



УДК 616.12-07-008.9:618.3

Захарко А.Ю.^{1,2}, Митьковская Н.П.¹, Доронина О.К.¹, Статкевич Т.В.¹, Патеюк И.В.¹

¹ Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

² Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, Гомель, Беларусь

Zakharko A.^{1,2}, Mitkovskaya N.¹, Doronina O.¹, Statkevich T.¹, Pateyuk I.¹

¹ Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

² Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, Gomel, Belarus

Структурно-функциональное состояние сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом

Structural-functional state of the cardiovascular system in pregnant women with metabolic syndrome

Резюме

В статье приведены результаты изучения особенностей функционирования сердечно-сосудистой системы у беременных с метаболическим синдромом, взаимосвязи показателей эхокардиографии, эндотелийзависимой вазодилатации с некоторыми антропометрическими и лабораторными характеристиками. Выявлено, что для беременных с метаболическим синдромом характерно нарушение адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы к повышенным нагрузкам, сопровождающим гестационный процесс, что проявляется в увеличении линейных размеров сердца, миокардиального стресса в диастолу и систолу, высоких показателях распространенности гипертрофии миокарда левого желудочка, диастолической дисфункции, нарушении вазомоторной функции эндотелия, увеличении толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий, причем при сочетании метаболического синдрома с гестозом нарушения диастолической функции сердца и увеличение толщины комплекса интима-медиа общих сонных артерий регистрировались чаще. Показатели структурно-функционального состояния сердечно-сосудистой системы коррелировали с индексом массы тела, окружностью талии, параметрами углеводного, липидного обменов, уровнем лептина, гомоцистеина в сыворотке крови.

Ключевые слова: беременность, метаболический синдром, гестоз, сердечно-сосудистая система, эхокардиография, эндотелийзависимая вазодилатация.

Abstract

This article presents the results of the study of functioning of the cardiovascular system in pregnant women with metabolic syndrome, interrelation of the indicators of echocardiography, endothelium-dependent vasodilation with some anthropometric and laboratory characteristics. It was found that in pregnant women with metabolic syndrome, there took place the violation of the adaptive capacity of the cardiovascular system to the increased loads that accompany the gestational process. It is manifested in the increase of the linear dimensions of the heart, myocardial stress in diastole and systole, high prevalence of myocardial hypertrophy of the left ventricle, diastolic dysfunction,

disorder of the vasomotor function of the endothelium, increase of thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries. Moreover, when the metabolic syndrome was combined with gestosis, the violation of the diastolic function of the heart and thickness of the intima-media complex of the common carotid arteries was increased. The parameters of structural and functional state of the cardiovascular system correlated with body mass index, waist circumference, the parameters of carbohydrate and lipid metabolism, the level of leptin and homocysteine in blood serum.

Keywords: pregnancy, metabolic syndrome, hypertensive disorders, cardiovascular system, echocardiography, endothelium-dependent vasodilation.

■ ВВЕДЕНИЕ

Во время беременности сердечно-сосудистая система женщины претерпевает ряд физиологических адаптивных изменений, обусловленных усилением обменных процессов, направленными на обеспечение нормальной жизнедеятельности плода, увеличением объема циркулирующей крови, появлением дополнительной плацентарной системы кровообращения, увеличением массы тела беременной, увеличением размеров матки с ростом внутрибрюшного давления, ограничением подвижности диафрагмы, изменением положения сердца в грудной клетке, увеличением концентрации в крови эстрогенов, прогестерона, простагландинов E, активацией ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, усилением секреции оксида азота и других вазодилатирующих факторов [1–3].

Как при гестозе, так и при метаболическом синдроме (МС) возрастает нагрузка на сердечно-сосудистую систему матери, что может привести к обратимым и необратимым изменениям ее функционирования [4–6]. Предпринимаются попытки использовать эхокардиографические данные о материнской гемодинамике, геометрию левого желудочка (ЛЖ) в качестве прогностических критериев осложненной беременности [4, 7, 8]. Некоторые исследователи выявили связь концентрической гипертрофии миокарда с неблагоприятными исходами беременности, в то же время корреляции между эксцентрической гипертрофией и отрицательными исходами выявлено не было [9–11]. Это может объясняться разными гемодинамическими характеристиками пациенток. Нормальная геометрия ЛЖ и эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, вероятно, являются вариантами нормальной адаптации сердца при беременности с гипертензивными осложнениями и к перегрузке объемом [10, 11].

Диастолическая функция сердца варьирует в течение беременности. Вероятно, существует связь между изменениями преднагрузки, постнагрузки, морфологии и диастолической функции сердца вследствие гемодинамических изменений, происходящих в период гестации [12, 13]. Анализ диастолической функции сердца может быть также полезен для выявления адаптивных возможностей сердечно-сосудистой системы к беременности с целью обнаружения пациенток с высоким риском развития гипертензивных расстройств. Так, одно из проспективных исследований, включающее 1688 женщин, показало различия в распространенности диастолической дисфункции среди беременных с

гестозом и без [13]. Некоторые авторы рассматривают диастолическую дисфункцию в качестве связующего звена между гестозом и риском сердечно-сосудистых заболеваний в последующей жизни [8, 12].

Исследований, изучающих толщину комплекса интима-медиа (КИМ) общих сонных артерий (ОСА) у беременных, крайне мало. Предприняты попытки изучения связи между гестационным сахарным диабетом, ожирением и толщиной КИМ, гестозом и толщиной КИМ, однако данные изучения единичны и неизвестно, являются ли выявленные изменения адаптивными, подлежат ли обратному развитию после родов или сохраняются в течение длительного времени [14–16]. Увеличение комплекса интима-медиа сонных артерий находится в прямой зависимости от уровня эндотелина-1, что подтверждает роль эндотелиальной дисфункции в формировании и прогрессировании процессов ремоделирования в сосудистом русле [14].

Существует много исследований, доказывающих взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и риском сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием атеросклероза, развитием осложнений беременности. Измерение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) является «золотым стандартом» в выявлении эндотелиальной дисфункции [17]. Увеличение эндотелиальной функции во время беременности является ожидаемым, так как вазодилатация является необходимым условием для физиологического течения беременности [18]. В то же время нет единой точки зрения на динамику ЭЗВД у беременных с гестозом, по сравнению со здоровыми беременными женщинами [18, 19]. Существует мнение, что при развитии гестоза на фоне уже имеющейся до беременности АГ эндотелиальная функция страдает в большей степени, чем при «чистых» формах гестоза [20].

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение влияния метаболического синдрома на состояние сердечно-сосудистой системы, в том числе функцию эндотелия, у беременных в зависимости от наличия гестоза.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Проведено комплексное обследование 156 беременных женщин в возрасте 28 (25–32) лет в сроке гестации от 196 до 259 дней. Пациентки включались в исследование методом сплошной выборки после их добровольного информированного согласия. В основную группу вошли 90 пациенток с диагностированным в первом триместре МС, группу сравнения составили 66 беременных, не имеющих достаточного для диагностики МС сочетания факторов риска. В зависимости от наличия гестоза каждая из групп была разделена на две подгруппы: в первую подгруппу вошли беременные с МС и гестозом (МС+Г, N=63), во вторую – пациентки с МС без гестоза (МС без Г, N=27), в третью – женщины с гестозом без МС (Г, N=33), четвертую группу составили относительно здоровые беременные женщины с физиологическим течением беременности (Кгр, N=33). Для диагностики МС были использованы критерии, предложенные Международной диабетической федерацией (IDF 2005). Для определения степени тяжести гестоза нами использована балльная шкала, предложенная С. Goucke, в модификации Г.М. Савельевой (1982).

В ходе исследования применяли антропометрические, общеклинические, инструментальные, лабораторные, статистические методы. Инструментальное исследование сердечно-сосудистой системы включало проведение ультразвукового исследования сердца с анализом размера левого предсердия (ЛП), передне-заднего размера правого желудочка (ПЗРПЖ), конечного диастолического (КДР) и конечного систолического (КСР) размеров полости левого желудочка (ЛЖ), конечного диастолического (КДО) и систолического (КСО) объемов ЛЖ, ударного объема (УО) ЛЖ, фракции выброса ЛЖ (ФВ), толщины задней стенки ЛЖ (ЗСЛЖ) и межжелудочковой перегородки (МЖП) в диастолу, массы миокарда ЛЖ (ММЛЖ) и индекса массы миокарда ЛЖ (ИММЛЖ), диастолической функции ЛЖ, изучение функционального состояния эндотелия с помощью пробы с реактивной гиперемией по методике [D.S. Celermajer, 1992] с расчетом степени эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД), ультразвуковое исследование сонных артерий с измерением толщины комплекса интима-медиа (КИМ). Статистическая обработка полученных данных проводилась с использованием статистических пакетов Excel, Statistica (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA), SPSS (версия 22.0, SPSS Incorporation, USA).

Для описания признаков, подчиняющихся закону нормального распределения, использовали среднее значение признака (M), среднее квадратичное отклонение (SD), данные представлены как $M \pm SD$. Для описания признаков, не подчиняющихся закону нормального распределения, применяли следующие критерии: медиана (Me), интерквартильный размах (25-й и 75-й процентиля), данные представлены Me ; (25–75%). Для описания качественных признаков применяли долю ($p\%$) и 95%-й доверительный интервал (ДИ), рассчитанный по методу Клоппера – Пирсона ($p\%$; 95%-й ДИ). Статистическую значимость различий при нормальном распределении вычисляли с помощью коэффициента Стьюдента (T). Парное межгрупповое сравнение признаков, распределение которых отличалось от нормального, рассчитывали по критерию Манна – Уитни (U). При множественных сравнениях использовали поправку Бонферрони для p -уровня статистической значимости. Для сравнения трех и более независимых групп по количественному признаку использовали непараметрический однофакторный дисперсионный анализ с использованием метода рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису и медианный тест. Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок использовали точный критерий Фишера (ТКФ). Для определения взаимосвязи двух количественных признаков выполнялся корреляционный анализ (методы Пирсона (r) и Спирмена (r_s)). Различия в группах считали как значимые при вероятности безошибочного прогноза 95% ($p < 0,05$).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Основная группа и группа сравнения были сопоставимы по возрасту (28,0 (25,0–32,0); 28,0 (25,0–30,0), $p > 0,05$), сроку гестации (252 (240; 256) и 253,5 (246; 258), $p > 0,05$), паритету родов, удельному весу лиц с диагностированной артериальной гипертензией (30 (33,3%; 95% ДИ:

23,7–44,4%) и 14 (21,2%, 95% ДИ: 12,1–33,0%), $\chi^2=2,4$, $p>0,05$). Для пациенток с МС в сравнении с беременными без МС были характерны более высокие среднегрупповые значения уровня систолического (САД) и диастолического (ДАД) артериального давления при поступлении в стационар (149 ± 16 и 137 ± 20 , $p<0,01$ и 97 ± 9 и 89 ± 13 , $p<0,01$ соответственно). Значение индекса массы тела (ИМТ) в основной группе составило $31,6$ ($30,1$ – $34,2$) $\text{кг}/\text{м}^2$ и превышало соответствующий показатель группы сравнения – $21,5$ ($20,3$ – $22,8$) $\text{кг}/\text{м}^2$, $p<0,001$, что обусловлено рандомизацией пациенток. Абдоминальное ожирение (объем талии ≥ 80 см) диагностировано у всех пациенток основной группы исследования.

Сравнительный анализ основных эхокардиографических параметров у беременных с МС выявил более высокие значения размеров ЛП ($p<0,001$), КДР ($p<0,001$), КСР ($p=0,003$), ПЗРПЖ ($p<0,001$), толщины МЖПд ($p<0,001$) и ЗСЛЖд ($p<0,001$) по сравнению с беременными, не имеющими достаточного для диагностики МС сочетания факторов риска. Среднегрупповые значения размеров камер сердца в подгруппах МС+Г и МС без Г были сопоставимы ($p>0,05$), что указывало на отсутствие существенного влияния гестоза на изменение линейных размеров камер сердца. В группе сравнения аналогично не было выявлено статистической разницы между беременными с гестозом и Кгр, за исключением толщины МЖПд ($U=389$; $Z=2,0$; $p<0,05$) (табл. 1).

В группе беременных с МС выявлен больший удельный вес лиц, у которых размер ЛП был $\geq 4,0$ см, по сравнению с пациентками без МС:

Таблица 1
Эхокардиографические показатели у беременных исследуемых групп

Признак	Основная группа (N=90)		Группа сравнения (N=66)		Уровень значимости
	МС+Г (N=63)	МС без Г (N=27)	Г (N=33)	Кгр (N=33)	
Ао, см	2,5 (2,2; 2,9)		2,5 (2,3; 2,7)		p=0,23
	2,5 (2,2; 2,9)	2,4 (2,2; 2,9)	2,6 (2,3; 2,7)	2,5 (2,3; 2,6)	
ЛП, см	3,7 (3,3; 4,0)		3,3 (3,0; 4,4)		U=1322; Z=5,9; p<0,001
	3,7 (3,3; 4,1)*^	3,7 (3,5; 4,0)*^	3,3 (3,0; 3,5)	3,2 (2,9; 3,4)	
КДР, см	5,0±0,37		4,6±0,39		T=6,4; p<0,001
	5,0±0,34*^	5,0±0,45*^	4,6±0,36	4,6±0,4	
КСР, см	2,86±0,31		2,73±0,24		T=3,0; p=0,003
	2,83±0,28	2,94±0,37*	2,68±0,24	2,78±0,23	
ЗСЛЖд, см	1,0 (1,0; 1,1)		0,9 (0,8; 1,0)		U=1777; Z=4,3; p<0,001
	1,0 (1,0; 1,1)*^	1,0 (1,0; 1,1)*^	0,9 (0,8; 1,0)	0,9 (0,8; 1,0)	
МЖПд, см	1,1 (1,0; 1,2)		0,8 (0,8; 1,0)		U=1093; Z=6,7; p<0,001
	1,1 (1,1; 1,2)*^	1,1 (0,9; 1,2)*^	0,9 (0,8; 1,0)	0,8 (0,8; 0,9)	
ПЗРПЖ, см	2,4±0,3		2,1±0,3		T=5,6; p<0,001
	2,3±0,29*^	2,5±0,31*^	2,1±0,29	2,1±0,32	

Примечания:

результаты представлены в виде $M\pm SD$ при соответствии вида распределения признака закону нормального распределения, Me (25%; 75%) при его несоответствии;

* достоверность различия показателей при сравнении с подгруппой Г при $p<0,001$;

^ при сравнении с Кгр, $p<0,005$.

28 (31,1%; 95%-й ДИ: 21,8–41,7) и 1 (1,5%; 95%-й ДИ: 0,04–8,2%) соответственно, $\chi^2=20,1$ с поправкой Йейтса; $p<0,001$.

При анализе показателей, характеризующих систолическую функцию ЛЖ, выявлено, что для беременных с МС характерны более высокие значения ФВ ЛЖ ($p<0,05$), УО ($p<0,001$), КДО ($p<0,001$) по сравнению с женщинами без МС. При анализе индексированных к площади поверхности тела показателей (УИ, КДИ, КСИ) статистически значимой разницы между беременными с МС и без МС обнаружено не было, что указывало на зависимость линейных размеров сердца и показателей систолической функции от антропометрических данных обследуемых. Как в основной группе, так и в группе сравнения были выявлены сопоставимые значения показателей, характеризующих систолическую функцию сердца, между пациентками с гестозом и без гестоза. Однако следует отметить тенденцию к более низкому значению показателей систолической функции сердца в подгруппах с гестозом, что может быть обусловлено увеличением постнагрузки в результате генерализованного вазоспазма и увеличения АД. Значения показателей эхокардиографии, характеризующие систолическую функцию ЛЖ, представлены в табл. 2.

ИММЛЖ в группе беременных с МС составил $94,7\pm 16,6$ г/м² против $78,8\pm 16,8$ г/м² в группе сравнения, $T=5,9$; $p<0,001$.

Таблица 2
Эхокардиографические показатели систолической функции ЛЖ у пациенток исследуемых групп

Признак, Me (25%; 75%)	Основная группа (N=90)		Группа сравнения (N=66)		Уровень значимости
	МС+Г (N=63)	МС без Г (N=27)	Гестоз (N=33)	Кгп (N=33)	
ФВ ЛЖ, %	72 (69; 77)		70 (68; 74)		U=2380; Z=2,1; p<0,05
	72 (69; 79)	71 (68; 76)	71 (68; 74)	70 (68; 75)	
УО, мл	83 (71; 95)		70 (65; 79)		U=1581; Z=5,0; p<0,001
	83 (71; 95)*^	85 (71; 96)*^	68 (64; 74)	70 (67; 79)	
КДО, мл	113,5 (100; 129)		100 (93; 108)		U=1578; Z=5,0; p<0,001
	113 (100; 129)*^	118 (99; 135)*^	97 (89; 105)	100 (96; 110)	
КСО, мл	31 (25; 35)		28 (25; 32)		U=2435; Z=1,9; p>0,05
	30 (25; 36)	33 (26; 35)*	27 (24; 31)	30 (25; 34)	
УИ, мл/м ²	39,8 (35,4; 46,3)		38,9 (35,4; 43,0)		U=2701; Z=1,0; p>0,05
	39,6 (35,4; 46,3)	42,5 (34,3; 46,8)	37,2 (34,2; 42,0)	40,3 (37,9; 43,3)	
КДИ, мл/м ²	56,5 (48,3; 62,7)		55,9 (49,8; 61,8)		U=2837; Z=0,48; p>0,05
	54,9 (48,3; 62,6)	58,8 (47,9; 63,7)	52,1 (48,6; 56,8)	57,4 (52,8; 62,7)	
КСИ, мл/м ²	14,7 (12,3; 17,8)		15,6 (14,1; 18,3)		U=2501; Z=-1,7; p>0,05
	14,2 (12,0; 17,3)	16,1 (13,0; 18,8)	15,1 (14,0; 16,5)	17,0 (14,1; 19,6)	

Примечания:

* достоверность различия показателей при сравнении с подгруппой Г при $p<0,001$;

^ при сравнении с Кгп, $p<0,001$.

При анализе величины ИММЛЖ в подгруппах МС+Г ($96,2 \pm 17,7$ г/м²) и МС без Г ($91,3 \pm 13,4$ г/м²), а также Г ($80,5 \pm 19,7$ г/м²) и Кгр ($77,1 \pm 13,3$ г/м²) статистической разницы установлено не было, что свидетельствовало о преимущественном вкладе компонентов МС в развитие гипертрофических изменений миокарда ЛЖ по сравнению с гестозом.

ИОТС ЛЖ в основной группе составил 0,42 (0,39; 0,45), что статистически значимо выше, чем в группе сравнения; 0,38 (0,35; 0,45), $U=2189$; $Z=2,8$; $p<0,01$. Медиана ИОТС ЛЖ в подгруппе беременных МС+Г (0,43 (0,41; 0,45)) была статистически значимо выше, чем в подгруппе МС без Г (0,4 (0,37; 0,44)), $U=589$; $Z=2,3$; $p<0,05$ с учетом поправки Бонферрони, и в подгруппе Кгр – 0,36 (0,34; 0,42), $U=516$; $Z=4,0$; $p<0,05$ с учетом поправки Бонферрони. Выявлены статистически значимые различия между подгруппами Г (0,42; (0,35; 0,48)) и Кгр, $U=389$; $Z=2,0$; $p<0,05$ с учетом поправки Бонферрони.

У 16 (17,8%; 95%-й ДИ: 10,5–27,3%) пациенток основной группы выявлены признаки гипертрофии миокарда ЛЖ (ИММЛЖ ≥ 110 г/м²), что статистически значимо чаще, чем в группе сравнения – 3 (4,6%; 95%-й ДИ: 0,95–12,7%), ТКФ=0,01; $p<0,05$, причем 14 из 16 человек основной группы принадлежали к подгруппе пациенток с МС и гестозом.

Миокардиальный стресс, представляющий собой интегральный показатель, характеризующий силу натяжения волокон миокарда на единицу поперечного сечения стенки ЛЖ и являющийся количественным отражением величины пред- и постнагрузки, имел более высокие значения у пациенток с МС, по сравнению с беременными без МС. Медиана миокардиального стресса в диастолу в основной группе составила 162,7 (155,8; 175,2) г/см² против 148,6 (135,6; 166,3) г/см² в группе сравнения, $U=1717,5$; $Z=4,5$; $p<0,001$, что отражало величину преднагрузки и могло быть связано с гипervолемией, увеличением венозного возврата к сердцу, центрального венозного давления, обусловленным, с одной стороны, компенсаторно-приспособительными реакциями к беременности, а с другой – наличием ожирения. Медиана миокардиального стресса в систолу у беременных с МС была равна 133,9 (124,1; 147) г/см² против 130,3 (121,5; 139,6) г/см² в группе сравнения, $U=2389,5$; $Z=2,1$; $p<0,04$, что характеризовало постнагрузку и, вероятно, было связано с повышением общего периферического сосудистого сопротивления и величиной АД. При анализе данных в подгруппах не выявлено статистически значимых различий при осложнении беременности гестозом как у пациенток с МС, так и в группе сравнения.

При определении типа геометрической модели ЛЖ в группе беременных с МС установлена тенденция к увеличению доли лиц с признаками ремоделирования ЛЖ без учета типа ($p=0,053$) по сравнению с пациентками без МС. При присоединении гестоза наблюдалось увеличение распространенности патологических типов геометрии ЛЖ по сравнению с Кгр ($p<0,05$). Концентрическое ремоделирование ЛЖ в нашем исследовании являлось наиболее часто встречающимся типом гипертрофии миокарда ЛЖ и с одинаковой частотой регистрировалось как в основной группе 16 (17,8%; 95%-й ДИ: 10,5–27,3), так и в группе сравнения 11 (16,7%; 95%-й ДИ: 8,6–27,9), $p>0,05$. В основной группе выявлен больший удельный вес женщин с эксцентрической гипертрофией ЛЖ ($p<0,05$). Концентрическая гипертрофия миокарда диагностирована

только в подгруппах пациенток, беременность которых осложнилась развитием гестоза, причем во всех случаях отмечено раннее (до 34 недель беременности) проявление этого осложнения, что согласуется с данными ряда авторов о влиянии гипертензивных расстройств при беременности на развитие концентрической гипертрофии миокарда [16, 21] (табл. 3).

Оценка состояния диастолической функции ЛЖ произведена у 67 пациенток с МС и у 48 пациенток группы сравнения. В группе беременных с МС диастолическая дисфункция (без учета типа) выявлена у 39 (58,2%; 95%-й ДИ: 45,4–70,2%) женщин, в группе беременных без МС – 15 (31,3%; 95%-й ДИ: 18,7–46,3%), $\chi^2=8,2$; $p<0,005$. I тип нарушений (замедление расслабления) диагностирован у 34 (50,8%; 95%-й ДИ: 38,2–63,2%) женщин, II тип (псевдонормальный) – у 5 (7,5%; 95%-й ДИ: 2,5–16,6%) пациенток основной группы, в группе сравнения у всех беременных с диастолической дисфункцией наблюдался I тип нарушений. Удельный вес женщин с диагностированной диастолической дисфункцией был статистически значимо выше у пациенток, беременность которых осложнилась гестозом. В подгруппе МС+Г диастолическая дисфункция без учета типа обнаружена у 34 (70,8%; 95%-й ДИ: 55,9–83,1%) пациенток, в подгруппе МС без Г – у 5 (26,3%; 95%-й ДИ: 9,2–51,2%)

Таблица 3
Распространенность гипертрофии и патологических отклонений геометрической модели ЛЖ у пациенток исследуемых групп

Признак	Основная группа (N=90)		Группа сравнения (N=66)		Уровень значимости
	МС+Г (N=63)	МС без Г (N=27)	Г (N=33)	Кгр (N=33)	
ИММЛЖ, >110 г/м ² , n (p%, 95%-й ДИ)	16 (17,8%; 95%-й ДИ: 10,5–27,3%)		3 (4,6%; 95%-й ДИ: 0,95–12,7%)		ТКФ=0,01; p<0,05
	14 (22,2%; 95%-й ДИ: 12,7–34,5%)	2 (7,4%; 95%-й ДИ: 0,9–24,3%)	3 (9,1%; 95%-й ДИ: 1,9–24,3%)	–	
Ремоделирование ЛЖ (без учета типа), n (p%, 95%-й ДИ)	32 (35,6%; 95%-й ДИ: 25,7–46,4%)		14 (21,2%; 95%-й ДИ: 12,2–33,0%)		$\chi^2=3,8$; p=0,053
	24 (38,1%; 95%-й ДИ: 26,2–51,2%)*	8 (29,6%; 95%-й ДИ: 13,8–50,2%)	11 (33,3%; 95%-й ДИ: 18–51,8%)*	3 (9,1%; 95%-й ДИ: 1,9–24,3%)	
Эксцентрическая гипертрофия ЛЖ, n (p%, 95%-й ДИ)	12 (13,3%; 95%-й ДИ: 7,1–22,1%)		1 (1,5%; 95%-й ДИ: 0,04–8,2%)		ТКФ=0,008; p<0,05
	10 (15,9%; 95%-й ДИ: 7,9–27,3%)	2 (7,4%; 95%-й ДИ: 0,9–24,3%)	1 (3,0%; 95%-й ДИ: 0,1–15,8%)	–	
Концентрическая гипертрофия ЛЖ, n (p%, 95%-й ДИ)	4 (4,4%; 95%-й ДИ: 1,2–11%)		2 (3,0%; 95%-й ДИ: 0,4–10,5%)		p>0,05
	4 (6,4%; 95%-й ДИ: 1,8–15,5%)	–	2 (6,1%; 95%-й ДИ: 0,7–20,2%)	–	
Концентрическое ремоделирование ЛЖ, n (p%, 95%-й ДИ)	16 (17,8%; 95%-й ДИ: 10,5–27,3)		11 (16,7%; 95%-й ДИ: 8,6–27,9)		p>0,05
	10 (15,9%; 95%-й ДИ: 7,9–27,3%)	6 (22,2%; 95%-й ДИ: 8,6–42,3%)	8 (24,2%; 95%-й ДИ: 11,1–42,3%)	3 (9,1%; 95%-й ДИ: 1,9–24,3%)	

Примечание:

* достоверность различия показателей при сравнении с Кгр при $p<0,05$.

женщин, $\chi^2=9,3$ с поправкой Йейтса, $p=0,003$. В подгруппе Г у 13 (54,2%; 95%-й ДИ: 32,8–74,5%) человек выявлена диастолическая дисфункция против 2 (8,3%; 95%-й ДИ: 1–27%) женщин в Кгр, ТКФ=0,001; $p<0,05$. Распространенность выявленных нарушений диастолической функции была сопоставима в подгруппах МС+Г и Г, $p>0,05$.

При изучении взаимосвязей ИМТ и окружности талии как показателя абдоминального ожирения с параметрами эхокардиографии выявлены прямые умеренной силы связи с линейными размерами сердца и параметрами систолической функции ($p<0,05$). Получены данные о прямой умеренной силы связи между показателями липидограммы ОХ и ХС-ЛПНП, мочевого кислотой и толщиной МЖПд, ЗСЛЖд, ИММЛЖ ($p<0,05$). Уровень гликозилированного гемоглобина прямо коррелировал со значениями ПЗР ЛП ($r_s=0,38$), КДР ЛЖ ($r_s=0,21$), УО ($r_s=0,2$), МЖПд ($r_s=0,36$), ИММЛЖ ($r_s=0,22$), диастолической дисфункцией ($r_s=0,24$), $p<0,05$. Концентрации инсулина, лептина, индекс инсулинорезистентности НОМА-IR имели прямую умеренной силы взаимосвязь с размерами ЛП, КДР ЛЖ, УО, КДО ($p<0,05$). Выявлены прямые корреляционные связи умеренной силы между уровнем гомоцистеина и КДР ЛЖ ($r_s=0,23$), УО ($r_s=0,22$), КДО ($r_s=0,24$), толщиной МЖПд ($r_s=0,41$), ЗСЛЖд ($r_s=0,33$), ИММЛЖ ($r_s=0,31$), ИОТС ($r_s=0,28$), $p<0,05$. Диастолическая дисфункция характеризовалась наличием прямых связей с уровнем ОХ ($r_s=0,2$; $p<0,05$), ТГ ($r_s=0,23$; $p<0,05$), гликозилированного гемоглобина ($r_s=0,24$; $p<0,05$), инсулина ($r_s=0,3$; $p<0,05$), НОМА-IR ($r_s=0,26$; $p<0,05$), Д-димеров ($r_s=0,22$; $p<0,05$).

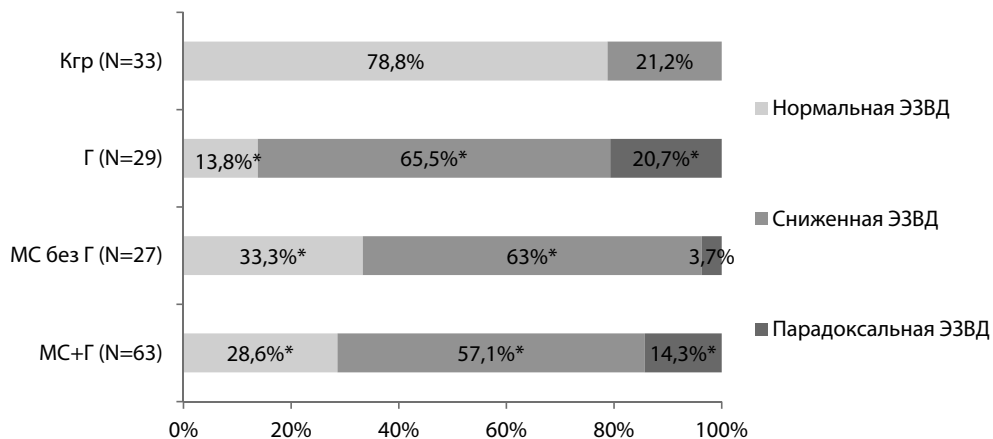
Проба с реактивной гиперемией была проведена у 90 беременных с МС и у 62 пациенток группы сравнения.

Величина среднего диаметра плечевой артерии в покое (0,36 (0,33; 0,4) см) и на высоте реактивной гиперемии (0,38 (0,36; 0,43) см) в группе пациенток с МС была больше, чем в группе сравнения 0,33 (0,31; 0,36) и 0,36 (0,33; 0,41) см соответственно, $p<0,001$ и $p<0,005$, что могло быть обусловлено антропометрическими характеристиками пациенток. Медиана ЭЗВД у беременных с МС (7,3 (4,9; 11,1)%) статистически значимо ниже, чем у беременных с недостаточным для диагностики МС сочетанием факторов риска (9,6 (6,1; 12,9)%), $p<0,02$.

Анализ показателей ЭЗВД в подгруппах исследования продемонстрировал наличие статистически значимых различий между подгруппами МС+Г (7,0 (2,9; 11,1), $U=430,5$; $Z=-4,7$; $p<0,001$), МС без Г (7,5 (5,3; 10,6), $U=199,5$; $Z=-3,7$; $p<0,001$), Г (6,5 (3,2; 9,1), $U=121,5$; $Z=-5$; $p<0,001$) и Кгр (12,5 (10,5; 13,9)).

Нарушения вазомоторной функции эндотелия были зафиксированы у 63 (70%; 95%-й ДИ: 59,4–79,2%) беременных с МС и 32 (51,6%; 95%-й ДИ: 38,6–64,5%) пациенток группы сравнения, $\chi^2=5,3$; $p<0,05$. Сниженная реакция на пробу с реактивной гиперемией наблюдалась у 53 (58,9%; 95%-й ДИ: 48,0–69,2%) женщин основной группы и 26 (41,9%; 95%-й ДИ: 29,5–55,2%) женщин группы сравнения, $\chi^2=4,2$; $p<0,05$, парадоксальная реакция на пробу встречалась с сопоставимой частотой: у 11,1% пациенток основной группы и у 9,7% женщин группы сравнения.

При анализе распространенности патологических реакций на пробу с реактивной гиперемией в подгруппах исследования статистически значимые различия выявлены между подгруппами МС+Г ($\chi^2=20,0$



Структура результатов изучения ЭЗВД в подгруппах исследования

Примечание:

* статистически значимое различие с Кгр, $p < 0,05$.

с поправкой Йейтса, $p < 0,001$), МС без Г ($\chi^2=10,8$ с поправкой Йейтса, $p=0,002$), Г (ТКФ=0,001, $p < 0,05$) и Кгр. В подгруппах МС+Г, МС без Г, Г удельный вес пациенток со сниженной и парадоксальной реакцией на пробу был сопоставим (см. рисунок).

Корреляционный анализ продемонстрировал наличие обратной связи между значениями ЭЗВД и ИМТ ($r_s=-0,23$), окружностью талии ($r_s=-0,26$), уровнями САД ($r_s=-0,37$), ДАД ($r_s=-0,41$), общего холестерина ($r_s=-0,25$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r_s=-0,24$), индексами резистентности артерий пуповины ($r_s=-0,38$), и маточных артерий ($r_s=-0,42$), $p < 0,05$.

Среди лабораторных маркеров эндотелиальной дисфункции были определены концентрации в сыворотке крови гомоцистеина и эндотелина-1. Гомоцистеин оказывает повреждающее действие на эндотелий сосудов, приводящее к развитию эндотелиальной дисфункции, и обладает прокоагулянтной активностью, подавляет действие антитромбина III и гепарина, что может приводить к невынашиванию беременности, развитию гестоза, плацентарной недостаточности, тромботических осложнений.

Концентрация гомоцистеина была определена у 81 беременной, из них 50 пациенток представляли основную группу (МС+Г – 34 женщины, МС без Г – 17 человек) и 30 – группу сравнения (Г – 16 пациенток, Кгр – 14 женщин).

У беременных с МС уровень гомоцистеина составил 8,8 (7,2; 10,5) мкмоль/л, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 7,1 (5,5; 8,8) мкмоль/л, $U=464,5$; $Z=2,9$; $p < 0,004$. При анализе гомоцистеинемии в подгруппах исследования выявлены статистически значимые различия между Кгр (6,1 (3,9; 8,0) мкмоль/л) и подгруппами МС+Г (9,3 (7,8; 10,5) мкмоль/л, $U=85,0$; $Z=3,5$; $p < 0,05$), МС без Г (7,8 (6,8; 9,8)

мкмоль/л, $U=62,5$; $Z=2,2$; $p<0,05$), Γ (7,8 (6,8; 9,8) мкмоль/л, $U=61$; $Z=2,1$; $p<0,05$).

Корреляционный анализ показал наличие связей умеренной силы между концентрацией гомоцистеина и ИМТ ($r_s=0,39$; $p<0,05$), окружностью талии ($r_s=0,4$; $p<0,05$), толщиной КИМ ($r_s=0,24$; $p<0,05$), уровнями САД ($r_s=0,30$; $p<0,05$) и ДАД ($r_s=0,39$; $p<0,05$), общего холестерина ($r_s=0,38$; $p<0,05$), холестерина липопротеинов низкой плотности ($r_s=0,35$; $p<0,05$), мочевой кислоты ($r_s=0,34$; $p<0,05$), инсулином ($r_s=0,25$; $p<0,05$).

Концентрация эндотелина-1 была определена у 81 пациентки, из них 51 пациентка представляла основную группу (МС+Г – 35 женщин, МС без Г – 16 пациенток) и 30 – группу сравнения (Г – 16 пациенток, Кгр – 14 женщин).

Медиана концентрации эндотелина-1 у беременных с МС составила 13,0 (8,5; 17,3) пг/мл, что статистически значимо выше, чем в группе сравнения – 8,9 (5,0; 12,5) пг/мл, $U=497$; $Z=2,6$; $p<0,01$. При исследовании уровня эндотелина-1 в зависимости от наличия гестоза было установлено, что наибольшие среднегрупповые значения этого показателя соответствовали подгруппам женщин, беременность которых осложнилась гестозом. В подгруппе МС+Г (14,0 (10,3; 17,5) пг/мл) концентрация эндотелина-1 превышала соответствующее значение подгруппы МС без Г (7,5 (6,8; 13,7) пг/мл, $U=149,5$; $Z=2,6$; $p<0,05$), Кгр (5,8 (4,5; 8,5) пг/мл, $U=39,5$; $Z=4,5$; $p<0,05$). У пациенток группы сравнения с гестозом (12,2 (8,6; 16,5) пг/мл) уровень эндотелина-1 в 2 раза превышал значение Кгр ($U=41,5$ $Z=2,9$; $p<0,05$). Отмечены статистически значимые различия между пациентками подгрупп МС без Г и Кгр ($U=63,5$; $Z=2,0$; $p<0,05$).

У пациенток исследуемых групп уровень эндотелина-1 коррелировал с ИМТ ($r_s=0,31$; $p<0,05$), окружностью талии ($r_s=0,31$; $p<0,05$), уровнями САД ($r_s=0,30$; $p<0,05$) и ДАД ($r_s=0,35$; $p<0,05$), Д-димеров ($r_s=0,42$; $p<0,05$), гликозилированного гемоглобина ($r_s=0,31$; $p<0,05$), ИА ($r_s=0,32$; $p<0,05$), толщиной КИМ ($r_s=0,22$; $p<0,05$).

УЗИ сонных артерий выполнено 86 беременным с МС и 62 женщинам группы сравнения. Ни у одной пациентки наличия атеросклеротических бляшек в общих сонных артериях выявлено не было.

Согласно рекомендациям ASE Consensus Statement, для оценки толщины КИМ использовались средние значения, полученные в Carotid Atherosclerosis Progression Study. Показатели выше 75-й перцентили в соответствующей возрастной группе считались высокими и соответствовали увеличению кардиоваскулярного риска, учитывая, что в нашем исследовании возраст пациенток не превышал 40 лет, пороговое значение КИМ составило 0,7 мм.

Анализ результатов исследования продемонстрировал более высокие значения толщины КИМ в группе пациенток с МС (0,6 (0,5; 0,7) мм) по сравнению с беременными без МС (0,5 (0,5; 0,6) мм), $U=1777$; $Z=3,5$; $p<0,001$.

При исследовании толщины КИМ в подгруппах выявлены статистически значимые различия между подгруппами беременных МС+Г (0,6 (0,5; 0,7) мм) и Г (0,6 (0,5; 0,6) мм), $U=625$; $Z=2,1$; $p<0,05$, МС+Г и Кгр (0,5 (0,5; 0,6) мм), $U=498$; $Z=3,9$; $p<0,05$, МС без Г (0,6 (0,5; 0,6) мм) и Кгр, $U=298$; $Z=2,0$; $p<0,05$ МС без гестоза, $p<0,05$, и Г и Кгр – $U=351$; $Z=1,8$; $p<0,05$ с учетом поправки Бонферрони.

Значения толщины КИМ выше 75-й процентиля были диагностированы у 28 (32,6%; 95%-й ДИ: 22,8–43,5%) пациенток с МС и у 5 (8,1%; 95%-й ДИ: 2,7; 17,8) женщин группы сравнения, ТКФ=0,001; $p < 0,001$.

Наибольший удельный вес женщин со значением толщины КИМ выше 75-й процентиля выявлен в подгруппе МС+Г – 24 (40%; 95%-й ДИ: 27,6–53,5%), что статистически значимо выше, чем в подгруппах МС без Г – 4 (15,4%; 95%-й ДИ: 4,4–34,9%), ТКФ=0,03; $p < 0,05$, Г – 4 (13,8%; 95%-й ДИ: 3,9; 31,7%), ТКФ=0,01; $p < 0,05$, Кгр – 1 (3%; 95%-й ДИ: 0,1–15,8%), ТКФ=0,001; $p < 0,05$.

При проведении корреляционного анализа у беременных выявлены положительные корреляционные связи толщины КИМ с ИМТ в момент постановки на учет ($r_s=0,26$), окружностью талии ($r_s=0,27$), уровнем САД ($r_s=0,35$), ДАД ($r_s=0,33$), ОХ ($r_s=0,23$), ТГ ($r_s=0,21$), ХС-ЛПНП ($r_s=0,27$), обратная связь с ЭЗВД ($r_s=0,21$), $p < 0,05$.

■ ВЫВОДЫ

1. Для беременных с МС характерны более высокие значения показателей, характеризующих линейные размеры сердца: ЛП ($p < 0,001$), КДР ($p < 0,001$), КСР ($p=0,003$), ПЗРПЖ ($p < 0,001$), толщины МЖПд ($p < 0,001$), ЗСЛЖд ($p < 0,001$) и систолическую функцию ЛЖ: ФВ ЛЖ ($p < 0,05$), УО ($p < 0,001$), КДО ($p < 0,001$). Отсутствие межгрупповой статистической разницы при анализе индексированных к площади поверхности тела показателей (УИ, КДИ, КСИ) и корреляционный анализ связей между эхокардиографическими параметрами, ИМТ и окружностью талии демонстрировали зависимость линейных размеров сердца и показателей систолической функции от антропометрических данных обследуемых. Наличие гестоза не оказало статистически значимого влияния на линейные размеры сердца и изменения параметров систолической функции ЛЖ, что могло свидетельствовать о том, что кратковременная перегрузка давлением не оказывает существенного влияния на функцию сердца. Среди пациенток с МС выявлен больший удельный вес женщин с признаками гипертрофии миокарда ЛЖ ($p < 0,05$), причем у большинства из них наблюдалось сочетание МС и гестоза. У беременных с МС чаще диагностировалась эксцентрическая гипертрофия миокарда ЛЖ ($p < 0,05$).
2. В группе беременных с МС наблюдалась большая распространенность диастолической дисфункции ЛЖ ($p < 0,005$), при присоединении гестоза установлены более высокие значения удельного веса выявленных нарушений ($p=0,003$), что указывало на нарушение адаптации сердечно-сосудистой системы к повышенным нагрузкам.
3. Беременность на фоне МС протекала с выраженными изменениями эндотелиальной функции, что сопровождалось нарушением вазомоторной функции эндотелия, проявляющимся снижением медианы ЭЗВД ($p < 0,02$) и увеличением доли пациенток с патологическими реакциями на пробу с реактивной гиперемией ($p < 0,05\%$), увеличением уровня гомоцистеинемии ($p < 0,004$) и концентрации эндотелина-1 ($p < 0,01$). МС и гестоз вызывали сопоставимые нарушения вазомоторной функции эндотелия, что подтверждалось схожими сниженными значениями ЭЗВД в подгруппах исследования по



сравнению с Кгр и высоким удельным весом пациенток со сниженной и парадоксальной реакцией на пробу ($p < 0,05$).

4. Для беременных с МС характерно увеличение толщины КИМ общих сонных артерий ($p < 0,001$) и увеличение удельного веса пациенток, имеющих толщину КИМ больше 75-й перцентили ($p < 0,001$). При сочетании МС и гестоза наблюдались наиболее выраженные изменения толщины КИМ, что подтверждалось более высокими значениями данного показателя ($p < 0,05$) и увеличением доли пациенток, имеющих толщину КИМ общих сонных артерий больше 75-й перцентили ($p < 0,05$) среди пациенток с МС и гестозом, что может указывать на более высокий кардиоваскулярный риск у данной категории женщин.

■ ЛИТЕРАТУРА

1. Kiseleva N. (2016) *Arterialnaja gipertenzia i beremennost* [Arterial hypertension and pregnancy], p. 73.
2. Meah V.L., Cockcroft J.R., Backx K., Shave R., Stöhr E.J. (2016) Cardiac output and related hemodynamics during pregnancy: a series of meta-analyses. *Heart*, vol. 102, no 7, pp. 518–526.
3. Peres G.M., Mariana M., Cairrão E. (2018) Pre-eclampsia and eclampsia: an update on the pharmacological treatment applied in Portugal. *J Cardiovasc Dev Dis*, vol. 5, no 1, pp. 3–18.
4. Angeli F., Angeli E., Verdecchia P. (2015) Novel electrocardiographic patterns for the prediction of hypertensive disorders of pregnancy – from pathophysiology to practical implications. *Int J Mol Sci*, vol. 16, no 8, pp. 18454–18473.
5. Lees C., Ferrazzi E. (2017) Relevance of hemodynamics in treating pre-eclampsia. *Curr Hypertens Rep*, vol. 19, no 9, pp. 76.
6. Valensise H., Gagliardi G., Novelli G.P. (2008) Early and late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*, vol. 52, pp. 873–880.
7. Kampman M.A., Siegmund A.S., Bilardo C.M., van Veldhuisen D.J., Balci A., Oudijk M.A., Groen H., Mulder B.J., Roos-Hesselink J.W. (2014) Maternal cardiac function, uteroplacental Doppler flow parameters and pregnancy outcome: a systematic review. *Ultrasound Obstet Gynecol*, vol. 16, pp. 346–352.
8. Visser S., Hermes W., Ket J.C., Otten R.H., van Pampus M.G., Bloemenkamp K.W., Franx C. (2014) Systematic review and meta-analysis on non-classic cardiovascular biomarkers after hypertensive pregnancy disorders. *Am J Obstet Gynecol*, vol. 211, no 15, pp. 373.
9. Kim M.J. (2016) Echocardiographic assessment of structural and hemodynamic changes in hypertension-related pregnancy. *J Cardiovasc Ultrasound*, vol. 24, no 1, pp. 28–34.
10. Melchiorre K., Sutherland G., Sharma R., Nanni M., Thilaganathan B. (2013) Mid-gestational maternal cardiovascular profile in preterm and term pre-eclampsia: a prospective study. *BJOG*, vol. 120, no 4, pp. 496–504.
11. Novelli G.P. (2003) Left ventricular concentric geometry as a risk factor in gestational hypertension. *Hypertension*, vol. 41, pp. 469–475.
12. Alma L.J., Bokslag A., Maas A.H.E.M., Franx A., Paulus W.J., de Groot C.J.M. (2017) Shared biomarkers between female diastolic heart failure and pre-eclampsia: a systematic review and meta-analysis. *ESC Heart Fail*, vol. 4, no 2, pp. 88–98.
13. Valensise H., Vasapollo B., Gagliardi G., Novelli G.P. (2008) Early and late preeclampsia: Two different maternal hemodynamic states in the latent phase of the disease. *Hypertension*, vol. 52, pp. 873–880.

14. Li J.W., Si-Yi He, Peng L., Lin L., Liang Zhao, Ying-Bin Xiao. (2014) Association of Gestational Diabetes Mellitus (GDM) with subclinical atherosclerosis: a systemic review and meta-analysis. *BMC Cardiovasc Disord*, vol. 14, no 1, pp. 132.
15. Singh M., Pathak M.S., Paul A.J. (2015) A study on atherogenic indices of pregnancy induced hypertension patients as compared to normal pregnant women. *Clin Diagn Res*, vol. 9, no 7, pp. BC05–08.
16. Yuan L.G. (2014) Ultrasound study of carotid and cardiac remodeling and cardiac-arterial coupling in normal pregnancy and preeclampsia: a case control study. *BMC Pregnancy Childbirth*, vol. 14, pp. 113–121.
17. Landres I.V., Small M., Sirjusingh A., Ramsewak S., Williams K.P. (2014) A comparison of Doppler waveform parameters versus flow-mediated vascular dilation of the brachial artery in pregnant women. *Pregnancy Hypertension*, vol. 4, no 3, pp. 220–223.
18. Saarelainen H., Kärkkäinen H., Valtonen P., Punnonen K., Laitinen T., Heiskanen N., Lyyra-Laitinen T., Vanninen E., Heinonen S. (2012) Flow-mediated vasodilation is not attenuated in hypertensive pregnancies despite biochemical signs of inflammation. *Obstet Gynecol*, vol. 2012, pp. 464–470.
19. Harris R.A., Nishiyama S.K., Wray D.W., Richardson R.S. (2010) Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension*, vol. 55, pp. 1075–1085.
20. Filho E.V. (2010) Flow-mediated dilatation in the differential diagnosis of preeclampsia. *Arq Bras Cardiol*, vol. 94, no 2, pp. 182–186.
21. Vasapollo B., Novelli G.P., Valensise H. (2008) Total vascular resistance and left ventricular morphology as screening tools for complications in pregnancy. *Hypertension*, vol. 51, no 4, pp. 1020–1026.

Поступила/Received: 02.04.2018
Контакты/Contacts: annazakharko@tut.by