



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.007>

УДК 616.15-007.64:618.3-06:616.98:578.834.1SARS-CoV-2



Можейко Л.Ф.¹, Хрыщанович В.Я.¹✉, Роговой Н.А.¹, Скобелева Н.Я.², Красько О.В.³

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Клинический родильный дом Минской области, Минск, Беларусь

³ Объединенный институт проблем информатики Национальной академии наук
Беларуси, Минск, Беларусь

Влияние COVID-19 на течение варикозной болезни у беременных

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования – Можейко Л.Ф., Хрыщанович В.Я.; написание текста – Хрыщанович В.Я., Можейко Л.Ф.; сбор и обработка материала – Хрыщанович В.Я., Роговой Н.А., Скобелева Н.Я.; редактирование – Хрыщанович В.Я., Красько О.В.

Подана: 09.03.2023

Принята: 17.04.2023

Контакты: vladimirkh77@mail.ru

Резюме

Введение. Варикозная болезнь (ВБ) является значимой экстрагенитальной патологией у беременных женщин, которая повышает риск развития перинатальной венозной тромбоэмболии (ВТЭ) и снижает качество жизни (КЖ). Предположительно, инфекция SARS-CoV-2 у беременных с ВБ может быть связана с ростом количества тромботических событий и развитием вирус-индуцированной флебопатии.

Цель. Оценить влияние COVID-19 на течение ВБ у беременных женщин на фоне компрессионной терапии и без нее.

Материалы и методы. В исследование были включены 68 беременных женщин, 38 из которых использовали компрессионные чулки (основная группа), 30 пациенток вошли в группу сравнения. В процессе наблюдения 8/38 (21%) пациенток из основной группы и 9/30 (30%) пациенток из группы сравнения перенесли инфекцию COVID-19. Установление степени тяжести ВБ проводили при помощи шкалы Venous Clinical Severity Score (VCSS). Показатель КЖ рассчитывали при помощи специфического опросника Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ-20). Определение окружности голени производили посредством измерительной ленты в вертикальном положении.

Результаты. Статистические различия между беременными с COVID-19 и без инфекции SARS-CoV-2 по интенсивности болевого синдрома, степени тяжести «венозных» симптомов и КЖ отсутствовали ($p=0,0422$, $p=0,56$, $p>0,99$ соответственно). Ношение компрессионного трикотажа было связано с одинаково эффективным облегчением проявлений ВБ и улучшением КЖ в обеих подгруппах (COVID+ и COVID-) беременных женщин ($p>0,05$). Эластическая компрессия способствовала элиминации венозного рефлюкса у 18/35 (51%) пациенток при отсутствии статистических различий между подгруппами беременных COVID+ и COVID- ($p=0,053$). Увеличение распространенности венозного рефлюкса у женщин, не получавших лечения, не зависело от фактора контаминации вирусом SARS-CoV-2 ($p=0,431$). Достоверные различия между подгруппами беременных COVID+ и COVID- в части снижения выраженности отека

или наоборот его прогрессирования соответственно в группах лечения и сравнения отсутствовали. У двух женщин, переболевших COVID-19 и не получавших компрессионную терапию, развились венозные тромботические события.

Выводы. Коронавирусная инфекция легкого течения не вызывает у беременных с ВБ утяжеления симптомов и признаков заболевания, равно как и не усугубляет расстройства флебогемодинамики нижних конечностей. Градуированная эластическая компрессия является эффективной мерой медицинской профилактики прогрессирования ВБ и тромботических осложнений в гестационном периоде.

Ключевые слова: COVID-19, коронавирус, SARS-CoV-2, беременность, варикозная болезнь, компрессионный трикотаж, флеботропная терапия

Ludmila F. Mozheiko¹, Vladimir Y. Khryshchanovich¹ ✉, Nicolay A. Rogovoy¹, Natalia Y. Skobeleva², Olga V. Krasko³

¹ Belarussian State Medical University, Minsk, Belarus

² Clinical Maternity Hospital of Minsk Region, Minsk, Belarus

³ United Institute of Informatics Problems of the National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

Effect of COVID-19 on the Course of Varicose Veins in Pregnant Women

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design – Ludmila F. Mozheiko, Vladimir Y. Khryshchanovich; text development – Vladimir Y. Khryshchanovich, Ludmila F. Mozheiko; collection and processing of material – Vladimir Y. Khryshchanovich, Nicolay A. Rogovoy, Natalia Y. Skobeleva; editing – Vladimir Y. Khryshchanovich, Olga V. Krasko.

Submitted: 09.03.2023

Accepted: 17.04.2023

Contacts: vladimirkh77@mail.ru

Abstract

Introduction. Varicose veins disease (VVs) is a serious extragenital pathology in pregnant women and increases the risk of perinatal venous thromboembolism (VTE) and reduces quality of life (QoL). Presumably, SARS-CoV-2 infection in pregnant women with VVs may be associated with an increase of thrombotic events and the onset of virus-induced phlebopathy.

Purpose. To evaluate the effect of COVID-19 on the course of VVs in pregnant women with and without compression therapy.

Materials and methods. A total of 68 pregnant women were included, 38 of whom used compression stockings (basic group), and 30 were controls. During follow-up, 8/38 (21%) patients in the basic group and 9/30 (30%) patients in the control group had a COVID-19 infection. VVs severity was determined using the Venous Clinical Severity Score (VCSS). QoL was calculated using the Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ-20). Diameters of the great and small saphenous veins analysed by Doppler ultrasonography. The calf circumference was measured with a measuring tape in an orthostatic position.

Results. There were no statistical differences between pregnant women with COVID-19 and those without SARS-CoV-2 infection in terms of pain syndrome intensity, severity of "venous" symptoms, and QoL ($p=0.0422$, $p=0.56$, $p>0.99$, respectively). Use of compression stockings was associated with equally effective relief of VVs symptoms and improvement of QoL in both subgroups (COVID+ and COVID-) of pregnant women ($p>0.05$). Elastic compression improved the elimination of venous reflux in 18/35 (51%) patients with no statistical difference between the COVID+ and COVID- subgroups of pregnant women ($p=0.053$). The increased prevalence of venous reflux in untreated women was independent of the SARS-CoV-2 contamination factor ($p=0.431$). There were no significant differences between the COVID+ and COVID- subgroups of pregnant women in terms of decreasing the severity of edema or, on the contrary, its progression in the treatment and comparison groups, respectively. Two women who experienced COVID-19 and did not receive compression therapy developed venous thrombotic events.

Conclusions. Coronavirus infection of mild course does not cause worsening of symptoms and signs of VVs in pregnant women, nor does it worsen the phlebohaemodynamic disorders of the lower extremities. Graduated elastic compression is an effective measure of medical prevention of VVs progression and thrombotic complications in the gestational period.

Keywords: COVID-19, coronavirus, SARS-CoV-2, pregnancy, varicose veins, compression hosiery, phlebotropic therapy

■ ВВЕДЕНИЕ

Начиная с 2020 года по мере накопления научных и клинических данных пандемия COVID-19 привела к существенным изменениям в принципах ведения беременности у SARS-CoV-2-инфицированных женщин [1]. Вирус SARS-CoV-2 относится к высококонтагиозным патогенам и связан с широким спектром клинических проявлений – от легких неспецифических симптомов (лихорадки, сухого кашля, диареи, легкой одышки) до тяжелой пневмонии с дыхательной недостаточностью, необходимостью механической вентиляции легких, шоком и полиорганной дисфункцией [2]. У взрослых пациентов с COVID-19 был отмечен рост количества тромботических и других сердечно-сосудистых осложнений, включая острое повреждение миокарда, кардиогенный шок и аритмии [3, 4]. Распространенность коронавирусной инфекции в популяции беременных женщин отмечалась на уровне 14–15%, при этом 50–90% от всех случаев составляли асимптомные формы заболевания [5–8]. Удельный вес пациенток с тяжелым течением COVID-19 (преимущественно в третьем триместре беременности) был сравнительно небольшим, однако показатели летальности и частота встречаемости серьезных осложнений значительно возрастали [9–12].

С другой стороны, одной из значимых экстрагенитальных патологий у беременных является варикозная болезнь (ВБ), которая более чем в два раза повышает риск возникновения перинатальной венозной тромбоэмболии (ВТЭ), связана с веноспецифическими симптомами и снижением качества жизни [13, 14]. Как известно, вирус SARS-CoV-2 обладает тропностью к эндотелию сосудистой стенки и способен вызывать его дисфункцию с утратой гликокаликса и разрушением эндотелиоцитов [15]. Предположительно, подобные изменения у беременных с ВБ могут приводить к

увеличению количества тромботических событий (например поверхностного тромбоза) и развитию вирус-индуцированной флебопатии, обусловленной нарушением упруго-эластических свойств венозной стенки. Принципиальной особенностью флебопатии является обратимость расстройств венозного оттока на фоне адекватного лечения и устранения провоцирующих факторов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка влияния COVID-19 на течение ВБ у беременных женщин на фоне компрессионной терапии и без нее.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В настоящей публикации представлен субанализ сравнительного исследования, которое было направлено на определение эффективности градуированной эластической компрессии у беременных женщин с ВБ и одобрено независимым этическим комитетом учреждения здравоохранения «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска (протокол № 4 от 11.03.2022) [16]. Изучаемая популяция пациенток находилась под наблюдением в течение 2 месяцев в учреждениях здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области» и «4-я городская клиническая больница им. Н.Е. Савченко» г. Минска.

В исследование были включены пациентки (n=68) в возрасте 18–40 лет, которые подписали добровольное информированное согласие в соответствии с Хельсинкской декларацией WMA Declaration of Helsinki – Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects, 2013, пересмотренной секретариатом Всемирной медицинской ассоциации 5 мая 2015 г. Критериями включения в исследование являлись: срок гестации более 12 и менее 25 недель, С1–С3-классы и симптомы первичной ВБ по классификации CEAP [17]. Критериями исключения из исследования являлись: тромбоз глубоких вен, подтвержденная тромбофилия, ассоциированная с высоким риском тромбоза глубоких вен и посттромботического синдрома, тромбоз легочной артерии в анамнезе, применение эластической компрессии за 7 дней до включения в исследование, С4–С6-клинические классы ВБ по CEAP, облитерирующие заболевания артерий и лимфатический отек, абсолютные противопоказания к выполнению физических упражнений согласно рекомендациям Американской коллегии акушеров-гинекологов (ACOG) [18].

Базовые терапевтические мероприятия включали: 10-минутные периоды отдыха в горизонтальном положении (на левом боку) после каждого часа пребывания пациенток неподвижно в положении стоя или сидя; создание возвышенного положения нижним конечностям во время ночного сна; безопасные физические упражнения (ходьбу, езду на велотренажере, плавание, йогу, легкую гимнастику, пилатес, бег трусцой) продолжительностью 30 минут не менее 5 раз в неделю; ножные ванны в течение 30 минут (при температуре воды +26 °C...+30 °C) и 15-минутный восходящий контрастный душ утром и вечером с перепадом температуры от +35 °C до +20 °C [19]. В качестве сопутствующей терапии некоторые пациентки получали назначенные ранее поливитаминные и минеральные комплексы, аспирин, гипотензивные и другие препараты, не влияющие на флебологический статус.

В группе лечения (n=38) применялись компрессионные чулки 2-го класса стандарта RAL-GZ387, Oeko-Tex Standart 100, ISO, CE в течение 8 ч. ежедневно на протяжении

минимум 2 месяцев. При определении индивидуального размера чулок учитывали следующие параметры: окружности надлодыжечной области, наиболее широкой части голени (икры), бедра на 5 см ниже ягодичной складки и длину от пятки до измерения на бедре. Пациентки получали устные и письменные инструкции о правилах использования медицинского трикотажа и ухода за ним. В течение всего периода наблюдения осуществляли еженедельный мониторинг (по телефону) регулярного ношения компрессионных чулок.

Акушерско-демографические и клинические характеристики пациенток, включая срок гестации, количество беременностей и родов, род профессиональной деятельности, возраст, вес, рост, индекс массы тела, продолжительность и семейный анамнез ВБ, подлежали учету и фиксации в электронной базе. Визуальный осмотр, физикальное обследование и фотографирование нижних конечностей выполняли в вертикальном положении в хорошо освещенном помещении в рамках 2 визитов и временных периодов гестации (между 12–24 и 25–34 неделями беременности). Унифицированную оценку видимых изменений (клинического класса ВБ) осуществляли в соответствии с базовой версией клинико-этиологической анатомо-патологической классификации CEAP [17]. При осмотре выявляли объективные признаки хронических заболеваний вен – телеангиэктазии и ретикулярный варикоз (C1), варикозное расширение вен (C2), венозный отек (C3), гиперпигментацию и липодерматосклероз (C4), открытые или зажившие трофические язвы (C5–C6).

Установление степени тяжести клинических проявлений венозного заболевания проводили при помощи валидной шкалы Venous Clinical Severity Score (VCSS), в которой были представлены 10 объективных и субъективных показателей ВБ с соответствующей балльной оценкой. С целью определения интенсивности болевого синдрома в обозначенные выше временные промежутки использовали 10-балльную визуально-аналоговую шкалу. Значение этой шкалы на уровне «0» соответствовало полному отсутствию боли, на уровне «10» – максимальной выраженности боли. При этом 1–3 балла считали слабой болью, 4–6 баллов – умеренной, 7–10 баллов – интенсивной болевой реакцией. Совокупный показатель КЖ определяли при помощи опросника Chronic Venous Insufficiency Questionnaire (CIVIQ-20) по модифицированной формуле: $(S-20) \times 1,25$, где значение S соответствовало сумме баллов, полученных в результате ответов на каждый из 20 вопросов [20]. При этом 1 балл свидетельствовал об отсутствии симптома или субъективных ощущений, в то время как 5 баллов соответствовали их максимальной выраженности.

Определение окружности голени производили в условиях комнатной температуры (~23 °C) посредством измерительной ленты в одно и то же время (в интервале с 13:00 до 15:00) в ортостазе в двух точках: на 3 см выше медиальной лодыжки (А) и на 10 см ниже бугристости большеберцовой кости (В).

Ультрасонографическое исследование (УСГ) проводили с помощью цветковых дуплексных ультразвуковых аппаратов Mindray M7 (Shenzhen Mindray Bio-Medical Electronics Co. Ltd, КНР) и Samsung Medison SonoAce R7 (Samsung Medison Co. Ltd, КНДР) в различных режимах линейным датчиком 5–10 МГц. Протокол визуализации предполагал динамическую УСГ глубокой и поверхностной систем 136 нижних конечностей у 68 беременных женщин с оценкой диаметров большой и малой подкожных вен (БПВ/МПВ) в 7 предопределенных точках. Картирование БПВ производили в пяти точках: на 5 см ниже сафено-феморального соустья (А), в средней (В) и

нижней (С) трети бедра и в верхней (D) и средней (Е) трети голени. Малую подкожную вену картировали в двух точках: на 2 см ниже сафено-поплитеального соустья (F) и в средней (G) трети голени. Определение клапанной состоятельности проводили при помощи приема Вальсальвы и компрессионной пробы. Патологическим считали рефлюкс при его длительности более 0,5 с для поверхностных вен.

Первичными конечными точками исследования являлись интенсивность болевого синдрома, степень тяжести клинических проявлений ВБ и КЖ. Вторичными конечными точками были диаметры БПВ и МПВ обеих нижних конечностей, измеренные в 7 точках при помощи УСГ, окружности голеней, а также динамика патологического венозного рефлюкса и клинических классов ВБ по классификации CEAP перед началом и после завершения исследования.

В процессе наблюдения, между первым и вторым визитами, 8/38 (21%) пациенток из основной группы и 9/30 (30%) пациенток из группы сравнения перенесли инфекцию COVID-19, клинические проявления которой характеризовались легкими респираторными симптомами (сухим кашлем, незначительной одышкой), лихорадкой, астенией. Инфицирование SARS-CoV-2 подтверждалось амбулаторно результатом полимеразной цепной реакции (ПЦР) с обратной транскрипцией назофарингеального мазка. У женщин – реконвалесцентов COVID-19 оценивали влияние инфекции SARS-CoV-2 на параметры, обозначенные в первичных и вторичных конечных точках исследования.

Статистический анализ

Количественные показатели. На первоначальном этапе проводили анализ соответствия вида распределения количественных показателей закону нормального распределения, который выполняли с использованием критерия Шапиро – Уилка. В зависимости от соответствия/несоответствия вида распределения анализируемых признаков закону нормального распределения в расчетах использовали параметрические и непараметрические методы описательной и аналитической статистики. Количественные показатели исследования были представлены медианой и квартилями в виде Me [Q25; Q75], в случае нормального распределения – средним и стандартным отклонением в виде $m \pm SD$. Сравнение количественных показателей, не подчиняющихся закону нормального распределения, в группах исследования проводили с помощью критерия Вилкоксона – Манна – Уитни. Для нормально распределенных величин использовали t-критерий.

При исследовании показателей качества жизни рассчитывали различия между начальным и конечным значением, которые считали эффектом у пациента. Переменную эффекта обрабатывали для каждой группы и сравнивали между группами. Также оценивали разницу в параметрах местоположения (оценка Ходжеса – Лемана медианной разности) с построением 95% доверительного интервала (ДИ).

При исследовании эффекта изменения диаметра вен рассчитывали разность между начальным и конечным диаметром у каждого исследуемого в каждой точке измерения. Таким образом, положительное значение свидетельствовало об уменьшении диаметра в конце исследования по сравнению с начальным значением. Общий эффект оценивали с помощью дисперсионного анализа с повторными измерениями (repeated measures ANOVA) с учетом вариабельности пациента, точки и стороны измерения.



Окружность голени пациентов исследовалась отдельно по двум точкам. Значения в точках слева и справа усреднялись, поскольку не было выявлено различий между правым и левым положением точки измерения. При исследовании эффекта изменения окружности голени рассчитывали разность между усредненным начальным и усредненным конечным значением у каждого исследуемого. Таким образом, положительное значение свидетельствовало об уменьшении усредненного диаметра в конце исследования по сравнению с начальным значением. Межгрупповой эффект для каждой точки оценивали с помощью критерия Вилкоксона – Манна – Уитни.

Качественные показатели. Качественные показатели представлены частотами и процентами в группах в виде n (%). При исследовании таблиц сопряженности независимых показателей (в начале и конце исследования) использовали критерий хи-квадрат, в случае нарушения предположений, лежащих в основе критерия хи-квадрат, использовали точный критерий Фишера.

Все расчеты осуществляли в статистическом пакете R, версия 4.2. [R Core Team (2022). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>]. Уровень ошибки первого рода α был принят равным 0,05 для статистического вывода.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Исходные акушерско-демографические и клинические характеристики пациенток отражены в табл. 1. Средние значения возраста, веса, роста и ИМТ, равно как сроков гестации, количества предыдущих беременностей, родов и продолжительности ВБ, в сравниваемых когортах не имели статистически значимых отличий. Длительность наблюдения до конечной точки в основной и контрольной группах составила 63 [61; 63] и 63 [56; 65] дня соответственно ($p=0,892$).

Таблица 1

Исходные акушерско-демографические и клинические характеристики беременных женщин из сравниваемых групп ($n=68$)

Table 1

Baseline obstetric-demographic and clinical characteristics of pregnant women of the compared groups ($n=68$)

Показатель	Группа		p-значение
	Основная (N=38)	Сравнения (N=30)	
Возраст, лет, $m \pm SD$	34,3 $\pm$ 3,7	32,8 $\pm$ 4,3	0,175 ^a
Исходный вес, кг, $m \pm SD$	70,2 $\pm$ 12,4	74,8 $\pm$ 14	0,188 ^a
Рост, м, $m \pm SD$	1,66 $\pm$ 0,05	1,67 $\pm$ 0,05	0,353 ^a
Индекс массы тела, кг/м ² , $m \pm SD$	25,7 $\pm$ 5,2	26,8 $\pm$ 5,1	0,390 ^a
Срок гестации, недель, $m \pm SD$	17 $\pm$ 3	17 $\pm$ 3	0,826 ^a
Количество беременностей, n , Ме [Q25; Q75]	2 [1; 3]	2 [1; 3]	0,743 ^b
Количество родов, n , Ме [Q25; Q75]	1 [0; 2]	1 [1; 2]	0,782 ^b
Анамнез ВБ, лет, Ме [Q25; Q75]	7 [5; 9]	7 [4; 9]	0,840 ^b
Боль по ВАШ, баллы, Ме [Q25; Q75]	2 [0; 4]	2 [0; 3]	0,976 ^b
VCSS баллы, Ме [Q25; Q75]	3 [2; 3]	2 [1; 2]	0,10 ^b
CIVIQ баллы, Ме [Q25; Q75]	28,8 [16,3; 37,5]	25,0 [22,0; 36,2]	0,784 ^b

Примечания: ВАШ – визуальная аналоговая шкала; ^a t-критерий; ^b критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Различия между начальным и конечным значениями в исходной шкале указали на нарастание интенсивности болевого синдрома и степени тяжести «венозных» симптомов, снижение КЖ у пациенток, не использовавших компрессионные чулки, при этом статистические различия между беременными с COVID-19 и без инфекции SARS-CoV-2 по указанным показателям отсутствовали (табл. 2; $p=0,0422$, $p=0,56$, $p>0,99$ соответственно). Пациентки не отмечали прямой причинно-следственной связи веноспецифических жалоб с перенесенным COVID-19. Напротив, ношение компрессионного трикотажа было связано с одинаково эффективным облегчением проявлений ВБ и улучшением КЖ в обеих подгруппах (COVID+ и COVID-) беременных женщин ($p>0,05$).

Как показал субанализ обеих групп беременных с инфекцией SARS-CoV-2 и без нее, распределение пациенток по классификации CEAP в конце исследования не имело достоверных различий между подгруппами (табл. 3). Таким образом, перенесенная в процессе наблюдения коронавирусная болезнь не оказывала влияния на утяжеление класса ВБ у женщин из группы сравнения ($p=0,330$), равно как не снижала эффективность компрессионной терапии ($p=0,767$).

Таблица 2

Динамика болевого синдрома, степени тяжести клинических проявлений ВБ и КЖ у беременных женщин с COVID-19 и без инфекции SARS-CoV-2

Table 2

Dynamics of pain syndrome, severity of clinical manifestations of VVs, and quality of life in the compared groups in pregnant women with COVID-19 and without SARS-CoV-2 infection

Показатель, Me [Q25; Q75]	Размер эффекта изменения*			Сравнения (N=30)		
	Основная (N=38) COVID+, n=8	COVID-, n=30	p-значе- ние ^b	COVID+, n=9	COVID-, n=30	p-значе- ние ^b
Боль по ВАШ, баллы	0 [0; 1]	0 [0; 2]	0,457	-3 [-4; -1]	-1 [-3; 0]	0,422
VCSS, баллы	2 [1; 2]	1 [1; 1]	0,322	-2 [-2; -1]	-2 [-3; -1]	0,56
CIVIQ, баллы	5,3 [2,5; 15,3]	1,5 [-3,4; 6,6]	0,114	-3,8 [-13,8; -3,8]	-3,8 [-16,2; -1,2]	>0,99

Примечания: * различия между начальным и конечным значениями в исходной шкале; ^b критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

Таблица 3

Распределение беременных по классификации CEAP с COVID-19 и без инфекции SARS-CoV-2 после завершения исследования

Table 3

Post-study distribution of pregnant women according to CEAP classification with COVID-19 and without SARS-CoV-2 infection

Клинический класс CEAP	Основная (N=38)			Сравнения (N=30)		
	COVID+, n=8	COVID-, n=30	p-значение ^c	COVID+, n=9	COVID-, n=21	p-значение ^c
C1, n (%)	4 (50,0)	12 (40,0)	0,767	2 (22,2)	4 (19,0)	0,330
C2, n (%)	4 (50,0)	17 (56,7)		1 (11,1)	7 (33,3)	
C3, n (%)	0	1 (3,3)		5 (55,6)	10 (47,6)	
C4, n (%)	0	0		1 (11,1)	0	

Примечание: ^c точный критерий Фишера.



Таблица 4
Распределение беременных с рефлюксом >0,5 с в БПВ и/или МПВ до и после завершения исследования в группах
Table 4
Distribution of pregnant women with reflux >0.5 s in the GSV and/or SSV before and after the study

Рефлюкс	Основная (N=38)			Сравнения (N=30)		
	COVID+, n=8	COVID-, n=30	p-значение ^c	COVID+, n=9	COVID-, n=21	p-значение ^c
Да, до начала, n (%)	6 (75,0)	29 (96,7)	0,1062	3 (33,3)	11 (52,4)	0,440
Да, после окончания, n (%)	1 (12,5)	16 (53,3)	0,053	5 (55,6)	15 (71,4)	0,431

Примечание: ^c точный критерий Фишера.

Эластическая компрессия на протяжении двух месяцев способствовала элиминации патологического рефлюкса в БПВ и/или МПВ у 18/35 (51%) пациенток при отсутствии статистических различий между подгруппами беременных COVID+ и COVID- (табл. 4; $p=0,053$). С другой стороны, заметное увеличение распространенности венозного рефлюкса у женщин, не получавших лечение, не зависело от фактора контаминации вирусом SARS-CoV-2 ($p=0,431$).

Как показали результаты УСГ, наряду с улучшением функциональных показателей флебогемодинамики, ношение компрессионного трикотажа было сопряжено с уменьшением диаметра БПВ и МПВ обеих нижних конечностей (рис. 1). Вероятно, сокращение калибра подкожных вен на фоне эластической компрессии приводило к устранению клапанной дисфункции и купированию патологического рефлюкса. Необходимо отметить, что у пациенток основной группы, перенесших COVID-19, отмечалась тенденция к более существенной редукции диаметра вен по сравнению с подгруппой беременных без инфекции SARS-CoV-2 ($p=0,166$). В группе сравнения

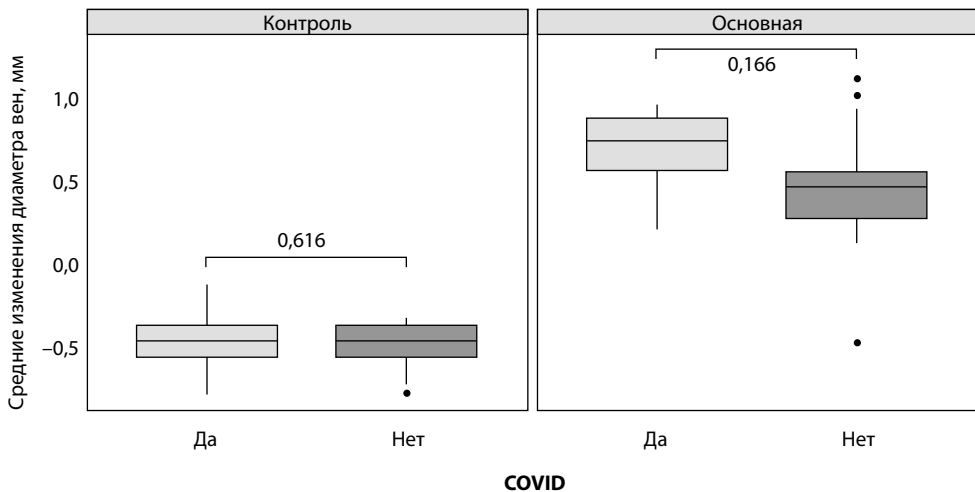


Рис. 1. Эффекты изменения среднего диаметра вен левой и правой нижних конечностей в сравниваемых группах
Fig. 1. Effects of changes in mean vein diameter of the left and right lower extremities in the compared groups

Таблица 5
Сравнение окружностей голени у беременных женщин с COVID-19 и без инфекции SARS-CoV-2
Table 5
Comparison of tibial circumferences in pregnant women with COVID-19 and without SARS-CoV-2 infection

Показатель, Me [Q25; Q75], см	Размер эффекта изменения*					
	Основная (N=38)			Сравнения (N=30)		
	COVID+, n=8	COVID-, n=30	р-значение ^b	COVID+, n=8	COVID-, n=30	р-значение ^b
Точка А	0,0 [-0,1; 1,0]	1,0 [0,0; 1,0]	0,312	-0,2 [-0,9; 0,0]	-0,5 [-0,5; 0,0]	0,729
Точка В	1,0 [-1,2; 2,0]	1,0 [0,5; 2,0]	0,706	-2,8 [-4,4; -1,1]	-2,0 [-3,5; -0,1]	0,401

Примечания: * усредненные различия между начальным и конечным значениями в исходной шкале; ^b критерий Вилкоксона – Манна – Уитни.

наблюдалась дилатация БПВ и МПВ, степень выраженности которой не отличалась у беременных с наличием или отсутствием анамнеза COVID-19 (p=0,616).

На фоне применения компрессионного трикотажа наблюдалось билатеральное уменьшение окружности голени в надлодыжечной области по сравнению с исходными значениями, в то время как у беременных женщин из группы контроля происходило статистически значимое увеличение окружности голени в точках А и В на 0,2÷0,5 и 2÷2,8 см соответственно (табл. 5). При этом достоверные различия между подгруппами беременных COVID+ и COVID- в части снижения выраженности отека или, наоборот, его прогрессирования соответственно в группах лечения и сравнения отсутствовали (рис. 2). Нежелательных побочных эффектов на фоне ношения компрессионных чулок не наблюдалось.

У двух женщин, переболевших COVID-19 и не получавших компрессионную терапию, развились тромботические события – поверхностный тромбофлебит в

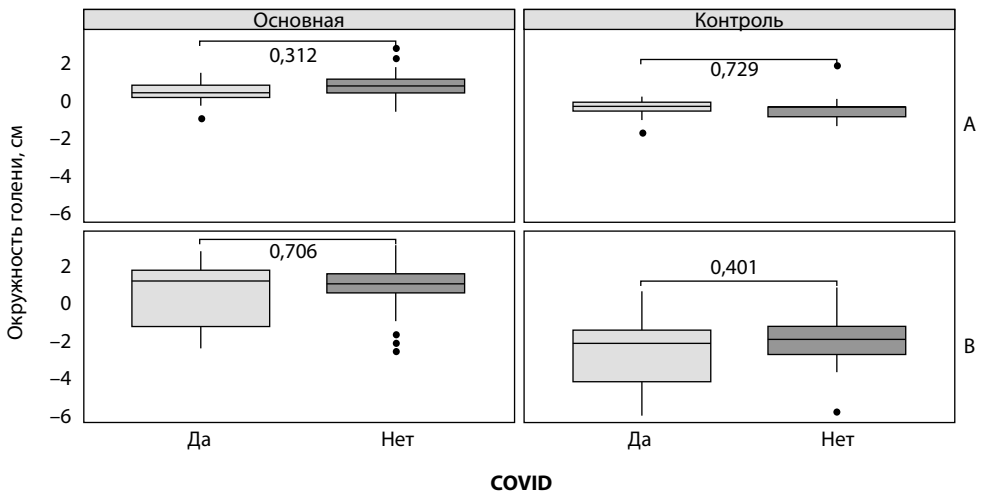


Рис. 2. Эффекты изменения средних значений окружности голени в точках А и В левой и правой нижних конечностей
Fig. 2. Effects of changes in mean tibia circumference at points A and B of the left and right lower extremities

бассейне БПВ. В обоих наблюдениях явления гестационного варикотромбофлебита были купированы посредством пункционной тромбэктомии и антикоагуляции низкомолекулярным гепарином.

■ ОБСУЖДЕНИЕ

Варикозная болезнь является наиболее распространенной сосудистой патологией во всем мире и обнаруживается не менее чем у 10–20% беременных женщин [14]. Симптомы заболевания часто манифестируют или усиливаются в период гестации, однако истинные причины их возникновения остаются недостаточно изученными. Вероятно, растущая матка и гормональные сдвиги приводят к веностазу, повышению венозного давления и растяжению стенки вены, вследствие чего возникают клапанная дисфункция, изолированный или распространенный патологический рефлюкс и варикозный синдром [16]. Как показало проведенное исследование, эластическая компрессия в большинстве наблюдений позволяет эффективно устранить рефлюкс, предположительно, посредством редукции диаметра подкожных вен.

Вышеперечисленные компоненты патогенеза ВБ являются взаимозависимыми, и при появлении дисбаланса в одном из них нарушается структурно-функциональная целостность других компонентов венозной системы. Ультразвуковые и гистологические исследования продемонстрировали сравнительно частую локализацию варикозной трансформации вен дистальнее компетентных клапанов, которая может предшествовать их несостоятельности [21]. Новые научные данные в определенной мере затрудняют понимание последовательности варикозного расширения вен, что еще раз подчеркивает концепцию многофакторности ВБ.

Клиническая оценка состояния нижних конечностей является важной составляющей диагностики ВБ, однако не позволяет достоверно определить протяженность поражения венозной системы. Вместе с тем дуплексное УСГ дает возможность провести детальный анализ анатомических изменений и функционирования различных венозных сегментов [21]. В настоящем исследовании сравнение рефлюкса у беременных женщин при помощи УСГ указало на его меньшую распространенность в группе пациенток, использовавших компрессионные чулки. Есть все основания утверждать, что эластическая компрессия улучшает венозный отток, который в период гестации замедляется под воздействием гормонов и компрессии беременной маткой. Терапевтический эффект компрессионных чулок реализуется за счет внешнего градуированного сдавления нижних конечностей и противодействия гидростатическим силам, связанным с венозной гипертензией.

Назначение беременным компрессионного трикотажа 2-го класса в течение 8 ч. ежедневно на протяжении минимум двух месяцев способствовало уменьшению болевого синдрома, венозного отека и улучшению качества жизни. Как показали другие авторы, эластическая компрессия хорошо переносится и воспринимается беременными женщинами и облегчает симптомы ВБ при ежедневном использовании не менее 4 ч. [21]. Полученные данные подчеркивают важность соблюдения надлежащего регламента в процессе применения компрессионного трикотажа с целью достижения требуемого терапевтического эффекта.

Особенностью проведенного исследования является присутствие в сравниваемых группах беременных с ВБ, переболевших легкой формой COVID-19, в рамках двухмесячного периода наблюдения. В последнее время большой интерес вызывают

последствия коронавирусной инфекции, которые затрагивают различные органы и системы, в том числе венозное сосудистое русло [1, 4]. Многочисленные сообщения указывают на риск возникновения COVID-19-индуцированной эндотелиальной дисфункции, которая проявляется широким спектром симптомов и существенно увеличивает вероятность развития тромботических событий [3]. По некоторым данным, веноспецифические симптомы со стороны нижних конечностей могут сохраняться длительное время после элиминации вируса из организма, и подобное состояние объединяют термином «постковидная флебопатия» [22].

Результаты настоящего субанализа не подтвердили патогенетической роли коронавирусной инфекции в утяжелении симптомов и признаков ВБ у беременных между 12–24 и 25–34 неделями гестации, перенесших COVID-19 легкого течения. Кроме того, дуплексное УСГ не обнаружило достоверного влияния инфекции SARS-CoV-2 на параметры флебогемодинамики нижних конечностей в раннем постковидном периоде. Полученные данные противоречат результатам исследований других авторов, что можно объяснить сравнительно небольшой выборкой пациентов, непродолжительным периодом наблюдения женщин-реконвалесцентов и исключительно легким течением COVID-19 [22].

В то же время известно, что возникновению эндотелиальной дисфункции предшествует так называемый цитокиновый шторм, который присущ тяжелым формам COVID-19 и сопровождается продукцией медиаторов воспаления острой фазы (интерлейкинов (IL) 1 и 6, сосудистого эндотелиального фактора роста, фактора некроза опухоли (TNF- α), С-реактивного белка). Интерлейкин-6 может индуцировать экспрессию тканевого фактора на мононуклеарных клетках, которые в свою очередь инициируют активацию коагуляции и образование тромбина. TNF- α и IL-1 являются главными медиаторами, которые запускают подавление эндогенных путей антикоагуляции.

По предварительной оценке, манифестация признаков COVID-19-ассоциированной флебопатии нижних конечностей приходится на 6–12 месяцев после перенесенного COVID-19, а поводом для обращения за медицинской помощью являются ранее отсутствовавшие жалобы на периодически возникающее чувство тяжести в икроножных мышцах, снижение толерантности к статическим нагрузкам, вечерние отеки голеней, усиление поверхностного венозного рисунка, внезапное появление большого количества ретикулярных вен и телеангиэктазий [22].

В период второго пика пандемии в зарубежной литературе начали встречаться сообщения о возникновении венозных тромботических событий даже в случаях асимптомных или легких форм COVID-19 [2, 3]. Риск возникновения перинатальной ВТЭ существенно возрастает у беременных с инфекцией SARS-CoV-2, что может быть связано с разнонаправленным нарушением параметров коагуляции. Наиболее типичными находками у пациентов с COVID-19 являются повышение концентрации D-димера, сравнительно небольшое снижение уровня тромбоцитов и удлинение протромбинового времени [4]. Собственные данные согласуются с публикациями зарубежных авторов и свидетельствуют о том, что коронавирусная инфекция на фоне беременности может быть дополнительным триггером тромботических осложнений [3, 13, 23]. Поэтому в контексте оценки риска ВТЭ особо пристального внимания заслуживают беременные с COVID-19, а обязательным элементом ведения беременности в подобной ситуации является назначение градуированной эластической компрессии, в особенности при наличии у женщин ВБ. Безусловно, для предотвращения



перинатальной COVID-19-ассоциированной ВТЭ требуется индивидуальная оценка по меньшей мере рутинных параметров гемостазиограммы и воспаления у всех беременных с положительным результатом ПЦР-теста на инфекцию SARS-CoV-2.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В ближайшем после выздоровления периоде коронавирусная инфекция легкого течения не вызывает у беременных с ВБ утяжеления симптомов и признаков заболевания, равно как и не усугубляет расстройства флебогемодинамики нижних конечностей. Градуированная эластическая компрессия является эффективной мерой медицинской профилактики прогрессирования ВБ и тромботических осложнений в гестационном периоде. Дальнейшие исследования должны быть направлены на оценку отдаленных последствий COVID-19 в отношении венозной системы женщин с ВБ, перенесших инфекцию SARS-CoV-2 во время беременности.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Yaghoobpoor S., Fathi M., Vakili K., Tutunchian Z., Dehghani M., Bahrami A., et al. Cardiovascular complications of COVID-19 among pregnant women and their fetuses: a systematic review. *J Clin Med*. 2022 Oct 20;11(20):6194. <https://doi.org/10.3390/jcm11206194>.
2. Jiang F., Deng L., Zhang L., Cai Y., Cheung C.W., Xia Z. Review of the Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *J Gen Intern Med*. 2020 May;35(5):1545–1549. <https://doi.org/10.1007/s11606-020-05762-w>.
3. Li L.Q., Huang T., Wang Y.Q., Wang Z.P., Liang Y., Huang T.B., et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020 Jun;92(6):577–583. <https://doi.org/10.1002/jmv.25757>.
4. Zheng Y.Y., Ma Y.T., Zhang J.Y., Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nat Rev Cardiol*. 2020 May;17(5):259–260. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0360-5>.
5. Sutton D., Fuchs K., D'Alton M., Goffman D. Universal screening for SARS-CoV-2 in women admitted for delivery. *N Engl J Med*. 2020 May 28;382(22):2163–2164. <https://doi.org/10.1056/NEJMc2009316>.
6. Crovetto F., Crispi F., Llorba E., Pascal R., Larroja M., Trilla C., et al. Impact of SARS-CoV-2 infection on pregnancy outcomes: a population-based study. *Clin Infect Dis*. 2021 Nov 16;73(10):1768–1775. <https://doi.org/10.1093/cid/ciab104>.
7. Cosma S., Borella F., Carosso A., Sciarone A., Cusato J., Corcione S., et al. The "scar" of a pandemic: Cumulative incidence of COVID-19 during the first trimester of pregnancy. *J Med Virol*. 2021 Jan;93(1):537–540. <https://doi.org/10.1002/jmv.26267>.
8. Pineles B.L., Alamo I.C., Farooq N., Green J., Blackwell S.C., Sibai B.M., et al. Racial-ethnic disparities and pregnancy outcomes in SARS-CoV-2 infection in a universally-tested cohort in Houston, Texas. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2020 Nov;254:329–330. <https://doi.org/10.1016/j.ejogrb.2020.09.012>.
9. Martinez-Portilla R.J., Sotiriadis A., Chatzakis C., Torres-Torres J., Espino Y Sosa S., Sandoval-Mandujano K., et al. Pregnant women with SARS-CoV-2 infection are at higher risk of death and pneumonia: Propensity score matched analysis of a nationwide prospective cohort (COV19Mx). *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Feb;57(2):224–231. <https://doi.org/10.1002/uog.23575>.
10. Chen Y., Bai J. Maternal and infant outcomes of full-term pregnancy combined with COVID-2019 in Wuhan, China: Retrospective case series. *Arch Gynecol Obstet*. 2020 Sep;302(3):545–551. <https://doi.org/10.1007/s00404-020-05573-8>.
11. Soto-Torres E., Hernandez-Andrade E., Huntley E., Mendez-Figueroa H., Blackwell S.C. Ultrasound and Doppler findings in pregnant women with SARS-CoV-2 infection. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2021 Jul;58(1):111–120. <https://doi.org/10.1002/uog.23642>.
12. Gracia P.V., Caballero L.C., Sánchez J., Espinosa J., Campana S., Quintero A., et al. Pregnancies recovered from SARS-CoV-2 infection in second or third trimester. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2020 Nov;56(5):777–778. <https://doi.org/10.1002/uog.23134>.
13. Lussana F., Coppens M., Cattaneo M., Middeldorp S. Pregnancy-related venous thromboembolism: risk and the effect of thromboprophylaxis. *Thromb Res*. 2012;129(6):673–80. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2012.01.017>.
14. Nicolaidis A., Kakkos S., Baekgaard N., Comerota A., de Maeseneer M., et al. Management of chronic venous disorders of the lower limbs. Guidelines According to Scientific Evidence. Part I. *Int Angiol*. 2018;37:181–254. <https://doi.org/10.23736/S0392-9590.18.03999-8>.
15. Ahmed S., Zimba O., Gasparian A.Y. Thrombosis in coronavirus disease 2019 (COVID-19) through the prism of Virchow's triad. *Clin Rheumatol*. 2020 Sep;39(9):2529–2543. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-05275-1>.
16. Khrushchyanovich V.Y., Rogovoy N.A., Skobeleva N.YA., Kras'ko O.V. Efficacy of graded elastic compression for varicose veins in pregnant women. *Obstetrics and gynecology*. 2022;7:50–59. (In Russ.) <https://doi.org/10.18565/aig.2022.7.50-59>.
17. Eklof B., Rutherford R.B., Bergan J.J., Carpentier P.H., Gloviczki P., Kistner R.L., et al. Revision of the CEAP classification for chronic venous disorders: consensus statement. *J Vasc Surg*. 2004;40(6):1248–52. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2004.09.027>.
18. ACOG Committee Opinion No. 650. Physical activity and exercise during pregnancy and the postpartum period. *Obstet Gynecol*. 2015;126:e135–42.
19. Tsakiridis I., Bakaloudi D.R., Oikonomidou A.C., Dagklis T., Chourdakis M. Exercise during pregnancy: a comparative review of guidelines. *J Perinat Med*. 2020 Jul 28;48(6):519–25. <https://doi.org/10.1515/jpm-2019-0419>.
20. Launois R. A quality of life tool kit in chronic venous disorders. *Phlebology*. 2014;21(3):152–60.
21. Junior O.A.S., Rollo H.A., Saliba O., Sobreira M.L. Compression stocking prevents increased venous retrograde flow time in the lower limbs of pregnant women. *Phlebology*. 2020 Dec;35(10):784–91. <https://doi.org/10.1177/0268355520939371>.
22. Bogachev V.Yu., Boldin B.V., Turkin P.Yu., Dzhennina O.V. COVID-19-associated phlebotomy as a current problem of modern phlebology. *Ambulatomnaya Khirurgiya*. 2022;19(2):13–20. (In Russ.) <https://doi.org/10.21518/1995-1477-2022-19-2>.
23. Ciavarella A., Erra R., Abbattista M., Iurlaro E., Boscolo-Anzoletti M., Ossola M.W., et al. Hemostasis in pregnant women with COVID-19. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Feb;152(2):268–9. <https://doi.org/10.1002/ijgo.13499>.