

ISSN 0202-0807



ПРОБЛЕМЫ БЕРЕМЕННОСТИ

Научно-практический журнал

2'2000

А.В. МУРАШКО

ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХРОНИЧЕСКОЙ ВЕНОЗНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ

Научный Центр акушерства, гинекологии и перинатологии РАМН (директор - академик РАМН В.И. Кулаков)

РЕЗЮМЕ

Хроническая венозная недостаточность представляет собой наиболее часто встречающуюся группу экстрагенитальной патологии сердечно-сосудистой системы у беременных и родильниц.

Хроническая венозная недостаточность осложняет течение беременности у 30-56,6% беременных, с частотой тромботических осложнений 0,99%-10%. Обращает на себя внимание высокая частота наследственной предрасположенности к варикозной болезни у беременных (70%). Во время нормальной беременности и послеродового периода изменяются коагуляционные и фибринолитические свойства крови, меняется тонус и, возможно, структура венозной стенки, изменяются реологические свойства крови, увеличивается давление и возрастает нагрузка на клапаны в венах нижних конечностей, вследствие сдавления беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен. Беременность и послеродовой период создают благоприятные условия для формирования хронической венозной недостаточности. Однако окончательный патогенетический механизм развития хронической венозной недостаточности во время беременности еще предстоит выяснить.

Хроническая венозная недостаточность (ХВН) представляет собой наиболее часто встречающуюся группу экстрагенитальной патологии сердечно-сосудистой системы у беременных и родильниц, которая выявляется, по данным различных авторов, у 77,0% женщин [2,4,9]. Причем впервые варикозная болезнь появляется у 50-96% женщин во время беременности [10]. Хроническая венозная недостаточность и ее проявления в виде варикозной болезни вен нижних конечностей и наружных половых органов осложняет течение беременности, родов и послеродового периода и ведет к увеличению материнской заболеваемости и смертности [7,14].

Работами отечественных [4,2] и зарубежных ученых [6,15,22] выявлен ряд закономерностей регуляции венозной системы, исследованы различные стороны патогенеза забо-

левания, предложены эффективные методики диагностики, профилактики и лечения этого заболевания. Однако, проблема венозных осложнений в акушерстве, и в частности, ХВН при беременности, освещена недостаточно. Многие вопросы этиологии, патогенеза, диагностики, лечения и профилактики ХВН во время беременности, родов и послеродового периода остаются недостаточно выясненными.

В исследовании Dindelli M. et al., 1993, [10] выявлены факторы риска развития хронической венозной недостаточности во время беременности. Так, на основании анализа данных о венозных заболеваниях во время беременности у 611 женщин, установлено, что хроническая венозная недостаточность имела место у 22% женщин до указанной беременности. Относительный риск развития варикозной болезни до бе-

ременности у женщин 30-34 лет и женщин старше 35 лет составил 1,6 и 4,1 соответственно, по сравнению с женщинами моложе 29 лет. Относительный риск развития ХВН для женщин, имевших доношенную беременность в анамнезе, и женщин, имевших 2 и более доношенных беременности, составил 1,2 и 3,8 по сравнению с первобеременными. Семейный анамнез варикозной болезни увеличивал относительный риск ХВН до 1,6. В то же время связи ХВН и массы тела пациентки не выявили. Риск развития ХВН во время беременности также возрастал с увеличением возраста беременной, достигая 4,0 у беременных старше 35 лет по сравнению с беременными моложе 24 лет.

Беременность часто является пусковым фактором, который проявляет или вызывает симптомы венозной недостаточности нижних конечностей. Эта ассоциация (венозная недостаточность и беременность) характеризуются быстрым началом и появлением симптомов и частичной регрессией их после родов. Лечение во время беременности направлено на устранение симптомов и предотвращение осложнений [26].

Обычно сдавливают нижнюю полую и подвздошные вены беременная матка и приводит к развитию хронической венозной недостаточности. Однако, в проспективном контрольном исследовании с использованием плетизмографии, в котором определяли венозную емкость и кровоток при доношенной беременности и через 1, 6 недель и 3 месяца после родов, выявили, что к сроку родов имеется увеличенная венозная емкость и сниженный венозный кровоток. Однако через 1 неделю после родов улучшения состояния не наблюдали, незначительное улучшение наступало лишь через 6 недель и выраженное улучшение - через 3 месяца. Сохраняющаяся венозная дисфункция в течение нескольких недель после родов свидетельствует о том, что изменения венозной функции при доношенной беременности происходит под влиянием не только венозной компрессии беременной маткой, но и других факторов [28].

Другие авторы также находили снижение венозного тонуса во время беременности [7]. Аналогичные данные были получены в исследовании Sohn C et al. 1991, [30] в котором авторы обнаружили значительное повышение растяжимости вен во время беременности. Причем эти изменения сохранялись у некоторых пациенток в течение 1 месяца и даже года после родов. Таким образом, беременность *per se* оказывает негативное влияние на венозную функцию.

При изучении диаметра нормальных поверхностных и глубоких вен нижних конечностей и венозного рефлюкса во время беременности Sparey C. et al., 1999 [31] с помощью цветного дуплексного сканирования выявили увеличение диаметра как поверхностных, так и глубоких вен, достигавшее своего максимума к III триместру, сохранявшееся некоторое время после родов. Максимальное увеличение диаметра наблюдали в большой подкожной вене, причем полностью не возвращавшееся к исходному уровню. Однако авторы несмотря на дилатацию вен не смогли выявить появление рефлюкса, в тех случаях когда его не было исходно до беременности.

Изучение воздействия половых гормонов на стенку венозных сосудов [32] не выявило зависимости развития хронической венозной недостаточности от концентраций в плазме эстрадиола, эстриола или прогестерона. Однако, у 17% (4,7-37%) женщин с нормально протекающей беременностью развивается патологическая венозная недостаточность. В то же время вне беременности [24,25] обнаружили практически полное отсутствие или очень незначительные концентрации

рецепторов к эстрогенам и значительные концентрации рецепторов к прогестерону в стенке большой подкожной вены, взятой после венэктомии по поводу варикозной болезни. Следовательно, половые гормоны могут напрямую воздействовать на стенку вены посредством классического рецепторного пути. В исследованиях Mashiah A et al, 1999, [20] обнаружено незначительное снижение количества эстрогеновых рецепторов в варикозных сегментах вены, а также повышение количества прогестероновых рецепторов по сравнению с интактными участками. Спекулируя на последовательности событий, нельзя исключить аналогичное изменение концентрации рецепторов в стенке варикозной вены во время беременности при нормальных (для беременности) концентрациях в крови самих гормонов (в частности, прогестерона), что может оказывать негативное влияние на течение или даже служить причиной хронической венозной недостаточности, приводя к дилатации вен, свойственной беременности и лютеиновой фазе менструального цикла.

Особую роль Asher E. et al, 2000, [5] отводят апоптозу в развитии данного заболевания, точнее торможению процессов программированной гибели клеток в пораженных венах. В своем исследовании авторы выявили ингибирование апоптоза в стенке варикозной вены по сравнению с нормальными венами, взятыми для шунтирования, что приводит к нарушению жизненного цикла клеток с последующей их гипертрофией, "отрывом" эластина от гладкомышечных клеток, формированием слабости венозной стенки.

Кроме того, Neibes [22] описывает патологическое изменение стенки варикозной вены. В своем исследовании варикозных вен он показал обширные нарушения метаболизма и структурные париетальные изменения. Насыщение кислородом снижено более, чем в три раза, тогда как активность протеолитических ферментов из лизосом существенно повышена. Соединительная ткань венозной стенки при данной патологии существенно изменена, что сопровождается снижением содержания коллагеновых фибрилл и увеличением содержания протеогликанов.

Возможным маркером активации/повреждения и/или морфологического изменения стенки варикозной вены, по данным группы итальянских исследователей [19], может служить плазменный эндотелин I. К сожалению, исследование выполнено вне беременности, хотя известно, что концентрации эндотелина I меняются во время беременности и им приписывают значительное влияние при различных патологических состояниях при беременности, в частности, таких, как гестоз.

Локальный выброс эндотелина I плазмы при варикозном поражении большой подкожной вены может служить маркером активации венозного эндотелия и/или его повреждения и вносить свой вклад в развитие морфологических изменений стенки варикозной вены, стимулируя пролиферацию гладкомышечных клеток. С другой стороны, повышенный выброс эндотелина I плазмы может служить препятствием для релаксации варикозной вены и увеличивать нагрузку на вену у пациентов, страдающих варикозом, вследствие веноконстрикции, вызванной эндотелином I плазмы.

Основными этиологическими факторами развития хронической венозной недостаточности вне беременности [33] считают:

- 1) "слабость" сосудистой стенки, включая соединительную ткань и гладкую мускулатуру;
- 2) дисфункцию и повреждение эндотелия вен;

3) повреждение венозных клапанов;

4) нарушение микроциркуляции.

Следует отметить, что все данные факторы присутствуют и усугубляются во время беременности.

Сдавление нижней полой вены и подвздошных вен беременной маткой приводит к венозной обструкции и, как результат, увеличению венозной емкости, сопровождающейся стазом крови. Венозный стаз вносит свой вклад в повреждение эндотелиальных клеток и не дает возможности вывести активированные факторы свертывания печенью или воздействовать на них ингибиторами из-за малой вероятности их смешивания между собой. Во время физиологической беременности стенки сосудов обычно остаются интактными, однако проявления вышеперечисленных расстройств служат основой развития венозной гипертензии как в глубокой, так и в поверхностной системе [6]. Последующее увеличение давления в венозной системе приводит к нарушению баланса между гидростатическим и коллоидно-осмотическим давлением, заканчиваясь отеком. Нарушение функции эндотелиальных клеток капилляров и венул (возможно вследствие венозного стаза, активации лейкоцитов, изменения выработки оксид азота (NO) во время беременности и др. факторов) приводит к их повреждению, что запускает порочный круг патологических изменений на микроциркуляторном уровне, сопровождающихся повышенной адгезией лейкоцитов к стенкам сосудов, их выходом во внеклеточное пространство, отложением фибрина в интра- и периваскулярном пространстве.

Необходимо отметить, что выход во внеклеточное пространство клеток крови - это многоступенчатый процесс, сопровождающийся активацией лейкоцитов и экспрессией специфических молекул адгезии на поверхности и лейкоцитов, и молекул эндотелия. Клетки венозного эндотелия экспрессируют специфические поверхностные белки, называемые сосудистыми адресинами, основными двумя семействами, которые составляют селектины (E- и P-селектины) и эндотелиальные иммуноглобулино-подобные белки (т.е., молекула адгезии сосудистых клеток -1, VCAM-1, и интерклеточная молекула адгезии - 1, ICAM-1). Эти молекулы выборочно связывают циркулирующие лейкоциты, экспрессирующие комплементарные факторы.

В начальной стадии процесса адгезии, E- и P-селектины избирательно связывают углеводы на поверхности лейкоцитов. Это взаимодействие замедляет движение лейкоцитов, заставляя их "катиться" по эндотелиальной поверхности. В то же время активированные лейкоциты выделяют реактивные вещества, такие как лейкотриены, интерлейкины и тромбоцит активирующий фактор (ТАФ). Экспрессируемые в дальнейшем молекулы клеточной адгезии, включая VCAM-1 и ICAM-1, фиксируют рецепторы интегринов и полностью захватывают лейкоциты. Вторая фаза взаимодействия с лейкоцитами включает активацию интегринов лейкоцитов как за счет экспрессии *de novo* эндотелиальных белков адгезии, так и с помощью хемокинов (моноцитозный хемопри吸引ывающий белок-1, MCP-1), способствуют миграции лейкоцитов из кровеносных сосудов во внесосудистое пространство.

Адгезия лейкоцитов является основным этиологическим фактором трофических поражений у пациентов с хронической венозной гипертензией, подтвержденным множеством клинических исследований пациентов вне беременности. Однако нельзя исключить такой механизм и во время беременности. Поскольку адгезирующие и мигрирующие лейкоциты

вызывают частичную обструкцию просвета капилляра и снижают его пропускную способность, этот механизм также может вносить свой вклад в развитие капиллярной гипоперфузии, сопутствующей ХВН. Накопление и активация лейкоцитов во внесосудистом пространстве, сопровождающиеся выбросом токсических метаболитов кислорода и протеолитических ферментов из цитоплазматических гранул, могут приводить к хроническому воспалению с последующим развитием трофических расстройств и венозных тромбов.

Кроме изменения функциональной активности клеток белой крови при ХВН, [34] отмечается повышенная агрегация эритроцитов при прогрессировании заболевания [34]. Авторы считают, что агрегация эритроцитов (АЭ) является наиболее интересным параметром среди реологических измерений при ХВН. Было выявлено статистически достоверное повышение агрегационной активности эритроцитов у пациентов с ХВН по сравнению со здоровым контролем. В группе сравнения пациенты были одинакового возраста и содержанию фибриногена в плазме. Причем агрегационная активность эритроцитов возрастала по мере прогрессирования заболевания, то есть большим степеням ХВН соответствовала большая АЭ. Поскольку все исследования проводили при стандартизированных значениях гематокрита и фибриногена, то авторы предполагают участие других факторов в повышенной АЭ.

Удлинение и расширение капилляров и венул вследствие хронического превышения венозного давления увеличивает проницаемость капилляров, приводя к проникновению макромолекул из плазмы в периваскулярное пространство. Трансцеллюлярная и межклеточная миграция лейкоцитов оставляет за собой открытыми "проходы" в капиллярной стенке диаметром примерно 50-100 нм. Поскольку эти поры закрываются не так быстро, происходит увеличение выхода во внесосудистое русло белков плазмы. Выход фибриногена совместно со снижением фибринолитической активности считают ответственными за интерстициальное отложение фибрина. Эти фибриновые "манжеты" могут составлять диффузионный барьер, предотвращающий проникновение кислорода и питательных веществ, способствуя, таким образом, тканевой гипоксии, нарушению питания и последующему нагрубанию, липодерматосклерозу и изъязвлению.

Активно исследуемый в последнее время в различных областях медицины тканевой медиатор - NO может играть роль в развитии и прогрессировании хронической венозной недостаточности. Существуют наблюдения, подтверждающие, что NO может ингибировать экспрессию P-селектина на тромбоцитах и их агрегацию, а доноры NO смягчают экспрессию P-селектина при ишемии и реперфузии.

Таким образом, спекулируя на последовательности событий, приводящих к различным патологическим состояниям, таким как атеросклероз и гипертензия, можно попытаться предположить патогенетическую роль относительно продукции NO в развитии ХВН, поскольку известно, что выработка NO во время беременности усиливается.

Беременность и послеродовой период создают благоприятные условия для формирования осложнений хронической венозной недостаточности. Одним из грозных осложнений ХВН являются тромбозы [3]. Почти 140 лет назад Вирховым была предложена триада: активация внутрисосудистой коагуляции, повреждение сосудов и стаз крови в качестве причины тромбоза. Венозные тромбы представляют собой внут-

рисосудистые отложения, состоящие преимущественно из фибрина и эритроцитов с различным количеством тромбоцитов и лейкоцитов [8]. Формирование тромба отражает дисбаланс между тромбогенным стимулом и различными защитными механизмами. Во время беременности возрастает концентрация в крови всех факторов свертывания, кроме XI и XIII, которые обычно снижаются. К защитным механизмам относят инактивацию активированных факторов свертывания циркулирующими в крови ингибиторами, клиренс активированных факторов печенью и расщепление фибрина циркулирующими фибринолитическими ферментами. Активированные факторы свертывания являются сериновыми протеазами, которые инактивируются естественными ингибиторами протеаз: антитромбином III, протеином С, гепариновым кофактором II, С-1 инактиватором, альфа-2-макроглобулином и альфа-1-антитрипсином.

Тромбин-иницированное образование фибрина возрастает во время беременности, приводя к гиперкоагуляции. Во время физиологической беременности стенки сосудов обычно остаются интактными. Однако локальное повреждение эндотелия варикозных вен может произойти во время беременности и родов через естественные родовые пути или, особенно, во время кесарева сечения, что запускает процесс тромбообразования. Учитывая повышенную агрегацию эритроцитов, выявляемую при ХВН, дисфункцию эндотелия пораженных вен и др. факторы ХВН, становится понятным, почему ХВН значительно увеличивает риск тромботических осложнений во время беременности.

Хроническая венозная недостаточность часто сочетается с наследственными тромбофилическими состояниями, такими как дефицит антитромбина III, протеина С, V Leiden мутацией, гипергомоцистеинемией, что дополнительно увеличивает риск тромботических осложнений и, возможно, частоту пороков развития у плода при хронической венозной недостаточности во время беременности [3, 16, 27, 35].

В эксперименте на эмбрионах птиц Rosenquist TH, et al., 1996 [27] получил высокую частоту пороков развития сердца (23%) и нервной трубки (27%), при введении им гомотеина. Добавление фолиевой кислоты позволяло минимизировать вредное воздействие.

В последнее время появилось множество работ, подтверждающих результаты этого эксперимента у людей. Kapusta L, et al., 1999, [16] обследовали 27 матерей, дети которых име-

ли врожденные пороки сердца, и выявили у них гипергомоцистеинемию, следовательно, гипергомоцистеинемия может быть фактором риска развития пороков сердца у плода. Wong WY, et al., 1999, [35] выявили большую частоту развития пороков верхнего неба у детей, рожденных от матерей с гипергомоцистеинемией. Имеются данные о связи гипергомоцистеинемии и пороков нервной трубки у плодов [29].

Учитывая изменения реологических свойств крови, тока крови, венозный застой в нижних конечностях, трофические изменения венозной стенки и активацию иммунных механизмов, характерные для ХВН, можно предположить, что хроническая венозная недостаточность оказывает влияние на внутриутробное развитие плода. Косвенно это подтверждается работой Goeschen K., 1985, [12], которые выявили влияние на развитие плода (т.е. выкидыши, преждевременные роды, задержка внутриутробного развития плода) у беременных со сниженным АД вследствие гипоперфузии через плаценту. Причем 70% из этих беременных с гипотонией страдали ХВН, тогда как у беременных с нормальным АД признаков ХВН не выявили.

Также Goodlin RC., 1986 [13] отметил ненормальную венозную реактивность у женщин, имевших осложнения во время беременности, в том числе и задержку внутриутробного развития плода.

Таким образом, хроническая венозная недостаточность является далеко не столь безобидным заболеванием как для матери, так и для плода. Хроническая венозная недостаточность осложняет течение беременности у 30-56,6% беременных, с частотой тромботических осложнений 0,99%-10%. Обращает на себя внимание высокая частота наследственной предрасположенности к варикозной болезни у беременных (70%). Во время нормальной беременности и послеродового периода изменяются коагуляционные и фибринолитические свойства крови, меняется тонус и, возможно, структура венозной стенки, изменяются реологические свойства крови, увеличивается давление, и возрастает нагрузка на клапаны в венах нижних конечностей вследствие сдавления беременной маткой нижней полой вены и подвздошных вен. Беременность и послеродовый период создают благоприятные условия для формирования хронической венозной недостаточности. Однако окончательный патогенетический механизм развития хронической венозной недостаточности во время беременности еще предстоит выяснить.

SUMMARY

A.V. Mourachko

ETIOLOGY AND PATHOGENESIS OF CHRONICAL VENOUS INSUFFICIENCY

Chronical venous insufficiency is related to the most common group of extragenital pathology among pregnant women and during puerperium.

Chronical venous insufficiency complicates pregnancy duration in 30-56,6% cases, with the rate of thrombotic events - 0,99-10%. This disease seems to be of inherited origin. Blood clotting and its fibrinolytic properties are changing during normal pregnancy, venous tonus and possibly venous wall structure are also changing, pressure on venous valves of lower extremities is increasing because of squeezing vena cava by pregnant uterus. So that pregnancy and postpartum period are forming favourable conditions for development of chronical venous insufficiency. But the final pathogenetical mechanism of chronical venous insufficiency during pregnancy is still to be studied.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кириенко А.И., Богачев В.Ю., Золотухин И.А. Хроническая венозная недостаточность с точки зрения врача общей практики // *Русский мед. журнал*. 1998. - Т 6. - №8 (68). - С. 516-522
2. Кулаков В.И. Заболевания венозной системы нижних конечностей у беременных, рожениц и родильниц. // Автореф. ... дис. докт. мед. наук. - 1976. - 30с.
3. Савельев В.С. Современные направления в хирургическом лечении хронической венозной недостаточности. // *Флебологический журнал*. - 1996. - № 1. - С. 5-7
4. Макаров О.В., Озолина Л.А. "Венозные тромбозы в акушерстве и гинекологии". - М. - 1998. - 261с.
5. Ascher E, Jacob T, Hingorani A, Gunduz Y, Mazzariol F, Kallakuri S Programmed Cell Death (Apoptosis) and Its Role in the Pathogenesis of Lower Extremity Varicose Veins // *Ann Vasc Surg* 2000 Jan;14(1):24-30
6. Bauersachs J, Fleming I, Busse R. Pathophysiology of chronic venous insufficiency // *Phlebology*. - 1996. - № 11. - P. 16-22
7. Berg D Venous disease and pregnancy // *Z. Lymphhol.* 1990. - V. 14(1). - P. 47-8
8. Brown HL, Hiatt AK. Deep venous thrombosis and pulmonary embolism. *Clin Obstet Gynecol.* - 1996. - V.39 - N.1. - P:87-100.
9. Coon W.W., Willis P.W., Keller J.B. Venous thromboembolism and other venous complications in the Tecumseh community health study // *Circulation*. - 1973. - V. 48. - P. 839-46
10. Dindelli M, Basellini A, Rabaiotti E et al. Epidemiological analysis of the incidence of varicose pathology in pregnancy // *Ann Obstet Gynecol Med Perinat* 1990. - V. 111(4). - P. 257-64
11. Fowkes F.G. Epidemiology of chronic venous insufficiency // *Phlebology*. - 1996. - № 11. - P. 2-5
12. Goeschen K, Schmoldt V, Pluta M, Saling E The effect of low blood pressure on venous function during and outside of pregnancy and therapeutic consequences // *Geburtshilfe Frauenheilkd* 1985 Aug;45(8):525-33
13. Goodlin RC Venous reactivity and pregnancy abnormalities // *Acta Obstet Gynecol Scand* 1986;65(4):345-8
14. James KV, Lohr JM, Deshmukh RM, Cranley JJ Venous thrombotic complications of pregnancy // *Cardiovasc Surg*. 1996. - V. 4 (6). - P. 777-82.
15. Kapusta L, Haagmans ML, Steegers EA, Cuypers MH, Blom HJ, Eskes TK Congenital heart defects and maternal derangement of homocysteine metabolism // *J Pediatr* 1999 Dec;135(6):773-4
16. Labropoulos N, Delis K, Nicolaides AN, Leon M, Ramaswami G The role of the distribution and anatomic extent in the development of signs and symptoms in chronic venous insufficiency // *J Vasc Surg* 1996. - V. 23 (3). - P. 504-10.
17. Macklon N.S., Greer I.A. The deep venous system in the puerperium: an ultrasound // *British Journal of Obst. and Gynaec.* - 1997. - V. 104. - P. 198-200
18. Macklon N.S., Greer I.A., Bowman A.W. An ultrasound study of gestational and postural changes in the deep venous system of the leg in pregnancy // *British Journal of Obst. and Gynaec.* - 1997. - V. 104. - P. 191-197
19. Mangiafico R.A., Malatino L.S., Santonocito M., et al. Plasma endothelin 1 release in normal and varicose saphenous veins // *Angiology*. - 1997. - V. 48. - N. 9. - P. 769-74.
20. Mashiah A, Berman V, Thole HH, Rose SS, Pasik S, Schwarz H, Ben-Hur H Estrogen and progesterone receptors in normal and varicose saphenous veins // *Cardiovasc Surg* 1999 Apr;7(3):327-31
21. McColl MD, Ramsay JE, Tait RC et al. Risk factors of pregnancy associated venous thromboembolism // *Thromb Haemost.* 1997. - V. 78(4). - P 1183-8.
22. Niebes P Vessel wall modification in venous pathology. Application to the study of phlebotonic drugs // *Int Angiol.* 1996. - V. 15 (2). - P. 88-92.
23. Pappas PJ, Teehan EP, Fallek SR, et al. Diminished mononuclear cell function is associated with chronic venous insufficiency // *J Vasc Surg*. 1995. - V. 22 (5). - P. 580-6.
24. Perrot-Applanat M Estrogen receptors in the cardiovascular system // *Steroids* 1996 Apr;61(4):212-5
25. Perrot-Applanat M, Cohen-Solal K, Milgrom E, Finet M Progesterone receptor expression in human saphenous veins // *Circulation* 1995 Nov 15;92(10):2975-83
26. Porte H, Erny R Venous insufficiency of the lower limbs in pregnancy // *Rev. Fr. Gynecol. Obstet.* 1991. - V. 25 N. 86(2 Pt2). - P. 181-3
27. Rosenquist TH, Ratashak SA, Selhub J Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid // *Proc Natl Acad Sci U S A* 1996 Dec 24;93(26):15227-32
28. Skudder PA Jr, Farrington DT, Weld E, Putman C Venous dysfunction of late pregnancy persists after delivery // *J Cardiovasc Surg Torino*. 1990. - V. 31(6). - P. 748-52
29. Sobra J [Hyperhomocysteinemia] // *Cas Lek Cesk* 1996. - 2; V. - 135(9). - P. 266-9
30. Sohn C, Stolz W, von Fournier D, Bastert G The effect of pregnancy and parity on the venous system of the leg // *Zentralbl Gynakol* 1991;113(14):829-39
31. Sparey C, Haddad N, Sissons G, Rosser S, de Cossart L The effect of pregnancy on the lower-limb venous system of women with varicose veins // *Eur J Vasc Endovasc Surg* 1999 Oct;18(4):294-9
32. Struckmann JR, Meiland H, Bagi P, Juul-Jorgensen B Venous muscle pump function during pregnancy. Assessment by ambulatory strain-gauge plethysmography // *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1990. - V. 69 (3). - P. 209-15
33. Thulesius O. The venous wall and valvular function in chronic venous insufficiency // *Int Angiol.* 1996. - V. 15(2). - P. 114-8.
34. Wong WY, Eskes TK, Kuipers-Jagman AM, Spauwen PH, Steegers EA, Thomas CM, Hamel BC, Blom HJ, Steegers-Theunissen RP Nonsyndromic orofacial clefts: association with maternal hyperhomocysteinemia // *Teratology* 1999 Nov;60(5):253-7
35. Zuccarelli F, Taccon A, Razavian M, Chabanel A. Increasing erythrocyte aggregability with the progressive grades of chronic venous insufficiency: importance and mechanisms // *J Cardiovasc Surg Torino*. 1995. - V. 36(4). - P. 387-91.