

Л.Б.Маркін, К.Л.Шатилович

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

РАЦІОНАЛЬНА ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ У ВАГІТНИХ З ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ

Вступ. Патологія венозної системи у вагітних, роділь та породіль виражається у розвитку варикозного розширення вен нижніх кінцівок, венозних тромбозах та тромбоемболіях [8]. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок спостерігається у 20-40% вагітних, причому більше, ніж у 70% жінок маніфестація даного захворювання відбувається у III триместрі гестаційного процесу [6,10].

Структурні зміни та наступне зниження еластичності стінки венозних судин носять системний характер, однак найбільшого впливу зазнають вени, найменш прикриті м'язами, – поверхневі вени нижніх кінцівок, прямої кишки, малого тазу, а також фетоплацентарного комплексу. Власне тому одним з гестаційних ускладнень хронічної венозної недостатності є формування вторинної плацентарної дисфункції з наступною її клінічною реалізацією у вигляді фетального дистресу, синдрому затримки росту плода (СЗРП), прееклампсії (ПЕ).

За сучасними уявленнями основними патогенетичними напрямками фармакотерапії варикозної хвороби (ВХ) є корекція мікроциркуляторних розладів, зменшення запальних явищ у стінках судин та оточуючих тканинах, покращення реологічних властивостей крові, нормалізація проникності та резистентності капілярів, підвищення венозного тону та покращення венозного відтоку та лімфодренажу [1,6]. Для вирішення даних завдань використовуються венотонічні препарати системної дії, діючими речовинами яких є біофлавоноїди діосмін, гесперидин або їх комбінації. Одним з таких комбінованих препаратів є венотонік виробництва ПАТ «Київський вітамінний завод» Нормовен, який вміщує 450 мг діосміну та 50 мг гесперидину.

Мета дослідження: оцінка ефективності лікування варикозної хвороби та профілактики її гестаційних ускладнень шляхом використання венотоніку Нормовен.

Матеріал і методи. Під спостереженням знаходилось 60 жінок віком 21-45 років у терміні гестації 28 тиж і більше, які страждали ВХ вен нижніх кінцівок. У всіх пацієнток важкість захворювання відповідала клінічному класу С1-С3 за міжнародною класифікацією (СЕАР) [3] і включала наступні ознаки:

- телеангіектазії або ретикулярні варикозні вени;

- «грудучі» болі в гомілкках і стопах, більш виражені після тривалої ходьби, стоянні або наприкінці дня;
- пастозність, перехідний набряк нижньої третини гомілок і стоп;
- судомні посмикування м'язів ніг.

Венозні ускладнення ВХ (тромбози, трофічні виразки, тромбофлебіти) у пацієток не відмічались.

Вагітні основної групи спостереження були розподілені на наступні підгрупи:

I підгрупа - 30 вагітних, яким з метою профілактики тромбоемболічних ускладнень призначались діпірідабол (25 мг тричі на день), ацетилсаліцилова кислота (60 мг на добу одноразово), лікувальний компресійний трикотаж I класу компресії;

II підгрупа - 30 пацієток, які додатково отримували препарат НОРМОВЕН у дозі 500 мг двічі на день протягом 30 днів.

Контрольну групу спостереження склали 20 пацієток з неускладненим перебігом III триместру вагітності.

Спостереження за пацієтками включало стандартне загальноклінічне та лабораторне обстеження, антенатальну кардіотокографію (після 30 тиж) (прилад Avalon FM 20 PHILIPS (Японія), визначення біофізичного профілю плода (БПП) [4], ультразвукове та доплерометричне дослідження (прилади „SA-8000 EX” (MEDISON, Південна Корея), HS-2000 (HONDA ELECTRONICS, Японія) стану кровоплину в артеріях матки (МА), плацентарного ложа (спіральні артерії (СА), пуповини (АП) та плода (середня мозкова артерія (СМА), ниркова артерія (НА), венозна протока (ВПр) [5]. При ультразвуковому дослідженні визначались основні фетометричні параметри та їх відповідність встановленому терміну гестації, ступінь зрілості плаценти, кількість та якість навколоплодових вод.

Оцінка ефективності запропонованої терапії проводилась шляхом вимірювання діаметру гомілки на рівні кісточок 1 раз на тиждень, а також суб'єктивно. Оцінювались наступні симптоми: біль і відчуття важкості у нижніх кінцівках наприкінці дня, зниження толерантності до статичних навантажень, наявність судом у литкових м'язах. Всі прояви захворювання оцінювали у балах за візуальною аналоговою шкалою: 0 – відсутність симптому, 2 – рідке явище, 4 – часта поява, що не впливає на загальний стан, 6 – виразний ступінь, який погіршує загальний стан, впливає на активність та сон.

Всі вказані показники вивчали до початку і через 30 днів від початку лікування.

Статистична обробка результатів проводилась з використанням програм Microsoft Excel 7.0 та Statistica 6.0.

Результати й обговорення. Результати проведених досліджень у групі контролю показали, що у жодному випадку перебіг вагітності не був ускладнений ПЕ, стан плода за даними БПП розцінювався як задовільний, значення показників судинного опору знаходились у межах 5-95-го

процентилію, а профіль кривих швидкостей кровоплину у всіх досліджуваних судинах відповідав нормальному для певного гестаційного терміну.

За даними доплерометрії на початку дослідження зниження інтенсивності кровоплину в матково-плацентарному або обох, матково-плацентарному та плацентарно-плодовому ланцюгах, мало місце у більшості (17 (56,7%) у I підгрупі та 20 (66,7%) у II підгрупі) спостережень. У жодному випадку не було виявлено ознак централізації фетального кровообігу. Останнє ще раз підтверджує факт, що першою, ще доклінічною, відповіддю системи мати-плацента-плід на будь-яку патологію материнського організму є порушення гемодинаміки в її матково-плацентарному контурі [5,9].

У I підгрупі спостереження протягом досліджуваного терміну подальше зростання показників судинного опору в МА, СА та АП було відмічене у 25 (83,3%) випадках, при цьому критерії централізації гемодинаміки плода (зниження резистентності кровоплину в СМА, підвищення резистентності кровоплину в НА та зростання пульсаційності у ВПр) реєструвались у 6 (20%) випадках. Сповільнення росту фетометричних показників при ультразвуковому дослідженні мало місце у 8 (26,7%) випадках. У 4 (13,3%) випадках під час другого обстеження був виставлений діагноз СЗРП I ступеню. За даними БПП задовільний стан плода встановлений у 21 (70%), сумнівний – у 7 (23,3%) і патологічний - у 2 (6,7%) випадках. Рання клінічна маніфестація ПЕ (до 32 тиж) зареєстрована у 2 (6,7%) жінок, пізня (після 32 тиж) – у 9 (30%) вагітних. У 10 (33,4%) вагітних був встановлений легкий ступінь, в 1 (3,3%) – середній ступінь ПЕ.

При суб'єктивній оцінці виразності симптомів ВХ у I підгрупі спостереження посилення больового синдрому відмічене у 23 (76,7%) випадках, набрякового – у 14 (46,7%) випадках, появу судом у литкових м'язах відмічали 11 (36,7%) пацієнток. Діаметр гомілок перевищував такі у контрольній групі та складав $28,8 \pm 2,5$ см.

У II підгрупі спостереження зниження показників судинного опору у судинах матки, плацентарного ложа та пуповини було відмічене у 12 (40%) випадках, їх нормалізація – у 5 (16,7%) випадках (рис.1,2). Отже, використання Нормовену сприяло покращенню транспортування венозної крові з міжворсинчатого простору та пов'язаній з цим інтенсифікації матково-плацентарного та плацентарно-плодового кровообігу. Останнє тягнуло за собою покращення стану плодового організму. Так, ізольоване зниження резистентності у СМА мало місце лише в 1 плода, у цьому ж випадку був встановлений діагноз СЗРП I ступеню. У решти плодів показники фетометрії відповідали гестаційним нормативам і не відрізнялись від контрольної групи спостереження ($p > 0,05$). Оцінка стану плода за даними БПП перевищувала 8 балів у 27 (90%), 6 балів – у 3 (10%) спостереженнях.

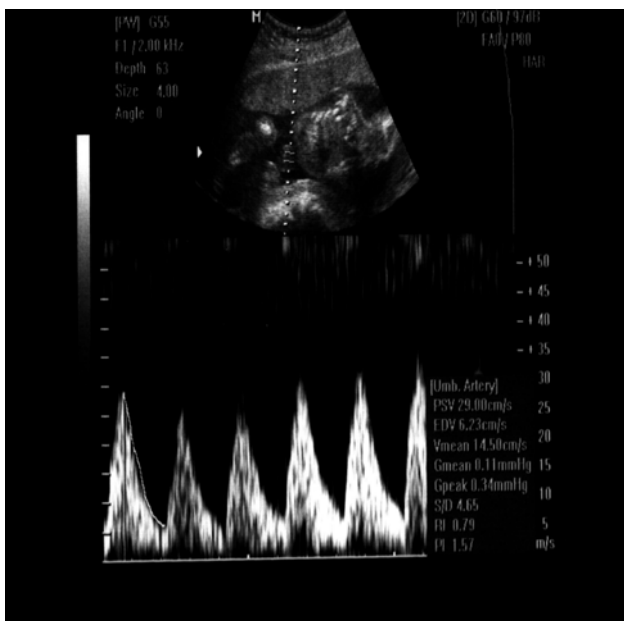


Рис.1.А. Допплерограма кривих швидкостей кровоплину в АП до лікування.

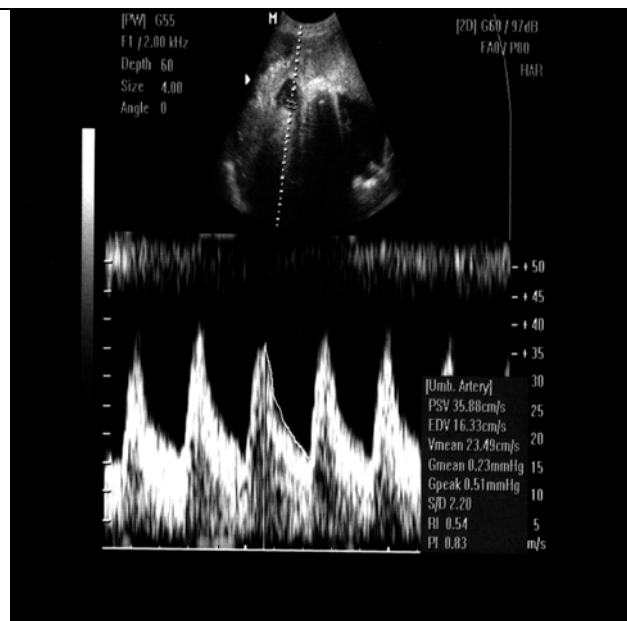


Рис.1.Б. Допплерограма кривих швидкостей кровоплину в АП після лікування.

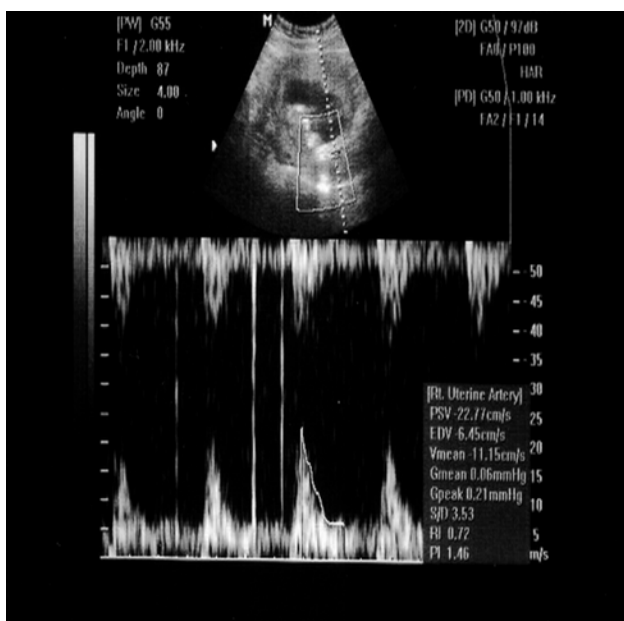


Рис.2.А. Допплерограма кривих швидкостей кровоплину в МА до лікування.

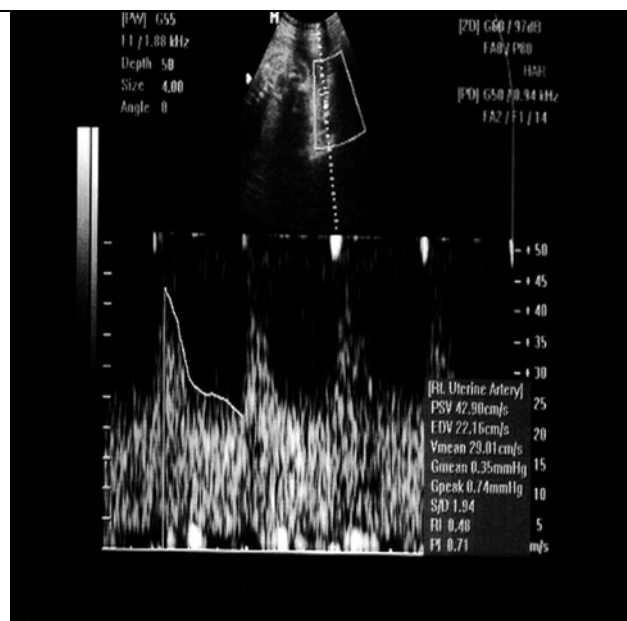


Рис.2.Б. Допплерограма кривих швидкостей кровоплину в МА після лікування.

Середні показники систолічного і діастолічного тиску у II підгрупі достовірно не відрізнялись від таких у групі контролю, ПЕ легкого ступеню була діагностована у 5 (16,7%) жінок (в 2 рази менше порівняно з I підгрупою).

В останні роки надзвичайної популярності набула концепція патогенетичної спільності більшості ускладнень гестаційного процесу в рамках розвитку системних судинних порушень у вигляді ендотеліальної дисфункції. Нагадаємо, що ендотелій бере участь у регуляції судинного

тону, проникності судин, адгезії тромбоцитів і лейкоцитів, ангіогенезі, тромборезистентності, імунній відповіді, синтезі медіаторів запалення та їх інгібіторів. Дисфункція ендотелію - це дисбаланс між медіаторами, які забезпечують нормальні співвідношення між продукцією судинорозширюючих, ангіопротективних, антипроліферативних субстанцій з одного боку і вмістом судинозвужуючих, протромботичних, проліферативних факторів – з іншого [1,2,6].

Істотну роль у виникненні ендотеліальної дисфункції вен відіграють характерні для вагітності зміни гемостазу, а саме – гіперкоагуляція. Дисфункція ендотелію призводить до зміни судинної реактивності, активації каскаду внутрішньосудинного зсідання, порушення колагенової структури сполучної тканини та зниження стійкості і тону стінки вен. В свою чергу, порушення венозного дренажу провокує розвиток тканинної гіпоксії і запускає наступний каскад патогенетичних реакцій - «оксидативний стрес», який, за думкою деяких дослідників [7], є одним з головних триггерних механізмів активації ендотелію й артеріальних судин, наслідком чого є вазоконстрикція та підвищення тромбогенного потенціалу крові. Клінічною реалізацією даних механізмів є маніфестація симптомів ПЕ.

Отримані результати наводять на думку, що, враховуючи патогенетичну спільність ВХ та ПЕ як реалізацію ендотеліальної дисфункції, можна вважати венотонічні засоби системної дії одними із заходів профілактики розвитку гестозу другої половини вагітності у таких пацієнток.

Динаміка основних клінічних симптомів в процесі лікування у II підгрупі пацієнток представлена на малюнку 3.

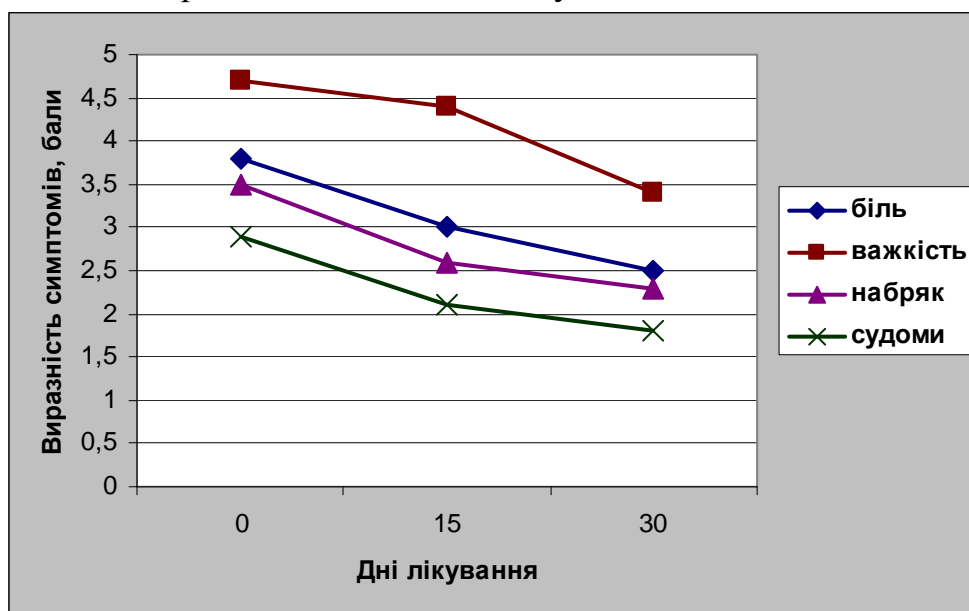


Рис.3. Динаміка клінічних симптомів у II підгрупі спостереження

Аналіз даних діаграми свідчить на користь відчутного зменшення виразності симптомів ВХ у процесі лікування (відмінності між значеннями д-0 та д-30 достовірні при $p < 0,05$). Так, 23 вагітних (76,7%) відмітили відсутність вечірнього болю у ногах, болю після ходьби або тривалого

перебування у вертикальному положенні. Зменшення больового синдрому до «незначного дискомфорту» мало місце у 12 (40%) пацієток. З 23 вагітних, яких непокоїли набряки гомілок і стоп, у 7 вони майже зникли і не були відмічені при обстеженні, що обумовлено покращенням мікроциркуляції, лімфодренажу та ліквідацією явищ тканинної гіпоксії на фоні комбінованого прийому діосміну та гесперидину. Середній діаметр гомілок у даній підгрупі склав $24,5 \pm 2,8$ см. На фоні комплексної терапії не спостерігалось прогресування варикозного процесу, шишкоподібні випинання не проглядались над поверхнею гомілок (рис.4).



Рис.4.А. Вагітна С. Стан нижньої кінцівки до лікування.



Рис.4.Б. Вагітна С. Стан нижньої кінцівки після лікування.

Висновки

1. Перебіг гестаційного процесу у вагітних з ВХ у 6,7% ускладнюється фетальним дистресом, у 13,3% - СЗРП, у 36,7% - ПЕ.

2. Препарат Нормовен є ефективним, зручним для прийому венотоніком у лікуванні вагітних з ВХ, призводить до достовірного зменшення інтенсивності суб'єктивних симптомів, покращує матково-плацентарний кровообіг та може бути застосований з метою профілактики розвитку гестозу другої половини вагітності.

Список літератури

1. Баешко А.А. Хроническая венозная недостаточность нижних конечностей // Лечебное дело. - 2008. - № 1. - С. 53–62.
2. Грищенко О.В., Лахно И.В., Сторчак А.В., Дудко В.Л. Акценты в оптимизации состояния внутриутробного плода у беременных с варикозной болезнью // Consilium Medicum Ukraina [www.consilium-medicum.com.ua].

3. Золотухин И.А. Классификация хронических заболеваний вен СЕАР: инструкция по применению // Приложение к журналу Consilium Medicum. Хирургия. - 2009. - № 1. - С. 64–68.
4. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л. Біофізичний моніторинг системи мати-плацента-плід // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2007. – №6 (9). – С.6-12.
5. Маркін Л.Б., Шатилович К.Л. Моніторинг матково-плацентарно-плодового кровообігу при ускладненому перебігу гестаційного процесу // Педіатрія, акушерство і гінекологія. – 2010. – №4 (72). – С.184-188.
6. Сенчук А.Я., Венцовский Б.М. Тромбоэмболические осложнения в акушерстве и гинекологии. – К.: МАККОМ. – 2003. – 360 с.
7. Сухих Г.Т. и соавт. Эндотелиальная дисфункция в генезе перинатальной патологии // Акушерство и гинекология. – 2008. - №5. – С.3-7.
8. Шехтман М.М. Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. – М.: «Триада», 1999. – 816 с.
9. Rang S., Van Mont-frans G.A., Wolf H. Serial hemodynamic measurement in normal pregnancy, preeclampsia and intrauterine growth restriction // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2008. – Vol. 198. – P.519-528.
10. Review of interventions. Reducing stillbirths: screening and monitoring during pregnancy and labour / A.R. Haws, M.Y. Yakoob, T. Soomro [et al.] // BMC Pregnancy and Childbirth. – 2009. – Vol. 9, №1. – P. 1-48.

РАЦИОНАЛЬНА ФАРМАКОПРОФІЛАКТИКА ДЕЯКИХ УСКЛАДНЕНЬ ГЕСТАЦІЙНОГО ПРОЦЕСУ У ВАГІТНИХ З ВАРИКОЗНОЮ ХВОРОБОЮ

Л.Б.Маркін, К.Л.Шатилович

Проаналізовані результати комплексної терапії ВХ із застосуванням венотонічного засобу системної дії Нормовен у вагітних після 28 тиж гестації. Встановлена ефективність даного препарату у лікуванні ВХ, позитивний вплив на інтенсивність матково-плацентарного кровоплину. Доведена можливість застосування Нормовену у профілактиці розвитку ПЕ у вагітних з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

Ключові слова: варикозна хвороба, прееклампсія, Нормовен.

RATIONAL PHARMACOLOGICAL PROPHYLAXIS OF GESTATION PROCESS COMPLICATIONS IN PREGNANT WOMEN WITH VARICOSE DISEASE

L.B.Markin, K.L.Shatylovytch

The results of combined therapy of varicose disease using the venotonic drug of systemic action Normoven in pregnant women after 28 weeks of gestation

have been analyzed. The efficacy of this drug in the treatment of varicose disease and positive effect on the intensity of the uterine-placental blood flow have been established. The possibility of applying of Normoven in preventing the development of preeclampsia in pregnant women with varicose veins of the lower extremities has been proved.

Key words: varicose disease, preeclampsia, Normoven.