

УДК 618.3/.5:616.14-008.64-036.12

Анализ ангиогенных факторов в прогнозировании гестационных осложнений у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей

Тихонович Е. В., Можейко Л. Ф.

Учреждение образования «Белорусский государственный медицинский университет», г. Минск, Республика Беларусь

Реферат. Прогнозирование и своевременная диагностика гестационных осложнений, основанная на определении ангиогенных факторов у беременных с хроническими заболеваниями вен, является важным направлением в современном акушерстве, что определило цель и задачи настоящего исследования. В ходе проведенной работы было выполнено комплексное клинико-лабораторное обследование 120 женщин с варикозной болезнью вен нижних конечностей на клинической базе УО «БГМУ» в период с 2018 по 2019 г. Методом логистической регрессии было доказано, что фактор роста эндотелия сосудов (VEGF) является наиболее значимым прогностическим критерием риска развития плацентарной недостаточности ($OR = 2,44$; $p < 0,001$) в сравнении с возрастом, индексом массы тела (ИМТ), концентрацией эндотелина-1 и С-реактивного белка (С-РБ). На основании анализа ROC-кривых доказано, что ангиогенный маркер VEGF можно рассматривать в качестве статистически достоверного предиктора развития плацентарной недостаточности у беременных с хроническими заболеваниями вен (ХЗВ). ROC-кривая обладала удовлетворительными характеристическими свойствами ($AUC > 0,8$), высоким показателем чувствительности (96,8 %) и специфичности (82,3 %).

Ключевые слова: варикозная болезнь вен нижних конечностей, фактор роста эндотелия сосудов, плацентарная недостаточность.

Введение. Варикозная болезнь (ВБ) вен нижних конечностей с клапанной недостаточностью поверхностных магистральных вен встречается у 30 % женского населения в возрасте от 18 до 65 лет [1]. При этом у 15 % беременных варикозное расширение вен диагностируется преимущественно во втором триместре. Риск развития ВБ увеличивается вдвое у многорожавших и в 6,2 раза — у женщин с наследственной предрасположенностью [2]. По данным различных эпидемиологических исследований, в структуре указанной патологии при беременности преобладают начальные формы, поэтому назначение консервативных методов лечения, направленных на устранение веноспецифических симптомов и синдромов, имеет первостепенное значение [3].

В основе патогенеза различных патологических процессов беременности, а так же хронических заболеваний вен (ХЗВ) лежит дисбаланс продукции факторов роста, ответственных как за состояние сосудистой стенки, так и за ангиогенез плаценты, за ее правильное формирование и развитие [1, 3]. Предположение о сочетанном воздействии протеолитических ферментов и факторов роста на компоненты венозной стенки легло в основу современной теории патогенеза варикозной болезни [2, 5, 6]. Важность определения уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF) обусловлена также и тем, что этот показатель является ключевым регулятором васкуло- и ангиогенеза и представляет собой сигнальную систему, необходимую для развития, дифференцировки и адаптации сосудистой системы [3]. Изменения в его содержании описаны также при патологических процессах в периоде гестации, таких как преэклампсия, задержка роста плода, гестационный диабет [2–4].

Цель работы — обоснование необходимости определения сосудисто-эндотелиального фактора роста у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей с целью профилактики и своевременной диагностики гестационных нарушений.

Материалы и методы. На клинической базе кафедры акушерства и гинекологии УО «Белорусский государственный медицинский университет» в период 2018–2019 гг. было обследовано 120 беременных женщины с варикозным расширением вен нижних конечностей классов C1–C3 по CEAP (clinical, etiological, anatomical, pathophysiological) в начале второго триместра беременности, которые состави-

ли основную группу. Контрольную группу составили 52 беременные женщины без патологии вен нижних конечностей. Критериями исключения явились: вторичное варикозное расширение вен, тромбоз глубоких вен в анамнезе, тромбофлебит, острые инфекционные процессы, а также состояния, провоцирующие активацию эндотелия, такие как сахарный диабет, хроническая артериальная гипертензия, заболевания соединительной ткани.

Все женщины были обследованы комплексно и поэтапно. Исследование уровня маркеров эндотелиальной дисфункции (ЭД) проводили путем определения концентрации сосудисто-эндотелиального фактора роста (VEGF), эндотелина-1, высокочувствительного С-РБ в сыворотке крови методом иммуноферментного анализа (ИФА) с помощью наборов Novex life technologies (USA), Quantikine (R&D Systems, USA). У пациентов основной группы так же проводили забор крови путем пункции ствола варикозно-трансформированной подкожной вены в начале исследования.

Флебологический этап исследования проводился по общепринятым методам и включал оценку субъективных симптомов заболевания и их выраженности, сбор анамнеза с определением длительности заболевания, характера его течения, вида и результатов ранее проводимого лечения, клинический осмотр, оценку класса заболевания по классификации CEAP, дуплексное ангиосканирование с определением проходимости вен, характера венозного тока крови и диаметра просвета основных венозных стволов.

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 $p \leq 0,05$. Прогностическая значимость факторов риска развития гестационных осложнений оценивалась с помощью анализа ROC-кривой с определением AUC (площадь под кривой), чувствительности и специфичности, а также 95%-го доверительного интервала (ДИ). Кроме того, проводился анализ влияния независимых факторов на зависимую переменную методом множественной логистической регрессии. Для дополнительного анализа выборки при распределении переменных, отличном от нормального, был применен однофакторный анализ ANOVA с post-hoc модификацией Bonferroni.

Результаты и их обсуждение. Средний возраст женщин основной группы составил 30 (31–38) лет, контрольной группы — 29 (28–34) лет, $p = 0,32$. Значение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составило 26,2 (23,6–29,7) и превышало соответствующий показатель группы контроля — 24,5 (22,7–26,2), $p = 0,02$.

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную (наличие варикозной болезни вен нижних конечностей) методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что беременность и роды в анамнезе являются наиболее значимыми факторами риска развития варикозной болезни (таблица 1).

Таблица 1 — Анализ факторов риска варикозной болезни у беременных

Параметр	Отношение шансов (OR)	95%-й ДИ (CI)	<i>p</i>
Семейная история ХЗВ	2,21	1,28–3,81	0,01
Семейная история ВТЭО	0,68	0,37–1,26	0,34
Работа стоя > 5 ч	1,04	0,92–1,19	0,54
Перенесенные беременность и роды	2,79	1,52–5,1	0,005
Прием эстроген-гестагенов (более года)	1,59	0,18–3,72	0,91
Избыточная масса тела	1,8	1,18–2,74	0,01
Возраст	1,64	0,76–3,53	0,005

Нами проведен анализ осложнений беременности. У женщин основной группы угроза преждевременных родов имела место у 23 (19,1 %) обследованных, хроническая фетоплацентарная недостаточность (ХФПН) была диагностирована у 42 (35 %) беременных, преждевременный разрыв плодных оболочек — у 19 (15,8 %) пациентов.

Анализируя уровни маркеров дисфункции эндотелия, определено, что концентрация VEGF у беременных с ВБ составила 26 (24–29) пг/мл и была выше, чем в группе контроля — 21 (20–23) пг/мл,

$p = 0,0001$. Анализируя уровень эндотелина-1, определено, что его концентрация у беременных основной группы составила 4,5 (3,4–6,5) пг/мл и была выше, чем в группе контроля — 2,5 (2–3,4) пг/мл, $p = 0,0001$. При исследовании содержания эндотелина-1 и VEGF в зависимости от класса тяжести варикозной болезни отмечено, что наибольшие значения этих показателей соответствовали С3 классу (СЕАР).

Для изучения возможных механизмов запуска патологических изменений в венозной стенке у беременных женщин нами был проведен сравнительный анализ состояния гемостатического потенциала и функции эндотелия в различных регионах кровообращения (таблица 2).

Таблица 2 — Сравнительная характеристика маркеров дисфункции эндотелия и форменных элементов крови в зависимости от места забора крови у беременных с ХЗВ

Параметр	Образцы крови, взятые из локтевой вены, $n = 43$	Образцы крови, взятые из варикозной вены, $n = 43$	Статистическая значимость различий
	Me (LQ–UQ)	Me (LQ–UQ)	p
СРБ, мг/л	3,5 (2,4–5,0)	5,9 (3,4–6,8)	0,014
Фибриноген, г/л	3,7 (3,12–3,79)	4,4 (3,41–5,78)	0,93
Д-димеры, ng/mL	619 (544–755)	750 (396–955)	0,001
vWF, %	110 (98–117)	118,4 (112–122)	0,25
VEGF пг/мл	23 (20–27)	26 (21–29)	0,04
Эндотелин-1, пг/мл	5,3 (2,5–4)	7 (3,4–5)	0,01
Лейкоциты, $\times 10^9$ /л	7,5 (5,4–9,3)	6,9 (4,2–8,6)	0,005
Тромбоциты, $\times 10^9$ /л	237,6 (212–292,7)	252,5 (178,3–285,4)	0,01

Концентрация эндотелина — 7 (3,4–5) пг/мл и сосудисто-эндотелиального фактора роста — 26 (21–29) пг/мл в образцах крови, взятых из варикозно-измененной вены нижней конечности, оказалась выше по сравнению с образцами периферической крови, взятыми из локтевой вены — 5,3 (2,5–4) пг/мл и 23 (20–27) пг/мл соответственно, что в сочетании со сниженным количеством лейкоцитов — $6,9 (4,2–8,6) \cdot 10^9$ /л в регионарном кровотоке подтверждает роль лейкоцитарно-эндотелиального взаимодействия при развитии варикозной трансформации вен.

Продолжая изучение роли воспаления у пациентов с ХЗВ, мы исследовали уровень циркулирующего маркера воспаления — высокочувствительного С-реактивного белка — в локальном кровотоке и обнаружили его повышение — 5,9 (3,4–6,8) мг/л в образцах крови, полученных из варикозно расширенных вен, $p = 0,014$.

Для изучения взаимосвязи гестационных осложнений и концентрации маркеров дисфункции эндотелия у беременных с варикозной болезнью вен нижних конечностей нами проведен корреляционный анализ, согласно которому выявлена статистически значимая прямая умеренная связь между наличием ХФПН и уровнем VEGF (*Spearman* $R = 0,74$, $p < 0,0001$), концентрацией эндотелина-1 (*Spearman* $R = 0,43$, $p < 0,0001$) и уровнем С-РБ (*Spearman* $R = 0,56$ $p < 0,0001$).

При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную ХФПН методом множественной логистической регрессии получены результаты, свидетельствующие, что фактор роста эндотелия сосудов является наиболее значимым показателем повышенного риска развития ХФПН (таблица 3).

Таблица 3 — Анализ факторов риска развития ХФПН у беременных с варикозной болезнью методом множественной логистической регрессии

Переменная	Отношение шансов (OR)	95% ДИ (CI)	p
Возраст	1,04	0,1–3,03	0,31
ИМТ	1,1	0,7–1,7	0,01
Класс по СЕАР	1,2	0,92–1,19	0,54
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	2,44	1,2–2,6	0,001
Эндотелин-1	1,4	1,1–1,8	0,001
С-РБ	1,3	1–1,9	0,00001

Прогностическая эффективность факторов риска развития хронической плацентарной недостаточности оценивалась с помощью анализа ROC-кривой (таблица 4).

Таблица 4 — Прогностическая эффективность факторов риска развития ХФПН у беременных с ХЗВ с помощью анализа ROC-кривой

Переменная	Площадь под кривой (AUC) (95% ДИ)	Чувствительность, %	Специфичность, %	<i>p</i>
ИМТ	0,61 (0,51–0,71)	87	81	0,03
Класс по СЕАР	0,72 (0,64–0,81)	93	62	0,01
Сосудисто-эндотелиальный фактор роста	0,89 (0,84–0,95)	97	82	0,001
Эндотелин-1	0,8 (0,72–0,88)	96	88	0,01
С-РБ	0,73 (0,65–0,82)	96	87	0,01

Оценка прогностической эффективности исследуемых параметров была основана на определении площади под кривой (AUC), чувствительности и специфичности с 95%-м доверительным интервалом (ДИ). В результате проведенного анализа было выявлено, что наиболее эффективным прогностическим критерием развития хронической плацентарной недостаточности является уровень VEGF в крови: площадь под кривой (AUC) — 0,89, чувствительность 96,8, специфичность 82,3, $p < 0,0001$ (таблица 3). Пороговым уровнем VEGF для беременных с ХЗВ во втором триместре гестации, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития хронической плацентарной недостаточности, является 20,5 пг/мл.

Заключение. Определение уровня сывороточного сосудисто-эндотелиального фактора роста у беременных с ХЗВ во втором триместре гестации является достоверным способом своевременного выявления высокого риска развития хронической плацентарной недостаточности (ХФПН) в сравнении с возрастом, ИМТ, уровнем СРБ и концентрацией эндотелина-1. Пороговым уровнем VEGF, превышение которого свидетельствует о повышении риска развития ХФПН, является 20,5 пг/мл (AUC = 0,89, чувствительность 96,8 %, специфичность 82,3 %, $p < 0,0001$). При проведении анализа влияния независимых факторов на зависимую переменную ХФПН методом множественной логистической регрессии получены следующие результаты: фактор роста эндотелия сосудов является наиболее значимым показателем повышенного риска развития ХФПН ($OR = 2,44$; $p = 0,001$).

Таким образом, определение уровня сосудисто-эндотелиального фактора роста во втором триместре беременности является достоверным способом своевременного выявления высокого риска развития хронической плацентарной недостаточности.

Литература

1. Шевченко, Ю. Л. Дисфункция и повреждение эндотелия (патофизиология, диагностика, клиническое проявление и лечение) / Ю. Л. Шевченко, Ю. М. Стойко, В. Г. Гудымович. — М.: Лица, 2015. — 166 с.
2. Plasma concentration of selected biochemical markers of endothelial dysfunction in women with various severity of chronic venous insufficiency (CVI) [Electronic resource] / M. Budzy [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.
3. Placentas from women with pregnancy-associated venous insufficiency show villi damage with evidence of hypoxic cellular stress / N. Garcna-Honduvilla [et al.] // Human Pathology. — 2018. — Vol. 77. — P. 45–53.
4. 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.
5. 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.
6. Serra, R. A. A genetic study of chronic venous insufficiency / R. A. Serra, G. Buffone, A. Franciscis // Ann Vasq Surg. — 2012. — Vol. 26(5). — P. 636–642.

Angiogenic factors for the prediction of pregnancy complications in women with varicose veins

Tsikhanovich Y., Mazheika L.

Belarusian State Medical University, Minsk, Republic of Belarus

The objective of the study was to evaluate angiogenic factors for the prediction of pregnancy complications in women with varicose veins. We collected serial serum specimens from 120 women with varicose veins between 12 and 28 weeks' gestation. Endothelin-1 and Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF) were measured by enzyme-linked immunosorbent assay. The VEGF level was highly predictive of placental insufficiency in logistic regression model ($OR = 2,44$; $p < 0,001$). Prognostic efficacy of placental insufficiency risk factors was evaluated according to the ROC-curve analysis; cut-off levels established: VEGF — 20,5 pg/mL (AUC 0,89, Se 97, Sp 82, significance level $p < 0,001$). In women with varicose veins, serum VEGF may be predictive of such pregnancy complications as placental insufficiency.

Keywords: placental insufficiency, VEGF, varicose disease.

Поступила 20.10.2020