных с варикозной болезнью индекс эластичности и диаметр крупных магистральных вен нижних конечностей больше, чем у здоровых беременных и женщин с проявлениями недифференцированной дисплазии соединительной ткани без варикозной болезни. Проявлялась положительная корреляционная связь между уровнем прогестерона, коэффициентом распределения магния и индексом эластичности вен. Проявлялась

отрицательная корреляционная связь между уровнем саливарного магния и индексом эластичности вен.

5. Риск развития варикозного расширения вен у беременных женщин возрастает в зависимости от возраста, количества беременностей в анамнезе, количества висцеральных проявлений недифференцированной дисплазии соединительной ткани, повышения уровня прогестерона, снижения концентрации саливарного магния, повышения коэффициента распределения магния в организме и увеличения индекса эластичности вен. На основании результатов наших исследований была разработана «шкала риска» развития ВРВНК:

- минимальный риск-0,002-1,75 (благоприятный прогноз);
- средний риск-1,76-5,6 (группа внимания);
- максимальный риск-5,7-43,5 (неблагоприятный прогноз).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. У женщин с проявлениями НДСТ рекомендовано во II триместре беременности исследование показателей прогестерона в сыворотке крови, магния в сыворотке крови и слюне с расчётом коэффициента распределения магния в организме. При анализе гормонального статуса необходимо учитывать референсные значения концентрации прогестерона, характерные для данного срока беременности.

2. Оценку риска развития проявлений ХВН производить с учётом наличия висцеральных проявлений и магниевых дефицита.

3. Беременным женщинам старше 26 лет, с 3 и более беременностями в анамнезе и наличием более 2-х висцеральных проявлений ДСТ в отсутствие клинических признаков хронической лимфовенозной недостаточности рекомендована консультация сосудистого хирурга с проведением стандартного протокола УЗДГ вен нижних конечностей, определение необходимости проведения профилактических и лечебных мероприятий.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Айламазян, Э.К. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / под ред. акад. РАМН, проф. Э. К. Айламазяна. – Москва: МЕДпресс-информ, 2004. – 448 с.
2. Акарачкова, Е.С. Магний и его роль в жизни и здоровье человека / Е. С. Акарачкова // Справочник поликлинического врача. – 2009. – № 5. – С. 6.
3. Акарачкова, Е.С. Дефицит магния. Случай из практики врача-невролога / Е.С. Акарачкова // Русский медицинский журнал. – 2010. – № 26. – С. 1628-1634.
4. Акарачкова, Е.С. Синдром вегетативной дистонии у детей и подростков / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // Педиатрия. Журнал им. Г.М. Сперанского. – 2011. – № 6. – С. 30-34.
5. Акарачкова, Е.С. Астения-наиболее частый синдром в практике врача / Е.С. Акарачкова // Медицинский вестник. – 2011. – № 11. – С. 14.
6. Акарачкова, Е.С. Коррекция дефицита магния – краугольный камень нейропротекции и нейропластичности / Е.С. Акарачкова, С.В. Вершинина // Врач. – 2012. – № 9. – С. 9-12.
7. Алекпёрова, Т.В. Возможности и перспективы амбулаторной хирургии варикозной болезни вен нижних конечностей / Т.В. Алекпёрова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 80-84.
8. Алекпёрова, Т.В. Алгоритм амбулаторной флебологической практики : роль и место фармакотерапии / Т.В. Алекпёрова // Справочник практического врача. – 2006. – № 2. – С. 106-115.
9. Алексеева, О.П. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / О.П. Алексеева, А.Л. Вёрткин, А.А. Востокова // Клинические рекомендации и алгоритмы для практикующих врачей. – 2003. – Т. 11, № 28. – С. 1565-1568.

10. Алёхин, Д.И. Повторное хирургическое лечение варикозной болезни : причины, профилактика, лечение / Д.И.Алёхин // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2004. Т. 1, № 3. – С. 49-52.
11. Аскерова, Т.А. Диагностическая значимость определения свободного оксипролина при наследственных приобретённых коллагенозах / Т.А. Аскерова, Н.А. Юсифова, Г.Т. Гасанова, А.Р. Керимова // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. № 9. С. 15-17.
12. Баешко, А.А. Профилактика венозных тромбоэмболических осложнений у больных, оперированных на органах брюшной полости / А.А. Баешко // Хирургия. 2001. № 2. С. 12-17.
13. Баранов, И.И. Троксевазин в профилактике и лечении ХВН у женщин / И.И. Баранов // Русский медицинский журнал. 2006. Т. 14, № 1. С. 33-37.
14. Бебуришвили, А.Г. Острый тромбоз в бассейне большой подкожной вены / А.Г. Бебуришвили, А.В. Шаталов, А.А. Шаталов // Хирургия. – 2004. – № 4. – С. 4-5.
15. Белая, О.Л. Изучение содержания гомоцистеина, липидов и продуктов их перекисного окисления в сыворотке крови у больных ишемической болезнью сердца / О.Л. Белая, Н.В. Федора // Клиническая медицина. 2005. № 11. С. 30-32.
16. Белобородова, Е.В. Гипергомоцистеинемия и осложнённое течение беременности / Е.В. Белобородова, В.О. Бицадзе, С.М. Баймуратова // Русский медицинский журнал. 2006. Спец. Выпуск. С. 44-48.
17. Биохимия: учебник для студентов вузов / под ред. Е.С. Северина. Москва, 2005. – 790 с.
18. Блощинская, И.А. Особенности течения беременности у женщин высокого риска венозно-тромбоэмболических осложнений / И.А. Блощинская // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 25-26

19. Богачёв, В.Ю. Варикозная болезнь и её осложнения. О возможностях местного лечения / В.Ю. Богачёв // Справочник практического врача 2006. № 3. С. 90-93.
20. Богачёв, В.Ю. Флебология сегодня и завтра. Обзор материалов 15-го Всемирного конгресса флебологов / В.Ю. Богачёв // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, № 1. С. 96-99.
21. Богачёв, В.Ю. Хронические заболевания вен нижних конечностей : от патогенеза к лечению и профилактике / В.Ю. Богачёв // Ангиология и сосудистая хирургия. 2008. Т.14, № 2. С. 65-72.
22. Богачёв, В.Ю. Об участии лейкоцитов в патогенезе первичных формирований хронических заболеваний вен нижних конечностей / В.Ю. Богачёв // Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. Т.17, № 3. С. 71-75.
23. Бредихин, Р.А. Диагностика и лечение варикозной болезни вен малого таза / Р.А. Бредихин, И.М. Игнатъев, Е.Е. Фомина, М.Ю. Володюхин, М.К. Михайлов. // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 1. – С. 63 - 69.
24. Ванина, Л.В. Беременность и сердечно-сосудистая патология / Л.В.Ванина. Москва: Медицина, 1991. – 224 с.
25. Варданян, А.В. Компрессионная терапия – метод выбора в лечении хронических заболеваний вен нижних конечностей / А.В. Варданян, Б.Н. Жуков, Е.П. Бурлева, М.А. Мельников, А.Д. Белова, Н.В. Супрунова // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 70 – 76.
26. Василюк, М.Д. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин / М.Д. Василюк, М.Г. Шевчук. – Киев: «Здоровье», 1992. – 181 с.
27. Вахрастьян, П.Е. Результаты комплексного лечения больных с варикозной болезнью нижних конечностей / П.Е. Вахрастьян, А.В. Гавриленко, Е.А. Ким // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2008. – Т.14, № 2. – С. 16-18.

28. Веденский, А.Н. Варикозная болезнь / А.Н. Веденский. Ленинград: Медицина, 1983. – 207 с.
29. Вёрткин, А.Л. Обмен магния и терапия магнеротом при гестозе / А.Л. Вёрткин, О.Н. Ткачёва, Л.Е. Мурашко // Обзоры клинической кардиологии. 2005. № 2. – С. 13-9.
30. Вёрткин, А.А. Тромбэмболия легочной артерии / А.А. Вёрткин, В.Л. Бараташвили, С.А. Беяева // Справочник поликлинического врача. 2007. № 5. С. 11-13.
31. Вёрткин, А.А. Острый венозный тромбоз / А.А. Вёрткин, В.Л. Бараташвили, С.А. Беяева // Справочник поликлинического врача. 2007. № 6. С. 4-5.
32. Гавриленко, А.М. Рецидив или продолжение варикозной болезни-вот в чём вопрос / А.М. Гавриленко, П.Е. Вахра́тьян // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, № 1. С. 86-87.
33. Гавриленко, А.В. Диагностика и хирургическая профилактика тромбоэмболии легочной артерии у больных с флотирующими тромбозами глубоких вен инфраингвинальной зоны / А.В.Гавриленко, П.Е. Вахра́тьян, Б.А. Махамбетов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2011. – № 12. – С. 16 -18.
34. Гавриленко, А.В. Современные методы комплексного лечения больных с рецидивом варикозной болезни после хирургических вмешательств / А.В.Гавриленко, П.Е. Вахра́тьян // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 2. – С. 97 – 100.
35. Газазян, М.Г. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани / М.Г. Газазян, М.Ю. Милюкова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 47-48.
36. Газазян, М.Г. Особенности менструальной функции у девочек-подростков с признаками дисплазии соединительной ткани / М.Г. Газазян А.Б. Хурасева, М.Ю. Милюкова // Материалы IX

- Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 355.
37. Гланц, С. Медико-биологическая статистика / С. Гланц. М., Практика, 1998. 459 с.
 38. Головской, Б.В. Наследственная дисплазия соединительной ткани в практике семейного врача / Б.В. Головской, Л.В. Усольцева, Н.С. Орлова // Российский семейный врач. 2000. № 4. С. 52-55.
 39. Городецкий, В.В. Препараты магния в медицинской практике / В.В. Городецкий, О.В. Талибов. Москва: Медпрактика, 2006. – 44 с.
 40. Грачёва, О.Н. Соединительнотканые дисплазии и репродуктивная функция / О.Н. Грачёва // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 370.
 41. Гришин, И.Н. Варикоз и варикозная болезнь нижних конечностей / И.Н. Гришин, В.Н. Подгайская, Н.С. Старосветская. Минск, 2005. – 253 с.
 42. Громова, О.А. Значение дефицита магния в организме ребёнка с позиции практического врача / О.А. Громова // Российский педиатрический журнал. 2002. № 5. С. 30-37.
 43. Громова, О.А. Коррекция дефицита магния у женщин с предменструальным синдромом / О.А. Громова, Е.В. Бухарина и др. // Акушерство и гинекология. 2003. № 5. С. 48-52.
 44. Громова, О.А. Клиническая фармакология витаминно-минеральных комплексов для беременных и кормящих / О.А. Громова // Акушерство и гинекология. 2005. № 10. С. 25-27
 45. Громова, О.А. Магнезиальная терапия в поликлинической практике / О.А. Громова // Справочник практического врача. 2006. № 1. С. 19-24.
 46. Громова, О.А. Магний и пиридоксин. Обучающие программы Юнеско / О.А. Громова. Москва, 2006. – 176 с.

47. Гурбанова, С.Р. Роль недифференцированной дисплазии соединительной ткани в патогенезе истмико-цервикальной недостаточности / С.Р. Гурбанова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». - Москва, 2007. С. 60-61.
48. Давидович, И.М. Больной с хронической венозной недостаточностью на приёме у терапевта: действующие лица и исполнители /И.М. Давидович // Справочник практического врача. 2006. № 1. С. 10-12.
49. Дайхин, Е.И. Некоторые актуальные проблемы биохимической диагностики патологии соединительной ткани / Е.И. Дайхин, Н.И. Козлова, Л.А. Сиванова // Педиатрия. 1983. № 4. С. 68-70.
50. Де Линьер, Б. Натуральный прогестерон и его особенности: Обзор / Б. Де Линьер // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2003 – Т. 3, № 3. С. 27-30.
51. Дземешкевич, А.С. Дисплазии митрального клапана у взрослых: выбор хирургической методики / А.С.Дземешкевич, В.В. Раскин, М.С. Маликова, Ю.В. Фролова // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2013. – № 2. – С. 40-44.
52. Долгушина, Н.В., Макацария А.Д. Вирусные инфекции у беременных : руководство для врачей / Н.В. Долгушина, А.Д. Макацария. Москва: «Триада-Х», 2004. – 144 с.
53. Думпе, Э.П. Физиология и патология венозного кровообращения нижних конечностей / Э.П. Думпе, Ю.И. Ухов, П.Г. Швальб. Москва: Медицина, 1982. 168 с.
54. Елисеев, О.М. Сердечно-сосудистые заболевания у беременных / О.М.Елисеев. Москва, 1994. – 296 с.
55. Елисеев, О.М. Беременность, диагностика и лечение болезней сердца, сосудов и почек / О.М. Елисеев, М.М. Шехтманн. Москва: Наука, 1997. 228 с.

56. Елисеева, И.В. Клинико-функциональные особенности соматического состояния и течения родов у женщин с ПМК / И.В.Елисеева // Клиническая медицина. 2003. № 3. С. 22-24.
57. Жуков, Б.Н. Безопасность и эффективность эластической компрессионной терапии хронической венозной недостаточности вен нижних конечностей / Б.Н. Жуков, М.А. Мельников // Ангиология и сосудистая хирургия. 2011. Т. 17, № 2. С. 153-157.
58. Зиганшин, Б.А. Функциональная активность варикозно-изменённой большой подкожной вены человека на разных её участках / Б.А. Зиганшин, Д.А. Славин, А.П. Зиганшина, Р.К. Джорджиня, А.У. Зиганшина // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 4. – С. 419.
59. Иванов, Е.В. Ведение беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей в амбулаторных условиях : методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов / Е.В. Иванов. - Тюмень, 2006. – 24 с.
60. Иванов, Е.В. Флебопатии: этиология и лечебная тактика / Е.В. Иванов // Ангиология и сосудистая хирургия. 2008. – Т. 14, № 1. С. 79-84.
61. Игнатъев, И.М. Значение венозного тонуса в диагностике варикозной болезни / И.М. Игнатъев, Р.А. Бредихин // Ультразвуковая и функциональная диагностика. 2002. № 4. С. 76-81.
62. Исследование системы крови в клинической практике / под ред. Г.Н. Козинца, В.А. Макарова. Москва: Триада-Х, 1997. – 480 с.
63. Казачков, Е.Л. Матриксные металлопротеиназы и их ингибиторы в генезе невынашивания беременности / Е.Л. Казачков, Е.Е. Воропаева, Э.А.Казачкова, О.А. Алимова // Материалы научно-практической конференции «Научные технологии в здравоохранении». Челябинск, 2008. С. 219-220.

64. Кадурина, Т.Н. Наследственные коллагенопатии. Клиника, диагностика, лечение и диспансеризация / Т.Н. Кадурина. Санкт-Петербург: «Невский Диалект», 2000. 271 с.
65. Кадурина, Т.И. Дисплазия соединительной ткани: руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. – СПб: Элби – Санкт-Петербург, 2009. – 704 с.
66. Кайдорин, А.Г. Ультразвуковое сканирование с цветным картированием в исследованиях флебогемодинамики нижних конечностей / А.Г. Кайдорин, А.М. Караськов В.С. Руденко // Ангиология и сосудистая хирургия. 2000. Т. 6, № 3. С. 27-36.
67. Кайли, А.Е. Диагностика и лечение заболеваний периферических сосудов. Возможности городских поликлиник / А.Е. Кайли // Хирург. – 2012. – № 3. – С. 23.
68. Калинин, С.Ю. Особенности течения ВБ у пациентов с различным уровнем функционирования сердечно-сосудистой системы / С.Ю. Калинин // Ангиология и сосудистая хирургия. 2007. Т. 13, № 2. С. 4-87.
69. Кириенко, А.И. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей : принципы лечения / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачёв, И.А. Золотухин, О.В. Голованова // Справочник практического врача. 2006. № 1. С. 25-26.
70. Кириенко, А.И. Варикозная болезнь нижних конечностей у женщин и мужчин: данные проспективного обсервационного исследования СПЕКТ / А.И. Кириенко, И.А. Золотухин, С.М. Юлин, Е.И. Селивёрстов // Ангиология и сосудистая хирургия. – 2012. – Т. 18, № 3. – С. 57 – 59.
71. Кирсанов, А.И. Концентрации химических элементов в разных биологических средах человека / А.И. Кирсанов, А.Ф. Долгодворов, В.Г. Леонтьев, В.Д. Романова, Л.С. Величко, В.В. Александров // Клиническая лабораторная диагностика. 2001. № 3. С. 16-19.

72. Кисляк, О.А. Прибавка массы тела во время беременности и факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний / О.А. Кисляк, А.В. Стародубова, О.В. Драенкова // *Consilium medicum*. 2009. Т. 11, № 6. – С. 10-13.
73. Кишкун, А.А. Руководство по лабораторным методам диагностики. Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2007. 800 с.
74. Кияшко, В.А. Консервативное лечение хронической венозной недостаточности / В.А. Кияшко // *Русский медицинский журнал* 2002. Т. 10, № 26. С. 1214-1215.
75. Клеменов, А.В. Внекардиальные проявления дисплазии соединительной ткани при пролапсе митрального клапана / А.В. Клеменов // *Российский кардиологический журнал* 2004. № 1. С. 87-89.
76. Клиническая биохимия: учебник для студентов мед. вузов / под ред. В.А. Ткачука. 2-е изд., испр. и доп. Москва: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 512 с.
77. Клиническая оценка лабораторных анализов у женщин. Учебное пособие под ред. А.М. Попковой, Л.Н. Нечаевой, М.И. Ковалёва, С.А. Попкова / Москва: ВЕДИ, 2005. 205 с.
78. Козина, О.В. Психосоциальные и соматические аспекты недифференцированной дисплазии соединительной ткани у беременных / О.В. Козина // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. Москва, 2007. С. 121-122.
79. Козлова, Т.В. ГГЦ как клиническое проявление риска тромбозов / Т.В.Козлова // *Клиническая медицина*. 2005. № 2. С. 20-22.
80. Комарова, Л.Г. Новые представления о функции слюнных желез в организме / Л.Г. Комарова, О.П. Алексеева. Нижний Новгород, 1994. – 96 с.
81. Константинова, Г.Д. Флебология / Г.Д. Константинова, А.Р. Зубарев, Е.Г. Градусов. - Москва: Издательский дом «Видар», 2000. 160 с.

82. Коробейникова, Э.Н. Неинвазивные биохимические методы лабораторной диагностики: методическое пособие / Э.Н. Коробейникова, Л.Ф. Телешева / под редакцией члена-корреспондента РАМН, д.м.н., проф. И.И. Долгушина. – Челябинск, 2007. – 48 с.
83. Корхов, В.В. Гестагены в акушерско-гинекологической практике: руководство для врачей / В.В. Корхов, Н.И. Тапильская. – Санкт-Петербург: СпецЛит, 2005. – 141 с.
84. Кошелева Н.Г. Роль гипомagneмии в акушерской патологии и методы её коррекции / Н.Г. Кошелева // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. 1999. № 1. – С. 42-46.
85. Кубынин, А.В. Препараты калия и магния в повседневной практике / А.В. Кубынин // Врач. – 2012. – № 6. – С. 19.
86. Кудрин, А.В. Микроэлементы в неврологии / А.В. Кудрин, О.А. Громова. - Москва: ГЭОТАР - Медиа, 2006. 304 с.
87. Куликов, А.М. Роль семейного врача в охране здоровья подростка. Дисплазии соединительной ткани у подростков и их распознавание / А.М. Куликов, В.П. Медведев // Российский семейный врач. 2000. № 4. С. 37-51.
88. Куликов, В.П. Цветное дуплексное сканирование в диагностике сосудистых заболеваний. Новосибирск: СО РАМН, 1997. 204 с.
89. Лелюк, В.Г. Ультразвуковая ангиология / В.Г. Лелюк. Москва: Реальное время, 1999. 288 с.
90. Макацария, А.Д. Ведение беременности и родов у больных с мезенхимальными дисплазиями / А.Д. Макацария, Л.С. Юдаева. Москва: «Триада-Х», 2005. – 360 с.
91. Макацария, А.Д. Метаболический синдром в акушерстве и гинекологии / А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. Москва: ООО Медицинское информационное агентство, 2006. 480 с.

92. Мартынов, А.И. Маркёры дисплазии соединительной ткани у больных с идиопатическим пролабированием атриовентрикулярных клапанов и с аномально расположенными хордами / А.И. Мартынов, О.В. Степура, О.Д. Остроумова // Терапевтический архив. 1996. Т.68, № 2. С. 40-43.
93. Мартынов, А.И. Новые подходы к лечению больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, Л.С. Пак, О.О. Мельник, Е.В. Акатова // Терапевтический архив. – 2000. № 9. – С. 67-70.
94. Мартынов, А.И. Методы определения эндотелиальной дисфункции / А.И. Мартынов, Н.Г. Аветян, Г.Н. Гороховская // Российский кардиологический журнал. 2005. № 4. С. 94-98.
95. Мартынов, А.И. Динамика показателей функционального состояния сердечно-сосудистой системы у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана на фоне терапии магнеротом и алпрозоламом / А.И. Мартынов, Е.Д. Полубояринова, Е.В. Акатова // Клиническая медицина. 2007. № 3 С. 55-57.
96. Мартынов, А.И. Изучение клинической эффективности производного триазолбензодиазебина ксанакса-ретард у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана и тревожными расстройствами / А.И. Мартынов, Е.Д. Полубояринова, Е.В. Акатова // Материалы 9-го научно-образовательного форума «Кардиология 2007». Москва, 2007. С. 183-184.
97. Мартынов, А.И. Изучение клинической эффективности алпрозолама у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, Е.Д. Полубояринова, Е.В. Акатова // Материалы 14-го Российского национального конгресса «Человек и лекарство». Москва, 2007. С. 138.

98. Мартынов, А.И. Клиническая эффективность алпрозолама в терапии вегетативной дисфункции у больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, Е.Д. Полубояринова, Е.В. Акатова // Материалы 9-го научно-образовательного форума «Кардиология 2007». Москва, 2007. С. 183-184.
99. Мартынов, А.И. Применение магнерота у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, О.П. Николин, Е.В. Акатова // Материалы украинско-российско-шведского научно-практического симпозиума «Актуальные проблемы современной медицины». – Полтава, 2009. – С. 5-8.
100. Мартынов, А.И. Клиническая эффективность магнерота у пациентов с нарушением ритма и артериальной гипертонией при пролапсе митрального клапана / А.И. Мартынов, О.П. Николин, Е.В. Акатова // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. – Москва, 2009. – С.18-19.
101. Мартынов, А.И. Распространенность тревожных расстройств у пациентов с идиопатическим пролапсом митрального клапана / А.И. Мартынов, О.П. Николин, Е.В. Акатова // XVI Российский национальный конгресс «Человек и лекарство». Сборник материалов конгресса. – Москва, 2009. – С. 353.
102. Мартынов, А.И. Тревожные расстройства при пролапсе митрального клапана / А.И. Мартынов, О.П. Николин, Е.В. Акатова // Новые медицинские технологии в реализации программы «Здоровье населения России». Материалы IX дорожной научно-практической конференции врачей учреждения здравоохранения Московской железной дороги. Москва, 2009. С. 211-215.

103. Медведев, А.П. Хирургическое лечение острой тромбоэмболии легочной артерии / А.П. Медведев, Л.Н. Иванов, В.В. Пичугин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2011. Т.17, № 2. С.78-86.
104. Методики клинических лабораторных исследований. Справочное пособие. Том 1. Под редакцией В.В. Миньшикова. Москва: Лабора, 2008. 448 с.
105. Микашинович, З.И. Пептидносвязанный оксипролин и активность щелочной фосфотазы в сыворотке крови женщин при ониходистрофии / З.И. Микашинович, Е.В. Уразовская, Т.Д. Коваленко // *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009. № 7. – С. 12-14.
106. Мозес, В.Г. Системные проявления ДСТ у женщин с варикозным расширением вен малого таза / В.Г. Мозес, Г.А.Ушакова // *Акушерство и гинекология*. 2006. № 2. С. 42-44.
107. Мурашко, А.В. Профилактика тромбоземболических осложнений у беременных / А.В. Мурашко // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. Москва, 2007. С. 168-169.
108. Нечаева, Г.Н. Терапия препаратами магния при первичном пролапсе митрального клапана / Г.Н. Нечаева, И.В. Друк, О.В. Тихонова, С.Л. Морозова // *Лечащий врач*. 2007. № 6. – С. 82-84.
109. Никонов, А.П. Генитальный герпес и беременность / А.П. Никонов. Санкт-Петербург, 1995. 158 с.
110. Общая врачебная практика: диагностическое значение лабораторных исследований / под ред. С.С. Вялова, Т.А. Васиной. Москва, 2006. – 256 с.
111. Одинец, Ю.В. Клинико-биохимические сопоставления при синдроме дисплазии соединительной ткани у детей / Ю.В. Одинец, Е.А. Панфилова // *Российский вестник перинатологии и педиатрии*. 2005. № 5. С. 28-31.
112. Омарова, Х.М. Варикозное расширение вен половых органов. Лечение хронической венозной недостаточности и профилактика

- тромбофлебических осложнений во время беременности / Х.М. Омарова // Проблемы репродукции. 2007. № 4. С. 85-89.
113. Омарова, Х.М. Варикозное расширение вен нижних конечностей у беременных / Х.М. Омарова // Клиническая медицина. – 2007. № 7. С. 74-76.
114. Орджоникидзе, Н.В. Применение ангиопротектора при лечении беременных с варикозной болезнью / Н.В. Орджоникидзе // Вестник акушера - гинеколога. 1999. № 3. С.59-62.
115. Орджоникидзе, Н.В. Ангиопротектор Гинкор форте в профилактике осложнений варикозной болезни у беременных и родильниц / Н.В. Орджоникидзе, Б.Л. Гуртовой // Акушерство и гинекология. 2001. № 6. - С. 25-26.
116. Панченко, Л.Ф. Клиническая биохимия микроэлементов / Л.Ф. Панченко, И.В. Маев, К.Г. Гуревич. Москва: ГОУ ВУНМЦ МЗ РФ, 2004. – 368 с.
117. Пат. 2003109485/15. Российская федерация, RU 2003109485/15. Способ диагностики дефицита магния при внутренней патологии / Постникова Л.Б., заявитель и патентообладатель: Военно-медицинский институт Федеральной пограничной службы Российской Федерации при Нижегородской государственной медицинской академии (ВМИ ФПС РФ при НГМА). №2263316; заявл. 04.04.2003; опубл. 27.10.2005 // интернет ресурс: www.patent.info.
118. Перекальская, М.А. Нейроэндокринная дисфункция у женщин с системной дисплазией соединительной ткани / М.А. Перекальская, Л.И. Макарова, Г.Н. Верещагина // Клиническая медицина. 2002. Т.80, № 4. С. 48-51.
119. Пестрикова, Т.Ю. Пренатальная диагностика и профилактическое лечение препаратами Магне В₆ беременных группы риска по развитию

- гестоза / Т.Ю. Пестрикова, Е.А. Юрасова // *Акушерство и гинекология*. 2006. № 4. С. 55-58.
120. Покровский, А.В. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей-современные проблемы диагностики, классификации, лечения / А.В. Покровский, С.В. Сапёлкин // *Ангиология и сосудистая хирургия*. 2003. Т.9, № 1. С. 53-58.
121. Покровский, А.В. Значение гипергомоцистеинемии при сосудистых заболеваниях / А.В. Покровский, Р.М. Догужиева // *Анналы хирургии*. 2009. № 1. – С. 20-23.
122. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О.Ю. Реброва. Москва: Медиа - Сфера, 2002. – 312 с.
123. Савельев, В.С. Флебология: руководство для врачей / В.С. Савельев, В.А. Гологорский. А.И. Кириенко и др., под ред. В.С. Савельева. Москва: Медицина, 2001. 664 с.
124. Сидельникова, В.М. Гемостаз и беременность / В.М. Сидельникова, П.А. Кирющенков. Москва: «Триада-Х», 2004. – 208 с.
125. Сидельникова, В.М. Механизмы адаптации и дизадаптации гемостаза при беременности / В.М. Сидельникова, Р.Г. Шмаков. – Москва: «Триада Х», 2004, 192 с.
126. Сидорова, И.С. Методы исследования при беременности и в родах. Стандартные и новые технологии : учебное пособие / И.С. Сидорова, И.О. Макаров. Москва: МЕДпресс-информ, 2005. – 22 с.
127. Симоненко, В.Б. Соединительнотканые дисплазии (наследственные коллагенопатии) / В.Б. Симоненко, П.А. Дулин, Д.Н. Панфилов // *Клиническая медицина*. 2006. № 6. С. 62-68.
128. Смольнова, Т.Ю. Дисплазия соединительной ткани как одна из возможных причин недержания мочи у женщин с пролапсом гениталий / Т.Ю. Смольнова, С.Н. Буянова, С.В Савельев, В.Д. Петрова // *Урология*. 2001. № 2. С. 25-30.

129. Смольнова, Т.Ю. Взаимосвязь выпадения половых органов у женщин с синдромом гипермобильности суставов при дисплазии соединительной ткани / Т.Ю. Смольнова // Терапевтический архив. 2004. №11. С. 83-88.
130. Смольнова, Т.Ю. Показания к применению магниевого соли оротовой кислоты («Магнерот») у беременных с пролапсом митрального клапана / Т.Ю. Смольнова, С.В. Михсин, Г.М. Бурдули, Е.С. Ляшко // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 240-241.
131. Соколян, А.В. Оценка состояния венозной системы у беременных с хронической венозной недостаточностью с помощью ультразвукового ангиосканирования / А.В. Соколян, А.В. Мурашко, А.И. Гус, В.Ю. Богачёв, И.А. Золотухин // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 243-244.
132. Соловьёв, М.А. Коррекция дисфункции эндотелия у пациентов с артериальной гипертензией / М.А. Соловьёв, И.В. Кулакова, Т.А. Семиглазова, Е.В. Бородулина, В.В. Удут // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 151, № 2. – С. 145.
133. Солодухин, К.А. Особенности течения ишемической болезни сердца на фоне синдрома недифференцированной дисплазии соединительной ткани / К.А. Жданов, А.С. Свистов, А.Е. Филлипов // Военно-медицинский журнал 2007. №1. С. 34-37.
134. Спасов, А.А. Магний в медицинской практике / А.А. Спасов. – Волгоград, 2000. – 272 с.
135. Спасов, А.А. Влияние магния хлорида и магния L-аспарагината на судорожный порог у крыс в условиях алиментарного дефицита магния / А.А.Спасов, И.Н. Иежица, М.В. Харитоновна, М.С.Кравченко // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. –№ 8. – С. 181–183.

136. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике. Москва: МЕДпрессинформ, 2004. – 920 с.
137. Степура, О.Б. Результаты применения магниевой соли оротовой кислоты «Магнерот» при лечении больных с идиопатическим пролапсом митрального клапана / О.Б. Степура, О.О. Мельник. А.Б. Шехтер // Российский медицинский вестник. 1999. Т. 4, № 2. С. 64-69.
138. Стойко, Ю.М. Патогенетические аспекты консервированной терапии хронической венозной недостаточности у беременных / Ю.М. Стойко, А.В. Замятина // Consilium Medicum. 2007. Т.9, № 6. С. 44-46.
139. Стрижаков, А.Н. Система гемостаза у беременных с гестозом и плацентарной недостаточностью / А.Н. Стрижаков, А.Д. Макацария, И.В. Игнатко // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2007. Т.6, № 3. С. 5-12.
140. Султанов, Д.Д. Тактика лечения ХВН / Д.Д. Султанов, Г.Г. Гильмурадов, А.К. Баратов // Актуальные проблемы современной хирургии. Труды международного хирургического конгресса. Москва, 2003. – 223 с.
141. Суркина, И.Д. Дефицит продукции интерферона у больных идиопатическим пролапсом митрального клапана" / И.Д. Суркина, К.Г. Гуревич, О.Ю. Соколов, М.В. Габаева, Л.С. Пак, А.А. Зозуля, Е.В. Акатова // Материалы 9-го Российского национального конгресса "Человек и лекарство". Москва, 2002. С. 439.
142. Суркина, И.Д. Снижение способности лимфоцитов крови продуцировать интерферон у больных с идиопатическим пролабированием митрального клапана / И.Д. Суркина, К.Г. Гуревич, О.Ю. Соколов, М.В. Габаева, Л.С. Пак, М.В. Алфимова, Е.В. Акатова // Терапевтический архив. – 2005. № 9. – С. 74-76.

143. Сухих, Г.Т. Иммуитет и генитальный герпес / Г.Т. Сухих, Л.В. Ванько, В.И. Кулаков. Нижний Новгород-Москва, 1997. – 203 с.
144. Суховатых, Б.С. Значение венозной гипертензии в развитии хронической венозной недостаточности у беременных женщин с варикозной болезнью / Б.С. Суховатых // Ангиология и сосудистая хирургия. 2000. Т.6, № 4. С. 58-63.
145. Сушков, С.А. Ультразвуковое исследование вен нижних конечностей при варикозной болезни / С.А. Сушков // Новости хирургии. – 2008. – Т. 16, № 2. – С. 158 - 170.
146. Терапевтическая стоматология: учебник для студентов медицинских вузов / под ред. Е.В. Боровского. – Москва: «Медицинское информационное агентство, 2003. – 840 с.
147. Уразовская, Е.В. Содержание пептидносвязанного оксипролина у пациентов с гиперкератозом ногтей и лактоацидозом / Е.В. Уразовская, З.И. Микашинович, В.Е. Темников, Е.В. Олемпиева // Клиническая лабораторная диагностика. 2011. №1. С. 14-15.
148. Феган, Д. Варикозная болезнь. Компрессионная склеротерапия / Д. Феган . Москва:НЦССХ им. А.Н. Бакулева РАМН, 1999. – 100 с.
149. Федорков, А.Ч. Метаболическая активность соединительной ткани во время беременности / А.Ч. Федорков, С.Л. Воскресенский // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». Москва, 2007. С. 273-274.
150. Федорович, А.А. Система микроциркуляции у хирургических больных с дистальными формами поражения артериального русла нижних конечностей / А.А. Федорович, К.М. Морозов, К.Г. Абалмасов // Тезисы докладов IX Всероссийского съезда сердечно-сосудистых хирургов. Москва, 2003. С. 128.
151. Федосеев, Г.Б. Роль ионов магния и кальция в патогенезе бронхиальной астмы / Г.Б. Федосеев // Терапевтический архив. – 1995. – № 3. – С. 47-51.

152. Фокин, А.А. Профилактика венозных тромбозов и тромбоэмболических осложнений в акушерстве и гинекологии: методические рекомендации / А.А. Фокин, Л.Ф. Рыбалова. – Челябинск, 2000. – 9 с.
153. Хашиша, М.Х. Гормональные и гемостазиологические параметры у женщин с осложнённым течением беременности в I триместре после экстракорпорального оплодотворения / М.Х. Хашиша, В.В. Гнипова // Акушерство и гинекология. 2007. № 4. С. 27-29.
154. Химическая энциклопедия. Москва, 1990. Т. 2. – 2251 с.
155. Хоменко, Н.Е. Варикозная болезнь вен малого таза : этиология, патогенез, диагностика, лечение / Н.Е. Хоменко, Ю.Э. Восканян, С.А. Гаспарян // Акушерство и гинекология. 2006. № 6. С. 3-25.
156. Цуканов, Ю.Т. Расширение вен бедра у больных с вертикальным рефлюксом крови при варикозной болезни / Ю.Т. Цуканов // Вестник хирургии им. Грекова. 1993. Т. 130, № 1. С. 62 - 65.
157. Цуканов, Ю.Т. Региональная венозная гиперволемика-ведущий клиничко-патофизиологический феномен при варикозной болезни / Ю.Т. Цуканов // Ангиология и сосудистая хирургия. 2001. № 7. С. 53-55.
158. Цуканов, Ю.Т. ДСТ как морфофункциональная основа формирования флебопатии и ВБ / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов // Региональное кровообращение и микроциркуляция. 2002. № 3. С. 44-47.
159. Цуканов, Ю.Т. Флебопатии как нарушение вязко-упругих свойств стенки вен и факторы, влияющие на её клиническое значение при ВБ / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов // Флебологическая наука и практика. 2003. № 8. С. 8-14.
160. Цуканов, Ю.Т. Влияние оральных контрацептивов на диаметр магистральных вен нижних конечностей в ортостазе и его коррекция / Ю.Т. Цуканов, А.Ю. Цуканов, В.Н. Баженов // Ангиология и сосудистая хирургия. 2008. Т.14, № 1. С. 75-77.

161. Чиныбаева, Л.А. Гипергомоцистеинемия при острых нарушениях мозгового кровообращения / Л.А. Чиныбаева // Клиническая медицина. 2005. № 9. С. 25-26.
162. Шапошник, О.Д. Анемия у беременных: учебно-методическое пособие для врачей-слушателей / О.Д. Шапошник. Челябинск, 2002. – 10 с.
163. Шараев, П.Н. Определение свободного и пептидносвязанного гидроксипролина в сыворотке крови / П.Н. Шараев, Е.П. Сахабутдинова, О.И. Лекомцева, С.В. Кошикова // Клиническая лабораторная диагностика. 2009. №1. С. 7-9.
164. Швальб, П.Г. К вопросу о рецидиве тромбоэмболии легочной артерии как особой форме заболевания / П.Г. Швальб // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Т. 16, № 1. С. 84-86.
165. Шевченко, О.П. Гипергомоцистеинемия и её клиническое значение / О.П. Шевченко, Г.А. Омфриенко // Лаборатория. 2002. № 1. С. 3-7.
166. Шевченко, Ю.Л. Дисфункция эндотелия у больных варикозной болезнью нижних конечностей и возможности её коррекции / Ю.Л. Шевченко, Ю.М. Стойко и др. // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Т. 16, № 4. С. 96-104.
167. Шехтманн, М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных / М.М.Шехтманн. Москва: Триада, 1989. – 164 с.
168. Шибельгут, Н.М. Качество жизни у женщин с варикозной болезнью вен малого таза / Н.М. Шибельгут, И.С. Захаров, Н.Б. Колесникова // Ангиология и сосудистая хирургия. 2010. Т. 16, № 2. С. 50-53.
169. Шиган, Е.Н. Методы прогнозирования и моделирования в социально-гигиенических исследованиях / Е.Н. Шиган. Москва: Медицина, 1986. 208 с.
170. Шилов, А.М. Дефицит магния и сердечно-сосудистые заболевания / А.М. Шилов // Врач. – 2012. – № 7. – С. 23.

171. Шиляев, Р.Р. Дисплазия соединительной ткани и её связь с патологией внутренних органов у детей и взрослых / Р.Р. Шиляев, С.Н. Шальнова // Вопросы современной педиатрии. 2003. Т. 2, № 5. С. 61-67.
172. Шиффман, Ф.Дж. Патофизиология крови / Пер. с англ. Москва: «Изд-во БИНОМ», 2009. – 448 с.
173. Шмагель, К.В. Иммуитет беременной женщины / К.В. Шмагель, В.А. Черешнёв. Нижний Новгород: Изд-во НГМА, 2003. – 226 с.
174. Шулутко, А.М. Варикозная болезнь. Современные принципы лечения / А.М. Шулутко. М. «Триада-Х», 2003. – 208 с.
175. Щеплягина, Л.А. Пренатальная и постнатальная профилактика и коррекция дефицита микроэлементов у детей / Л.А. Щеплягина // Русский медицинский журнал. 2001. Т. 9, № 19. С. 809-811.
176. Adrian, M. Along-term moderate magnesium-deficient diet aggravates cardiovascular risks associated with aging and increases mortality in rats / M. Adrian , E.Chanut , P. Laurant , V. Gaume , A. Berthelot // *J Hypertens.* – 2008. – Vol. 26, № 1. – P. 44-52.
177. Allegra, C. Pannicolopatia edemato_fibrosclerotica (liposcle rosi) e stasi venosa cronica / C. Allegra, G. Pollari, V. Antonioni, S.B. Curri // *Min. Mesoter.* 1986. № 1. P. 30-33.
178. Allegra, C. Essential functional venous pathology / C. Allegra, M. Bonifacio, A. Carlissa // *Phlebolympology.* 1998. № 20. P. 20.
179. Allegra, C. Idiopathic venous insufficiency / C. Allegra, M. Bonifacio , A. Carlissa // *Phlebolympology.* 1999. № 10. С. 5-8.
180. Andreozzi, G.M. Varikose symptoms without varicose veins: the hypotonic phlebopathy, epidemiology and pathophylosiology. The Acireale project / G.M. Andreozzi, S. Signorelli, L. Di Pino et el. // *Minerva Cardioangiolog.* 2000. № 48. P. 663-665.
181. Baldoli, E. Silencing TRPM7 mimics the effects of magnesium deficiency in human microvascular endothelial cells / E. Baldoli, J.A. Maier // *Angiogenesis.* – 2012. – Vol. 15, № 3. – P. 47-57.

182. Barile, G. Physiopathology of varices during pregnancy / G. Barile, M. Merlo, A. Buzzacchino et al // *Minerva Ginecol.* 1990. Vol. 42, № 4. P. 117-121.
183. Beatty, J. Acute superficial venous thrombophlebitis: does emergency surgery have a role? / J. Beatty, R. Fitridge et al. // *Inf. Angiol.* 2002. – Vol. 21, № 1. P. 93-95.
184. Bobkowski, W. The importance of magnesium status in the pathophysiology of mitral valve prolapse / W. Bobkowski, A. Nowak, J. Durlach // *Magnes Res.* –2005. – Vol. 18, № 1. – P. 35-52.
185. Bruggeman C. CMV is involved in vascular pathology / C. Bruggeman // *Am Heart J.* 1999. Vol. 138, № 5. P. 473-475.
186. Carrier, J.M. Influenza and the pregnant women / J. Carrier // *Arch. Pediatr.* 2000. Vol. 7, № 3. P. 489-491.
187. Child, A.H. Joint hypermobility syndrome : inherited disorders of collagen synthesis / A.H. Child // *J. Rheum.* 1986. Vol 13, № 8. P. 239-243.
188. Coghlan, H.C. Erythrocyte magnesium in symptomatic patients with primary valve prolapsed : relationship to symptoms, mitral regurgitation thickness, joint hypermobility and autonomic regulation / H.C. Coghlan, G. Natello // *magnes Trall Flem.* 1999. Vol. 10, № 2. P. 205-214.
189. Corcos, L. Sapheno femoral valves. Histopathological observations and diagnostic approach before surgery of varicose veins / L. Corcos, T. Procacci, G. Peruzzi et al. // *Dermatol. Surg.* 1996. Vol. 22, № 10. P. 873-880.
190. Corcos, L. Proximal long saphenous valves in primary venous insufficiency / L. Corcos, D. De Anna, M. Dini et al. // *J. Mal. Vasc.* 2000. Vol. 25, № 1. P. 27-36.
191. Duley, L. Magnesium sulphate in eclampsia / L. Duley // *Lancet.* – 1998. - Vol. 352. P. 67-68.
192. Gaspard, U.J. Metabolic effect of oral contraceptives / U.J. Gaspard, *Am.J. Obstet // Ginecol.* 1987. Vol. 157, № 4: Pt 2 P. 1029-1041.

193. Graham, I.M. Plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease : The European Concerted Action Project / I.M. Graham, L.E. Daly, H. Refsum et al // JAMA. 1989. Vol. 261. P. 1775-1781.
194. Hameed, A. Effect of oral and injectable contraceptives on serum calcium, magnesium and phosphorus in women // A. Hameed, I. Mayeed, S. Rauf // Med. Coll. Abbottabad. – 2001. – Vol. 13, № 3. – P. 24-25.
195. Jana, N. Pregnancy in association with mitral valve prolapsed / N. Jana, K. Vasishta // Obstet Gynaecol. 1993. Vol. 19, № 1. P.61-65.
196. Kisters, K. Membrane, intracellular, and plasma magnesium and calcium concentrations in preeclampsia / K. Kisters, M. Barenbrock et al // Am J. Hypertens. 2000. Vol. 13, № 7. P. 765-769.
197. Korthius, R.J. Роль активации лейкоцитов в патогенезе хронической венозной недостаточности нижних конечностей / R.J. Korthius, D. Gute // Медикография. 2000. Т. 33, № 3. С. 13-18.
198. Kumaran, C. Superoxide-mediated activation of cardiac fibroblasts by serum factors in hypomagnesemia /C. Kumaran, K. Shivakumar // Free Radic Biol. Med. – 2001. – Vol. 31, № 7. – P. 882-886.
199. Larsen, T.L. et al. Maternal smoking, obesity, and risk of venous thromboembolism during pregnancy and the puerperium : A population based nested case-control study / T.L. Larsen // Thromb. Rec. 2007. Vol.10. P.1016.
200. Lee, H. Cytotoxic activity and Phenotypic analysis of NK-cells in early normal human pregnancy / H. Lee, C.D. Gregor, G.B. Rees et al. // J. Reprod immunol. 1991. № 20. P.73.
201. Lee, W.S. Molecular mechanism of progesterone-induced antiproliferation in rat aortic smooth muscle cells / W.S. Lee, C.W. Liu, S.H. Juan, Y.C. Liang, P.Y. Ho, Y.H. Lee // Endocrinology. – 2003. – Vol. 144, № 7. – P. 2785-2790.

202. Lepot, M.R. Metabolic effects of two low-dose triphasic oral contraceptives containing ethinylestradiol and levonorgestrel or gestodene / M.R. Lepot, U.J. Gaspard // *Int.J. Fertil.* 1987. №32. P. 15-20.
203. Levi-Schaffer, F. Inhibition of proliferation of psoriasis and healthy fibroblasts in cell culture by selected Dead-sea salts / F. Levi-Schaffer, J. Shani, Y. Politi et al. // *Pharmacology.* 1996. Vol. 52, № 5. P.321-329.
204. Levy, E. Клинические и эпидемиологические особенности венозных язв нижних конечностей во Франции / E. Levy // *Медикография.* 2000. Т. 22, № 3. С. 35-37.
205. Lichodziejewska, B. Clinical symptoms of mitral valve prolapsed are related to hypomagnesemia and attenuated by magnesium supplementation / B. Lichodziejewska, J. Kloss et al // *Amer J. Cardiol.* 1997. Vol. 79, № 6. P. 768-772.
206. Makris, M. Hyperhomocysteinemia and thrombosis / M. Markis // *Clin. Lab. Haem.* 2000. Vol. 22. P. 133-143.
207. Manyemba, J. Magnesium sulphate for eclampsia : putting the evidence into clinical practice / J. Manyemba // *Cent Afr J Med.* 2000. Vol. 46, № 6. P. 166-169.
208. Mazur, A. Magnesium and the inflammatory response: potential physiopathological implication / A. Mazur, J.A. Maier, E. Rock // *Arch. Biophys.* –2007. – Vol. 45, № 1. – P. 48-56.
209. Medina, M. Roles of homocysteine in cell metabolism. Old new functions / M. Medina, J. Urdiales et al. // *Eur.J.Biochem.* 2001. Vol. 268. P. 203-211.
210. Menzoian, J. Venous system of the lower extremities: physiology and pathophysiology / J. Menzoian, E. Arbid, T. Phillips et al. // *The Basic Science of Vascular disease.* 1997. P. 385–406.
211. Merlen, J.F. La cellulite, une mesenchymopathie discutée / J.F. Merlen, S.B. Curry, A.M. Sarteel // *J. Sci. Med. Lille.* 1978. Vol. 96. P. 8–9.
212. Morin, K.H. Caring for obese pregnant women / K.H. Morin, L. Reilly // *Obstet Gynecol Neonatal.-Nurs.* 2007. Vol. 36, № 5. P.482-489.

213. Natoli, A.K. Sex steroids modulate human aortic smooth muscle cell matrix protein deposition and matrix metalloproteinase expression / A.K. Natoli , T.L. Medley, A.A. Ahimastos, B.G. Drew, D.J. Thearle, R.J. Dilley // Hypertension.– 2005. Vol. 46, № 5. – P. 1129-1134.
214. Niebes, P. Les Phlebostases constitutionnelles. Vessel wall modification in venous pathology. Application to the study of phlebotonic drugs / P. Niebes // Int. Angiol. 1996. Vol. 15, № 2. P. 88–92.
215. Porto, L.C. Connective tissue veins / P.R. Silveira, J.J. Carvalho, M.D. Panico // Angiology. 1995. Vol. 46, № 3. P. 243–249.
216. Qi, Q. Magesium and calcium concentration of peripheral serum and mononuclear cells in patients with pregnancy induced hypertension / Q. Qi, W. Li, Z. Wang // Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi. 1997. Vol. 32, № 1. - P. 5-18.
217. Ramelet, A.A. Варикозные вены и телеангиоэктазии. Перевод с французского. Под общ. ред. Т.В. Алекпёровой. – Москва: Медпрессинформ, 2008. –187 с.
218. Rayssiguier, Y. Magnesium deficiency and metabolic syndrome: stress and inflammation may reflect calcium activation / Y. Rayssiguier, P. Libako W. Nowacki, E. Rock // Magnes Res. – 2010. – Vol. 23, № 2. – P. 73-80
219. Rocha, V.S. Calcium and magnesium status is not impaired in pregnant women / V.S. Rocha, I. Lavanda , E.Y. Nakano, R. Ruano, M. Zugaib, C. Colli // Nutr. Res. – 2012. – Vol. 32, № 7. – P. 542-546.
220. Sartori, S.B. Magnesium deficiency induces anxiety and HPA axis dysregulation; modulation by therapeutic drug treatment / S.B. Satory, N. Whittle, A. Helzenauer, N. Singewald // Neuropharmacology. –2012. – Vol. 62, № 1. – P. 304-312.
221. Schmid-Schonbein, G.W. Взаимодействие лейкоцитов и эндотелия при ХВН нижних конечностей / G.W. Schmid-Schonbein // Медикография. - 2000. Т. 22, № 3. С.8-13.

222. Senni, K. Magnesium and connective tissue / K. Senni, A. Foucault-Bertaud, G. Godeau // *Magnes Res.* –2003. – Vol. 16, № 1. – P. 70-74.
223. Taber, E.B. Pharmacokinetics of ionized versus total magnesium in subjects with preterm labor and preeclampsia / E.B. Taber, L. Tan, C.R. Chao // *Am J Obstet Gynecol.* 2002. Vol. 186, № 5. P. 1017-1021.
224. Vander Stricht, J. Флебология на заре XXIвека / J. Vander Stricht // *Флебололимфология.* 1996. № 1. С. 2-4.
225. Zeana, C.D. Recent data of mitral valve prolapsed and magnesium deficit / C.D. Zeana // *Magnes Res.* 1988. Vol. 11, № 3. P. 203-211.