

Соколян А.В.

Роль ангиогенных факторов роста в прогнозировании акушерской патологии у беременных с хронической венозной недостаточностью

НЦАГиП имени В.И. Кулакова

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) является одной из самых распространенных экстрагенитальных патологий, встречающихся во время беременности. В структуре сердечно-сосудистых заболеваний у беременных ХВН занимает одно из ведущих мест и составляет 45–65%.

Клинические проявления варикозной болезни в 70–90% случаев впервые проявляются у женщин во время беременности. Это объясняется одновременным действием нескольких провоцирующих факторов, возникающих в период гестации: увеличением объема циркулирующей крови; гормональной перестройкой организма, компрессией нижней полой и подвздошных вен, что приводит к повышению давления в венах нижних конечностей и нарушению микроциркуляции и гемодинамики в целом.

В последние годы многочисленные исследования мировой литературы посвящены изучению факторов роста, являющимся ранним маркерам антенатальной патологии плода.

В основе патогенеза различных патологических процессов беременности, а так же ХВН лежит дисбаланс продукции факторов роста, ответственных как за состояние сосудистой стенки, так и за ангиогенез плаценты, за ее правильное формирование и развитие.

В настоящее время описаны несколько десятков факторов роста, многие из которых оказывают влияние на функцию репродуктивной системы женщины. Особое внимание заслуживают: плацентарный фактор роста (PLGF), сосудисто-эндотелиальный фактор роста (VEGF) и растворимый рецептор -1 сосудисто-эндотелиального фактора роста (sVEGFR-1), которые относятся к семейству сосудистых факторов роста и являются ключевыми маркерами ангиогенеза.

Таким образом, ранняя диагностика и прогнозирование осложнений беременности, основанная на определении сосудистых факторов роста и своевременная диагностика тромботических

осложнений у беременных с заболеваниями вен нижних конечностей, является одним из важных направлений современного акушерства, что определило цель и задачи настоящего исследования.

Цель исследования – совершенствование прогнозирования и профилактики акушерских осложнений на основе изменений продукции ангиогенных факторов роста у беременных с заболеваниями вен нижних

Проведено проспективное исследование течения беременности и ее исходов у 102 пациенток, которые наблюдались в Научно – поликлиническом отделении и отделении профилактики и лечения патологии беременности ФГУ «НЦАГиП им. В. И. Кулакова Росмедтехнологий». Все пациентки были разделены на три группы:

I группа – 42 беременные с ХВН и нормальным течением беременности;

II группа – 33 беременные с ХВН и осложненным течением беременности;

III группа (сравнения) – 27 практически здоровых беременных без заболеваний вен нижних конечностей и с физиологическим течением беременности.

Критериями включения в I и II группы явились: наличие одноплодной самопроизвольно наступившей беременности; наличие хронической венозной недостаточности.

Критериями исключения из исследования явились: многоплодная беременность; индуцированная беременность; наличие миомы матки; наличие опухолевидных образований яичников.

Программа обследования пациенток включала:

1. Общеклинические методы обследования: сбор анамнеза, общий и акушерский осмотры. Всем пациенткам проводили осмотр и пальпацию варикозных, магистральных подкожных и глубоких вен нижних конечностей с последующей оценкой состояния венозной системы по шкале CEAP (1994г).

2. Комплексное клиничко – лабораторное исследование биохимических, гемостазиологических параметров у пациенток всех обследуемых групп.

3. Анализ состояния плода при помощи функциональных методов исследования (ультразвуковое, доплерометрическое исследования, кардиотокография).

4. Ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей в I, II, III триместрах беременности и в послеродовом периоде.

5. Исследование уровня ангиогенных факторов роста в сыворотке крови – VEGF, sVEGFR-1, PLGF в I, II, III триместрах и на 3–5 сутки после родов. Количественное определение ангиогенных маркеров VEGF и PLGF (в пг/мл), осуществляли с помощью иммуноферментного анализа ELISA с использованием тест – систем/наборов фирмы «R&D Systems Quntikine»; (США) и «Biosource» (США), согласно стандартному протоколу, в соответствии с рекомендациями производителя.

6. Статистический анализ полученных результатов проводился с использованием статистического пакета прикладных программ «Statistica for Windows» v. 7.0, StatSoft Inc (США). Сравнительный анализ переменных осуществлялся с помощью критерия Вилкоксона для связанных совокупностей и критерия Манна-Уитни для несвязанных совокупностей. Оценка меры связи переменных производилась с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Относительный риск (relative risk, RR) заболеваемости вычисляли по методу Woolf. Статистически значимыми считались отличия при $p < 0,05$ (95%-й уровень значимости) и при $p < 0,01$ (99%-й уровень значимости).

Результаты исследования и их обсуждение

Клиническая характеристика групп Согласно полученным данным, средний возраст всех беременных составил $32,1 \pm 6,3$ лет. В I группе средний возраст пациенток составил $31,5 \pm 5,6$ лет; во II группе – $33,6 \pm 7,6$ лет, а в III группе – $29,2 \pm 4,7$ лет. Статистически значимые различия были выявлены между пациентками I и III групп ($p < 0,05$).

При изучении структуры экстрагестальной патологии было выявлено, что у беременных с ХВН превалировала патология со стороны сердечно-сосудистой системы: в I группе – 31%, во II – 51,5%, а в III – 11,1%, что, возможно, было обусловлено частым сочетанием ХВН с синдромом дисплазии соединительной ткани у данного контингента пациенток.

По структуре и частоте встречаемости гинекологических заболеваний в анамнезе статистически значимой разницы между группами выявлено не было.

При анализе анамнестических данных было отмечено, что заболевания вен у близких родственников отмечали 78% беременных в I группе и 71% во II группе, в то время как в группе сравнения только 22,2% пациенток.

Количество повторнородивших в I группе составило 83% (35), во II группе – 79% (26), а в III группе – 70% (19), из них первородящих в I группе было 35,7%, во II – 54,5%, а в III – 70,4%. Частота аборт в I группе составила 35,7%, во II группе – 42,7%, в III группе – 29,6%, статистически значимой разницы по данному показателю между группами выявлено не было ($p > 0,05$).

Количество беременностей у пациенток с ХВН в I группе составило 55, во II группе 41, что почти в 2 раза превышало число беременностей в III группе, которое составило 18.

Таким образом, данные анамнеза пациенток с ХВН указывают на то, что количество беременностей и наследственный фактор являются предрасполагающими для развития заболеваний вен, что согласуется с данными литературы (Carpentier P.H., 1996; Beebe-Dimmer J.L., 2005; Robertson L., 2008).

Течение и осложнения данной беременности. Течение гестации осложнялось явлениями раннего токсикоза у каждой второй женщины I группы (в 57% случаев) и у каждой третьей во II группе (в 33,3% случаев). Во всех группах беременность осложнялась угрозой прерывания, как в первой, так и во второй половине беременности. В группе с ХВН и акушерской патологией (II группа) угроза преждевременных родов встречалась в три раза (54,5%), а в группе с ХВН (I группа) в два раза чаще (35,7%), по сравнению со здоровыми (14,8%).

По данным доплерометрии нарушение кровотока в фето-плацентарном

комплексе было выявлено у 29 пациенток с ХВН (II группы), что составило 38,7% от всех беременных с ХВН. При этом снижение фето-плацентарного кровотока отмечалось у 12 пациенток (16%), маточно-плацентарного – у 5 женщин (6,7%), повышение кровотока в средне-мозговой артерии плода – у 1 пациентки (1,3%). Сочетанные нарушения кровотока были выявлены у 11 беременных (14,7%).

С целью определения влияния степени тяжести ХВН на развитие акушерской патологии, мы распределили пациенток II группы по нозологиям в зависимости от клинической стадии ХВН. Полученные данные представлены на рисунке 1.

Было выявлено, что у 50% пациенток с СЗРП отмечалась ХВН С3 степени тяжести, у 30% – ХВН С2 и лишь у 20% ХВН С1. У беременных с плацентарной недостаточностью ХВН С3 встречалась в 15,4% случаев, ХВН С2 в 46,1% случаев. У пациенток с преэклампсией ХВН С3 степени была выявлена в 10% случаев, ХВН С2 – в 40% случаев и ХВН С1 – в 50% случаев.

С целью определения зависимости между плацентарной недостаточностью и СЗРП, являющимся результатом осложненного течения ПН с клинической стадией ХВН, нами был проведен корреляционный анализ. В результате была выявлена прямая умеренная корреляционная связь между степенью тяжести плацентарной недостаточности и ХВН ($R=0,42$, при $p < 0,05$), что указывает на значимость венозной патологии в прогрессировании плацентарной недостаточности.

Исходы настоящей беременности. Сравнительный анализ исходов беременностей и родов в исследуемых группах показал, что во II группе отмечался статистически значимый высокий процент преждевременных родов 36,4%, по сравнению с таковым в I группе – 4,8% ($p < 0,05$), а также процент операций кесарева сечения 69,7%, по сравнению с I и II группами – 40,5% и 37,0%, соответственно ($p < 0,05$).

Для сравнения состояния новорожденных мы использовали оценку по шкале Апгар (на 1 и 5 минутах жизни) и массо-ростовой показатель. Было выявлено, что у пациенток II группы отмечались достоверно более низкие массо-ростовые показатели по сравнению с таковыми в I и III группах. Средняя

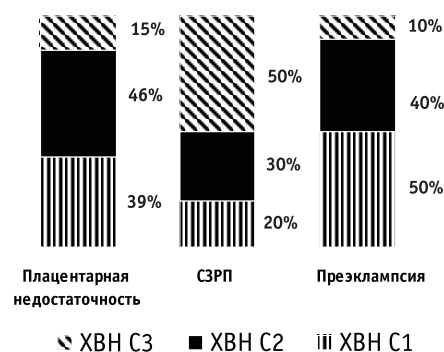


Рисунок 1. Частота встречаемости клинической стадии ХВН С1-С3 при гестационных осложнениях.

масса детей в I группе составила 3299 ± 431 г, длина – $50,6 \pm 2,1$ см; в III группе $3366 \pm 461,1$ г, длина – $50 \pm 3,4$ см, в то время как во II группе – $2634 \pm 716,3$ г, а длина $45,7 \pm 4,9$ см, что было обусловлено малым гестационным возрастом детей этой группы и осложненным течением беременности. Средняя масса недоношенных детей в I группе составила – $2642 \pm 95,5$ г, во II – 2015 ± 564 г.

Средняя оценка по шкале Апгар в I и III группах составила на 1 минуте $7,4 \pm 1,3$ и $7,7 \pm 0,9$ баллов, соответственно, а на 5 минуте – $8,6 \pm 0,7$ и $8,7 \pm 0,6$, соответственно. Во II группе средняя оценка по шкале Апгар составила на 1 минуте $6,6 \pm 1,8$, на 5 минуте – $7,9 \pm 1,4$.

Показатели состояния новорожденных у беременных с ХВН и неосложненным течением гестации достоверно не отличались от таковых в группе сравнения ($p > 0,05$), что указывает на важность и необходимость ранней диагностики осложнений беременности у пациенток с ХВН.

Характеристика венозной системы у обследуемых пациенток

При анализе частоты развития венозной патологии при беременности, было выявлено, что у 42,7% (32) пациенток заболевание вен впервые развилось во время данной беременности, при этом остальные 45,3% (34) женщин также связывали развитие заболевания вен с предыдущей беременностью и только у 12% (9) пациенток развитие данного заболевания не было связано с беременностью. Таким образом, у 88% женщин первые симптомы ХВН проявлялись во время беременности.

Прогрессирование заболевания в течение беременности отмечалось в 97,3% случаев, причем у большинства пациенток (63%) нарастание клинической

симптоматики отмечалось со второй половины беременности.

В современной флебологии ультразвуковое дуплексное ангиосканирование вен нижних конечностей является одним из самых информативных и безопасных методов исследования. С целью контроля и оценки состояния венозной системы нижних конечностей в течение беременности и в послеродовом периоде, мы проводили данное исследование всем пациенткам.

По данным ультразвукового ангиосканирования отмечалось увеличение диаметров венозных сосудов пропорционально сроку беременности, причем как у беременных с ХВН, так у здоровых. Однако у пациенток с варикозной болезнью диаметр вен в течение беременности увеличивался в 1,3 раз больше по сравнению со здоровыми пациентками. Учитывая, что достоверных различий между показателями диаметров вен I и II групп выявлено не было, в таблице приведены данные сравнения этих параметров всех пациенток с ХВН с III группой (без ХВН) (таблица 1).

В послеродовом периоде отмечалось уменьшение диаметров вен как в группе с ХВН, так и в группе сравнения. Однако у здоровых женщин на 5–7 сутки после родов диаметр вен в 80% случаев возвращался к исходному, в то время как у рожениц с ХВН к исходным значениям данный показатель приближался лишь в 36% случаев, что указывало на повышенную ригидность сосудистой стенки у данных пациенток.

Таким образом, по данным ангиосканирования беременность способствует дилатации венозных магистралей нижних конечностей, что с одной стороны провоцирует появление или прогрессирование симптомов ХВН со сроком гестации, с другой – повышает риск развития тромботических осложнений. Полученные результаты согласуются с исследованиями, проведенными Dindelli M. и соавт. (1993), Fowkes F.G. и соавт. (2001), Кааја R.J. и соавт. (2005).

По данным нашего исследования, у пациенток с ХВН отмечался довольно высокий процент тромботических осложнений, который составил 12%, при этом у 2-х пациенток тромбозом осложнилось течение беременности и у 7 женщин – послеродовый период, что указывает на высокий тромботический риск у пациенток с ХВН.

Таблица 1.

Изменение диаметра вен (мм) нижних конечностей во время беременности и после родов в исследуемых группах

	1 половина беременности (<20 недель)		2 половина беременности (>20 недель)		5-7 день после родов	
	I + II группы (n=75)	III группа (n=27)	I + II группы (n=75)	III группа (n=27)	I + II группы (n=75)	III группа (n=27)
ОБВ	9,6 ± 1,2*	7,1±0,5	13,2 ± 1,2* **	10,2±0,7	10,6 ± 0,8 *	8,6±0,8
ПВ	5,6 ± 0,5*	3,2±0,4	9,6 ± 0,6* **	6,7±1,2	6,9 ± 0,5 *	4,5±0,4
БПВ	4,2 ± 0,8*	2,9±0,6	6,5 ± 1,5* **	4,2±0,9	5,3 ± 1,1*	3,4±0,3

Примечания: * – достоверные различия по сравнению с III группой $p<0,05$;

** – достоверные различия по сравнению с 1 половиной беременности $p<0,05$.

ОБВ – общая бедренная вена;

ПВ – подколенная вена;

БПВ – большая подкожная вена.

Особенности системы гемостаза у беременных с ХВН. При анализе данных гемостазиограммы нарушения в системе гемостаза в течение беременности было выявлено у 32 (42,6%) пациенток с ХВН, из них у 22 (66,7%) пациенток II группы и у 10 (23,8%) пациенток I группы. У пациенток группы сравнения параметры гемостазиограммы соответствовали нормативным показателям как в течение беременности, так и в послеродовом периоде.

В зависимости от локализации поражения были выделены следующие варианты нарушений: изолированная активация тромбоцитов отмечалась у 4 (9,5%) пациенток I группы и у 4 (12,1%) – II группы; изолированная активация плазменного звена отмечалась у 3 (7,1%) пациенток I группы и у 5 (15,5%) пациенток II группы; сочетанная активация плазменного и тромбоцитарного звеньев системы гемостаза отмечалась у 3 (7,1%) пациенток I группы и у 12 (36,4%) пациенток II группы.

Таким образом, наиболее выраженные изменения в параметрах гемостазиограммы были выявлены у пациенток с ХВН и отягощенным течением беременности, что свидетельствует о том, что патологические состояния, характеризующиеся поражением сосудистой стенки, сопровождаются нарушениями в системе гемостаза.

По данным тромбоэластограммы у беременных с ХВН отмечался достоверно высокий уровень ИТП по сравнению с беременными группы сравнения и составил в I триместре $12,0\pm0,5$ у.е., в III группе $10,6\pm0,7$; во 2 триместре у пациенток с ХВН- $13,9\pm2,6$ у.е., в группе сравнения $12,1\pm1,1$, а в 3 триместре – $16,8\pm4,7$ у.е. и $13,4\pm3,2$ у.е. соответственно ($p<0,05$).

Кроме того, у пациенток с ХВН отмечалось достоверное повышение агрегации тромбоцитов и уровня РКМФ и/или Д-димеров по сравнению с группой сравнения, как в течение беременности, так и в послеродовом периоде ($p<0,05$). В послеродовом периоде гиперкоагуляция отмечалась у 15 (20%) пациенток с ХВН, из них у 7 (9,3%), данные изменения сопутствовали развитию тромбозов.

Таким образом, учитывая высокий риск развития тромбоэмболических осложнений у беременных и рожениц с ХВН, важное значение приобретают современные методы диагностики функционального состояния венозной системы. Использование метода дуплексного ультразвукового сканирования вен нижних конечностей в акушерстве позволяет своевременно выявлять и дифференцировать патологию венозной системы, проводить функциональную оценку ее состояния у беременных и оказывает помощь в выборе тактики ведения беременности, родов и послеродового периода у беременных с ХВН.

Динамика ангиогенных факторов роста в исследуемых группах

Ранняя диагностика различных осложнений беременности, возможность их прогнозирования с целью предупреждения их развития и профилактики по-прежнему являются актуальными в акушерстве. В этом аспекте особый интерес представляют исследования, проводимые на молекулярном уровне, посвященные изучению системы факторов роста.

С целью выяснения роли факторов роста в патогенезе акушерской патологии и варикозной трансформации вен, нами изучена динамика ангиогенных

факторов: VEGF, sVEGFR-1, PLGF в сыворотке крови пациенток в процессе прогрессирования физиологической и осложненной беременности. Было выявлено, что с увеличением срока беременности наблюдался достоверный рост sVEGFR-1 и PLGF в плазме крови беременных во всех группах (рисунки 2а и 2б). При этом отмечалось отсутствие значимых колебаний уровня VEGF как в течение беременности, так и между группами (рисунки 2в). Это объясняется результатами экспериментальных исследований, указывающих на то, что в течение беременности VEGF связывается со специфичным для беременности белком, который подавляет его иммунореактивность при проведении иммуноферментного анализа, в связи с чем невозможно произвести точный количественный подсчет его уровня при применении данного метода исследования.

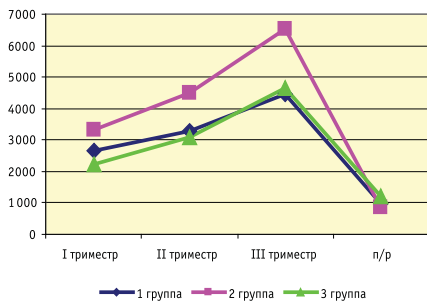


Рисунок 2а. Динамика sVEGFR-1 (пг/мл).

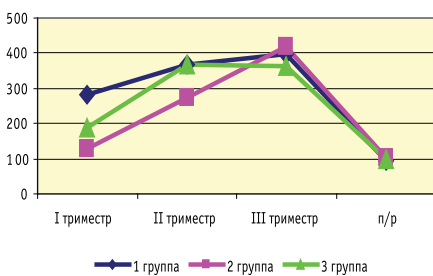


Рисунок 2б. Динамика PLGF (пг/мл) в течение беременности и после родов в течение беременности и после родов.

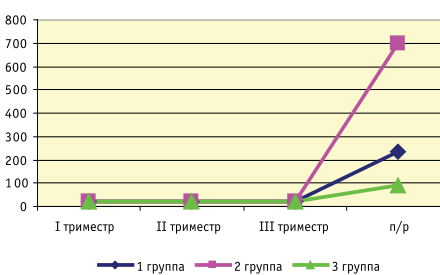


Рисунок 2в. Динамика VEGF (пг/мл) в течение беременности и после родов в группах.

Таблица 2.

Сравнение уровней факторов роста (пг/мл) в течение беременности при различной степени ХВН и со здоровыми пациентками

Факторы роста	Пациентки с ХВН (I группа)			III группа (сравнения)
	1 степень	2 степень	3 степень	
VEGF	18,4 ± 5,3	19,6 ± 5,8	21,6 ± 5,8	20,5 ± 5,2
sVEGFR-1	3535 ± 1385	3286 ± 1735	4083 ± 2291	3313 ± 1767
PLGF	364 ± 216	396,4 ± 223	403,2 ± 257	334 ± 273

В послеродовом периоде отмечалось резкое снижение показателей sVEGFR-1 и PLGF и повышение уровня VEGF по сравнению с таковыми в III триместре беременности. При сравнении уровня VEGF в зависимости от способа родоразрешения, было выявлено, что после абдоминального родоразрешения средний уровень VEGF (477,6±237,8 пг/мл) практически в 5 раз превышал таковой после самопроизвольных родов (87,17±48,5 пг/мл; p=0,03).

Мы предположили, что данные изменения связаны с компенсаторной активацией в послеродовом периоде процесса ангиогенеза, с целью заживления и восстановления эндометрия и миометрия, а, учитывая, что после кесарева сечения «раневая поверхность», т.е. количество заживающих тканей больше, то с этим связана и большая экспрессия VEGF, играющего ключевую роль в процессе восстановления и репарации ткани.

Полученные нами результаты находят свое подтверждение в экспериментальных исследованиях, проведенных Fan X. и соавт. (2008), которыми было выявлено, что при блокаде гена VEGF полностью прекращался процесс неоваскуляризации и регенерации в постменструальном эндометрии.

С целью выяснения взаимосвязи между факторами роста в течение беременности и в послеродовом периоде, нами был проведен корреляционный анализ методом подсчета коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Было выявлено, что в течение беременности наблюдалась значимая прямая связь между уровнем sVEGFR-1 и PLGF (R=0,45; при p=0,001), т.е. с увеличением срока беременности происходит рост уровня как ангиогенного фактора роста (PLGF), так и его антагониста (sVEGFR-1), что является необходимым условием для нормального течения беременности и развития плода. Любое отклонение от установленного равновесия может привести к развитию осложнений беременности.

При проведении корреляционного анализа в послеродовом периоде наблюдалась значимая обратная связь между уровнем VEGF и sVEGFR-1 (R= -0,53; при p=0,01), что указывает на активацию процесса ангиогенеза, происходящего в послеродовом периоде.

При изучении уровня данных факторов роста в зависимости от клинической стадии ХВН мы сравнили показатели пациенток I группы с таковыми у пациенток без заболеваний вен нижних конечностей. Статистически значимой разницы выявлено не было как между степенями ХВН, так и при сравнении показателей I и III групп (p>0,05). Полученные данные представлены в таблице 2.

В соответствии с поставленными задачами, нами был проведен сравнительный анализ динамики уровней sVEGFR-1 и PLGF в течение беременности среди пациенток II группы при осложнениях беременности: 1) плацентарной недостаточности; 2) синдроме задержки развития плода (СЗРП) и 3) преэклампсии.

По данным нашего исследования отмечался статистически достоверно высокий уровень sVEGFR-1 при всех изучаемых патологиях. Наиболее высокий уровень данного фактора отмечался при СЗРП, начиная с ранних сроков гестации, данные показатели практически в 2 раза превышали таковые у пациенток с нормальным течением беременности (p<0,05). Данные представлены на рисунке 3.

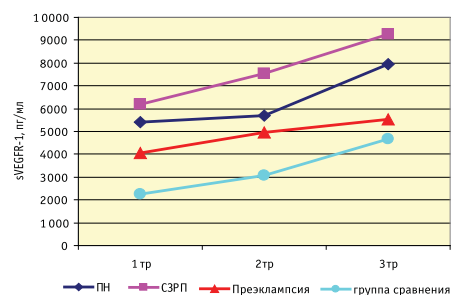


Рисунок 3. Сравнение среднего уровня sVEGFR-1 у пациенток с ХВН при плацентарной недостаточности, СЗРП и преэклампсии с группой сравнения

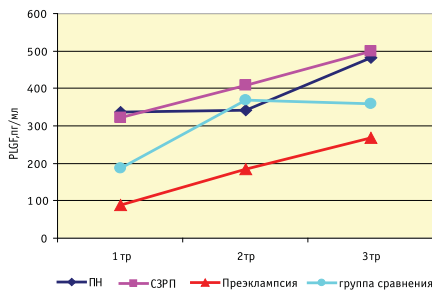


Рисунок 4. Сравнение среднего уровня PLGF у пациенток с ХВН при плацентарной недостаточности, СЗРП и преэклампсии с группой сравнения.

При оценке динамики уровня PLGF в течение осложненной беременности (рисунок 4) было выявлено, что средний уровень данного фактора роста при ПН и СЗРП был достоверно выше в 1 и 3 триместрах беременности, по сравнению с таковым у пациенток с неосложненным течением беременности. Статистически достоверной разницы между уровнем данного фактора при ПН и СЗРП выявлено не было ($p > 0,05$).

У пациенток с ХВН и преэклампсией средний уровень PLGF был достоверно ниже по сравнению с таковым у беременных группы сравнения на протяжении всей беременности ($p < 0,05$).

С целью выяснения прогностической значимости колебаний ангиогенных факторов и определения относительного риска (RR) развития плацентарной недостаточности, СЗРП и преэклампсии, мы сравнили показатели sVEGFR-1 и PLGF при этих патологиях в 1 триместре со здоровыми беременными.

Было выявлено, что при повышении уровня sVEGFR-1 выше 3700 пг/мл, относительный риск развития СЗРП составил 1,97 (95% ДИ, 1,98-4,94, при $p = 0,043$). При значениях PLGF в 1 триместре ниже 178 пг/мл, относительный риск развития преэклампсии составил 2,57, (95% ДИ, 1,21-5,46, при $p = 0,024$).

Полученные результаты согласуются с результатами O. Erez и соавт. (2008), которые пришли к выводу, что повышенная концентрация sVEGFR-1 и низкий уровень PLGF (по сравнению со здоровыми беременными) в 1 и 2 триместрах беременности повышают риск развития преэклампсии у данных пациенток (RR 3,9, 95% CI 1,2-12,6 и RR 4,3, 95% CI 1,2-15,5 соответственно).

Для выяснения значимости изменения баланса между про- и антиангиогенными факторами роста, мы сравнили коэффициент соотношения ангиоген-

Таблица 3.

Средний уровень ангиогенных маркеров (пг/мл) и коэффициент их соотношений при различных патологиях в 1 триместре беременности

Факторы роста	Здоровые (n=27)	ПН (n=13)	СЗРП (n=10)	Преэклампсия (n=10)
sVEGFR-1	2239 ±1279	5424 ±2403*	6203 ±2508*	4071 ± 1034*
PLGF	186 ±89	337,5 ±102*	341 ±123*	88,8 ± 34* **
sVEGFR-1/PLGF	12,0±1,7	16,1 ±2,2 *	19,3 ± 3,8 *	45,8 ± 7,6* **

Примечание: * – статистически значимое различие по сравнению со здоровыми, $p < 0,05$; ** – статистически значимое различие по сравнению с ПН и СЗРП, $p < 0,05$.

ных факторов у здоровых пациенток и женщин с осложненным течением беременности в 1 триместре гестации (таблица 3).

Было выявлено, что уровень коэффициента sVEGFR-1/PLGF при нормальном течении беременности составил 12,0±1,7, при ПН 16,1±2,2, при СЗРП 19,3±3,8 и наибольшее значение было у пациенток с преэклампсией – 45,8±7,6.

Таким образом, данный коэффициент был повышен в 1 триместре у тех пациенток, у которых в дальнейшем развивались осложнения беременности в виде ПН, СЗРП и преэклампсии. Наиболее выраженные изменения в соотношениях ангиогенных факторов приводили в дальнейшем к развитию преэклампсии у этих пациенток.

Таким образом, хроническая венозная недостаточность является значимой патологией в акушерстве, повышая риск развития как тромботических осложнений, так и осложнений беременности, в связи с чем возникает необходимость в ранней диагностике и профилактике данных осложнений у беременных с ХВН с целью снижения акушерской и перинатальной патологии.

Выводы

1. В группу риска по развитию акушерских и тромботических осложнений необходимо относить беременных с ХВН при наличии:

- клинической стадии ХВН С3;
- возраста старше 30 лет;
- количества родов больше 2х;
- наследственных и приобретенных тромботических мутаций;
- отягощенного акушерско-гинекологического анамнеза (привычное невынашивание, преэклампсия, эклампсия, отслойка нормально расположенной плаценты, антенатальная гибель плода).

2. В обследование беременных с ХВН необходимо включать:

- тщательный сбор и анализ анамnestических данных;
- ультразвуковое исследование матки и плода;
- доплерометрию с 24 недель беременности;
- кардиотокографию с 32 недель беременности;
- обследование на наличие маркеров тромбофилии (наследственные и приобретенные);
- динамический контроль за параметрами гемостазиограммы: в 1 триместре беременности каждые 3 недели, во 2 и 3 триместрах – каждые 2 недели; в послеродовом периоде на 3-4 сутки после родов;
- ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей в течение беременности и в послеродовом периоде.

В течение беременности целесообразно проведение трехкратного исследования: 1 – на сроке 8–10 недель; 2 – на сроке 20–24 недель и 3 – на сроке 32–36 недели беременности. В послеродовом периоде УЗ ангиосканирование необходимо проводить на 4–5 сутки, причем после абдоминального родоразрешения данное исследование показано всем пациенткам с ХВН, а после самопроизвольных родов – пациенткам с ХВН, относящимся к группе повышенного риска по развитию тромботических осложнений.

3. Тщательный контроль за состоянием венозной системы беременных с ХВН, с повышенным риском развития тромботических осложнений, с помощью УЗ ангиосканирования, позволит своевременно выявить данные осложнения и снизить риск развития тромбоэмболии (ТЭ) у данного контингента пациенток.

4. С целью раннего прогнозирования и профилактики плацентарной недостаточности, синдрома задержки развития плода и преэклампсии у беременных с ХВН, относящихся к группе риска, целесообразно проводить обследование на определение в сыворотке крови маркеров ангиогенеза – sVEGFR-1 и PLGF на ранних сроках гестации (1 триместр). Беременных с ХВН с исходно высоким уровнем sVEGFR-1 в сыворотке крови (>3700 пг/мл) необходимо выделять в группу риска по развитию синдрома задержки развития плода, а с низким уровнем PLGF в сыворотке крови в I триместре (<178 пг/мл) – в группу риска по развитию преэклампсии.

Литература

1. Роль ангиогенных факторов роста при нормальной и осложненной беременности / А.В. Соколян, А.В. Мурашко // Проблемы беременности.- 2007. -№13. -С. 7-12.

2. Профилактическое применение компрессионного трикотажа у беременных с варикозным расширением вен нижних конечностей/ А.В. Мурашко, А.В. Соколян // Проблемы беременности.- 2007. - №13. – С. 42-45.

3. Ультразвуковое ангиосканирование вен нижних конечностей у беременных и родильниц с хронической венозной недостаточностью / А.В. Соколян, А.В. Мурашко, А.И. Гус, В.Ю. Богачев, И.А. Золотухин //Уральский Медицинский Журнал.- 2007.- №7.- С. 113-116.

4. Значение ангиогенного фактора роста в патогенезе гестоза у беременных с варикозной болезнью / А.В. Соколян, А.В. Мурашко, А.В. Кречетова, М.М. Зиганшина, Г.Т. Сухих // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.- 2008.- Т. 145; №4.- С. 464-466.

Список сокращений

АД – артериальное давление
 БПВ – большая подкожная вена
 ВБ – варикозная болезнь
 ВЦТ – вневорсинчатый цитотрофобласт
 ОБВ – общая бедренная вена
 ПВ – подколенная вена
 ПН – плацентарная недостаточность
 ПЭ – преэклампсия
 СЗРП – синдром задержки роста плода
 ТО – тромботические осложнения
 ХВН – хроническая венозная недостаточность
 ХЗВ – хронические заболевания вен
 PLGF – плацентарный фактор роста
 VEGF – сосудисто-эндотелиальный фактор роста
 VEGFR-1 – рецептор -1 сосудисто-эндотелиального фактора роста



- Министерство здравоохранения Российской Федерации ● Российская академия медицинских наук
- Северо-Западный государственный медицинский университет имени И. И. Мечникова
- Институт детской гематологии и трансплантологии имени Раисы Горбачевой
- Институт цитологии РАН ● Военно-медицинская академия имени С. М. Кирова
- НИЛ клеточных технологий СЗГМУ имени И. И. Мечникова
- Покровский банк стволовых клеток ● Медицинский центр «Покровский» ПБСК
- НПЦ «МикроМир» ● Компания «Ребион»

Международная научно-практическая конференция **РЕГЕНЕРАТИВНАЯ ТЕРАПИЯ И КЛЕТОЧНЫЕ ТЕХНОЛОГИИ** **Трансплантация стволовых клеток в онкогематологии. Биотехнологии и бактериофаги в современной медицине**

19 апреля 2013 года
 Актовый зал СЗГМУ имени И. И. Мечникова, Кирочная ул., д. 41