

Доронина О.К., Митьковская Н.П., Захарко А.Ю.
Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Doronina O., Mitkovskaya N., Zakharka H.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Некоторые особенности функционирования сосудистого эндотелия у беременных с метаболическим синдромом и гестозом

Some features of functioning of the vascular endothelium
in pregnant women with metabolic syndrome and gestosis

Резюме

Целью исследования явилось изучение эндотелиальной функции у беременных с метаболическим синдромом (МС) и гестозом. Было обследовано 156 женщин в третьем триместре беременности. Основную группу составили 90 беременных женщин с МС, в группу сравнения вошло 66 женщин, не имевших необходимого для диагностики МС сочетания факторов риска. В зависимости от диагностированного на момент исследования гестоза каждая из групп была разделена на две подгруппы: «МС+гестоз» (n=63) и «МС без гестоза» (n=27); «гестоз без МС» (n=33) и контрольная группа «без гестоза и МС» (n=33). Исследовались эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), уровни эндотелина-1, гомоцистеина, высокочувствительного С-реактивного белка (С-РБ). Нарушения ЭЗВД по типу сниженной и парадоксальной реакции на пробу чаще встречались в подгруппах беременных с гипертензивными расстройствами: в подгруппе женщин с МС и гестозом (57,4% и 11,5% соответственно, $p < 0,01$), у женщин с гестозом без МС (65,5% и 20,7% соответственно, $p < 0,01$) по сравнению с контрольной группой (21,2% и 0% соответственно). Наибольшие среднегрупповые значения эндотелина-1 соответствовали подгруппам женщин, беременность которых осложнилась гестозом («МС+гестоз» – 14,0 (10,3; 17,5)), «МС без гестоза» – 7,5 (6,8; 13,7), $p < 0,008$; «гестоз без МС» – 12,2 (8,6; 16,50 нг/мл), группа «без МС и гестоза» – 5,8 (4,5; 8,5) ($p < 0,04$). Концентрация гомоцистеина в группе «МС+гестоз» составила 9,3 (7,8; 10,5), в группе «гестоз без МС» – 7,8 (6,7; 9,8), что выше, чем в контрольной группе, $p < 0,03$. Значения высокочувствительного С-РБ в исследуемых подгруппах составили: «МС+гестоз» – 17,35 (13; 29) мг/мл, «гестоз без МС» – 13,0 (8,5; 20,5), «МС без гестоза» – 12,25 (7; 20) и контрольная группа – 7 (4,5; 9) мг/мл, $p < 0,05$. Таким образом, для пациенток с МС и гестозом характерны большая частота встречаемости и степень выраженности эндотелиальной дисфункции, что подтверждалось более высокими значениями лабораторных показателей (эндотелина-1, гомоцистеина, высокочувствительного С-РБ), большим удельным весом женщин со сниженной и парадоксальной ЭЗВД.

Ключевые слова: эндотелий, беременность, эндотелий-зависимая вазодилатация, гестоз, эндотелин-1, гомоцистеин.

Abstract

The aim of research was to study the endothelial function in pregnant women with metabolic syndrome (MS) and gestosis. There were examined 156 women in the third trimester of pregnancy. The main group consisted of 90 pregnant women with MS, the comparison group included 66 women, who did not have the necessary combination of risk factors for the diagnosis of MS. Depending on gestosis diagnosed at the time of the study, each group was divided into two subgroups (MS + gestosis (n=63), MS without gestosis (n=27), gestosis without MS (n=33), and the control group (without gestosis and MS) (n=33). There were studied the endothelium-dependent vasodilatation (EDVD), endothelin-1, homocysteine, and high-sensitivity C-reactive protein (CRP). The reduced and paradoxical response to the EDVD-test was more frequent in subgroups of pregnant women with hypertensive disorders: in the subgroup with MS and gestosis (57.4% and 11.5%, respectively, $p < 0.01$), in women with gestosis without MS (65.5% and 20.7%, respectively, $p < 0.01$), if compared with the control group (21.2% and 0%, respectively). The highest average group values of endothelin-1 corresponded to the subgroups of women, whose pregnancy was complicated with gestosis (MS + gestosis 14.0 (10.3, 17.5), MS without gestosis 7.5 (6.8, 13.7), $p < 0.008$; gestosis without MS 12.2 (8.6, 16.50 pg / ml); the group without MS and gestosis 5.8 (4.5, 8.5), $p < 0.04$). The concentration of homocysteine in the group of MS + gestosis was 9.3 (7.8, 10.5), in the gestosis group without MS it was 7.8 (6.7, 9.8), which is higher than in the control group, $p < 0.03$. The values of high-sensitivity C-RB in the studied subgroups were the following: MS + gestosis (17.35 (13; 29) mg/ml, gestosis without MS (13.0 (8.5, 20.5), MS without gestosis (12.25 (7, 20), and the control group (7 (4.5, 9) mg/ml, $p < 0.05$). Thus, for patients with MS and gestosis, there is a high incidence and severity of endothelial dysfunction, which was confirmed by higher values of laboratory indicators (endothelin-1, homocysteine, high-sensitivity C-RB), a large proportion of women with reduced and paradoxical EDVD.

Keywords: endothelium, pregnancy, endothelium-dependent vasodilation, gestosis, endothelin-1, homocysteine.

■ ВВЕДЕНИЕ

Согласно современным представлениям метаболический синдром (МС) – комплекс метаболических, гормональных и клинических нарушений, характеризующийся висцеральным ожирением, снижением чувствительности периферических тканей к инсулину и гиперинсулинемией, которые вызывают развитие нарушений углеводного, липидного, пуринового обмена и артериальную гипертензию (АГ).

Частота распространенности ожирения среди беременных составляет 15–38%, АГ – 5–20%, нарушения углеводного обмена регистрируется в среднем у 5,6% (4–6%) беременных. Необходимое для диагностики МС сочетание факторов риска регистрируется у 3–3,5% беременных женщин, при патологической беременности этот показатель возрастает до 23,5%.

Гипертензивные расстройства беременности, или гестоз, известны и изучались на протяжении многих десятилетий, тем не менее, эффективные методы лечения и профилактики до сих пор не найдены [1, 2]. Возможно, это связано с тем, что предпринято много попыток описать глобальные изменения со стороны сосудистой системы,

Почечная, печеночная недостаточность, инсульт, остановка сердца – основные причины материнской смертности, фетальные осложнения обусловлены задержкой внутриутробного развития плода и преждевременными родами.

как при физиологической, так и осложненной беременности, но до сих пор остается неясным, как организм координирует адаптационные процессы от молекулярного уровня до уровня органа и системы органов [2]. В структуре материнской смертности не менее 15% приходится на гипертензивные расстройства беременности. Почечная, печеночная недостаточность, инсульт, остановка сердца – основные причины материнской смертности, фетальные осложнения обусловлены задержкой внутриутробного развития плода и преждевременными родами.

В настоящее время среди теорий развития гипертензивных расстройств беременности общепринята теория нарушения плацентарной инвазии трофобласта в спиральные артерии, что связано с иммунологическим и гормональным дисбалансом, окислительным стрессом. В конечном итоге вышеперечисленные причины приводят к дисфункции эндотелия, проявляющейся в нарушении вазодилатации на ранних стадиях до нарушения целостности сосудистой стенки в тяжелых случаях. Эндотелиальная дисфункция (ЭД) играет основную роль в развитии гипертензивных расстройств беременности и способствует развитию основных симптомов – повышению артериального давления, протеинурии, отеков, нарушению агрегации тромбоцитов [3].

Остается неясным вопрос, предшествует ли ЭД развитию беременности или развивается в ранние сроки беременности, сохраняется ли она после завершения беременности, может ли она являться причиной развития сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [1, 4]. Американская Ассоциация Сердца (American Heart Association) считает преэклампсию фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и инсульта в последующей жизни [5, 6].

Многочисленные эпидемиологические исследования показали, что ожирение повышает риск развития гипертензивных расстройств беременности, но механизм развития до конца не выяснен [7]. Предполагается, что связанные с ожирением метаболические факторы воздействуют на различные этапы патогенеза преэклампсии: миграцию трофобласта, плацентарную ишемию, высвобождение растворимых плацентарных факторов и эндотелиальную дисфункцию [8, 9]. У женщин с метаболическими нарушениями беременность изначально протекает на фоне провоспалительного статуса, сосудистой дисфункции, что может являться механизмом развития гипертензивных расстройств беременности [6, 10].

Недавние исследования показали важную роль эндотелина-1 и ангиотензина в патогенезе развития преэклампсии, в т.ч. у женщин с ожирением. Некоторые авторы указывают на то, что уровни эндотелина-1 коррелируют со степенью тяжести заболевания [10, 11].

Высказано предположение, что раннее (до 34 недель гестации) развитие гипертензивных расстройств беременности больше связано с плацентарной теорией возникновения, тогда как позднее (после 34 недель) – с такими материнскими факторами, как гиперлипидемия, гиперинсулинемия, адипоцитокинами и воспалительными факторами, секретируемыми жировой тканью [12].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение эндотелиальной функции у беременных с метаболическим синдромом и гестозом.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

На базе учреждения здравоохранения «Гомельская городская клиническая больница № 2» было обследовано 156 беременных женщин в третьем триместре беременности в возрасте 28 (25–32) лет. Диагностика метаболического синдрома (МС) осуществлялась в первом триместре беременности с помощью критериев, предложенных Международной диабетической федерацией (2005). Основную группу составили 90 беременных женщин с МС, в группу сравнения вошло 66 женщин, не имевших необходимого для диагностики МС сочетания факторов риска. В зависимости от наличия диагностированных на момент исследования гипертензивных расстройств беременности (гестоза) каждая из групп была разделена на две подгруппы: «МС+гестоз» (n=63) и «МС без гестоза» (n=27); «гестоз без МС» (n=33) и контрольная группа «без гестоза и МС» (n=33). Диагноз гестоз и оценка его тяжести устанавливались на основании шкалы С. Гоек в модификации Г.М. Савельевой (1999). Критерии исключения из исследования: отказ женщины от участия в исследовании, многоплодная беременность, эндокринологические заболевания с гипопили гиперфункцией, наличие сопутствующей соматической патологии в стадии декомпенсации, онкологические заболевания, наличие острых инфекционных и обострение хронических воспалительных заболеваний на момент исследования, психические заболевания, алкогольная, наркотическая, никотиновая зависимость.

Все пациентки подписали письменное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Всем беременным проводились: сбор анамнеза с изучением данных обменных карт, общий осмотр, включая параметры роста, массы тела, вычислялся индекс Кетле (отношение массы тела к росту в м²), при этом прибавка массы тела за беременность не учитывалась, измерение артериального давления.

Для комплексной оценки состояния эндотелия изучались такие показатели, как эндотелий-зависимая вазодилатация (ЭЗВД), эндотелин-1, гомоцистеин, высокочувствительный С-реактивный белок (С-РБ). Исследование ЭЗВД проводили неинвазивным ультразвуковым методом, предложенным D. Celermajer и соавторами (1992) на приборе Philips IE 33, линейным датчиком 7,5 МГц с использованием М-модального и двухмерного исследований, а также цветного и импульсного доплеровских измерений. Определяли диаметр плечевой артерии и скорость кровотока в ней исходно и после 5-минутной окклюзии. Изменение показателей до и после окклюзии оценивали в процентах. Уровни эндотелина-1 и гомоцистеина определяли с помощью ИФА-наборов фирмы DRG International, Inc. (США), для оценки уровня высокочувствительного С-РБ использовались ИФА-наборы «СРБ-ИФА-БЕСТ» производства ЗАО «Вектор-Бест».

Обработка полученных результатов проводилась с помощью статистических программ Excel и Statistica 7.0. Описание количественных данных производилось в зависимости от вида их распределения.

Все пациентки подписали письменное добровольное согласие на участие в исследовании и обработку персональных данных.

Анализ соответствия вида распределения признака закону нормального распределения включал построение гистограммы распределения признака и проверку статистической гипотезы о виде распределения с использованием критерия Шапиро – Уилка. Для выборок с нормальным распределением выполнялся расчет среднего значения (M) и ошибки репрезентативности (m). Для описания количественных признаков, имеющих распределение отличное от нормального, а также качественных порядковых признаков указывали медиану (Me) и интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля). Для выявления взаимосвязи количественных признаков использовали ранговый коэффициент корреляции Спирмена (r). Полученные данные считали достоверными при величине безошибочного прогноза равной или больше 95% (p<0,05).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту (28,85±4,81 и 27,54±3,99 лет, p=0,073), сроку гестации (254,29±16,81 и 259,59±18,99 дней, p=0,068), паритету родов, удельному весу лиц с диагностированной АГ (33,3% (n=30) и 24,2% (n=16)) ($\chi^2=2,4$, p>0,05). Для пациенток с МС в сравнении с беременными без МС были характерны более высокие среднегрупповые значения уровня систолического и диастолического артериального давления при поступлении в стационар (149±16 и 137±20, p<0,01; 97±9 и 89±13, p<0,01 соответственно). Значение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составило 31,6 (30,1–34,2) кг/м² и превышало соответствующий показатель группы сравнения. Избыточная масса тела наблюдалась у 15,6% (n=14) пациенток основной группы, ожирение первой степени – у 64,4% (n=58), второй степени – у 15,6% (n=14), третьей степени – у 4,4% (n=4) женщин. Абдоминальное ожирение (объем талии ≥80 см у женщин) диагностировано у всех пациенток основной группы исследования.

Таблица 1
Показатели ультразвукового исследования плечевой артерии в пробе с реактивной гиперемией в исследуемых группах

Признак	Беременные с МС (n=88)		Беременные без МС (n=62)		p
	МС+гестоз (n=61)	МС без гестоза (n=27)	Гестоз без МС (n=29)	Контрольная группа (n=33)	
Диаметр плечевой артерии в покое, см (Me (25%; 75%))	0,36 (0,33;0,41)		0,33 (0,31; 0,36)		p<0,001
	0,35 (0,33; 0,4)*	0,38 (0,35; 0,41)*^	0,32 (0,3; 0,33)^	0,36 (0,33; 0,38)	
Пиковый диаметр плечевой артерии, см (Me (25%; 75%))	0,38 (0,36; 0,43)		0,36 (0,33; 0,41)		p<0,001
	0,38 (0,36; 0,43)*	0,4 (0,38; 0,43)	0,32 (0,31; 0,35)^	0,4 (0,37; 0,42)	
ЭЗВД, (%) (Me (25%; 75%))	7,72 (4,94; 11,11)		9,57 (6,06; 12,9)		p<0,03
	7,31 (4,89; 11,11)^	7,5 (5,26; 10,64)^	6,45 (3,23; 9,09)^	12,5 (10,53; 13,89)	

Примечания:

* достоверность различия показателей при сравнении с подгруппой «гестоз без МС» при p<0,001;

^ при сравнении с контрольной подгруппой, p<0,05;

при сравнении с контрольной подгруппой, p<0,001.

В нашем исследовании раннее (до 34 недель) начало гестоза зафиксировано у 30,2% (n=19) пациенток группы «МС+гестоз» и у 42,4% (n=14) беременных группы «с гестозом без МС» ($\chi^2=1,4$; $p>0,05$), полученная тенденция может свидетельствовать о разных патогенетических моделях развития гипертензивных расстройств у данных групп пациенток.

Проба с реактивной гиперемией была проведена у 150 беременных. Значения диаметра плечевой артерии в покое, пиковый диаметр плечевой артерии, ЭЗВД в группах исследования показаны в табл. 1.

У 60 (68,2%) пациенток с МС наблюдалось нарушение вазомоторной функции эндотелия при проведении пробы с реактивной гиперемией, из них у 52 (86,7%) фиксировалось снижение ЭЗВД, у 8 (13,3%) – парадоксальная реакция на пробу, что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения – 32 (51,6%) пациентки с нарушением ЭЗВД, из них у 26 (81,3%) – снижение ЭЗВД, у 6 (18,7%) – парадоксальная реакция ($\chi^2=4,2$; $p<0,05$). При анализе распространенности нарушений ЭЗВД в подгруппах выявлено, что нарушения ЭЗВД по типу сниженной и парадоксальной реакции на пробу достоверно чаще встречались в подгруппах беременных с гипертензивными расстройствами: в подгруппе женщин с МС и гестозом (57,4% и 11,5% соответственно, $p<0,01$), у женщин с гестозом без МС (65,5% и 20,7% соответственно, $p<0,01$) по сравнению с контрольной группой (21,2% и 0% соответственно).

Эндотелин является главным вазоконстрикторным пептидом. Медиана концентрации эндотелина-1 у беременных с МС составила 13,0 (8,5; 17,3) пг/мл, что выше, чем в группе сравнения 8,9 (5,0; 12,5) пг/мл, $p<0,01$. При исследовании уровня эндотелина-1 в зависимости от наличия гипертензивных расстройств беременности было установлено, что наибольшие среднегрупповые значения этого показателя соответствовали подгруппам женщин, беременность которых осложнилась гестозом, причем наибольшее значение соответствовало подгруппе женщин с сочетанием МС и гестоза (рис. 1).

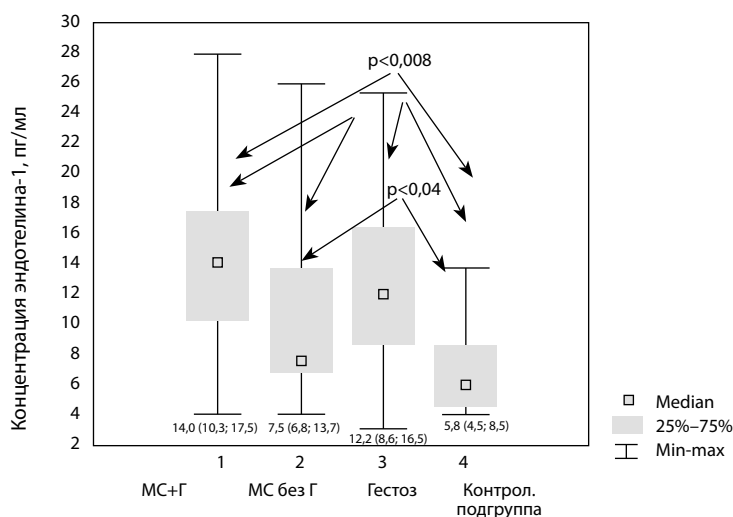


Рис. 1. Концентрация эндотелина-1 в исследуемых подгруппах

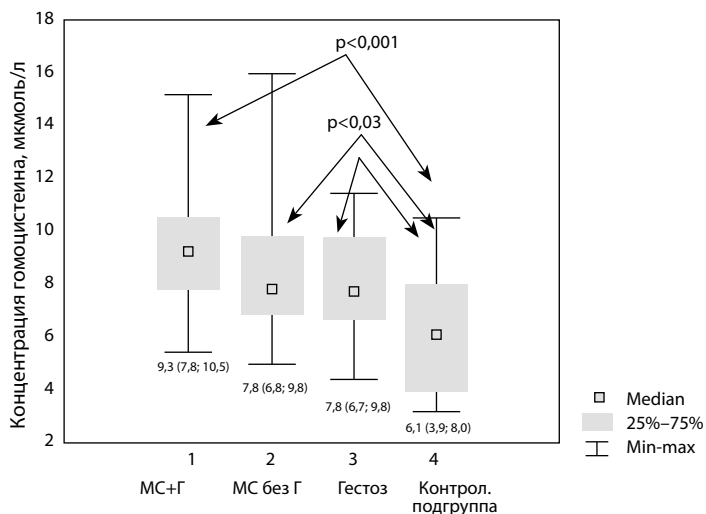


Рис. 2. Концентрация гомоцистеина в исследуемых подгруппах

При исследовании гомоцистеинемии выявлено, что уровень гомоцистеина у беременных с МС статистически значимо выше – 8,8 (7,2; 10,5) мкмоль/л, чем в группе сравнения – 7,1 (5,5; 8,8) мкмоль/л, $p < 0,003$.

Наиболее высокие значения гомоцистеина наблюдались при сочетании МС и гестоза (рис. 2).

В настоящее время накоплено достаточное количество сведений о взаимосвязи С-реактивного белка с поражением сосудистой стенки и непосредственным его участием в этом процессе. Анализируя уровни высокочувствительного С-РБ, в группе беременных с МС выявлены более высокие значения данного показателя по сравнению с пациентками с нормальным ИМТ (16,0 (11; 29) и 8,7 (6; 14,5) мг/л соответственно, $p < 0,001$). Значения высокочувствительного С-РБ в исследуемых подгруппах были следующие: «МС+гестоз» – 17,35 (13; 29) мг/мл, «гестоз без МС» – 13,0 (8,5; 20,5), «МС без гестоза» – 12,25 (7; 20) и контрольная группа – 7 (4,5; 9) мг/мл, $p < 0,05$. При сочетании МС и гестоза уровень С-РБ был несколько выше, чем в подгруппах беременных с МС без гестоза и у пациенток с гестозом без МС, что может указывать на более выраженный провоспалительный статус у этой категории пациенток.

При проведении корреляционного анализа выявлена прямая взаимосвязь умеренной силы уровня высокочувствительного С-РБ с ИМТ ($r=0,41$, $p < 0,05$, $n=42$), концентрацией общего холестерина в третьем триместре беременности ($r=0,31$, $p < 0,05$, $n=42$), ЭЗВД ($r=0,34$, $p < 0,05$, $n=41$); уровня гомоцистеина с концентрацией общего холестерина ($r=0,4$, $p < 0,05$, $n=42$), холестерина липопротеидов низкой плотности ($r=0,42$, $p < 0,05$, $n=42$), у пациенток с МС и гестозом. Полученные данные могут указывать на то, что нарушения эндотелиальной функции у пациенток с гестозом, протекающим на фоне МС, ассоциированы с высоким ИМТ, дислипидемией.

В нашей работе значения эндотелина-1, гомоцистеина и высокочувствительного С-РБ были выше как при МС, так и при гестозе, что может

свидетельствовать о том, что МС и гестоз протекают на фоне эндотелиальной дисфункции и субклинического воспаления, причем при сочетании МС и гестоза эти показатели имели наиболее неблагоприятные значения.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Для пациенток с сочетанием метаболического синдрома и гестоза характерны большая частота встречаемости и степень выраженности эндотелиальной дисфункции, что подтверждалось более высокими значениями лабораторных показателей (эндотелина-1, гомоцистеина, высокочувствительного С-реактивного белка), большим удельным весом женщин со сниженной и парадоксальной эндотелий-зависимой вазодилатацией. Нарушение эндотелиальной функции у беременных с метаболическими нарушениями и гестозом взаимосвязаны с высокой массой тела и дислипидемией.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Weissgerber TL, Milic NM, Milin-Lazovic JS. (2016) Impaired Flow-Mediated Dilation Before, During, and After Preeclampsia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*, vol. 67, no 2, pp. 415–423.
2. Boeldt DS, Bird IM. (2017) Vascular adaptation in pregnancy and endothelial dysfunction in preeclampsia. *J Endocrinol*, vol. 232, no 1, pp. 27–244.
3. Fischer SJ. (2015) Why is placentation abnormal in preeclampsia? *Am J Obstet Gynecol*, vol. 213, no 4, pp. 115–122.
4. Torrado J, Farro I, Zócalo Y, Farro F. (2015) Preeclampsia Is Associated with Increased Central Aortic Pressure, Elastic Arteries Stiffness and Wave Reflections, and Resting and Recrutable Endothelial Dysfunction. *Int J Hypertens*, vol. 2015, p. 720683.
5. McLaughlin K, Drewlo S, Parker JD, Kingdom JC. (2015) Current Theories on the Prevention of Severe Preeclampsia With Low-Molecular Weight Heparin. *Hypertension*, vol. 66, no 6, pp. 1098–1103.
6. Visser S, Hermes W, Ket JC, Otten RH. (2014) Systematic review and metaanalysis on nonclassic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol*, vol. 211, no 15, p. 373.
7. Spradley FT, Palei AC, Granger JP. (2015) Increased risk for the development of preeclampsia in obese pregnancies: weighing in on the mechanisms. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, vol. 309, no 11, pp. 1326–1343.
8. Golia E, Limongelli G, Natale F. (2014) Adipose tissue and vascular inflammation in coronary artery disease. *World J Cardiol*, vol. 6, no 7, pp. 539–554.
9. Williams D. (2012) Pre-eclampsia and long-term maternal health. *Obstet Med*, vol. 5, no 3, pp. 98–104.
10. Mascarenhas M, Habeebullah S, Sridhar M. (2014) Revisiting the role of first trimester homocysteine as an index of maternal and fetal outcome. *J Pregnancy*, vol. 12, p. 3024.
11. Mori T, Shinohara K, Wakatsuki A. (2010) Adipocytokines and endothelial function in preeclamptic women. *Hypertens Res*, vol. 1, pp. 112–118.
12. Saarelainen H, Laitinen T, Raitakari OT. (2006) Pregnancy-related hyperlipidemia and endothelial function in healthy women. *Circ J*, vol. 70, pp. 768–772.

Поступила / Received: 22.03.2017

Контакты / Contacts: annazakharko@tut.by