

# Влияние гестационного ремоделирования в венозном бассейне нижних конечностей и сосудах плаценты на развитие плацентарной недостаточности при беременности, отягощенной ХВН

Зильбер М.Ю. д.м.н., профессор, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Росздрава, г. Екатеринбург

Кротова А.А. врач-интерн, г. Екатеринбург

Бровкин М.В. директор МЦ «Олмед», г. Екатеринбург

Смирнов О.А. к.м.н., глав. врач МЦ «Олмед», г. Екатеринбург

Кравченко Н.А. врач ультразвуковой диагностики МЦ «Олмед», г. Екатеринбург

Чеснов С.В. врач сосудистый хирург МЦ «Олмед», г. Екатеринбург

Астафьева Э.В. заведующая женской консультацией ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург

Халина А.В. врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург

## The influence of gestational remodeling in venous pool of the lower extremity and placental vessels on development of placental insufficiency at the pregnancy burdened by a chronic venous insufficiency

Zilber M.J., Krotova A.A., Brovkin M.V., Smirnov O.A., Kravchenko N.A., Chesnov S.V., Astafieva E.V., Halina A.V.

### Резюме

Проведено проспективное рандомизированное исследование 2 групп беременных. Основную I группу составили 62 беременные с ХВН, получавшие дифференцированное лечение по разработанному алгоритму с применением флеботоников (Флебодиа 600). Группа II сравнения включала 62 беременных с впервые выявленной ХВН, получавших недифференцированную терапию. Группа контроля представлена 25 беременными без патологии. Были оценены гемостазиологические параметры, контроль состояния венозной системы нижних конечностей проводился методом дуплексного ангиосканирования. Оценивалось состояние фетоплацентарного комплекса (биофизический профиль плода, доплерография, кардиотокограмма). В ходе исследования получена положительная корреляционная взаимосвязь между гемокоагуляционной активностью, систолодиастолическим отношением, индексом резистентности маточных артерий и гемодинамикой в большой подкожной вене при дуплексном ангиосканировании, что позволяет предположить механизм развития плацентарной недостаточности при беременности, осложненной хронической венозной недостаточности и разработать дифференцированный подход к терапии для профилактики патологического гестационного ремоделирования и тромбообразования. **Ключевые слова:** вены нижних конечностей, сосуды плаценты, хроническая венозная недостаточность, беременность.

### Summary

It is spent prospective randomized research of 3 groups of pregnant women. The basic group was made by 62 pregnant women with chronic venous insufficiency, receiving the differentiated treatment on the developed algorithm with application vein tonics (Flebodia 600). The comparison group included 62 pregnant women with for the first time revealed chronic venous insufficiency, receiving not differentiated therapy. The control group is presented by 25 pregnant women without a pathology. Have been estimated hemostasiological parameters, the control of a condition of venous system of the bottom finitenesses was spent by a duplex scanning. The condition a fetoplacental complex was estimated (biophysical profile of a fetus, Doppler sonography, cardiotocography). During research the positive correlation interrelation between hemocoagulation activity, peak systolic to end diastolic ratio, a resistance index uterines arteries and haemodynamics in the big hypodermic vein is received at duplex scanning that allows to assume the mechanism of development of placental insufficiency at the pregnancy complicated by a chronic venous insufficiency and to develop the differentiated approach to therapy for preventive maintenance pathological gestational remodeling and thrombogenesis.

**Key words:** lower extremity vein, placental vessels, chronic venous insufficiency, pregnancy.

## Введение

Традиционно, лечение больных с хронической венозной недостаточностью (ХВН) относят к компетенции хирургов, расценивающих первопричину ХВН в наследственно обусловленном (Beebe-Dimmer J.L., 2005; Robertson L., 2008), инициированном венозным стазом, каскаде патологических изменений на молекулярном, клеточном и тканевом уровнях (Савельев В.С. и соавт., 2001 – 2007гг; Швальб П.Г., 2005; Кириенко А.И. и соавт., 2004 - 2007) и устраняющих варикозную болезнь оперативным путем [1, 2]. Однако хирургическое вмешательство во время гестации допустимо лишь при развитии тромбозомболических осложнений. К тому же, гормональная перестройка организма, нарушения микроциркуляции и гемодинамики, вследствие увеличения объема циркулирующей крови, компрессия нижней полой и подвздошных вен – предрасполагают к рецидивам заболевания (Мурашко А.В., 2004; Золотухин И.А., 2007; Kaaja R.J., 2005), ухудшая венозный отток из интервентриального пространства, синусов миометрия и параметральных вен [3, 4]. Венозному застою в маточно-плацентарных сосудах способствуют также хроническая угроза прерывания и гипотония беременных, проявляясь расширением межворсинчатого пространства, варикозом вен матки и малого таза [5]. И наконец, в последние годы проведены исследования, в которых доказано наличие собственной сократительной активности плацентарных вен и вены пуповины (Garcia-Huidobro D.N. et al., 2007), а при ХВН вовлеченные в патологический процесс вены плаценты влияют на формирование плацентарной недостаточности (ПН), приводя к задержке развития плода [6, 7, 8].

**Цель исследования** – определить характер взаимоотношений кровотоков вен нижних конечностей и плаценты при хронической венозной недостаточности у беременных и исследовать их влияние на развитие плацентарной недостаточности.

## Материал и методы

В проспективном рандомизированном исследовании участвовали 2 группы беременных, страдающих хронической венозной недостаточностью. Основную группу составили 62 беременные с ХВН клинических классов С1 – С4 (международная классификация CEAP, 1994г.). Группа сравнения включала 62 беременных с впервые выявленной ХВН, группа контроля представлена 25 беременными без патологии. Обследование пациенток включало общеклинические (с обязательным осмотром, пальпацией вен нижних конечностей и определением клинического класса ХВН по международной классификации заболеваний вен CEAP, 1994), лабораторные методы (оценка гемостазиологических параметров, «Sistmox» СА 560, 2008); контроль и оценку состояния венозной

системы нижних конечностей методом дуплексного ангиосканирования, «Logig», 2006. Оценивалось состояние фетоплацентарного комплекса, «Logig», модель P5, GE Ultrasound Korea Ltd, 2007. (биофизический профиль плода, доплерография, кардиотокограмма, «Sonicaid Team Oxford», Hancli Health care, Англия, 2005). Дифференцированная терапия проводилась только в I клинической группе препаратом Флебодиа 600 по разработанному алгоритму. Во II группе – антиагрегантами и низкомолекулярными гепаринами. Статистическая обработка полученных результатов проводилась с использованием пакетов прикладных программ Microsoft® Excel 2002 и Stat Soft 6.0. Статистически значимыми считались различия при  $p < 0,05$  (95%-й уровень значимости). Множественный корреляционный анализ проведен с помощью критерия согласия Пирсона для количественных констант и критерия Спирмена для ранговых вариант.

## Результаты и обсуждение

Средний возраст обследованных женщин составил в основной группе  $30 \pm 2,9$  года, а в группе сравнения –  $28 \pm 1,9$  года,  $p > 0,05$ . Наследственная предрасположенность отмечена у 21 (33,8%) женщины I группы и у 41 (66,1%) во второй,  $p < 0,05$ . По результатам общеклинических методов исследования, структура экстрагенитальной патологии у пациенток обеих групп распределилась следующим образом: заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 15 (24,2%), vs 13 (20,1%),  $p < 0,05$ ; патология сердечно-сосудистой системы соответственно у 16 (25,8%) vs 7 (11,3%),  $p > 0,001$ ; заболевания мочеполового тракта имели место у 10 (16,1%) vs 5 (8,1%),  $p > 0,05$ . По данным репродуктивного анамнеза, заболеваний репродуктивной системы, паритета достоверных различий не наблюдалось. Так же, в отношении исходов предыдущих беременностей отмечалось идентичное распределение по числу абортс 26 (41,9%) vs 31 (50,0%), самопроизвольных выкидышей 8 (12,9%) vs 5 (8,1%) и регрессировавших беременностей 4 (6,5%) vs 6 (9,7%),  $p > 0,05$ .

Анализ осложнений беременности показал, что токсикоз первой половины беременности развился у 14 (22,6%) и 12 (19,4%); анемия у 12 (19,4%) vs 9 (14,5%) беременных; гестоз легкой степени отмечался у 9 (14,5%) vs 8 (12,9%), гестоз средней степени тяжести – у 5 (8,1%) vs 4 (6,5%). Угроза прерывания беременности возникла у 19 (30,7%) и 15 (24,2%) обследованных. Однако хроническая плацентарная недостаточность присутствовала у 19 (30,6%) vs 32 (51,6%). ХВН оценивалась по классификации CEAP (1994г.). Критериями включения в I и II группы явились: наличие одноплодной самопроизвольной наступившей беременности, диагностированная хроническая венозная недостаточность. Критериями исключения из исследования явились: многоплодная, индуцированная беременность, наличие опухолевидных образований матки и яичников, тяжелая эндокринная патология.

По данным ультразвукового ангиосканирования в сроке 16 – 18 недель беременности нами не найдено достоверных различий между показателями диаметров вен I, II и III групп исследования (4,2 vs 3,7 vs 3,5) мм,  $p > 0,05$ ,

Ответственный за ведение переписки -  
Зильбер Марина Юрьевна,  
620085 г. Екатеринбург ул. Крестинского д.27, кв. 359;  
e-mail: aza7777777@gmail.com

а выявлены параллели между всеми группами и нарастанием срока гестации. Однако по мере прогрессирования тяжести ХВН у беременных диаметр вен в течение беременности увеличивался в 1,9 раза не только в группах с ХВН, но и в 1,4 раза у беременных группы контроля, что подтверждает факт гестационного сосудистого ремоделирования. Показатели среднего диаметра большой подкожной вены (БПВ) нижних конечностей у беременных с различной тяжестью ХВН по СЕАР (1994) в сроке 32 – 34 недели гестации представлены в таблице 1.

Вместе с тем, при анализе результатов дуплексно-го сканирования вен во II группе исследования наблюдается снижение, по мере прогрессирования ХВН, показателей среднего диаметра вен с  $4,9 \pm 0,46$  до  $2,9 \pm 0,25$  на правой конечности и с  $5,1 \pm 0,48$  до  $3,3 \pm 0,42$  на левой. Интерпретация этих данных наводит на мысль о влиянии беременности на дилатацию венозных магистралей при начальных стадиях ХВН, и повышения риска развития тромботических осложнений при прогрессировании ее симптомов без применения превентивной коррекции нарушений.

Доля присутствия факторов, провоцирующих развитие тромботических осложнений, во II группе оказалась достоверно больше, чем у женщин I группы. Так, обострение хронических заболеваний почек наблюдалось у 20 (32,3%) vs 7 (11,3%) обследованных, желудочно – кишечного тракта – у 5 (8,1%) vs 2 (3,2%). Лечение проявившихся во время гестации TORCH инфекций – у 9 (14,5%) vs 4 (6,5%). Факторы – возраст, никотинозависимость, принадлежность ко А (II), В(III), АВ(IV) группам крови, длительность приема КОК не имели достоверных различий,  $p > 0,05$ .

Действительно, во II группе исследования тромботические осложнения выявлены у 5 (8,1%) беременных, при сравнении с 1 (1,6%),  $p < 0,01$  в I группе. Структура рецидивов ХВН представлена на рисунке 1. Подтверждение результатов нашего исследования, работами Fowkes F.G. и соавт. (2001), Кааја R.J. и соавт. (2005), еще раз убеждают в необходимости своевременного дифференцированного подхода к терапии ХВН во время гестации. Течение беременности у пациенток с ХВН осложняется: в 19 (30,6%) случаев – угрозой прерывания I половины

**Таблица 1. Показатели среднего диаметра большой подкожной вены нижних конечностей у беременных с различной тяжестью ХВН по СЕАР (1994) в сроке 32 – 34 недели гестации, мм**

Класс ХВН по СЕАР	Беременные 1 группа, n=62		Беременные 2 группа, n=62	
	Правая НК	Левая НК	Правая НК	Левая НК
C <sub>1</sub>	$2,7 \pm 0,24$	$3,3 \pm 0,28$	$4,9 \pm 0,46$	$5,1 \pm 0,48$
C <sub>2</sub>	$3,2 \pm 0,29$	$3,6 \pm 0,22$	$4,8 \pm 0,44$	$4,1 \pm 0,37$
C <sub>3</sub>	$5,9 \pm 0,56^*$	$4,6 \pm 0,42$	$4,2 \pm 0,38$	$4,3 \pm 0,41$
C <sub>4</sub>	$5,8 \pm 0,32^*$	$6,4 \pm 0,61^*$	$2,9 \pm 0,25^{**}$	$3,3 \pm 0,42^*$

Примечания: \* - достоверные различия C1, по сравнению с C3,4  $p < 0,001$ ;

\*\* - достоверные различия 1 группы, по сравнению со 2 группой исследования,  $p < 0,01$ .



**Рисунок 1. Структура рецидивов ХВН**

Примечание: Достоверность различий по сравнению с I группой:

\* -  $p < 0,05$ , \*\* -  $p < 0,01$ , \*\*\* -  $p < 0,001$ .

**Таблица 2. Состояние гемостаза у беременных различных групп с ХВН нижних конечностей**

Показатели	I этап (n = 31)	II этап (n = 31)	Контроль (n = 25)
Тромбоциты, г/л	234 ± 19,6	198 ± 16,8	288 ± 18,4
Степень агрегации, (норма 40 – 50%)	49,4 ± 0,51	72,1 ± 0,52*	41,6 ± 0,37
Концентрация фибриногена, г/л	4,45 ± 0,31	5,7±1,6*	3,9±0,8
Фибринолитическая активность крови, %	4,9±0,2	3,8±0,5*	6,4±0,3
АЧТВ, (норма 28 – 35 сек)	39,9 ± 0,37	47,1 ± 2,78*	35,3 ± 1,91
ПТИ, %	105,4 ± 4,23	108,3 ± 7,4	98,6 ± 6,1
РФМК, мкг/л	3,71 ± 0,16	5,41 ± 1,22*	2,38 ± 1,65

Примечание: \* - статистически достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) значений от контроля

**Таблица 3. Степени плацентарной недостаточности (ПН) у беременных с ХВН различных групп**

Степени плацентарной недостаточности (ПН)	Абс.		%	
	I гр. (n=19)	II гр. (n=32)	I гр.	II гр.
Ia степень ПН (компенсированная)	11	9	17,7	14,5
Iб степень ПН (компенсированная)	8	19	12,9	30,6
II степень ПН (субкомпенсированная)	-	6	-	9,7
III степень ПН (декомпенсированная)	-	-	-	-

беременности, и в 27 (43,5%) случаев угрозой прерывания II половины беременности. В 7 (11,3%) случаев развивались тромботические осложнения: в 2 (3,2%) случаев тромбозом осложнилась течения беременности и в 6 (9,7%) – послеродовой период. Для понимания генеза тромботических осложнений нами исследовано состояние гемостаза у беременных различных групп с ХВН, представленное в таблице 2.

По данным исследования системы гемостаза у обследуемых беременных с ХВН и ПН выявлены нарушения в тромбоцитарном, коагуляционном, антикоагуляционном и фибринолитическом звеньях.

Количество тромбоцитов в среднем составило 234 ± 19,6 vs 198 ± 16,8 × 10<sup>9</sup>/л/ Отмечено также повышение концентрации фибриногена (5,7±1,6 г/л) и РФМК до 5,41 ± 1,22 мкг /л во II группе исследования.

Из таблицы видно, что потенциал свертывания крови повышен. Гиперкоагуляционный эффект, эволюционно связанный с гестацией, при осложненной ХВН дополняется риском тромбообразования. В результате наблюдается, по сравнению с таковым у здоровых беременных, увеличение уровней ПТИ. Таким образом, изученные нами показатели свидетельствуют о напряженном состоянии системы гемостаза у большинства беременных, страдающих ХВН.

Трехкратный ультразвуковой скрининг беременных с ХВН в сочетании с ПН позволил диагностировать различные нарушения у 51 (41,1%) беременной, при этом в

динамике сканирования установлено сочетание 2 показателей у каждой третьей пациентки.

Допплерометрия кривых скоростей кровотока определила с 18 – 22 нед, нарушение маточно-плацентарного кровотока (МПК) при сохраненном плодово-плацентарном (Ia степень ПН) у 11 (17,7%) женщин I группы, 9 (14,5%) II группы и 5 (20,0%) группы контроля; нарушение плодово-плацентарного кровотока (ППК) при сохраненном МПК (Iб степень ПН) – у 8 (12,9%) vs 19 (30,6%) vs 0; и нарушения МПК и ППК, не достигающие критической стадии при сохранении положительно направленного диастолического компонента ПН, (субкомпенсированная ПН) определялись только во II группе у 4 (6,5%) беременных ( $p < 0,001$ ). Распределение групп беременных с ХВН по степеням плацентарной недостаточности представлено в таблице 3.

Показатели маточно-плацентарно-плодового кровотока были достоверно нарушены у беременных с плацентарной недостаточностью и ХВН – С4 во II группе и связаны с доминированием гестоза средней степени тяжести. Показатели кровотока в маточных артериях у беременных с ХВН при плацентарной недостаточности различной степени тяжести отражены в таблице 4.

Обнаружено, что у беременных с ХВН в 11 (17,7%) случаях отмечается нарушение кровотока в маточно-плацентарном комплексе, и в 7 (11,3%) случаев сопровождалось развитием синдрома задержки развития пло-

Таблица 4. Показатели кровотока в маточных артериях у беременных с ХВН при плацентарной недостаточности различной степени тяжести

Группа / Показатель	I группа (n=19)		II группа (n=32)			Контрольная группа (n=25)
	Ia степень (n=11)	I б степень (n=8)	Ia степень (n=9)	II б степень (n=19)	II степень (n=4)	
СДО	2,1±0,11	2,9±0,14*	2,1±0,11	3,05±0,22*	3,52±0,30**	1,7±0,11
ИР	0,43±0,04*	0,48±0,05*	0,43±0,04*	0,56±0,02*	3,61±0,2 **	0,28±0,02

Примечание: \* - статистически достоверные отличия ( $p < 0,05$ ) значений от группы контроля; \*\* - статистически достоверные отличия ( $p < 0,001$ ) значений между I и II группами исследования

Таблица 5. Характеристика показателей кардиотокографии плодабеременных в родах ( $X \pm m, \%$ )

Показатели	Группа I (n = 62)	Группа II (n = 62)	Группа III (n = 30)
Базальный ритм, уд/мин	137,8 ± 2,8	158,4 ± 2,4*	138,6 ± 3,8
Мгновенные осцилляции: амплитуда, уд/мин	21,2 ± 1,1	14,4 ± 1,6*	24,1 ± 1,7
Число осцилляций	8,4 ± 0,3	5,4 ± 0,7*	8,7 ± 0,6
Число акцелераций	6,3 ± 0,4	4,3 ± 0,5*	6,8 ± 0,2
Спорадические	28 (45,2 %)	28 (45,2 %)	29 (46,8%)
Периодические	3 (4,8%)	3 (4,8 %)	2 (3,2 %)
Децелерации ранние	2 (3,2 %)	9 (14,5 %)	2 (3,2 %)
Поздние	2 (3,2 %)	7 (11,3 %)	
Баллы	8,52 ± 0,15	7,84 ± 0,14*	8,64 ± 0,12

Примечание: \* - статистически значимые отличия ( $p < 0,05$ ) значений II и III групп

да. Причем, степень тяжести плацентарной недостаточности находится в прямой корреляционной зависимости средней силы от степени тяжести ХВН ( $r = + 0,48$ , при  $p=0,05$ ). Все же объективным проявлением ПН является ЗВУР плода и определении ее формы. Во II группе ЗВУР плода выявлялась уже со II триместра (асимметричная форма) у 12 (19,4%) vs 5 (8,1%) беременных, в III триместре – в 7 (11,3%) vs 6 (9,7%) случаях, ( $p<0,01$  и  $p<0,05$ ) в сопоставлении с данными пациенток I группы. 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  $p<0,05$ ), и указала на значимость венозной патологии в прогрессировании плацентарной недостаточности. Оценка мониторинга функционального состояния плода в родах (таблица 5) подтвердила выявленные нарушения взаимодействия кровотоков.

Анализ показал, что преобладающим типом вариабельности базального ритма (амплитуда осцилляций) у плодов I

группы был ундулирующий 57(91,9%). Низкоундулирующий отмечен в 4 (6,5%) случаев, сальтаторный – в 1 (1,6%). При прогрессировании тяжести ХВН в группе беременных без дифференцированного подхода – низкоундулирующий и сальтаторный типы вариабельности базального ритма встречались в 1,8 раза чаще, чем в I группе и в контроле. Поздние децелерации отмечены у 7 (11,3%) плодов II группы vs 2 (3,2%) в I группе и у 1(8,0%) в группе контроля ( $p<0,001$ ).

Признаки внутриутробной гипоксии плода (относительно высокий ритм базальной частоты сердечных сокращений, монотонный ритм, низкие вариационные характеристики, длительные осцилляции) определялись в группе с гестационной ХВН в 20 (32,3 %), в группе с ранее диагностированной ХВН – в 8 (12,9 %), а у женщин, группы контроля в 2 (8%) случаях ( $p < 0,001$ ). Кроме того, во 2 группе выявлена положительная корреляционная связь между показателями КТГ плода (базальный ритм, число осцилляций и акцелераций) и тяжестью ХВН. Коэффициент корреляции Спирмена R составил + 0,58 ( $p = 0,033$ ). Подобной зависимости в I группе (с ранее выявленной ХВН) прослежено не было. Следовательно, отсутствие дифференцированной терапии ХВН в зависимо-

Таблица 6. Взаимосвязь между показателями гемокоагуляции, кровотоков сосудов матки и нижних конечностей у беременных в группах с ХВН

Группы	Показатели корреляции	Показатели среднего диаметра большой подкожной вены – БПВ в (мм)			Фибринолитическая активность крови (%)		
		РМФК	СДО	ИР	РМФК	СДО	ИР
I группа	F - statistic	1.348	1.55	1.748	-3.320	2.418	-2.467
	Prob ( F – statistic)	0.246	0,124	0,07	-0.006	-0.03	-0,029
II группа	F - statistic	3.815	3.369	2.195	-2.900	2.289	-3.370
	Prob ( F – statistic)	0.00016	0.0004	0.056	-0.015	-0.048	0.0005

сти от класса С1 – С4 ухудшают показатели КТГ плода.

У 7,2% женщин, беременность которых осложнилась рецидивами ХВН и развитием ПН, выявленная внутриутробная задержка развития плода подтвердилась антропометрическими параметрами новорожденных.

Для доказательства взаимосвязи в венозной системе при осложненных формах ХВН и развитием ПН нами произведено вычисление линейных коэффициентов корреляции между гемокоагуляционной активностью, СДО, ИР, гемодинамики в БПВ (таблица 6).

При этом очевидна положительная корреляция между показателями нарушений во II группе исследования. В итоге, считаем сделать следующий вывод.

## Выводы

Выявление нарушений гемостаза при ХВН выражающся в гемоциркуляции повышенного количества РМФК, в повышении ПТИ, снижении фибринолитической активности крови. Получение положительной корреляционной взаимосвязи между гемокоагуляционной активностью, СДО, ИР и гемодинамикой в БПВ при дуплексном ангиосканировании, позволяет предположить механизм развития плацентарной недостаточности при осложненной ХВН и разработать дифференцированный подход к терапии для профилактики патологического гестационного ремоделирования и тромбообразования. ■

## Литература:

1. Сапелкин С.В. Производные полусинтетического диосмина в лечении венозной патологии. *Consilium medicum. Хирургия (Приложение)* 2005; (1):5-11.
2. Кириенко А.И., Леонтьев С.Г., Андрияшкин В.В. и др. Амбулаторное лечение острых тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Материалы 21 международной конференции Российского общества ангиологов и сосудистых хирургов, Самара, 2009; 78.
3. Кулаков В.И. Ключевые рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР Медиа; 2006. 25-211.
4. Омарова Ж.М. Особенности плацентарного кровообращения у беременных с варикозной болезнью. *Казанский медицинский журнал* 2008; 15:482-484.
5. Sebire N.J., Talbert D. «Cor placental» placental intervillus/intravillus blood flow mismatch is the pathophysiological mechanism in severe intrauterine growth restriction due to uteroplacental disease. *Med Hypotheses* 2001; 57 (3): 354-357.
6. Соколян А.В., Мурашко А.В. Роль ангиогенных факторов роста при нормальной и осложненной беременности. *Проблемы беременности* 2007; (13):7-12.
7. Nees S., Weiss D., Reichenbach-Klinke E. et al. Protective Effects of Flavonoids Contained in the Red Vine Leaf on Venular Endothelium against the Attack of Activated Blood components in vitro. *Arzneim.-Forsch./Drug Res.* 2003; 53 (5): 330-341.
8. Kalus U., Koscielny J., Grigirov A. et al. Improvement of Cutaneous Microcirculation and Oxygen Supply in Patients with Chronic Venous Insufficiency by Orally administered Extract of Red Vine Leaves AS 195. A Randomised Double-blind Placebo-controlled Crossover Study. *Drugs R&D* 2004; 5 (2): 63-71.