

Е. В. Тихонович, Л. Ф. Можейко

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ЭНДОТЕЛИЯ У БЕРЕМЕННЫХ ПРИ ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНИ

УО «Белорусский государственный медицинский университет»

Цель исследования – определение содержания маркеров эндотелиальной дисфункции (эндотелина-1 и VEGF), а так же их ассоциации с уровнем 25 (ОН) D в сыворотке крови при варикозной болезни у беременных для обоснования необходимости улучшения существующей прегравидарной подготовки. Было определено, что средняя концентрация VEGF у беременных с ВБ составила $24,7 \pm 9,2$ нг/мл, и была выше, чем в группе сравнения – $20,3 \pm 8,2$ нг/мл, $p = 0,018$. Наибольшее значение эндотелина-1 соответствовало подгруппе беременных с С2 классом – $5,1$ ($2,8-8,5$), $p < 0,01$. Выявлена статистически значимая прямая умеренная связь СРБ с уровнем VEGF ($r = 0,34$, $p = 0,02$, $n = 63$). Уровень 25(ОН)D в сыворотке крови у женщин основной группы составил 25 ($15,8-29,2$) нг/мл, у пациенток группы сравнения – $24,5$ ($19,5-28,2$) нг/мл, $p = 0,97$. Проведенный анализ зависимости содержания VEGF у беременных с различным статусом витамина D статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). Выводы: установление патогенетической взаимосвязи между тяжестью клинических проявлений ХЗВ и развитием эндотелиальной дисфункции позволяет рассматривать антиангиогенный статус крови беременных женщин во втором триместре как неблагоприятный прогностический признак. На основании полученных данных и с учётом распространенности дефицита витамина D необходимо это учитывать на прегравидарном этапе.

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, беременность, эндотелиальная дисфункция, витамин D.

E. V. Tsikhanovich, L. F. Mazheika

VASCULAR ENDOTHELIAL FUNCTION IN PREGNANT PATIENTS WITH VARICOSE DISEASE

We aimed to measure the concentration of selected markers of endothelial dysfunction: vascular endothelial growth factor (VEGF), endothelin-1 in pregnant women with varicose disease. This study included 63 patients diagnosed with chronic venous insufficiency in the second trimester of gestation. The disease severity was the criterion for categorizing the women into two subgroups: there were 36 women with varicose vein C1 class (according to CEAP) and 27 women with C2 class, 33 healthy pregnant women have made the control group. It was found that the concentration of endothelin-1 increased along with disease severity in pregnant women with chronic venous insufficiency (CVI). A moderate positive correlation was revealed in CVI women between hs-CRP level and VEGF ($r = 0,34$, $p = 0,02$, $n = 63$) as well as between hs-CRP and BMI ($r = 0,4$, $p = 0,01$, $n = 63$). The results of this study demonstrate the presence of endothelial dysfunction in pregnant women suffering from CVI which seems to progress with the disease severity and may be associated with future pregnancy complications. Pregnancy 25OHD status is influenced by season. Vitamin D insufficiency is very common during the second trimester of pregnancy. Intake of vitamin D supplements may reduce pregnancy complications.

Key words: chronic venous insufficiency, pregnancy, endothelial dysfunction, varicose vein disease.

Последние международные эпидемиологические исследования в области флебологии свидетельствуют о том, что основным фактором риска развития хронических заболеваний вен (ХЗВ) у женщин является беременность. Причем такие предрасполагающие факторы, как возраст

и отягощенный семейный анамнез могут способствовать проявлению варикозной болезни уже при первой беременности [6, 9]. Результаты проведенного метаанализа Ismail et al. (2016) так же указывают на наличие взаимосвязи между беременностью и последующим развитием ХЗВ [8]. Этиопато-

генез хронических заболеваний вен является мультифакториальным, а, рассматривая вопросы патогенеза варикозной трансформации вен у беременных, необходимо отметить их многогранность. Так, прогестерон приводит к снижению тонуса венозной стенки и её вазодилатации, что может препятствовать адекватной работе венозных клапанов. Плацентарные эстрогены индуцируют задержку натрия и воды, что, в свою очередь, приводит к относительной гиперволемии и развитию в последующем флегмогипертензии. Не вызывает сомнения и вклад предрасполагающих к изменению гемодинамики таких факторов, как увеличение объема циркулирующей крови, компрессия нижней полой и подвздошных вен беременной маткой [3, 6].

Морфологические реакции венозной стенки в патологических условиях во многом определяются взаимодействием экстрацеллюлярного матрикса, лейкоцитов, эндотелиальных и гладкомышечных клеток [2], что обуславливает активный интерес к поиску ранних маркеров патологической перестройки вен в крови. Так, в работе Budzyń M. et al. (2018) проведено исследование маркеров оксидантного стресса, как индикаторов изменения метаболизма эндотелиальных клеток, и их способности отражать степень повреждения эндотелия у пациентов с ХВН. Howlader M. et al. (2004) изучили корреляцию клинических проявлений ХВН и концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF). Mellor R. и соавт. (2007) а затем Serra R. et al. (2012) исследовали молекулярно-генетический маркер D16S520 на хромосоме 16q24 и указали на аутосомно-доминантный тип наследования и возможное участие гена FOXC2 в предрасположенности сосудистой стенки к варикозной трансформации при беременности [3, 7, 10].

С-реактивный белок – это мультифункциональный белок острой фазы, возрастающий при воспалительном ответе. Повышение содержания СРБ является важным маркером повреждения эндотелия, нарушения тромборезистентности, повышения агрегации тромбоцитов и фибринообразования [2]. Имеется ряд исследований, в которых провоспалительные маркеры и маркеры оксидантного стресса (С-РБ, VE-кадгерин, тромбомодулин) отражают так же степень повреждения эндотелия у пациентов с варикозной болезнью и рассматриваются в качестве индикаторов изменения метаболизма эндотелиальных клеток [3].

На сегодняшний день доказано, что большинство клеток и тканей человека содержат рецепто-

ры к витамину D, при этом более 2000 генов к рецептору витамина D отвечают за его внескелетное влияние в организме человека. Этим можно объяснить связь между улучшением статуса витамина D и снижением риска сердечно-сосудистых и аутоиммунных заболеваний [1, 4]. Недостаточность витамина D, как определяемая уровнями 25(OH)D менее 30 нг/мл имеет широкое распространение во всем мире. Беременные и кормящие женщины, принимающие пренатальные витаминные комплексы, тем не менее, остаются в зоне риска дефицита витамина D [1]. С целью исследования влияния витамина D при беременности на перинатальные исходы, был проведен Кокрановский обзор. Установлено, что в 10 рандомизированных клинических испытаниях (1408 участниц) продемонстрировалось снижение частоты осложнений беременности у пациенток, получающих высокие дозы витамина D [4]. Наличие ассоциации между неклассическими эффектами витамина D и его статусом не является доказательством причинно-следственной связи [1], и, в силу этого, влияние витамина D на здоровье требует дальнейшего изучения.

Вышеизложенное определило задачи нашего исследования: расширить существующие представления о патогенезе варикозной болезни у беременных, в частности, установить роль эндотелиальной дисфункции в тяжести её клинических проявлений, оценить потенциальный вклад витамина D в патологию эндотелия, путём определения уровня 25 (OH) D в сыворотке крови и его ассоциации с маркерами эндотелиальной дисфункции и провоспалительным белком острой фазы (СРБ) при варикозной болезни у беременных.

Целью исследования явилось обоснование необходимости усовершенствования прегравидарной подготовки женщин с варикозной болезнью с позиции изучения роли витамина D в развитии эндотелиальной дисфункции.

Материалы и методы

В исследование включены 96 женщин во втором триместре беременности, наблюдавшихся в УЗ «1-я городская клиническая больница» (Минск, Беларусь) в период 2017–2018 г. Оценка клинической картины варикозной болезни (ВБ) осуществлялась в соответствии с Международной классификацией хронических заболеваний вен (CEAP). Обследование включало опрос и анкетирование пациентов, оценку параметров качества жизни, физикальное обследование, ультразвуковое исследование венозной системы с оценкой состояния

глубоких и поверхностных вен. Для оценки качества жизни больных с ВБ применяли специальный опросник CIVIQ-2 (Chronic Venous Insufficiency Questionnaire) [5], состоящий из 20 вопросов и включающий болевые, физические, психологические и социальные факторы. Каждый ответ оценивался от 1 до 5 баллов, а суммарный бал – по шкале от 20 (максимальное здоровье) до 100 (максимально сниженное качество жизни). Все пациенты основной и контрольной групп прошли однократное анкетирование CIVIQ.

Основную группу составили 63 беременные женщины с верифицированным диагнозом ВБ классов C1-C2 (CEAP), прошедшие клинический осмотр и ультразвуковое исследование венозной системы, в группу контроля вошли 33 женщины, не имевших признаков заболевания вен. В зависимости от класса ВБ на момент исследования основная группа была разделена на две подгруппы: ВБ C1 класса (n = 36), ВБ C2 класса (n = 27).

Все пациентки были обследованы согласно Постановлению Министерства Здравоохранения Республики Беларусь от 19.02.2018 № 145, был проведен сбор анамнеза, осуществлен расчет индекса массы тела по формуле Кетле (масса тела/ рост в м²). Для оценки состояния эндотелия дополнительно определялись лабораторные показатели: уровень сосудистого эндотелиального фактора (VEGF), эндотелин-1, высокочувствительный С-реактивный белок (С-РБ) иммуноферментным методом, а так же определялся уровень 25(OH)D. Исследовали образцы периферической крови, взятые утром натощак. Забор крови для определения уровня биохимических маркеров производили в начале исследования.

Обработка полученных результатов проводилась с помощью статистической программы Statistica 10.0. Оценку достоверности разности сравниваемых величин проводили на основании величины критерия Стьюдента (t). Если гипотезу о нормальности распределения признака в совокупности отвергали, для обработки данных использовали методы непараметрической статистики – Манна-Уитни (U). Достоверность различия данных, характеризующих качественные признаки в исследуемых группах, определяли на основании величины критерия соответствия (χ^2) с поправкой Йетса. За статистически значимые различия принимались значения при величине $p \leq 0,05$. Для дополнительного анализа выборки при распределении отличном от нормального, применялся однофакторный анализ ANOVA с post-hoc модификацией Bonferoni.

Результаты и обсуждение

У пациенток исследуемых групп проводилась оценка следующих параметров: возраст, паритет беременности, ИМТ, наличие вредных привычек (курение), наличие субъективных симптомов заболеваний вен (для пациентов основной группы). Характеристика групп по анализируемым параметрам представлена в таблице 1.

Таблица 1. Характеристика групп по исследуемым параметрам

Параметры	Основная группа (n = 63)	Контрольная группа (n = 33)	Значение p
Возраст, лет [min; max]	29,28[21;46]	28,63[19;40]	0,609
Первородные, абс (%)	25(39,7)	14(42,4)	0,704
Повторнобеременные, абс (%)	38(60,3)	19(57,6)	0,582
ИМТ, кг/м ²	24,6 (22,8–26,8)	24,5 (22,7–26,2)	0,699
Курение, абс (%)	6(9,5)	3(9,1)	0,564
Срок беременности на момент исследования, неде́	18,8 ± 1,45	19,4 ± 1,71	0,258

Анализ возрастных характеристик, паритета беременности, весо-ростовых показателей, срока беременности пациенток, включенных в исследование, не выявил статистически значимых различий. Однако значение индекса массы тела (ИМТ) в подгруппе беременных с ВБ C2 класса составило 26 (24,2–30) кг/м² и превышало соответствующий показатель подгруппы 1 – 23,8 (22,4–24,3) кг/м² и группы сравнения – 24,5 (22,7–26,2), $p = 0,0001$. Полученные данные согласуются с результатами исследований других авторов, демонстрирующих, что возраст и ИМТ являются важными предикторами клинического класса хронических заболеваний вен нижних конечностей[3].

При характеристике качества жизни, рассчитанный суммарный балл составил в контрольной группе 24, в основной – 46, с преобладанием психологической категории ($p = 0,001$). Анализ факторов риска развития ВБ среди пациентов основной группы представлен в таблице 2.

Данные, представленные в нашем исследовании, совпадают с результатами, полученными в одном из наиболее масштабных исследований эпидемиологии заболеваний вен последних лет, программе Vein Consult, которая внедрена в 20-ти странах мира [9], определившем беременность основным фактором риска развития варикозной болезни.

В настоящее время накоплено достаточное количество сведений о роли эндотелия в патогенезе

Таблица 2. Частота выявления факторов риска варикозной болезни в основной группе

Фактор риска	Частота выявления у беременных с ВБ (n = 63), %
Семейная история варикозной болезни	52,4
Семейная история тромбозомболических осложнений	4,7
Работа стоя более 5 ч в день	25,4
Работа сидя более 5 ч в день	6,3
Перенесенные беременность и роды	60,3
Прием эстроген-гестагенных лекарственных средств в анамнезе	20,6
Курение	6

различных заболеваний. Анализируя уровни маркеров дисфункции эндотелия, определено, что средняя концентрация VEGF у беременных с ВБ составила $24,7 \pm 9,2$ пг/мл, и была выше, чем в группе сравнения — $20,3 \pm 8,2$ пг/мл, $p = 0,018$. При исследовании содержания эндотелина-1 в зависимости от класса тяжести варикозной болезни вен нижних конечностей отмечено, что наибольшее значение этого показателя соответствовало подгруппе беременных с С2 классом (таблица 3). Анализируя уровни высокочувствительного СРБ в группе беременных с ВБ, статистически значимых различий по указанному показателю выявлено не было, что свидетельствует об ограничении его использования в качестве независимого проспективного индикатора эндотелиальной дисфункции (таблица 3).

Таблица 3. Анализ уровня исследуемых маркеров

Параметр	Подгруппа 1 (класс С1), n = 36	Подгруппа 2 (класс С2), n = 27	Контрольная группа n = 33
VEGF (пг/мл)	$23,9 \pm 9,46$	$25,8 \pm 8,98$	$20,3 \pm 8,2^*$
Эндотелин-1 (пг/мл)	4,8(2,1–7,9)	5,1(2,8–8,5)**	4,4(1,8–6,8)
СРБ, мг/мл	3,5(1,8–4,0)	4,0(2–3,6)	3,0(3,0–4,0)

Примечания. * после однофакторного анализа ANOVA выявлено статистически достоверное ($p < 0,01$) различие: значение меньше, чем в других трех группах; ** после однофакторного анализа ANOVA выявлено статистически достоверное ($p < 0,01$) различие: значение больше, чем в других трех группах.

Для анализа связей СРБ с уровнем маркеров дисфункции эндотелия и ИМТ при условиях наличия варикозной болезни нами проведен корреляционный анализ, согласно которому выявлена статистически значимая прямая умеренная связь с уровнем VEGF ($r = 0,54$, $p = 0,0001$, $n = 63$) и с ИМТ ($r = 0,28$, $p = 0,0057$, $n = 63$), при этом с эндотелином-1 статистически значимая корреляция выявлена не была.

Дефицит витамина D, включая мнение экспертов Международного эндокринологического обще-

ства, определяется как уровень 25(OH)D в сыворотке крови менее 20 нг/мл. Поддерживаем мнение других исследователей, что уровни между 20–30 нг/мл должны расцениваться как «недостаточность» витамина D [1–3]. В ходе проведенного анализа нами была выявлена недостаточность витамина D, определяемая уровнями 25(OH) менее 30 нг/мл более чем у половины пациентов обеих групп (таблица 4). Медиана уровня 25(OH)D в сыворотке крови у женщин основной группы составила 25(15,8–29,2) нг/мл, у пациенток группы сравнения — 24,5(19,5–28,2) нг/мл. Проведенный анализ достоверности различий концентрации витамина D в крови у женщин основной группы с варикозной болезнью и без признаков заболеваний вен статистически значимых различий не выявил ($p > 0,05$). Кроме того, с учетом влияния инсоляции на уровень 25(OH)D, нами было изучено сезонное распределение пациентов обеих групп. Как в основной, так и в контрольной группе наибольшее число пациентов с выявленной недостаточностью витамина D приходилось на зимний период, достоверные межгрупповые различия не определялись ($p > 0,05$) (таблица 4).

Таблица 4. Распределение пациентов в зависимости от уровня 25-ОН-D в сыворотке крови

Параметр n (%)	Основная группа, n = 63	Контрольная группа, n = 33	Значение p по тесту χ^2
Дефицит 25-ОН D	9(14,3)	5(15,1)	0,98
Недостаточность 25-ОН D	40(63,5)	21(63,6)	0,28
Норма 25-ОН D	14(22,2)	7(21,2)	0,53
Сезонное распределение пациентов с уровнем 25 ОН D < 30 нг/мл			
Весна	38% (24)	33% (11)	0,60
Лето	6,3% (4)	6% (2)	0,79
Осень	7,9% (5)	9% (3)	0,93
Зима	47,6% (30)	51,5% (17)	0,87

В проведенных исследованиях материнский дефицит витамина D рассматривается как один из факторов высокого риска развития воспалительной реакции, а также дисфункции эндотелия через прямое воздействие на ген транскрипции ангиогенеза, в том числе фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), однако полученные результаты остаются противоречивыми [1–3]. Проведенный нами однофакторный анализ ANOVA не показал достоверных различий в содержании показателя VEGF в зависимости от статуса витамина D в обеих группах ($p > 0,05$). Результаты анализа представлены в таблице 5.

Таблица 5. Уровень VEGF в группах беременных женщин с различным уровнем витамина D

Параметр n (%)	Основная группа, n = 63	Контрольная группа, n = 33
Содержание VEGF (пг/мл)		
Дефицит 25-ОН D	24,9 ± 7,4	20,0 ± 9,2
Недостаточность 25-ОН D	25,3 ± 7,06	25,7 ± 9,36
Норма 25-ОН D	28,3 ± 5,2	23,7 ± 8,4

Таким образом, у беременных женщин с варикозной болезнью во II триместре определено повышение VEGF и эндотелина-1 в плазме крови по сравнению с группой контроля, а также установлена взаимосвязь между тяжестью клинических проявлений ХЗВ и антиангиогенным статусом крови, что обуславливает необходимость проведения комплексной терапии с оценкой её влияния на показатели дисфункции эндотелия у данной группы пациентов.

Выявленное в нашем исследовании снижение 25(ОН)D в плазме крови у женщин основной и контрольной групп сопоставимо с данными литературы и свидетельствует о распространении дефицита и недостаточности витамина D среди беременных женщин, что следует учитывать при проведении прегравидарной подготовки.

Литература

1. Пигарова, Е. А. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике, лечению и профилактике дефицита витамина D у взрослых / Е. А. Пигарова [и др.] // Проблемы эндокринологии. – 2016. – № 4. – С. 60–84.
2. Шевченко, Ю. Л., Стойко Ю. М., Гудымович В. Г. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диа-

гностика, клиническое проявление и лечение). – М.а: Изд-во «Лица», 2015. – 166 с.

3. Budzyń, M. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI) [Electronic resource] / M. Budzyń [et al.] // PLoS ONE. – 2018. – Vol. 13(1). – Mode of access: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191902.pdf>. – Date of access: 20.11.2017.
4. De-Regil, L. M. Vitamin D supplementation for women during pregnancy [Electronic resource] / L. M. De-Regil [et al.] // Cochrane Database of Systematic Reviews. – 2016. – Mode of access: www.cochranelibrary.com. – Date of access: 05.03.2017.
5. CIVIQ users' guide [Electronic resource]. – Mode of access: <https://www.civiq-20.com/getting-copy/linguistic-versions-civiq-20>. – Date of access: 20.06.2016.
6. García-Honduvilla, N. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress / N. García-Honduvilla [et al.] // Human Pathology. – 2018. – Vol. 77. – P. 45–53.
7. Howlader, M. H. Relationship of Plasma Vascular Endothelial Growth Factor to CEAP Clinical Stage and Symptoms in Patients with Chronic Venous Disease / M. H. Howlader [et al.] // European Journal of Vascular and Endovascular Surgery. – 2004. – Vol. 1. – P. 89–93.
8. Ismail, L. A systematic review and meta-analysis of the risk for development of varicose veins in women with a history of pregnancy / L. Ismail [et al.] // J Vasc Surg Venous Lymphat Disord. – 2016. – Vol. 4. – P. 518–524.
9. Rabe, E. Epidemiology of chronic venous disorders in geographically diverse populations: results from the Vein Consult Program / E. Rabe [et al.] // International Angiology. – 2012. – Vol. 31(2). – P. 105–115
10. Serra, R. A, Buffone G., Franciscis A. A genetic study of chronic venous insufficiency // Ann Vasq Surg. – 2012. – Vol. 26(5). – P. 636–642.