

© Е.В.Левитина, А.Н.Шишкин, Д.А.Ниаури, 2010
УДК 618.2/3-056.27]:616.61-072.74-072.1

Е.В. Левитина^{1,3}, А.Н. Шишкин¹, Д.А. Ниаури²

ОЦЕНКА ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ ДИСФУНКЦИИ И МИКРОАЛЬБУМИНУРИИ У БЕРЕМЕННЫХ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМ СИНДРОМОМ

E. V. Levitina, A. N. Shishkin, D. A. Niaury

ESTIMATION OF ENDOTHELIAL DYSFUNCTION AND MICROALBUMINURIA IN PREGNANT WOMEN WITH METABOLIC SYNDROME

Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет: ¹кафедра терапии, ²кафедра акушерства и гинекологии, ³Центр планирования семьи и репродукции, Россия

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ – оценить функцию эндотелия путем изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии и уровень микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом. **ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ.** Обследовали 106 беременных с метаболическим синдромом и 31 беременную без признаков метаболического синдрома. Всем обследованным женщинам проводили пробу с реактивной гиперемией и определяли уровень микроальбуминурии. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** У 52% беременных с метаболическим синдромом выявлена патологическая реакция в пробе с реактивной гиперемией, из них у 78% беременных во II триместре. Микроальбуминурия выявлена у 38,6% беременных основной группы, из них у 80% в III триместре. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Во время беременности у женщин с метаболическим синдромом происходит ухудшение функции эндотелия в результате нарушения кардиоваскулярной адаптации к состоянию беременности.

Ключевые слова: метаболический синдром, эндотелийзависимая вазодилатация, микроальбуминурия.

ABSTRACT

THE AIM. To assess the endothelial function by examining the endothelium-dependent vasodilatation in the test with reactive hyperemia of the humeral artery and the level of microalbuminuria in pregnant with metabolic syndrome. **PATIENTS AND METHODS.** Inspected 106 pregnant women with metabolic syndrome and 31 pregnant women without signs of metabolic syndrome. All women conducted a sample survey with reactive hyperemia and determined the level of microalbuminuria. **RESULTS.** 52% of pregnant women with the metabolic syndrome identified pathological reaction in the test with reactive hyperemia, of them from 78% of pregnant women in the second trimester. Microalbuminuria identified from 38.6% of pregnant women major group of them from 80% in the third trimester. **CONCLUSION.** During pregnancy in women with metabolic syndrome deteriorates endothelial function as a result of the deterioration of cardiovascular adaptation of state of pregnancy.

Key words: metabolic syndrome, endothelium-dependent vasodilatation, microalbuminuria.

ВВЕДЕНИЕ

Метаболический синдром является актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводит к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. Наиболее значимыми из них являются сахарный диабет II типа и сердечно-сосудистые заболевания.

Понятие метаболического синдрома в настоящее время включает (Рекомендации EDA, 2005): абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, гиперинсулинемию, нарушение толерантности к глюкозе или сахарный диабет II типа, артериальную гипертензию, дислипидемию, гиперурикемию,

микроальбуминурию [1–3]. Для установления диагноза достаточно трех из вышеперечисленных критериев.

Изменения в работе сердечно-сосудистой системы служат значимой частью процесса приспособления организма к беременности [4–7]. Центральным звеном адекватной адаптации сердечно-сосудистой системы к состоянию беременности считается системная вазодилатация, обусловленная повышенной секрецией оксида азота [8–10]. Методы оценки функции эндотелия периферических артерий основаны на измерении диаметра сосуда. В настоящее время широко используется проба с реактивной гиперемией плечевой артерии с применением ультразвука высокого разрешения,

Левитина Е.В. Санкт-Петербург, ул. Комсомола, д. 4. Центр планирования семьи и репродукции. E-mail: Lev-0715@yandex.ru

предложенная D.S. Celemajer в 1992 г. [11–13]. Метод основан на способности эндотелия в норме высвобождать оксид азота и другие вазодилаторы в ответ на напряжение сдвига (реактивную гиперемия). При сохраненной функции эндотелия это приводит к потокзависимой дилатации артерии.

В 2002 г. были опубликованы современные международные рекомендации по ультразвуковому исследованию ЭЗВД, а указанный метод признан безопасным и высокоспецифичным в оценке степени выраженности дисфункции эндотелия [14–16].

Таким образом, применение данного метода возможно практически у всех пациентов, в том числе и у беременных женщин. Преимущество метода – простота исполнения, неинвазивность, возможность повторного применения столько раз, сколько это необходимо.

Микроальбуминурия многими исследователями расценивается также как проявление эндотелиальной дисфункции. Микроальбуминурия (МАУ) при большинстве патологических условий связана с нарушением капиллярной стенки клубочка с трансапикальной потерей альбумина и потому определяется как четкий маркер развития системной эндотелиальной дисфункции.

Это подтверждается тем, что наличие микроальбуминурии, как правило, коррелирует с появлением признаков эндотелиальной дисфункции при проведении теста эндотелийзависимой дилатации плечевой артерии [17].

В связи с этим, целью настоящего исследования было оценить функцию эндотелия путем изучения эндотелийзависимой вазодилатации в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии и уровень микроальбуминурии у беременных с метаболическим синдромом.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В исследование были включены беременные женщины в возрасте от 18 до 42 лет в сроки беременности от 9 до 33 нед. В исследуемую группу вошли 106 беременных с признаками метаболического синдрома. Основными критериями включения были:

- абдоминальное ожирение – индекс массы тела (ИМТ) до беременности $>25 \text{ кг/м}^2$ и окружность талии (ОТ) до беременности $> 80 \text{ см}$;
- артериальная гипертензия, предшествующая беременности (АД до беременности $> 135/90 \text{ мм рт. ст.}$);
- гипергликемия и/или нарушение толерантности к глюкозе;
- дислипидемия, представленная гипертриглицеридемией и снижением концентрации ЛПВП.

Для включения в исследуемую группу было достаточно наличия трех из вышеперечисленных критериев.

В группу сравнения вошла 31 беременная без признаков метаболического синдрома (ИМТ до беременности $<25 \text{ кг/м}^2$, ОТ до беременности $<80 \text{ см}$; цифры АД, показатели углеводного и липидного обмена не превышали нормальных).

Оценка ЭЗВД производилась методом триплексного ультразвукового сканирования линейным датчиком 7–8 МГц ультразвуковой системой «АЛОКА SSD-900» путем измерения диаметра плечевой артерии до и после 5-минутной окклюзии манжетой сфигмоманометра с давлением, на 50 мм рт. ст. превышающим систолическое. ЭЗВД рассчитывалась как процент прироста диаметра плечевой артерии после декомпрессии по отношению к исходному.

Микроальбумин у беременных определяли в утренней порции мочи турбодиметрическим методом на анализаторе «Bayer Express plus» (Biosystem, Германия). Микроальбуминурию выявляли при превышении показателя выше 20 мг/л.

Статистическую обработку полученных результатов проводили с использованием методов параметрической и непараметрической статистики.

Методы описательной (дескриптивной) статистики включали в себя оценку среднего арифметического (\bar{X}), средней ошибки среднего значения (m) – для признаков, имеющих непрерывное распределение; а также частоты встречаемости признаков с дискретными значениями.

Для оценки межгрупповых различий значений признаков, имеющих непрерывное распределение, применяли t-критерий Стьюдента, ранговый U-критерий Вилкоксона–Манна–Уитни, а при сравнении частотных величин – χ^2 -критерий Пирсона и точный метод Фишера (ТМФ).

Статистическая обработка материала выполнялась на ЭВМ с использованием стандартного пакета программ прикладного статистического анализа (Statistica for Windows v. 6.0).

РЕЗУЛЬТАТЫ

1) *Результаты пробы с реактивной гиперемией.*

В группе контроля средний уровень ЭЗВД составил $12,9 \pm 1,02\%$, что соответствует литературным данным об увеличении ЭЗВД до 13–25% у здоровых беременных по сравнению со здоровыми небеременными.

По результатам реакции ЭЗВД у беременных основной группы были выделены 2 подгруппы.

Показатели ЭЗВД у беременных

Показатель	Группа		t	p
	основная (n=106)	сравнения (n=31)		
Диаметр сосуда исходный, мм	3,06±0,02	3,01±0,04	0,93	>0,05
Диаметр сосуда после нагрузки, мм	3,37±0,02	3,4±0,04	0,65	>0,05
Относительный прирост сосуда, %	10,4±0,48	12,9±1,02	2,30	<0,05

Первую – составила 51 беременная, у которых ЭЗВД существенно не отличалась от контрольной группы и составила в среднем 13,6±0,5%. Вторую подгруппу сформировали из 56 беременных, у которых ЭЗВД была значительно снижена по сравнению с контролем, но не достигла отрицательных значений, составив 6,7±0,2%. Вышеизложенные данные сведены в табл.1.

При оценке относительного прироста диаметра сосуда в основной группе получены следующие данные: у 52% беременных выявлена патологическая реакция пробы с реактивной гиперемией, у 48% беременных – нормальная реакция. При анализе исследуемой группы выяснилось, что в I триместре патологическую реакцию имели 10 (18,2%) беременных, во II триместре – 42 (76,3%), а в III триместре – 3 (5,5%) беременных.

При анализе результатов пробы с реактивной гиперемией в основной группе беременных нормальная реакция получена у 48% пациенток, при этом нарушения углеводного обмена были обнаружены у 10% женщин. Патологическая реакция выявлена более чем у 50% обследованных жен-

щин, из них нарушения углеводного обмена имели сниженную ЭЗВД.

При анализе динамики ЭЗВД в группе контроля нормальная реакция выявлена у 78% беременных, а патологическая – у 19%, при этом имелось нарушение толерантности к глюкозе лишь у 1 беременной, сахарный диабет беременных не был выявлен ни у одной пациентки.

Таким образом, при анализе исследуемых групп нарушение углеводного обмена в виде нарушения толерантности к глюкозе и гестационного диабета встречались достоверно реже среди беременных с нормальной ЭЗВД. Вышеизложенные данные представлены в табл. 2 и 3.

При выяснении акушерско-гинекологического анамнеза обследованных женщин было установлено, что более 40% беременных с патологической ЭЗВД имели в прошлом неразвивающиеся беременности, самопроизвольные выкидыши и бесплодие. Только у 13% беременных с нормальной ЭЗВД был отягощенный акушерско-гинекологический анамнез. Эти данные представлены в табл. 4.

При проведении корреляционного анализа зависимости показателей ЭЗВД от уровня других па-

Таблица 1

Показатели углеводного обмена у беременных основной группы с различной динамикой ЭЗВД, %

Таблица 2

Показатели ЭЗВД	Отсутствие нарушений углеводного обмена, %	Нарушение толерантности к глюкозе, %	Сахарный диабет беременных, %	χ^2	p
Нормальная ЭЗВД	40 (37,7)	8 (7,5)	3(2,8)	12,1	<0,01
Сниженная ЭЗВД	25 (23,6)	21 (19,8)	9(8,5)		

Показатели углеводного обмена у беременных контрольной группы с различной динамикой ЭЗВД, %

Таблица 3

Показатели ЭЗВД	Отсутствие нарушений углеводного обмена, %	Нарушение толерантности к глюкозе, %	Сахарный диабет беременных, %	χ^2	p
Нормальная ЭЗВД	21 (68)	3 (10)	0	0	>0,05
Сниженная ЭЗВД	6 (19)	1 (3)	0		

Таблица 4

Данные акушерско-гинекологического анамнеза у пациенток с различной динамикой ЭЗВД, %

Динамика ЭЗВД	Анамнез				χ^2	p
	не отягощен, %	спонтанные аборт, %	неразвивающаяся беременность, %	бесплодие, %		
Нормальная ЭЗВД	66 (48,2)	6 (4,4)	2 (1,5)	1 (0,7)	19,2	<0,005
Сниженная ЭЗВД	36 (26,3)	8 (5,8)	11 (8)	7 (5,1)		

Таблица 5

**Показатели корреляционного анализа
зависимости ЭЗВД с другими
компонентами метаболического синдрома**

Компоненты метаболического синдрома	r	p
Срок беременности	-0,21	<0,05
Акушерско-гинекологический анамнез	-0,26	<0,01
Холестерин	0,003	>0,05
Триглицериды	-0,12	>0,05
ЛПВП	-0,06	>0,05
ЛПНП	0,03	>0,05
Тест с глюкозой	-0,31	<0,01
Микроальбуминурия	0,03	>0,05
ИММЛЖ	-0,05	>0,05

Таблица 6

**Показатели корреляционного анализа
зависимости микроальбумина мочи
с другими компонентами
метаболического синдрома**

Компоненты метаболического синдрома	r	p
Холестерин	0,19	<0,05
Мочевая кислота	0,19	<0,05
Инсулин	0,33	<0,01
ЛПНП	0,18	>0,05

раметров метаболического синдрома установлено, что достоверная прямая корреляция имела место между ЭЗВД и уровнем триглицеридов, нарушением углеводного обмена, паритетом беременности и показателем индекса массы миокарда левого желудочка. Также отмечено, что динамика показателей зависит от срока беременности: чем больше срок беременности, тем меньше процент прироста диаметра сосуда в пробе с реактивной гиперемией.

Отсутствовала достоверная зависимость между показателем ЭЗВД и других параметров метаболического синдрома. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 5.

2) *Результаты исследования микроальбуминурии в группах обследованных беременных.*

При исследовании микроальбумина мочи в группе сравнения выявлено, что уровень микроальбумина мочи составил от 4 до 22 мг/л, в среднем $9,3 \pm 0,6$ мг/л.

В основной группе исследуемых женщин уровень микроальбумина мочи варьировал от 3,9 до 69 мг/л, в среднем $17,9 \pm 1,06$ мг/л. При анализе уровня микроальбумина мочи выявлено, что у 38,6% беременных женщин с метаболическим синдромом имеется микроальбуминурия. Из них в I триместре – у 33% беременных, во II триместре – у 37,5% и в III триместре – у 80% беременных.

При проведении корреляционного анализа выявлена достоверная связь между показателем

микроальбумина мочи, холестерина, мочевой кислоты, а также инсулином. Результаты корреляционного анализа представлены в табл. 6.

ОБСУЖДЕНИЕ

Беременность является стрессовой ситуацией, предъявляя повышенные требования ко всем органам и системам, в том числе и сердечно-сосудистой. Длительно существующая гемодинамическая перегрузка при артериальной гипертензии приводит к морфологическим изменениям эндотелия и трансформирует его функции. Происходит гиперплазия и гладкомышечной оболочки сосудов, и их эндотелиальной выстилки, которая травмируется все чаще, а восстанавливается все хуже.

В итоге любые факторы, повреждающие эндотелий, служат основой патологических спастических реакций и приводят к обструкции мелких артерий.

За последние 5 лет было проведено значительное количество исследований, направленных на оценку функции эндотелия при нормально протекающей беременности и при беременности, осложненной гестозом.

Полученные данные несколько отличаются, однако большинством исследователей было выявлено увеличение ЭЗВД у здоровых беременных женщин по сравнению со здоровыми небеременными до 13–30% и снижение ЭЗВД, вплоть до парадоксального вазоспазма у беременных с гестозом. В настоящее время именно с нарушением функции эндотелия ученые связывают такие осложнения беременности, как гестоз и плацентарная недостаточность. Исследование, проведенное И.В. Моисеевой и А.А. Красновой в 2006 г., продемонстрировало, что степень дисфункции эндотелия, оцененная ультразвуковым методом, пропорциональна степени тяжести гестоза [18].

А.Л. Верткин, О.Н. Ткачева, А.В. Барабашкин в 2004 г. показали, что микроальбуминурия является неблагоприятным фактором при артериальной гипертензии в период беременности как для ближайшего, так и для отдаленного прогноза [19]. Было отмечено, что при увеличении сроков гестации увеличивается частота встречаемости пациенток с микроальбуминурией. Авторы показали, что МАУ является предиктором развития преэклампсии. Через полгода после родов у большинства женщин, перенесших артериальную гипертензию беременных, признаки дисфункции эндотелия и МАУ сохраняются.

Результаты настоящего исследования показывают, что дисфункция эндотелия и микроальбуминурия выявляются уже с первых недель беремен-

ности. Это связано с тем, что эндотелиопатия у женщин с метаболическим синдромом имела место еще до беременности. С увеличением срока гестации у женщин с метаболическим синдромом происходит ухудшение функции эндотелия в результате нарушения кардиоваскулярной адаптации к состоянию беременности и дисрегуляции тонуса сосудов [20, 21].

Все вышеизложенное позволяет предположить, что при оценке состояния сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом с самых ранних сроков беременности и даже ее планирования большое значение приобретает выявление дисфункции эндотелия как вероятного предиктора развития плацентарной недостаточности [22, 23].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Беременные с метаболическим синдромом в большинстве своем имеют дисфункцию эндотелия и, следовательно, входят в группу риска по развитию гестоза и плацентарной недостаточности. Нарушение ЭЗВД, полученное в пробе с реактивной гиперемией плечевой артерии, и микроальбуминурия, выявленные в I триместре беременности у женщин с метаболическим синдромом, являются предикторами развития гестоза и плацентарной недостаточности во второй половине беременности. Определение микроальбумина мочи и проба с реактивной гиперемией плечевой артерии являются простыми, достоверными и безопасными методами оценки функции эндотелия у беременных женщин.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Алмазов ВА, Благодосклонная ЯВ, Шляхто ЕВ, Красильникова ВИ. *Метаболический сердечно-сосудистый синдром*. СПб., 1999; 198
2. Алешин С. *Метаболический синдром X. Гипертония: ответный удар*. М., 2004; (6):51-58
3. Шишкин АН, Строев ЮИ, Чурилов ЛП, Левитина ЕВ, Лукина ЕВ, Кононова ЮА. Классические и современные представления о метаболическом синдроме. Часть 3. Лечение и профилактика. *Вестн. С.-Петерб. ун-та. Сер. 11*. 2009;(3): 24-37
4. Dzau VJ, Gibbons GH. Endothelium and growth factors in vascular remodeling of hypertension. *Hypertension* 1991; (18):115-121
5. Петрищев НН. *Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция*. СПб., 2003;4-38
6. Бувальцев ВИ, Спаская МБ, Небиридзе ДВ. Фармакологическая модуляция синтеза оксида азота у беременных с артериальной гипертензией и эндотелиальной дисфункцией. *Клин мед* 2003;(7):51-55
7. Williams DJ, Vallance PJ, Neild GH et al. Nitric oxide-mediated vasodilatation in human pregnancy. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 1997;272 (2):H748-H752
8. Моисеева ОМ, Александрова ЛА, Емельянов ВИ и др. Роль оксида азота и его метаболитов в регуляции сосудистого тонуса при гипертонической болезни. *Арт гиперт* 2003;(6):202-205.
9. Голиков ПП. Оксид азота в клинике неотложных заболеваний. М., 2004;180
10. Ванхутте ПМ. Эндотелийзависимые вазомоторные реакции и гормональная активность ангиотензинпревращающего фермента. *Кардиология* 1996;(11):71-79
11. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet* 1992;340 (8828):1111-1115
12. Охапкин МБ, Серов ВН, Лопухин ВО. Преэклампсия: гемодинамический адаптационный синдром. *АГ-инфо* 2002; (3): 9-12
13. Блощинская ИА. Вазорегуляторная функция эндотелия при физиологической беременности и гестозе. *Журнал акушерства и женских болезней* 2003; 52 (1):197-200
14. Uehata A, Gerhard MD, Mezerdith IT et al. Close relationship of endothelial dysfunction in coronary and brachial artery. *Circulation* 1993; (88): 611-616
15. Yoshida A, Nacao S, Kobayashi H et al. Noninvasive assessment of flow-mediated vasodilatation with 30-MHz transducer in pregnant women. *Hypertension* 1998; (31): 1200-1201
16. Иванова ОВ, Рогоза АН, Балахонова ТВ и др. Определение чувствительности плечевой артерии к напряжению сдвига на эндотелий как метод оценки состояния эндотелий-зависимой вазодилатации с помощью ультразвука высокого напряжения у беременных с артериальной гипертензией. *Кардиология* 1998; (3): 37-41
17. Stehouwer CD, Fischer HR, Van Kuijk AW et al. Endothelial dysfunction precedes development of microalbuminuria in IDDM. *Diabetes* 1995;44(5):561-564
18. Моисеева ИВ, Краснова ИА. Ультразвуковой способ исследования функции эндотелия в диагностике позднего гестоза. *Вестник СамГУ, естественнонаучная серия* 2006;(6): 149-152
19. Верткин ФЛ, Мурашко ЛЕ, Ткачева ОН, Тумбаев ЕВ. Артериальная гипертензия беременных: механизмы формирования, профилактика, подходы к лечению. *Рос кард журнал* 2003;(6): 59-65
20. Супряга О.М. Роль эндотелиальной дисфункции в генезе гипертензивных состояний у беременных. *Акушерство и гинекология* 1995;(6):41-43
21. Мозговая ЕВ. *Эндотелиальная дисфункция при гестозе: Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика*. СПб., 2003; 58
22. Макацария АД, Пшеничникова ЕБ, Пшеничникова ТБ, Бицадзе ВО. *Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии*. М., 2006; 11-192
23. Ли ОА. Оценка эндотелийзависимой вазодилатации у беременных с метаболическим синдромом. *Вестн С.-Петерб ун-та Сер. 11*. 2009;(2): 183-192

Поступила в редакцию 12.01.2010 г.
Принята в печать 02.06.2010 г.