

ДУ «ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

КОВАЛЬ СОФІЯ ДМИТРІВНА

УДК 618.3+618.7:616.005:616-079.3:616-08-039.11

**ДІАГНОСТИКА ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ВАРИКОЗНОЇ
ХВОРОБИ У ВАГІТНИХ ТА ПОРОДІЛЬ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис.

Роботу виконано в ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (м. Київ)

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Бенюк Василь Олексійович,
Національний медичний університет імені О. О. Богомольця
МОЗ України (м. Київ),
завідувач кафедри акушерства і гінекології № 3

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Камінський В'ячеслав Володимирович,
Національна медична академія післядипломної
освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (м. Київ),
завідувач кафедри акушерства, гінекології
та репродуктології;

доктор медичних наук, професор,
член-кореспондент НАМН України
Маркін Леонід Борисович,
Львівський національний медичний університет імені
Данила Галицького МОЗ України (м. Львів),
завідувач кафедри акушерства та гінекології.

Захист відбудеться « 27 » лютого 2018 р. о 13.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

З дисертацією можна ознайомитися в бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України» (04050, м. Київ, вул. П. Майбороди, 8).

Автореферат розіслано « 26 » січня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л. В. Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність дослідження. Одним з найпоширеніших захворювань судинної системи людини є варикозна хвороба (ВХ). ВХ зустрічається у 20–40 % вагітних і є однією з головних причин венозних тромбоемболічних ускладнень в акушерській практиці, частота яких складає від 38 до 50,8 % (S. Karoor, 2013; В.О. Бенюк, 2014).

Високу частоту ВХ у вагітних і породіль пояснюють збільшенням маси циркулюючої крові та хвилинного об'єму серця, підвищенням венозного тиску і уповільненням швидкості кровотоку в нижніх кінцівках, гормональною перебудовою організму, зміною мікроциркуляції та гемостазу (Ю.П. Вдовиченко, 2013; A. Di Martino, 2014). Патологія вен басейну малого таза є причиною виникнення хронічного болю у жінок в подальшому. Близько 70–80 % тазового болю зумовлено флебітом малого тазу, що виникає внаслідок венозного застою в ділянці таза та матки при вагітності (Т.В. Герасімова, 2012; В.В. Камінський, 2015).

ВХ може бути наслідком імунопатологічних реакцій, які виникають при порушенні нейро-медіаторних і нейро-гуморальних механізмів, що регулюють імунний гомеостаз. Особливий інтерес становлять характеристики імунного гомеостазу у жінок з ВХ при імунологічній перебудові організму під час вагітності, пологів і в післяпологовому періоді в залежності від методів лікування (Л.Б. Маркін, 2010; G. Marsden 2013).

Під час вагітності відбуваються кількісні і якісні зміни в системі імунітету та неспецифічних факторів захисту, що дозволяє віднести вагітність до вторинних імунодефіцитів (С.Н. Серов, 2014; Б.М. Венцківський, 2015). Зниження імунної реактивності у вагітних є сприятливим фоном для розвитку ускладнень в пологах та післяпологовому періоді. Вторинний імунодефіцит, що фізіологічно розвивається у вагітних, є сприятливим фоном для прогресування імунних механізмів дилатації судин, їхньої варикозної трансформації, і вимагає адекватної імунокоригуючої терапії в післяпологовому періоді. Дана терапія одночасно може бути ефективною не лише для профілактики тромбоемболічних ускладнень, але і для попередження післяпологових гнійно-септичних ускладнень (X. Huang, 2015; В.І. Медведь, 2017). З'являється необхідність у розробці підходів до об'єктивної оцінки клініко-функціональних проявів ВХ та імунного статусу у вагітних і породіль, корекції зрушень імунітету.

Важливе значення має надання медичної допомоги, особливо при I і II стадіях хронічної венозної недостатності, коли хірургічне лікування ВХ вважається передчасним, а використання еластичних панчох та симптоматичної терапії – недостатньо ефективним. Застосування сучасних і ефективних ангіопротекторів дозволяє попередити прогресування ВХ, знизити частоту ускладнень пологів та післяпологового періоду.

На сьогоднішній день питання діагностики та лікування ВХ, профілактики тромбоемболічних ускладнень залишаються остаточно не вирішеними і дискусійними.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної державної бюджетної теми «Алгоритм ведення вагітних та породіль групи перинатального ризику» (№ державної

реєстрації 0115U005795) на кафедрі акушерства і гінекології № 3 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

Мета дослідження: зниження частоти ускладнень у вагітних і породіль при варикозній хворобі, шляхом визначення нових патогенетичних ланок захворювання, розробки та впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

Завдання дослідження

1. Визначити групу ризику щодо розвитку варикозних ускладнень у жінок з гестаційною варикозною хворобою.

2. Визначити динамічні особливості системи гемостазу та показників дисфункції ендотелію у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок.

3. Вивчити роль імуннопатологічної реакції у патогенезі ВХ у вагітних жінок в III триместрі вагітності.

4. Установити діагностичну цінність застосування доплерометрії судин малого таза та нижніх кінцівок для виявлення дилатації тазових вен, визначення параметрів кровотоку в судинах малого таза і нижніх кінцівок та їх динаміку в процесі лікування.

5. Розробити комплекс лікувально-профілактичних заходів щодо варикозної хвороби під час вагітності з метою профілактики подальшого прогресування венозної недостатності.

6. Оцінити динаміку показників клітинної і гуморальної ланок імунітету, факторів природної резистентності організму, якість життя жінок із ВХ після проведеної терапії.

Об'єкт дослідження – вагітність та післяпологовий період у жінок з варикозною хворобою.

Предмет дослідження – особливості перебігу варикозної хвороби під час вагітності та післяпологового періоду, імунологічний статус, маркери ендотеліальної дисфункції, показники системи гемостазу, параметри венозного кровотоку, показники якості життя у жінок із варикозною хворобою.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імунологічні, доплерометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено зміни в системі гемостазу, вмісті маркерів ендотеліальної дисфункції – фібронектину та гомоцистеїну у жінок з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок у III триместрі вагітності.

Вивчено імунний статус і параметри кровотоку вен малого таза та нижніх кінцівок у вагітних із ВХ, що дозволило розробити напрям корекції варикозного розширення вен і пов'язаних з ним ускладнень.

Встановлено діагностичну цінність застосування ультрасонографії з доплерометрією судин малого таза та нижніх кінцівок для виявлення дилатації тазових вен, визначення параметрів кровотоку в судинах малого таза і нижніх кінцівок та їхню динаміку в процесі комплексного лікування.

Отримано нові дані щодо імунологічних та ендотеліальних аспектів патогенезу ВХ, що дозволило обґрунтувати комплексну терапію хвороби та її ускладнень, зокрема хронічної венозної недостатності.

Практичне значення роботи. Вперше запропоновано та впроваджено в клінічну практику схему діагностики імунологічних, ендотеліальних,

гемостазіологічних та варикозних порушень при ВХ у вагітних жінок, яка має значення для визначення тактики ведення хворих.

Розроблено та впроваджено в клінічну практику комплексну терапію з 32 по 36 тижень вагітності (препарат з ангіопротекторною та венотонічною дією, що містить біофлавоноїд діо смін та гесперидин по 1 капсулі 2 рази на добу, прямий антикоагулянт сулодексид по 250 ліпасемічних одиниць (ЛО) 2 рази на добу; градуйована еластична компресія; флавоноїд з імунотропною дією по 8 крапель 3 рази на добу), яка покращує якість життя жінок з ВХ та запобігає розвитку тромбоемболічних ускладнень.

Впровадження результатів дослідження. Результати дисертаційної роботи впроваджені в клінічну практику відділення патології вагітності і пологів ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», відділення патології вагітних пологового будинку № 3 м. Києва, клінічної лікарні «Феофанія» ДУС та Перинатального Центру м. Хмельницький. Видано Інформаційний лист «Критерії ефективності лікування варикозної хвороби у вагітних в третьому триместрі» (Київ, 2017).

Особистий внесок здобувача. Дисертантом обрано тему, визначено мету, завдання та напрями досліджень, проведено патентний пошук, огляд і узагальнення сучасних літературних джерел за темою дисертації. Автор індивідуально планував клініко-лабораторні та функціональні обстеження, проводив аналіз результатів ехографічних, гемостазіологічних та імунологічних досліджень, приймав участь у плануванні та стандартизації методик. Дисертантом особисто обиралась тактика та проводилося лікування жінок з ВХ. Автором особисто узагальнено та систематизовано отримані результати, сформульовано висновки, обґрунтовано практичні рекомендації, підготовлено до друку наукові праці.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації були викладені та обговорені у виступах на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (м. Судак, 2011), науково-практичній конференції «Актуальні питання акушерства та гінекології», у рамках IV Міжнародного медичного форуму (м. Київ, 2013), міжнародній науково-практичній конференції «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього» (м. Дніпропетровськ, 2014), науково-практичній конференції з міжнародною участю та пленумі ГО «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (м. Київ, 2015), Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (м. Вінниця, 2016).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових праць, з них у фахових наукових журналах – 9; у збірках наукових робіт – 3; в матеріалах та тезах конференцій – 1.

Обсяг і структура дисертації. Дисертація викладена на 175 сторінках машинопису і складається із вступу, огляду літератури, 7 розділів, узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій та списку використаної літератури, який включає 190 джерел: 145 вітчизняних та 45 зарубіжних, які займають 22 сторінки. Робота ілюстрована 69 таблицями та 47 рисунками, що займають 8 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Відповідно до поставлених задач проведено обстеження 80 вагітних з варикозною хворобою (ВХ): 42 вагітні жінки з ВХ (основна група) – приймали розроблену комплексну терапію; 38 вагітних з ВХ (група порівняння), що застосовували симптоматичну, в основному місцеву терапію. Контрольну групу склали 50 здорових вагітних жінок з інтактними венами. Основна група отримувала з 32 по 36 тижнів вагітності комплексну терапію: препарат з ангіопротекторною та венотонічною дією, що містить дію смін 450 мг та гесперидин 50 мг, по 1 капсулі 2 рази на добу; прямий антикоагулянт сулодексид по 250 ліпасемічних одиниць 2 рази на добу; градуйована еластична компресія; флавоноїд з імунотропною дією по 8 крапель 3 рази на добу. Дослідження проведено на базі відділення патології вагітності і пологів ДУ «ІПАГ НАМН України» (м. Київ).

В процесі обстеження хворих проведено оцінку клінічних проявів: функціональний дискомфорт (важкість, біль, парестезії, відчуття тепла, свербіж), набряки, нічні судоми, вивчено тромбоцитарну, антикоагулянтну та прокоагулянтну ланки системи гемостазу та активність фібринолітичної системи у обстежених вагітних, встановлено рівні гомоцистеїну та фібрoneктину в крові за допомогою імуно-ферментного аналізу на автоматичному ІФ аналізаторі «CHEM WELL (ELISA)».

Імунологічне дослідження включало визначення показників клітинної, гуморальної ланок імунітету та факторів природної резистентності організму: абсолютну та відносну кількість Т-лімфоцитів, середній рівень чутливих та резистентних Т-лімфоцитів, абсолютну та відносну кількість В-лімфоцитів, субпопуляції Т-лімфоцитів CD4, CD8, CD56, імунорегуляторний індекс, вміст імуноглобулінів А, М, G, середні рівні циркулюючих імунних комплексів, рівень комплементу, функціональну активність нейтрофілів та фагоцитарний резерв.

Дуплексну доплерометрію судин зі спектральним аналізом проведено на апараті PHILIPS iE 33 з використанням датчика С 5-2. Визначено морфометричні (діаметр поперечного перерізу (ДПП), площа поперечного перерізу (ППП)) та гемодинамічні (середня швидкість кровотоку (СШК), об'ємна швидкість кровотоку (ОШК)) параметри кровотоку у правих і лівих зовнішніх клубових, яєчникових та маткових венах, великій підшкірній та стегновій венах.

Вивчення якості життя пацієнток до та після лікування проводили за допомогою опитувальника SF-36. Сумарна кількість балів по кожній шкалі визначала інтегральний індекс здоров'я.

Результати дослідження та їх обговорення. З метою визначення прогностичних факторів розвитку ВХ проведено обстеження 80 вагітних з даним захворюванням. Обстеження вагітних показало високий відсоток жінок молодого віку, що страждають на ВХ: в основній групі середній вік склав $26,5 \pm 3,7$ років; у групі порівняння – $25,7 \pm 3,4$ років. Захворюваність на ВХ притаманна жінкам, які тривало знаходяться у вертикальному статичному положенні і жінкам «сидячих» професій.

У 61,9 % обстежених основної групи та у 57,9 % жінок групи порівняння відзначали венозні захворювання у близьких родичів. В групі контролю спадковий венозний анамнез обтяжений лише у 4 % жінок.

Оцінка акушерського анамнезу жінок основної групи показала таке: першонароджуючі склали 47,6 % жінок; у 38,1 % в анамнезі були медичні аборти, у 16,7 % – мимовільні викидні, у 9,5 % – завмерла вагітність. У групі порівняння першонароджуючі склали 44,7 %; у 42,1 % виявлені в анамнезі медичні аборти, у 21,1 % – мимовільні викидні, у 7,9 % – завмерла вагітність. У контрольній групі першонароджуючих жінок – 48 %, в анамнезі у 40 % жінок – медичні аборти, у 16 % – мимовільні викидні, у 6 % – завмерла вагітність ($p>0,05$).

Варикозна хвороба у всіх обстежених вагітних як основної групи, так і групи порівняння була в стадії компенсації (I–II стадії по Савицькому), ознак декомпенсації не виявлено. У вагітних основної групи на початку дослідження виявлено відчуття важкості у 90,5 %, флебалгії у 31 %, відчуття тепла у 19 %, шкірний свербіж у 14,3 %, парестезії у 11,9 %, набряки нижніх кінцівок у 31 %, судоми литкових м'язів у нічний час у 38,1 % жінок. У групі порівняння: відчуття важкості мало місце у 89,4 %, флебалгії у 28,9 %, відчуття тепла у 89,4 %, свербіж у 13,2 %, парестезії у 10,5 %, набряки у 28,9 %, судоми у 35,7 % пацієнток. Інтенсивність симптомів розподіляли по бальній шкалі – від 0 до 3 балів. Середні величини вираженості симптомів захворювання склали в основній групі $1,57\pm 0,26$ балів, в групі порівняння $1,55\pm 0,26$ балів ($p>0,05$).

Вивчення преморбідного фону дозволило виявити низький індекс здоров'я жінок з ВХ. Соматичний анамнез обтяжений у 78,3 % вагітних в основній групі і у 76,3 % – в групі порівняння. Аналіз соматичного анамнезу виявив наявність вогнищ хронічної інфекції у 47,6 % вагітних основної групи та у 34,2 % – групи порівняння, що втричі перевищувало групу контролю ($p<0,05$).

Гінекологічний анамнез обтяжений у 64,3 % вагітних основної групи та у 65,8 % – групи порівняння, тоді як в контрольній групі лише у 24 % вагітних ($p<0,05$).

Аналізуючи перебіг даної вагітності у обстежених жінок, слід зазначити, що загроза переривання вагітності та передчасних пологів в основній групі зустрічалась у 47,6 % випадків, в групі порівняння у 39,5 %, що в 4,3 рази перевищувало показники групи контролю ($p<0,05$). У жінок з ВХ перебіг вагітності ускладнився раннім гестозом у 19 % жінок основної групи та у 26,2 % вагітних групи порівняння; анемією у 19 % жінок основної групи та у 15,8 % вагітних групи порівняння; вагінітом у 33,3 % та у 28,6 % вагітних відповідно, що вдвічі перевищувало показники вагітних контрольної групи.

В основній групі жінок пологи відбулися через природні пологові шляхи у 89,5 %, у групі порівняння – 85,7 %, що достовірно не відрізняється від показників групи контролю (98 %).

Пологи ускладнилися передчасним виливом навколоплодових вод у 33,3 % роділь основної групи, у 31,6 % жінок групи порівняння, що в 3 рази перевищувало показники контрольної групи (10,0 %)

Показники усіх ланок системи гемостазу у жінок з ВХ мали тенденцію до гіперкоагуляції. На фоні достовірного зниження кількості тромбоцитів спостерігалось зниження показників висоти агрегації тромбоцитів (ВАТ) – $2,8\pm 0,13$ см в основній групі та $2,9\pm 0,12$ см у групі порівняння, проти $3,8\pm 0,12$ см – у контрольній групі; час агрегації тромбоцитів (ЧАТ) $10,6\pm 0,42$ та $11,4\pm 0,58$ хв в основній групі та групі порівняння відповідно проти $13,4\pm 0,64$ хв в контрольній

групі та час латентної агрегації тромбоцитів (ЧЛАТ) $29,8 \pm 0,55$ с в основній та $30,2 \pm 0,48$ с у групі порівняння, відносно $34,4 \pm 0,52$ с – у жінок групи контролю. При визначенні показників різниці змін оптичної щільності плазми (РЗОЩП) $29,8 \pm 0,39$ в основній групі та $29,6 \pm 0,41$ у групі порівняння, проти $27,2 \pm 0,40$ – у контрольній групі, кут агрегації тромбоцитів (КАТ) – $65,6 \pm 1,14^\circ$ в основній групі та $63,9 \pm 1,17^\circ$ у групі порівняння, проти $44,1 \pm 1,02^\circ$ – у групі контролю та сумарний індекс агрегації тромбоцитів (СІАТ) – $64,7 \pm 1,96$ % в основній та $63,8 \pm 2,01$ % у групі порівняння, проти $51,3 \pm 1,66$ % – у групі контролю.

Дослідження прокоагулянтної ланки системи гемостазу виявило зменшення часу рекальцифікації плазми (ЧРП) в основній групі та групі порівняння на 16 % та 15 % відповідно, протромбінового часу (ПЧ) – на 27,3 % та 25,6 %, збільшення концентрації фібриногену (КФ) на 8,7 % та 10,9 % відносно показника групи контролю. Тромбіновий час (ТЧ) склав в основній, контрольній групі та групі порівняння $23,1 \pm 0,36$ с, $23,8 \pm 0,56$ с та $22,8 \pm 0,33$ с відповідно, усі групи були достовірно однорідними ($p > 0,05$).

Показник активності антитромбіну III (АТ-III) в основній групі та групі порівняння був на 17,7 % та 14,3 % меншим, ніж у контрольній. Середній час фібринолізу еуглобулінів (ЧФЕ) у жінок контрольної групи становив $206,3 \pm 3,2$ хв, тоді як в основній групі та групі порівняння визначалося зменшення цього показника на 17,8 % та 16,5 % відповідно, що вказує на надмірну активацію фібринолізу у жінок з ВХ ($p < 0,05$).

Дослідження показників системи гемостазу після проведеної терапії жінкам з ВХ виявило позитивну динаміку зростання кількості тромбоцитів на 8 % в основній групі та 2 % у групі порівняння; показників ВАТ на 25 % та на 6,8 % відповідно; ЧАТ на 21,7 % в основній групі та на 5,2 % у групі порівняння; ЧЛАТ – на 13,4 % та 5,6 % відповідно. Показник РЗОЩП після терапії мав тенденцію до зниження і склав $27,7 \pm 0,41$ в основній групі та $28,5 \pm 0,39$ у групі порівняння, КАТ зменшився в 1,4 рази та в 1,1 рази; СІАТ знизився на 9,8 % та на 4,1 % відповідно. Виявлено збільшення ЧРП в основній групі та групі порівняння на 12 % та 6,5 %, ПЧ – на 31,3 % та 17,5 % відповідно; знизилась КФ на 10 % в основній групі та 4 % у групі порівняння. ТЧ після лікування мав тенденція до зростання і склав $23,7 \pm 0,34$ с в основній групі та $23,2 \pm 0,41$ с у групі порівняння. По завершенні лікування спостерігалось зростання АТ-III на 17,8 % в основній групі та на 7,4 % в групі порівняння. ЧФЕ становив $198,4 \pm 3,3$ хв (збільшився на 17 %) в основній групі та $189,6 \pm 3,8$ хв (збільшився на 10 %) – у групі порівняння.

При аналізі маркерів дисфункції ендотелію виявили підвищення концентрації гомоцистеїну (Гц) та фібронектину (Фн) у вагітних з ВХ. Середній рівень Гц у жінок основної групи склав $8,2 \pm 0,61$ мкмоль/л, в групі порівняння – $7,5 \pm 0,45$ мкмоль/л, що перевищували показники групи контролю ($4,3 \pm 0,37$ мкмоль/л). Середній вміст Фн в основній групі склав $701,9 \pm 47$ мг/л; у групі порівняння – $674,59 \pm 38$ мг/л та у 1,5 рази перевищував показники контрольної групи ($460,28 \pm 25$ мг/л, $p < 0,05$).

Проведено оцінку показників Гц та Фн у жінок обох досліджуваних груп після проведеного лікування. Середній вміст Гц знизився в 1,7 разів і склав $4,8 \pm 0,44$ мкмоль/л в основній групі та лише в 0,8 разів у групі порівняння і склав $6,0 \pm 0,51$ мкмоль/л відповідно. Дані представлені на рисунку 1.

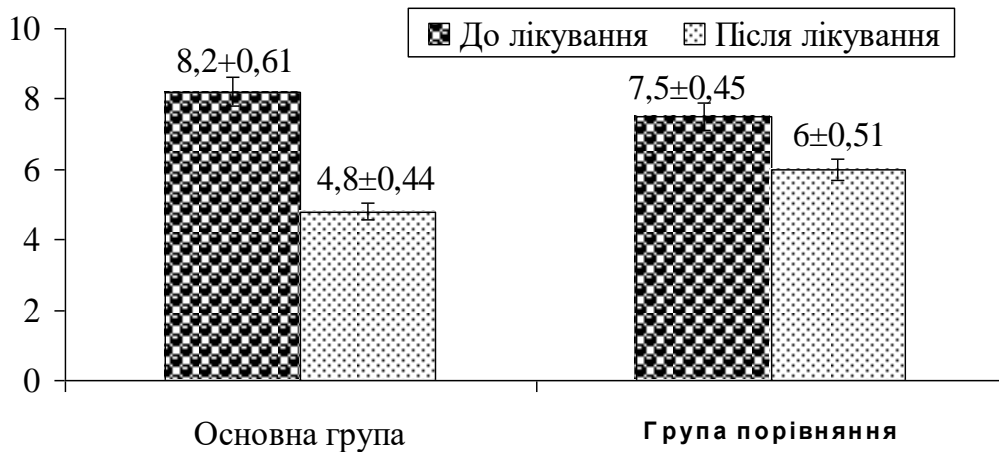


Рис. 1. Концентрація гомоцистеїну (мкмоль/л) у хворих на варикозну хворобу до та після лікування

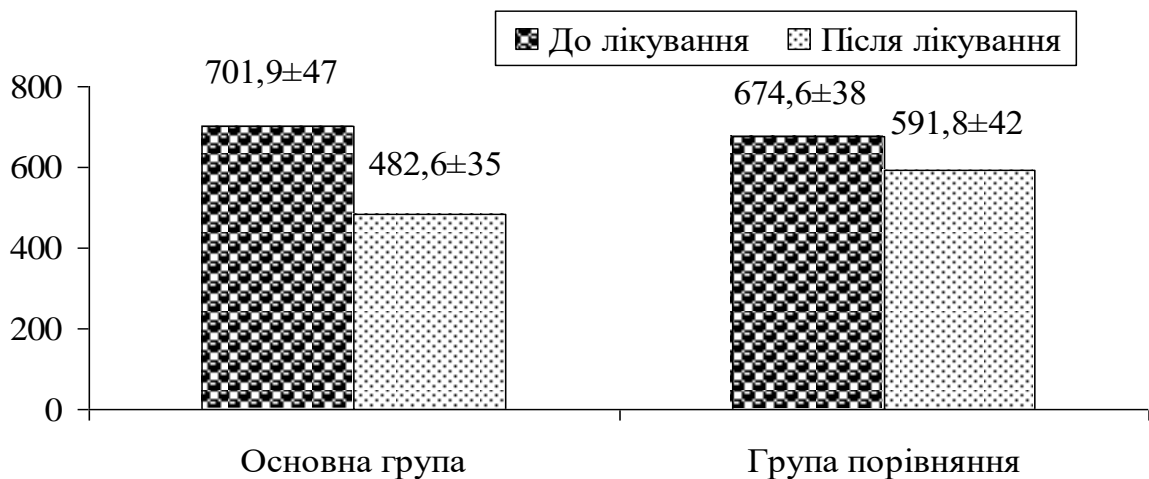


Рис. 2. Концентрація фібронектину (мг/л) у хворих на варикозну хворобу до та після лікування

Середній рівень Фн після проведеної комплексної терапії знизився на 31,2 % і склав $482,6 \pm 35$ мг/л. Вміст Фн у жінок, що отримували симптоматичне лікування мав тенденцію до зниження, проте його рівень зменшився лише на 12,2 % та склав $591,8 \pm 42$ мг/л (рис. 2).

Проведено оцінку ролі імунопатологічних реакцій в патогенезі ВХ у вагітних. Рівень Т-лімфоцитів при ВХ знаходився в межах референтних значень, проте в 1,5 рази перевищував показники групи контролю і склав $79,3 \pm 1,2$ % в основній групі, $77,95 \pm 1,5$ % у групі порівняння та $52,2 \pm 1,2$ % у контрольній групі. Після лікування в основній групі даний показник знизився на 19 %, в той час як у групі порівняння залишався без змін. Абсолютні значення Т-лімфоцитів, рівень чутливих та резистентних Т-лімфоцитів при ВХ і у жінок без патології під час вагітності та в післяпологовому періоді достовірно не відрізнялися ($p > 0,05$).

При ВХ спостерігалось значне зменшення хелперної субпопуляції Т-лімфоцитів за рахунок супресорної субпопуляції в порівнянні з вагітними без венозної патології.

При обстеженні вагітних з ВХ виявлено низькі рівні відсоткового вмісту В-лімфоцитів: $6,4 \pm 1,1$ % в основній групі та $5,85 \pm 0,5$ % у групі порівняння, що

в 1,7 разів нижче групи контролю ($10,5 \pm 0,8$ %, $p < 0,05$). Після лікування на 5 добу післяпологового періоду спостерігається зростання даного показника в 2 рази у основній групі та 1,5 рази у групі порівняння. На 30 добу післяпологового періоду середні рівні відсоткового вмісту В-лімфоцитів статистично не відрізнялися в основній та контрольній групах ($16,5 \pm 0,7$ % та $17,0 \pm 1,1$ %), та достовірно перевищували показник групи порівняння ($8,8 \pm 0,4$ %, $p < 0,05$).

Абсолютна кількість В-лімфоцитів до проведення терапії була вдвічі нижча у вагітних з ВХ ($0,24 \pm 0,03$ у основній та $0,19 \pm 0,03$ у групі порівняння) відносно контрольної групи ($0,4 \pm 0,04$, $p < 0,05$). Після проведеного лікування даний показник зріс в 1,6 рази у жінок основної групи; в той час як у групі порівняння залишався низьким ($0,26 \pm 0,02$).

Рівень клітин-хелперів (CD4) у всіх обстежених групах знаходився у межах референтних значень, проте до лікування у вагітних з ВХ був нижчим у основній групі ($40,3 \pm 0,7$ %) та групі порівняння ($42,1 \pm 0,8$ %) від показника контрольної групи ($46,5 \pm 1,2$). Після лікування рівні CD4-лімфоцитів достовірно не відрізнялися в усіх обстежуваних групах. Абсолютна кількість CD4-лімфоцитів у групі порівняння була на 25 % нижче від групи контролю до та після лікування, в основній групі даний показник був нижчим від групи контролю лише до лікування. В післяпологовому періоді у жінок основної групи показники абсолютного вмісту CD4-лімфоцитів відповідали показникам у породіль з інтактними венами.

Вагітність фізіологічно перебігає з переважанням імуносупресії, яка дещо зменшується в третьому триместрі. При ВХ спостерігається переважання супресорної ланки Т-лімфоцитів. У післяпологовому періоді після лікування спостерігається фізіологічне зменшення кількості CD-8 лімфоцитів в усіх обстежених групах.

Абсолютна кількість супресорів у вагітних усіх обстежених груп достовірно не відрізнялася (табл. 1).

Таблиця 1

Абсолютна кількість CD8-лімфоцитів, тис./мл

Період обстеження	Основна група, n=42	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=50
Вагітність	$0,44 \pm 0,05$	$0,39 \pm 0,04$	$0,47 \pm 0,04$
5 доба після пологів	$0,36 \pm 0,05$	$0,33 \pm 0,04$	$0,46 \pm 0,04$
30 доба після пологів	$0,41 \pm 0,06$	$0,43 \pm 0,05$	$0,46 \pm 0,04$

Примітка. Отримані результати достовірно не відрізнялися між групами обстежених.

Аналіз вмісту клітин-кілерів (CD56) жінок з ВХ показав, що їх рівень достовірно нижчий порівняно з показниками у контрольній групі (табл. 2).

Таблиця 2

Динаміка відносного рівня CD56, %

Період обстеження	Основна група, n=42	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=50
Вагітність	4,88 ^	4,46 ^	9,65
5 доба після пологів	7,14 ^	5,29 ^	10,86
30 доба після пологів	9,21	6,86 ^	11,22

Примітка. ^ – різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Абсолютна кількість натуральних кілерів у обстежених вагітних з ВХ була достовірно нижчою ніж в контрольній групі, до того ж ця тенденція зберігалася незалежно від терміну обстеження і методу лікування (табл. 3).

Таблиця 3

Абсолютна кількість CD56, тис./мл

Період обстеження	Основна група, n=42	Група порівняння, n=38	Контрольна група, n=50
Вагітність	0,07 ±0,02 ^	0,1 ±0,02 ^	0,21±0,05
5 доба після пологів	0,14 ±0,01 ^*	0,09 ±0,03 ^	0,24 ±0,06
30 доба після пологів	0,18 ±0,02 ^*	0,11 ±0,04 ^	0,28 ±0,04

Примітки: * – різниця достовірна відносно групи порівняння ($p < 0,05$); ^ – різниця достовірна відносно контрольної групи ($p < 0,05$).

Відношення CD4 до CD8 є імунорегуляторним індексом, односпрямовані його зміни у жінок з ВХ свідчать про пригнічення функції Т-лімфоцитів. Показники імуноглобулінів та циркулюючих імунних комплексів у жінок всіх груп були в межах референтних значень. При визначенні неспецифічних факторів захисту у вагітних жінок з ВХ встановлено низький порівняно з фізіологічною вагітністю рівень комплементу, знижені рівні функціональної активності нейтрофілів та фагоцитарного резерву.

У пацієток основної групи після лікування спостерігалось зростання фагоцитарного резерву у 1,5 рази, рівня комплементу у 1,3 рази та індукованої функціональної активності нейтрофілів у 1,6 разів, що підтверджує ефективність запропонованої терапії. У групі порівняння рівні неспецифічних факторів захисту, хоч і залишаються на нижній межі референтних значень, проте достовірно відрізняються від показників контрольної групи та не мали тенденції до зростання після лікування.

Модифікована імунна реактивність із зсувом у бік аутоімунної агресії проти венозних клапанів з подальшим дефіцитом різних ланок імунітету посилює вираженість авальвулярії венозних судин і ступінь венозної недостатності. Проведення комплексної терапії, спрямованої на стабілізацію венозної стінки, покращення венозного відтоку і лімфатичного дренажу, гальмування реакції вивільнення пероксид-аніонів, зниження продукції лейкотрієнів, відновлення балансу субпопуляцій лімфоцитів дозволяє зменшити в післяпологовому періоді порушення венозної гемодинаміки, провести профілактику септичних ускладнень, корекцію імунного статусу, покращити якість життя породіль.

Проведено дослідження кровотоку в правих та лівих зовнішніх клубових, яєчникових і маткових венах, у великій підшкірній та стегновій венах.

ДПП клубових вен у вагітних контрольної групи знаходиться в межах 0,9–1,2 см. У 50 % вагітних з ВХ діагностовано розширення клубових вен до 1,4–1,5 см. У 30 % обстежених ДПП знаходився в межах 1,6–1,7 см і у 20 % – більше 1,7 см. Статистичної різниці ДПП між правою і лівою клубовими венами у групах з ВХ не виявлено ($p > 0,05$). Після лікування відмічено позитивну динаміку показників ДПП клубових вен в основній групі: в межах норми – у 58,5 %, легкий ступінь

розширення зустрічався у 34,3 %, середній – у 7,1 %. У групі порівняння ДПП залишався без статистично достовірних змін.

В процесі лікування зменшились морфологічні прояви варикозного розширення клубових вен, що підтверджують показники ДПП і ППП.

Рекомендована терапія найбільш суттєво вплинула на стан гемодинаміки у варикозно-розширених клубових венах, що підтверджено статистично достовірним зростанням СШК ($p < 0,05$).

Оцінюючи гемодинамічні особливості яєчникових вен при варикозній хворобі встановили дисонанс між ступенем порушень в лівій і правій яєчникових венах. Ступінь порушень в лівій яєчничовій вені більш виражений, ніж в правій. З нашої точки зору, зазначені особливості обумовлені механічною ротацією матки і різницею артеріального тиску, пов'язаною з анатомією яєчничово-ниркового венозного басейну.

Запропонована терапія в основній групі немає статистично значущої переваги над рекомендованою в групі порівняння при розрахунку ДПП та ППП у великій підшкірній вені, що можна пояснити збільшенням ефекту в обох групах фізичного методу лікування варикозно розширених вен. В той же час при розрахунку СШК виявлено переваги запропонованої терапії, що можна прослідкувати статистично значущою різницею в основній групі та групі порівняння.

Суттєве зниження кровообігу у великій підшкірній вені виявлено більш, ніж у 70 % досліджених жінок із ВХ.

Рекомендована терапія найбільш суттєво вплинула на стан гемодинаміки у варикозно розширених клубових венах, що підтверджено статистично достовірним зростанням СШК ($p < 0,05$).

Показники ОШК не слід використовувати в якості діагностичних критеріїв як порушень гемодинаміки при ВХ, так і в якості контролю ефективності лікування. Разом з тим, ОШК у венах матки в основній групі та групі порівняння до та після лікування має свої особливості пов'язані з майже відсутністю змін поперечного діаметру судин при наявності суттєвих гемодинамічних змін швидкості кровотоку.

На тлі комплексної терапії, у жінок основної групи функціональний дискомфорт зменшився у 5 разів і спостерігався у 19 % жінок: у 7,1 % наявність незначного болю, у 9,5 % – відчуття важкості та у 2,3 % – відчуття тепла. Шкірного свербіжу та парестезій у основній групі після лікування не відзначалося. В групі порівняння функціональний дискомфорт після лікування зменшився лише в 2,3 рази та спостерігався у 42,1 % жінок: флебалгії – у 15,7 %, відчуття важкості у 21 %, відчуття тепла у 10,4 %, свербіж у 2,6 % та парестезії у 2,6 % (рис. 3).

Набряки в основній групі після лікування зменшилися у 6,5 разів та відмічалися у 4,6 % жінок; у групі порівняння лише в 2,2 рази (13,1 %), що майже в тричі перевищує показники основної групи ($p < 0,05$). По завершенню курсу лікування у жінок основної групи не відмічалось судом в нічний час, а у групі порівняння даний симптом спостерігався у 18,4 % жінок.

У вагітних жінок з ВХ до лікування інтенсивність скарг в 3 бали, відзначалась у 14,3 % жінок основної групи, та у 5,2 % – групи порівняння. Після терапії інтенсивність симптомів достовірно зменшилася: у основній групі всі симптоми

поодинокі та рідкісні і оцінювалися в 1 бал; у групі порівняння у 13,1 % жінок симптоми тривалі та часто виникаючі і оцінювалися в 2 бали.

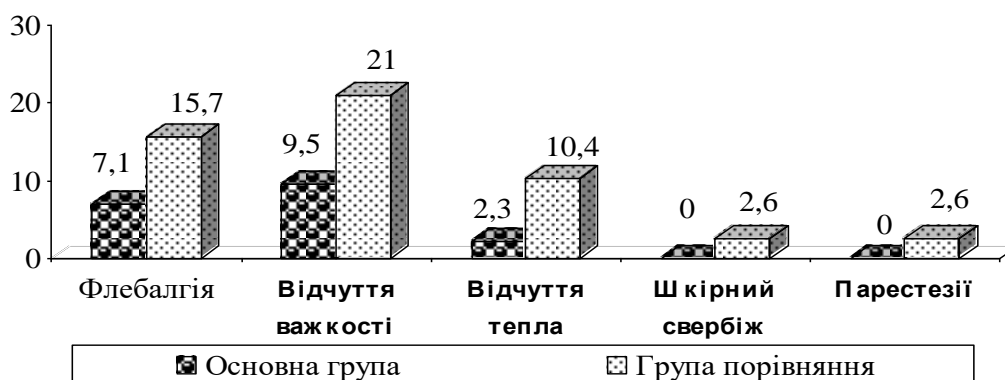


Рис. 3. Клінічні симптоми у жінок з варикозною хворобою після проведеної терапії

Дослідження якості життя жінок з ВХ на тлі терапії проведено шляхом вивчення стану пацієнтів за допомогою опитувальника SF-36. Медіани параметрів фізичного функціонування, рольового фізичного функціонування, інтенсивності болю, загального стану здоров'я, характеризують фізичний компонент здоров'я: в основній групі 83; 88; 96; 90 балів у групі порівняння – 60; 49; 53; 42. Медіани параметрів психічного здоров'я, рольового емоційного функціонування, соціального функціонування, життєвої активності, характеризують психічний компонент здоров'я: у основній групі – 95; 84; 89; 97 у групі порівняння – 62; 53; 64 і 58 балів відповідно. Інтегральний показник якості життя склав на тлі запропонованої комплексної терапії – 722 бали, на тлі симптоматичної терапії – 441 бали. Застосування комплексної терапії значно поліпшує показники фізичного та психічного компонентів здоров'я, що підвищує рівень якості життя вагітних та породіль з варикозною хворобою.

ВИСНОВКИ

1. Перебіг вагітності у жінок, хворих на варикозну хворобу нижніх кінцівок, асоціюється зі значною кількістю ускладнень, які за частотою істотно перевищують аналогічні у здорових вагітних: ранній гестоз вдвічі, загроза викидня – у 3,5 рази, загрозливі передчасні пологи – у 10 разів, анемія – втричі, гіпотензія – у 4,5 рази. У хворих на варикозну хворобу втричі частіше відбувається передчасний вилив навколоплодових вод, проте частота інших ускладнень пологів вірогідно не відрізняється від такої у здорових роділь.

2. У жінок з варикозною хворобою має місце зменшення кількості на 8,5 % та одночасне підвищення на 25 % агрегаційної здатності тромбоцитів, надмірна активація прокоагулянтної ланки гемостазу (зменшення часу рекальцифікації плазми на 16,5 %, протромбінового часу на 26,5 %), зниження активності антитромбіну-III на 16 %, прискорення фібринолізу на 17,2 %. Комплекс розроблених лікувально-профілактичних заходів стабілізував показники плазмової і тромбоцитарної ланок системи гемостазу, що, вочевидь, зменшує ризик тромбоеморагічних ускладнень в пологах та післяпологовому періоді.

3. У вагітних, хворих на варикозну хворобу, відбувається підвищення концентрації гомоцистеїну на 45,2 % ($8,1 \pm 0,53$ мкмоль/л) та фібронектину на 33,1 % ($698,3 \pm 43$ мг/л), що свідчить про дисфункцію ендотелію і має наслідком порушення судинної реактивності, активацію каскаду внутрішньосудинного згортання і ушкодження цілісності судин. Запропонована комплексна терапія знизилася рівень у плазмі крові гомоцистеїну в 1,7 рази та фібронектину в 1,5 рази, що, імовірно, запобігає розвитку коагулопатичних ускладнень в пологах та післяпологовому періоді.

4. Для вагітних з варикозною хворобою характерна модифікована імунна реактивність із зсувом у бік автоімунної агресії з подальшим дисбалансом різних ланок імунітету, що підтверджується збільшенням рівня Т-лімфоцитів ($79,3 \pm 1,2$ % проти $52,2 \pm 1,2$ % у вагітних контрольної групи), вмісту циркулюючих імунних комплексів (32,4 ОД проти 27,5 ОД), концентрації імуноглобулінів М ($2,04$ мг/мл проти $1,88$ мг/мл). Проведене лікування певною мірою нормалізує імунні реакції, про що свідчать рівні зазначених показників у післяпологовому періоді (істотно відрізняються від таких у групі порівняння і відповідають рівням здорових породіль).

5. Показники діаметру та площі поперечного перерізу вен малого тазу та нижніх кінцівок дозволяють оцінити ступінь важкості варикозної хвороби. Порушення середньої лінійної швидкості кровотоку мають місце у 83 % жінок з варикозною хворобою, що робить даний показник адекватним маркером венозної дисциркуляції в малому тазу та нижніх кінцівках. Показник об'ємної швидкості кровотоку не слід використовувати в якості діагностичного критерію порушень венозної гемодинаміки у вагітних з варикозною хворобою, а надто для контролю ефективності лікування, оскільки його зниження чи відсутність динаміки не обов'язково є проявом негативних змін.

Статистично значуще зменшення діаметру та площі поперечного перерізу вен малого тазу та нижніх кінцівок свідчить про ефективність запропонованої терапії (до лікування розширення великої підшкірної вени до 2 см мали 40 % обстежених вагітних, після лікування – лише 7 %). Рекомендована терапія спричинила також підвищення середньої лінійної швидкості кровотоку в основних венах малого тазу та нижніх кінцівок (кількість жінок з максимальною швидкістю кровотоку в клубових венах зросла з 5 % до початку лікування до 40 % після його закінчення).

6. Розроблений комплекс лікувально-профілактичних заходів для вагітних з варикозною хворобою є патогенетично обґрунтованим і включає медикаментозні й немедикаментозні засоби. Медикаментозний компонент включає препарати, що мають венотонічну і ангіопротекторну дію, антикоагулянтний вплив та імунотропний ефект; немедикаментозний – еластичну градуйовану компресію нижніх кінцівок, що має комплексний терапевтичний вплив. Курс запропонованої терапії сприяв зменшенню клінічних проявів варикозної хвороби у 6,5 рази ще під час вагітності та зникненню їх після пологів у 97,6 % жінок. Проведене лікування приводило до істотного поліпшення якості життя пацієнток, про що свідчила інтегральна оцінка за опитувальником SF-36 (772 бали в основній групі, 441 бал у групі порівняння).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для визначення ступеня дилатації тазових вен доцільно використовувати метод дуплексного сканування з дослідженням параметрів кровотоку і наступним динамічним спостереженням у процесі лікування.

2. У вагітних з ВХВНК у період з 32 по 36 тиждень вагітності рекомендується курс профілактичної терапії, до якого входить: препарат з ангіопротекторною та венотонічною дією діофлан по 1 капсулі 2 рази на добу, прямий антикоагулянт сулодексид по 250 ліпасемічних одиниць 2 рази на добу; градуйована еластична компресія; флавоноїд з імунотропною дією по 8 крапель 3 рази на добу. Такий курс дозволяє зменшити симптоми варикозної хвороби, ступінь хронічної венозної недостатності, попередити прогресування варикозного розширення вен у вагітних і породіль.

3. Застосування комплексної профілактичної терапії необхідно також для корекції імунного дисбалансу, що виникли під час вагітності, попередження імунного механізму дилатації вен і подальшого прогресування варикозної хвороби. Ґрунтуючись на різноспрямованих змінах імунітету по триместрах гестації, терапію доцільно проводити за 3–4 тижні до пологів, особливо з появою симптоматики варикозної хвороби в II і III триместрах вагітності.

4. Застосування даної схеми лікування дозволяє значною мірою знизити клінічні прояви варикозної хвороби вен нижніх кінцівок, попередити тазові болі та поліпшити якість життя жінки.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Профілактика ускладнень варикозної хвороби / В. О. Бенюк, В. І. Медведь, Т. Р. Никонюк, С. Д. Коваль // Здоровье женщины. – 2010. – № 8 (54). – С. 84–87. *(Дисертантом проведено відбір пацієнток, їх обстеження, аналіз отриманих результатів, написання статті).*

2. Комплексна терапія гестаційної варикозної хвороби / В. О. Бенюк, В. І. Медведь, С. Д. Коваль, В. В. Курочка // Здоровье женщины. – 2011. – № 6 (62). – С. 12–14. *(Автором проведено підбір тематичних пацієнток та їх обстеження).*

3. Особливості ведення післяпологового періоду при гестаційній варикозній хворобі / В. О. Бенюк, В. І. Медведь, Т. Р. Никотюк, С. Д. Коваль // Здоровье женщины. – 2013. – № 4 (80). – С. 39–42. *(Автором особисто проведено літературний огляд, підбір тематичних пацієнток, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка).*

4. Management of gestational varicose disease / V. Benyuk, S. Koval, T. Kovalyuk, V. Kurochka // Здоровье женщины. – 2014. – № 9 (95). – С. 125–128. *(Автором особисто проведено підбір тематичних пацієнток, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка).*

5. Оптимизация лечения гестационной варикозной болезни / С. Д. Коваль, В. И. Медведь, В. А. Бенюк, В. В. Курочка // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2015. – № 3 (39). – С. 8–12. *(Дисертантом проведено відбір пацієнток, їх обстеження, аналіз отриманих результатів, написання статті).*

6. Маркери дисфункції ендотелію у вагітних з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок / В. О. Бенюк, С. Д. Коваль, В. В. Курочка, Т. В. Ковалюк //

Здоров'є жінчини. – 2017. – № 4 (120). – С. 75–78. *(Автором особисто проведено підбір тематичних пацієнток та їх обстеження).*

7. Корекція гемодинамічних порушень у вагітних із варикозною хворобою / В. О. Бенюк, В. І. Медведь, І. А. Усевич, С. Д. Коваль, О. С. Коржелецький // Здоров'є жінчини. – 2017. – № 2 (118). – С. 69–74. *(Автором особисто проведено підбір тематичних пацієнток та їх обстеження, аналіз отриманих результатів, написання та підготовка статті до друку).*

8. Коваль С. Д. Алгоритм діагностики та лікування варикозного розширення вен малого тазу та нижніх кінцівок у вагітних / С. Д. Коваль // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К. : ТОВ «Видавництво «ЮСТОН», 2015. – Вип. 2 (36). – С. 122–125.

9. Стан системи гемостазу у вагітних жінок з варикозною хворобою вен нижніх кінцівок / В. І. Медведь, В. О. Бенюк, С. Д. Коваль, В. В. Курочка // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Рівне : ПП Естеро, 2017. – Вип. 2 (40). – С. 184–189. *(Автором проведено підбір пацієнток, аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, написання статті).*

10. Медведь В. И. Венозные осложнения у беременных / В. И. Медведь, В. А. Бенюк, С. Д. Коваль. // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2010. – № 7 (35). – С. 29–33. *(Дисертантом проведено відбір пацієнток, їх обстеження, аналіз отриманих результатів, написання статті).*

11. Оптимізація методів профілактики і лікування варикозної хвороби у породілей / В. О. Бенюк, Т. Р. Никонюк, О. А. Диндар, І. А. Усевич, С. Д. Коваль // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – К., 2010. – С. 5–9. *(Автором проведено літературний огляд, підбір тематичних пацієнток, аналіз отриманих результатів та їх статистична обробка).*

12. Бенюк В.О. Профілактика ускладнень у породілів з хронічною венозною недостатністю / В. О. Бенюк, В. В. Курочка, С. Д. Коваль // Зб. матеріалів міжнар. наук.-практ. конф. «Медичні та фармацевтичні науки: аналіз сучасності та прогноз майбутнього». – Дніпропетровськ, 2014. – С. 31–34. *(Автором проведено підбір тематичних пацієнток, аналіз отриманих результатів, їх статистична обробка, написання статті).*

13. Особенности клеточного иммунитета у беременных с варикозной болезнью / В. И. Медведь, В. А. Бенюк, С. Д. Коваль, Т. В. Ковалюк, С. В. Бенюк // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа. – 2017. – № 2. – С. 44–49. *(Автором виконано набір матеріалу для досліджень, розподіл груп пацієнток, аналіз отриманих результатів).*

АНОТАЦІЯ

Коваль С. Д. Діагностика та профілактика ускладнень варикозної хвороби у вагітних та породілів. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України». – Київ, 2018.

Роботу присвячено питанню зниження частоти ускладнень у післяпологовому періоді у хворих на варикозну хворобу шляхом визначення нових патогенетичних

ланок захворювання, розробці та впровадженню в практичну діяльність комплексу лікувально-профілактичних заходів.

В роботі проведено дослідження 80 вагітних з ВХ та 40 вагітних з інтактними венами. Проведений клініко-статистичний аналіз даних жінок та визначено фактори ризику ВХ. Виявлені зміни в системі гемостазу вагітних жінок з ВХ свідчать про гіперкоагуляцію: спостерігалось зменшення кількості тромбоцитів, підвищення агрегаційної активності тромбоцитів, надмірна активація прокоагулянтної ланки системи гемостазу, зниження активності антитромбіну-III, прискорення фібринолізу. Визначено маркери дисфункції ендотелію та встановлено підвищення рівня гомоцистеїну та фібронектину у вагітних з ВХ, що вдвічі перевищувало показники жінок з інтактними венами.

У вагітних з ВХ спостерігався імунний дисбаланс за показниками клітинного та гуморального імунітету, неспецифічних факторів захисту, що підтверджував патогенетичну роль імунної системи в генезі варикозної хвороби. Модифікована імунна реактивність із зсувом у бік аутоімунної агресії проти венозних клапанів з дефіцитом імунітету посилює вираженість авальвуляції венозних судин і ступінь венозної недостатності.

Встановлена діагностична цінність доплерометрії судин малого таза та нижніх кінцівок для виявлення дилатації вен, визначення параметрів кровотоку. Оцінка показників ДПП та ППП судин дозволила встановити ступінь важкості ВХ. Порушення СШК у досліджуваних венах діагностовано у 83 % жінок з ВХ.

Застосування комплексної терапії ВХ знизило клінічні прояви хвороби, підвищило показники імунного статусу, покращило показники гемостазу та кровоток у судинах малого тазу та нижніх кінцівок, поліпшило якість життя жінок, та попередило прогресування ВХ, тромботичні та гнійно-септичні ускладнення.

Ключові слова: варикозна хвороба, вагітність, породіллі, дуплексне обстеження, комплексна терапія, градуйована еластична компресія, імуномодулятор, венотонік, антикоагулянт, якість життя жінок.

АННОТАЦІЯ

Коваль С. Д. Диагностика и профилактика осложненной варикозной болезни у беременных и рожениц. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». – Киев, 2018.

Работа посвящена вопросу снижения частоты осложнений в послеродовом периоде у больных варикозной болезнью путем определения новых патогенетических звеньев заболевания, разработке и внедрению в практическую деятельность комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

В работе проведено исследование 80 беременных женщин с варикозной болезнью (ВБ) и 40 беременных с интактными венами. Проведен клинико-статистический анализ данных женщин и определены факторы риска ВБ:

наследственность, повторнородящие, макросомия плода в анамнезе, поликистоз яичников, длительное неконтролируемое применение гормональной контрацепции.

При проведении исследования показателей системы гемостаза у беременных женщин с ВБ выявлены изменения, свидетельствующие о гиперкоагуляции: наблюдалось уменьшение количества тромбоцитов, повышение агрегационной активности тромбоцитов, чрезмерная активация прокоагулянтного звена системы гемостаза, снижение активности антитромбина-III, ускорение фибринолиза. При определении маркеров дисфункции эндотелия установлено повышение уровня гомоцистеина и фибронектина у беременных в III триместре беременности, что в два раза превышало показатели женщин с интактными венами.

У беременных с ВБ наблюдался иммунный дисбаланс по показателям клеточного и гуморального иммунитета, неспецифических факторов защиты, что подтверждало патогенетическую роль иммунной системы в генезе варикозной болезни. Модифицированная иммунная реактивность со смещением в сторону аутоиммунной агрессии против венозных клапанов с дефицитом различных звеньев иммунитета усиливает выраженность авальвуляции венозных сосудов и степень венозной недостаточности.

Проведена оценка кровотока с помощью доплерометрии правых и левых наружных подвздошных, яичниковых и маточных вен, большой подкожной и бедренной вен. Определяли среднюю скорость кровотока (ССК), диаметр поперечного сечения (ДПС), объемную скорость кровотока (ОСК) и площадь поперечного сечения (ППС) сосудов. В работе определили диагностическую ценность доплерометрии сосудов малого таза и нижних конечностей для выявления дилатации вен, определения параметров кровотока. Оценка показателей ДПС и ППС сосудов позволила определить степень тяжести ВБ. Нарушение ССК в исследуемых венах диагностировано у 83 % женщин с ВБ.

Исследование качества жизни с ВБ на фоне терапии проведено путем изучения состояния пациентов с помощью опросника SF-36. Интегральный показатель качества жизни составил на фоне предложенной комплексной терапии – 722 балла, на фоне симптоматической терапии – 441 балла.

Применение предложенной комплексной терапии ВБ, которая включала венотоник, антикоагулянт, иммуномодулятор и градуированную эластичную компрессию с 32 по 36 неделю беременности, снизило клинические проявления болезни (функциональный дискомфорт, отеки, судороги в ночное время), повысило показатели иммунного статуса, улучшило показатели гемостаза и кровотока в сосудах малого таза и нижних конечностей, а также улучшило как физическое так и психологическое здоровье и качество жизни женщин, а также предупреждает прогрессирования ВБ, тромботические и гнойно-септические осложнения.

Ключевые слова: варикозная болезнь, беременность, роженицы, дуплексное исследование, комплексная терапия, градуированная эластичная компрессия, иммуномодулятор, венотоник, антикоагулянт, качество жизни женщин.

SUMMARY

Koval S. D. Diagnosis and prevention of complications of varicose veins in pregnant and childbearing. – Manuscript.

The thesis submitted for the degree of Candidate of Medical Sciences in specialty 14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – State institution «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine». – Kyiv, 2017.

This work is devoted to the issue of reducing the frequency of complications in the postpartum period in patients with varicose veins by identifying new pathogenetic links of the disease, developing and introducing a set of therapeutic and prophylactic measures into the practice.

During the study, 80 pregnant women with varicose veins (VV) and 40 pregnant women with intact veins were examined. A clinical and statistical analysis of these women's data was carried out, and VV risk factors were determined: heredity, maldrending, macrosomia of the fetus in the anamnesis, polycystic ovaries, long uncontrolled use of hormonal contraception.

While studying the parameters of the hemostasis system in pregnant women with VV, there were changes that indicated hypercoagulability: a decreased number of platelets, an increased platelet aggregation activity, excessive activation of the procoagulant link of the hemostatic system, a decrease in antithrombin III activity, and acceleration of fibrinolysis. In determining the markers of endothelial dysfunction, an increased level of homocysteine and fibronectin in the third trimester of pregnancy was established in pregnant women, which twice exceeded the rate of women with intact veins.

In pregnant women with VV, an immune imbalance was observed in the parameters of cellular and humoral immunity, nonspecific protective factors, which confirmed the pathogenetic role of the immune system in the genesis of varicose veins. Modified immune reactivity with a shift towards autoimmune aggression against venous valves with deficiency of various immunity units increases the severity of avaluvalation of venous vessels and the degree of venous insufficiency.

Blood flow was assessed using dopplerometry of the right and left outer iliac, ovarian and uterine veins, large subcutaneous and femoral veins. Velocity of blood flow (VBF), the diameter of the cross section (DCS), the volumetric blood flow (VBF) and the cross-sectional area (CSA) of the vessels were determined. The diagnostic value of dopplerometry of small pelvic vessels and lower extremities was determined during the work for the detection of dilated veins, determination of blood flow parameters. Assessment of DCS and CSA of blood vessels allowed determining the degree of severity of VV. Violation of VBF in the examined veins was diagnosed in 83 % of women with VV.

Researches of the quality of life with background therapy of VV were carried out by studying the condition of patients using the SF-36 questionnaire. The integral indicator of the quality of life was on the background of the proposed complex therapies – 722 points, against the background of symptomatic therapy – 441 points.

The usage of the proposed complex therapy of VV, which included venotonic, anticoagulant, immunomodulator and graded elastic compression from 32 to 36 weeks of pregnancy, reduced the clinical manifestations of the disease (functional discomfort, edema, convulsions at night), increased immune status, improved hemostasis and blood

flow in the vessels of the small pelvis and lower limbs, and also improved both physical and psychological health, quality of women`s life, and also prevents the progressing of VV, thrombotic and purulent-septic complications.

Key words: varicose disease, pregnancy, parturient women, duplex study, complex therapy, graduated elastic compression, immunomodulator, venotonic, anticoagulant, quality of women`s life.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АТ-III	– активність антитромбіну-III
ВАТ	– висота агрегації тромбоцитів
ВХ	– варикозна хвороба
Гц	– гомоцистеїн
ДПП	– діаметр поперечного перерізу судин
КАТ	– кут агрегації тромбоцитів
КФ	– концентрація фібриногену
ОШК	– об'ємна швидкість кровотоку
ППП	– площа поперечного перерізу судини
ПЧ	– протромбіновий час
РЗОЩ	– різниця зниження оптичної щільності плазми
СІАТ	– сумарний індекс агрегації тромбоцитів
СШК	– середня лінійна швидкість кровотоку
ТЧ	– тромбіновий час
Фн	– фібронектин
ЧАТ	– час агрегації тромбоцитів
ЧЛА	– час латентної агрегації
ЧРП	– час рекальцифікації плазми
ЧФЕ	– час фібринолізу еуглобулінів
CD3	– маркер Т-клітин
CD4	– маркер Т-клітин-хелперів
CD8	– маркер Т-клітин – супресорів
CD56	– маркер клітин-кілерів