

Зильбер М.Ю.¹, Фадин Б.В.², Кротова А.А.¹

Проблема тромбозмболических осложнений в акушерстве как следствие недифференцированного подхода к диагностике и терапии хронической венозной недостаточности у беременных

1 - гинекологическое отделение МУ ЦГКБ № 24, ГОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург; 2 - отделение сосудистой хирургии СОКБ №1, г. Екатеринбург

Zilber M. Y., Fadin B. V., Krotova A. A.

The problem of thromboembolic complications in obstetrics as a result undifferentiated approach to diagnosis and treatment of chronic venous insufficiency in pregnant women

Резюме

Цель исследования – доказать эффективность превентивной диагностики и дифференцированной терапии ХВН у беременных в свете профилактики тромбозмболических осложнений. В рандомизированное проспективное исследование было вовлечено 124 беременных с ХВН. Беременным основной группы проводилось дифференцированное лечение ХВН в соответствии с клиническим классом по международной классификации CEAP (1994г.). Пациентки группы контроля получали недифференцированную терапию. Установлено, что недифференцированная терапия ХВН у беременных ведёт к увеличению частоты ТЭО (до 30,6%), перинатальной смертности (до 3,2%) и формированию неблагоприятных перинатальных исходов. Разработанный алгоритм системного дифференцированного лечения, применяемый на протяжении всей беременности, достоверно улучшает прогноз, как для матери, так и для плода, за счёт оптимизации контроля течения ХВН и профилактики плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: хроническая венозная недостаточность, беременность, тромбозмболические осложнения

Summary

The purpose of research – to prove the effectiveness of preventive diagnosis and differential therapy of CVI among pregnant women in light of the prevention of thromboembolic complications. In a randomized, prospective study involved 124 pregnant women with CVI. Pregnant core group was differentiated treatment of CVI, in accordance with the clinical class of the international classification CEAP (1994). Patient control group received therapy undifferentiated. Established that undifferentiated treatment of CVI in pregnancy leads to an increase in the frequency of thromboembolic complications (up to 30,6%), perinatal mortality (up to 3,2%) and the formation of adverse perinatal outcomes. The algorithm devised a system of differential treatment that is used throughout pregnancy, significantly improves the prognosis for both mother and fetus, by optimizing the flow control of CVI and prevention of placental insufficiency.

Key words: chronic venous insufficiency, pregnancy, thromboembolic complications

Введение

Хроническая венозная недостаточность (ХВН), как одно из самых частых сосудистых заболеваний у беременных, на протяжении многих лет остаётся значимой проблемой в структуре соматической патологии при гестации. Максимальную нагрузку венозная система нижних конечностей испытывает во время беременности. Ведущими факторами являются изменение гормонального фона, увеличение объёма циркулирующей жидкости, сдавление вен маткой, повышение массы тела.

Концентрация эстриола во время беременности возрастает почти в 60 раз. Эстрогены стимулируют выработку в печени витамин-К-зависимых факторов свёртывания (II, VII, IX, X), снижают количество антитромбина III, то есть оказывают прокоагулянтное действие.

Увеличивающийся во время беременности в полтора раза объём циркулирующей крови и нарастающий застой в системе нижней полой и подвздошных вен приводит к повышению интравенозного давления в 1,5–2 раза. Развивающееся одновременно снижение венозного тону-

са приводит к дилатации вен, относительной несостоятельности клапанов и значительному замедлению кровотока.

Возрастающее во время беременности содержание прогестерона приводит к стимуляции дегенеративно-дистрофических изменений коллагеновых и эластических волокон. Происходит снижение тонуса вен и расширение их просвета, которое усугубляет развитие артериоло-венулярного шунтирования. Кроме того, в конце последового периода родов происходит выброс в кровь тканевого тромболитина [1].

Перечисленные факторы подтверждают несомненную предрасположенность беременных с ХВН к формированию венозных тромбозомболических осложнений (ТЭО), к которым относятся тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей, а также ТЭЛА [2, 3].

Известно, что у 6–36% больных острым тромбозом при инструментальной диагностике выявляется сопутствующий бессимптомный тромбоз глубоких вен, а у 33% – бессимптомная ТЭЛА (Blumenberg, 1998; Verlato, 1999; Gillet, 2001; Н. Vounameaux, 2006). Тромбозы поверхностных и глубоких вен нижних конечностей развиваются у 7 – 18% беременных. По данным ретроспективного исследования клиники Мейо (США), заболеваемость венозными тромбозами у беременных в 4 раза превышает таковую у небеременных женщин [4].

В развитых странах ТЭЛА является ведущей причиной материнской смертности. В послеродовом периоде тромботические осложнения происходят в 0,7–3,2%, а смертельная ТЭЛА – в 0,05–0,09% случаях. [5]

Применение склерозирующих и эндовазальных методов лечения (склеротерапия, кроссэктомия, малоинвазивная флебэктомия и др.) во время беременности противопоказано [6, 7], поэтому предпочтение отдается компрессионной и медикаментозной терапии. Современная фармакотерапия обогатилась большим числом высокоэффективных антитромботических лекарственных средств, воздействующих на разные звенья системы гемостаза, позволяющие включать их в комплексную профилактику и терапию у беременных с высоким риском акушерских осложнений [8, 9]. Группа флеботоников в последние годы значительно расширилась за счёт внедрения новых препаратов как местного, так и системного действия. Многочисленные исследования подтверждают высокую эффективность этой группы при лечении ХВН. В то же время, к любым препаратам для лечения беременных, предъявляются строгие требования: учитывается не только эффективность, но и максимальная безопасность.

Приступая к изучению проблемы тромбозомболических осложнений в акушерской практике, мы сочли необходимым провести сравнительный МЕТА – анализ источников литературы, посвящённых вопросам терапии ХВН у беременных. На начальном этапе были доступны ссылки на 71 источник, в которых имелись сочетания ключевых слов, использованных в поиске литературы. На следующем этапе произведена сортировка обзоров и малоинформативных публикаций. Далее в резюме 30 ссылок

были подвергнуты первичному реферативному анализу. В последующем 23 источника были исключены из-за несоответствия главным критериям поиска: в 12 источниках описывалось лечение ХВН у широкого спектра пациентов, без выделения в отдельную когорту беременных; в 10 статьях описывались принципы терапии ХВН во время беременности, но не проводились оригинальные исследования; ещё в 1 источнике приводилось описание метода лечения плацентарной недостаточности, без акцента на сопутствующую ХВН у беременных. В итоге 8 источников литературы были использованы для систематического обзора литературы и МЕТА-анализа (Таблица 1) со статистической обработкой обобщенных данных.

Всего в проект были включены 784 беременные с хронической венозной недостаточностью из 7 источников литературы. Указания на использование у беременных компрессионной терапии имелись в 4 источниках, эластическая компрессия применялась у 344 пациенток. Во многих исследованиях компрессионная терапия сочеталась с применением флеботонизирующих препаратов. Так, 142 больным назначали лечение энтеральными флеботониками на основе диосмина (флебодиа 600), 129 больным – лечение препаратами рутин (рутозид, троксевазин). В ряде исследований в схемы лечения беременных включали низкомолекулярные гепарины – эти препараты были применены для лечения 142 пациенток. Плацебо-лечение проводилось только в 1 случае. Предметами анализа являлись: 1) эффективность (частота улучшения клинических симптомов, субъективное улучшение) или, наоборот, безуспешность лечения; 2) влияние терапии ХВН на гестационные осложнения и перинатальные исходы; 3) характер и частота побочных эффектов; 4) дизайн работы и качество описания результатов.

В целом по дизайну и качеству описания результатов большинство источников ближе подходят к категории «С» Кохрановского методологического критерия для научных исследований, за исключением двух источников, в которых отражена рандомизация исследованных групп, что позволяет отнести их к категории «В». В одном источнике приведены результаты рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования. В остальных материалах отсутствует рандомизация, а в некоторых из них даже не охарактеризованы группы исследования, имеет место скудность описания дизайна и результатов работы, которые низко котируются по Кохрановским критериям.

В ряде источников понятия ХВН и варикозной болезни рассматриваются по отдельности, хотя согласно определению, ХВН – это более широкое понятие, включающее в себя варикозную болезнь и ряд других патологий поэтому определять их как различные нозологии необоснованно.

Благоприятные результаты использования компрессионной терапии, флеботоников системного и топического действия в проанализированных нами источниках литературы позволяют сделать вывод о целесообразности комбинированной консервативной терапии хронической венозной недостаточности [10, 11].

Таблица 1. Сравнительный МЕТА-анализ источников литературы по вопросу терапии ХВН у беременных

№	Основная группа, n	Группа контроля, n	Плацентарная контрольная группа	Критерии включения в основную группу	Компрессионная терапия	Флеботоники	Режим	НМГ	Режим	Эффект лечения			Примечания
										улучшение	без эффекта	побочные	
10	22	-	-	ВРВ во время беременности, отягощенный семейный анамнез	-	Крем «Нормавен»	3 р/сут, 3 месяца	-	-	95,4%	4,6%	нет	
11	350	100	-	-	У 80 беременных	80- местные флеботоники 80- Флебодиа 600 110- сочетание местных и системных флеботоников с компрессионной терапией	Со второй половины беременности	+	Подкожно при осложнениях ХВН	-	-	-	«-» - не приведены результаты исследования «+» - четкий алгоритм лечения ХВН у беременных
12	30	-	-	ВРВ во время беременности	-	Флебодиа 600	-	-	-	19% и 21%	-	-	«+» - показана эффективность флебодиа 600 при плацентарной недостаточности
13	79	-	-	Неосложненное течение ВРВ – у 58 беременных, осложненное – у 21	+	Метаксаз, при осложнениях – местно НПВС	-	-	-	100%	-	-	«-» - нет данных по осложнениям беременности
14	32	20	-	-	-	Флебодиа 600	2 таб/сут, 15 дней	-	-	-	-	-	«+» - показано снижение частоты гестоза, ВРВ, геморроя
16	60	-	+	-	-	Троксерутин	4 г/сут, 4 месяца	-	-	-	-	-	Отмечено заметное улучшение клинической симптоматики, но данные не приведены
17	142	5045	-	О.тромбофлебит, тромбофлебит в анамнезе.	+	-	-	+	В послеродовом периоде	-	-	-	Не развивалось рецидивов тромбофлебита у беременных, имевших это заболевание в анамнезе
18	69	43	-	-	+	Рутозид	-	-	-	-	-	-	«+» - использована Кокрановская база данных системных обзоров

Цель исследования – доказать эффективность превентивной диагностики и дифференцированной терапии ХВН у беременных в свете профилактики тромбозмобилических осложнений.

Материалы и методы

В рандомизированное проспективное исследование было вовлечено 124 беременных с ХВН. Путём подбора копий-пар было сформировано 2 группы, включавших по 62 женщины. Критериями включения в 1 и 2 группы явились: наличие одноплодной самопроизвольно наступившей беременности, диагностированная хроническая венозная недостаточность. Критериями исключения из исследования явились: многоплодная, индуцированная беременность, наличие опухолевидных образований матки и яичников, тяжелая эндокринная патология. Беременным основной группы (группа 1) проводилось дифференцированное лечение ХВН в соответствии с клиническим классом по международной классификации СЕАР (1994г.). Пациентки группы контроля получали недифференцированную терапию. Обследование пациенток включало общеклинические (с обязательным осмотром, пальпацией вен нижних конечностей и определением клинического класса ХВН по СЕАР), акушерско-гинекологические и лабораторные методы (оценка гемостазиологических параметров). Контроль состояния венозной системы нижних конечностей проводился методом дуплексного ангиосканирования. Оценивалось состояние фетоплацентарного комплекса (биофизический профиль плода, доплерография, кардиотокограмма). 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 беременных основной группы составил $28 \pm 1,9$ лет, в группе сравнения – $24 \pm 1,5$ лет, $p > 0,05$. Наследственная предрасположенность в отношении ХВН отмечена у 21 (33,8%) женщины 1 группы в сравнении с 3 (4,8%) беременными во 2 группе, $p < 0,001$. Структура экстрагенитальной патологии у пациенток обеих групп распределилась следующим образом: заболевания желудочно-кишечного тракта наблюдались у 15 (24,2%) беременных группы 1, vs 13 (20,1%) (группа 2), $p > 0,05$; 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, паритету достоверных различий не наблюдалось. Так же, в отношении исходов предыдущих беременностей отмечалось идентичное распределение по числу абортот 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%), $p > 0,05$.

Обращает на себя внимание значительно меньшая доля отягощённой наследственности у женщин 2 группы, как и более благополучный соматический анамнез. Вероятно, в связи с поздней обращаемостью пациенток этой когорты – при появлении осложнений ХВН (о чём будет сказано ниже), большее значение придавалось объективному статусу, нежели оценке анамнестических данных.

В группах исследования проводилась рандомизация по клиническим классам ХВН. Так, в обеих группах присутствовало по 16 (25,8%) пациенток классов С1 и С2, и по 15 (24,2%) с классами ХВН С3 и С4. В связи с крайне редкой встречаемостью клинических классов С5 и С6 у беременных (зажившая и свежая трофические язвы нижних конечностей, соответственно), пациентки с этими классами в настоящее исследование не вошли.

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. Хроническая плацентарная недостаточность присутствовала у 19 (30,6%) беременных 1 группы vs 32 (51,6%) во второй группе, $p < 0,05$.

Угроза прерывания беременности возникла у 19 (30,7%) и 15 (24,2%) обследованных. Учитывая высокий процент невынашивания в первом триместре у женщин с ХВН – 23,4%, по сравнению со здоровыми беременными – 15,6%, $p < 0,05$, с профилактической целью нами применялись препараты прогестерона с вагинальным путём введения, алгоритм которых представлен в таблице 2. Следует отметить, что вагинальное введение прогестерона целесообразно при ХВН высоких классов – С3 и С4 по СЕАР, в то время как при классах С1 и С2 дифференцировка пути введения препарата не принципиальна.

В основной группе мы применили следующий алгоритм терапии ХВН: при классе С1 применялся компрессионный трикотаж Venotex 2 класса компрессии (23—32 мм рт.ст.) ежедневно – на протяжении всей беременности и в течение 4—6 месяцев после родов; магнелис по 2 таблетки 2-3 раза в сутки – до 3 недель; со 2 триместра – местная лекарственная терапия лиотоном 1000 – до 3 недель. При С2 проводилась терапия, как при С1, но дополненная: при явлениях плацентарной недостаточности – флебодиа 600 по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 3 недель и дезагреганты. С3 – лечение, как при С2, но флебодиа 600 – по 1 таблетке 2 раза в сутки в течение 1 месяца, и обязательное использование дезагрегантов – фраксипарин 0,3 x 2 раза в день подкожно – 5-7 дней. С4 – коррекция ХВН как при С3 в сочетании с повторными курсами флебодиа 600 и фраксипарина.

Структура тромбозмобилических осложнений представлена на Рисунке 1.

Очевидно, что у женщин основной группы тромбозы формировались реже, чем в группе сравнения: острый поверхностный тромбофлебит имел место у 2 (3,2%) беременных 1 группы по сравнению с 4 (6,5%) в группе 2,

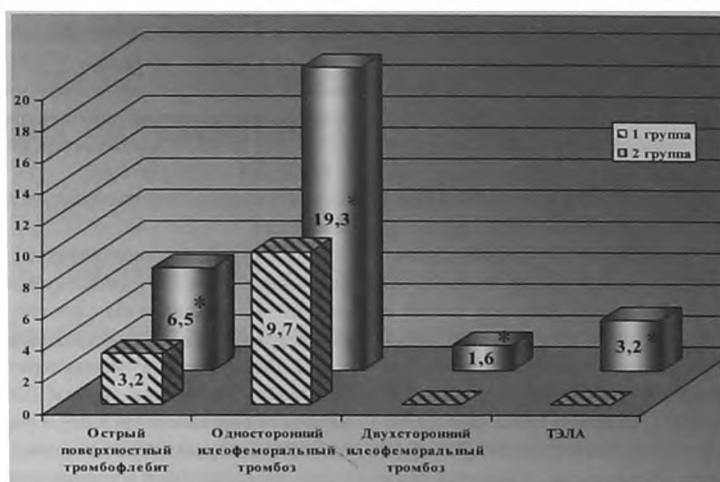


Рис. 1. Структура тромбоземболических осложнений в группах исследования

Примечание: * – различия статистически достоверны, $p < 0,001$

	РФМК	СДО	ИР
Диаметр БПВ	0,65	0,59	0,63
Фибринолитическая активность крови	0,75	0,70	0,72

Рис. 2. Взаимосвязь между показателями гемокоагуляции, кровотоков сосудов матки и нижних конечностей у беременных в группах с ХВН

Примечание: корреляция

☐	средняя положительная
▨	сильная положительная
▩	средняя отрицательная
☐	сильная отрицательная

$p < 0,001$. Илеофemorальный тромбоз был диагностирован у 6 (9,7%) vs 13 (20,9%), $p < 0,001$, из них у 1 женщины группы сравнения имело место двустороннее поражение. Случаев ТЭЛА в основной группе не было, в группе сравнения отмечалось 2 (3,2%) эпизода, $p < 0,001$. Все пациентки с тромбозами были экстренно госпитализированы в СОКБ №1, где получали медикаментозную терапию и хирургическое лечение. Среди всех пациенток с поверхностными тромбозами трём (4,8%) была проведена перевязка сафено-фemorального соустья, одной (1,6%) – операция Троянова-Тренделенбурга (тромбофле-

бит протекал на фоне варикозного расширения вен нижних конечностей). Всем пациенткам с илеофemorальными тромбозами и ТЭЛА (во всех случаях ТЭЛА развивалась на фоне илеофemorального тромбоза) была проведена имплантация кава-фильтра, за исключением одной женщины, у которой вследствие анатомических особенностей венозной системы проведение операции не представлялось возможным.

Полученные результаты по основной группе исследования позволяют говорить об эффективности применённого подхода к раннему лечению ХВН.

Таблица 2. Алгоритм ведения I триместра беременности у пациенток с ХВН и угрозой невынашивания

Клинический класс ХВН	Путь введения прогестерона	Доза, кратность, длительность
C1, C2	Per os или per vaginum	100мг х 2 р/сут – в течение первого триместра гестации При наличии ретрохориальной гематомы – 200мг х 2 р/сут – в течение первого триместра гестации
C3, C4	Per vaginum	100мг х 2 р/сут – в течение первого триместра гестации При наличии ретрохориальной гематомы – 200мг х 2 р/сут – в течение первого триместра гестации

Гестационное ремоделирование венозного русла, как системный процесс, не может не находить своего отражения в сосудах плаценты. Чтобы доказать взаимосвязь изменений в венозной системе при ХВН и развитием плацентарной недостаточности (ПН) нами произведено вычисление линейных коэффициентов корреляции между гемокоагуляционной активностью, систоло-диастолическим отношением (СДО), индексом резистентности (ИР), гемодинамики в большой подкожной вене (БПВ) (Рисунок 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 $234 \pm 19,6$ vs $198 \pm 16,8 \times 10^9/\text{л}$. Отмечено также повышение концентрации фибриногена ($5,7 \pm 1,6$ г/л) и РФМК до $5,41 \pm 1,22$ мкг/л во 2 группе исследования. Изученные нами показатели свидетельствуют о напряженном состоянии системы гемостаза у большинства беременных, страдающих ХВН. Сопоставлялись показатели гемокоагуляции, кровотоков сосудов матки и нижних конечностей у беременных в группах с ХВН. При этом в отношении сниженной фибринолитической активности крови во 2 группе исследования обнаружена сильная положительная корреляция с СДО (+0,70) и сильная отрицательная – с концентрацией РФМК (-0,75) и ИР (-0,72).

При анализе перинатальных исходов было установлено, что случаев перинатальной смертности в основной группе не наблюдалось, по сравнению с группой сравнения, где отмечалось 2 (3,2%) таких случая, оба у пациенток с ТЭЛА, $p < 0,001$. Вследствие терапии с учётом клинических классов ХВН новорождённые от беременных 1 группы имели более благоприятное течение раннего не-

онатального периода. У них достоверно реже наблюдались: хроническая гипоксия – 3 (4,8%) случая в 1 группе vs 11 (17,7%) случаев во второй группе ($p < 0,001$); синдром задержки внутриутробного развития – 8 (12,3%) vs 12 (19,3%) ($p < 0,05$); и респираторный дистресс-синдром – 3 (8%) vs 9 (14,5%) ($p < 0,05$).

Выводы

1. Отсутствие единого подхода к диагностике ХВН у беременных приводит к позднему выявлению и лечению данного заболевания, и как следствие, упущению времени для проведения должествующей профилактики ТЭО.
2. Недифференцированная терапия ХВН у беременных ведёт к увеличению частоты ТЭО (до 30,6%), перинатальной смертности (до 3,2%) и формированию неблагоприятных перинатальных исходов.
3. Предложенный алгоритм лечения, применяемый на протяжении всей беременности, достоверно улучшает прогноз, как для матери, так и для плода, за счёт оптимизации контроля течения ХВН и профилактики плацентарной недостаточности.
4. Использование микронизированного вагинального прогестерона наиболее обоснованно при угрозе прерывания беременности у пациенток с ХВН клинических классов С3, С4. ■

Зильбер М.Ю. - д.м.н., профессор, зам. главного врача по акушерству и гинекологии МУ ЦГКБ №24, г. Екатеринбург; Фадин Б.В. - д.м.н., заслуженный врач России, зав. отделением сосудистой хирургии СОКБ №1), г. Екатеринбург; Кротова А.А. - врач-интерн, гинекологическое отделение МУ ЦГКБ №24, автор, ответственный за переписку: 620028 г. Екатеринбург, ул. Мельникова д.20, кв. 77; e-mail: aza777777@gmail.com

Литература:

1. П.В. Буданов, В.А. Лебедев. Особенности профилактики и лечения варикозной болезни вен у беременных/ Трудный пациент, 2008.- №1. – С. 27 – 30.
2. А.И. Кириенко, глав. ред. Российские ключевые рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбозов и тромбоэмболий/ Флебология, 2010. –Том 4 -№1. – С. 5.
3. Кудряков В.И. Ключевые рекомендации. Акушерство и гинекология. Выпуск 2. М.: ГЭОТАР Медиа; 2006. 514 с.
4. John A. Heit et al Trends in the Incidence of Venous Thromboembolism during Pregnancy or Postpartum: A 30-Year Population-Based Study. Ann Intern Med. Nov. 15, 2005;143:697-706.
5. Ginsberg JS. Use of antithrombotic agents during pregnancy. (The Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy) // Chest; 9/1, 2004.
6. Ю.М. Стойко, В.Г. Гудымович, А.В. Замятина. Патогенетические аспекты и особенности консервативной терапии острого тромбоза вены у беременных/ Гинекология, 2007.-Том 09.-№2 – С. 14 – 20.
7. Barnigboye AA, Smyth R. Interventions for varicose veins and leg oedema in pregnancy // Cochrane Database Syst Rev. 2007; Jan; 24: 1: CD001066.
8. Г.В. Сердюк, З.С. Баркаган. Применение низкомолекулярного гепарина надропарина (Фраксапарина) при беременности/ Трудный пациент, 2006.-№2 – С. 15 – 17.
9. Кудряков М.Н., Клецюга А.Э., Качалкина Т.С., Сюбаева Р.И., Пугин В.А., Измайлова Т.С. Профилактика и лечение венозных тромбозов и тромбоэмболий и хронических заболеваний вен нижних конечностей у беременных/ Флебология, 2010.-№ 4 – С. 19-22.
10. Nallen H, Noppeney T. Diagnosis and treatment of varicose veins : Part 1: definition, epidemiology, etiology, classification, clinical aspects, diagnostic and indications. Chirurg. 2010 Oct. 15.
11. Larcinèse A, Giordano F, Tomson D: 3rd degree chronic venous insufficiency: physiotherapy treatment. Praxis (Bern 1994); 2008 Feb 20;97(4):187-91.