

Роль своєчасної профілактики гестаційних ускладнень у жінок з надмірною масою тіла та маркерами метаболічного синдрому

З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України»

У статті розглядаються питання впливу порушень ліпідного обміну на процеси формування атеротромбозу та ендотеліальної дисфункції, їхній взаємозв'язок з гіпергомоцистеїнемією і з надмірною масою тіла. Надано наукове і практичне обґрунтування застосування кофакторної терапії в профілактиці акушерських ускладнень.

Ключові слова: вагітність, дисліпідемія, невиношування, гіпергомоцистеїнемія, перинатальні наслідки.

Одним з первинних дефектів, що лежать в основі розвитку метаболічного синдрому (МС), є дисфункція ендотелію. Ендотелій судин має метаболічну і секреторну активність і відіграє ключову роль в регуляції тонуусу і проникності судин [1, 2]. Ендотелій судин є гормонально активною тканиною, яку умовно називають найбільшою «ендокриною залозою» людини. Унікальне положення клітин ендотелію на межі між циркулюючою кров'ю і тканинами робить їх найуразливішими для різних патогенетичних чинників, що знаходяться в системному і тканинному кровотоку. Саме клітини ендотелію першими зустрічаються з реактивними вільними радикалами, з окисненими ліпопротеїдами низької щільності (ЛПНЩ), з гіперхолестеринемією, з високим гідростатичним тиском усередині судин (при артеріальній гіпертензії), з гіперглікемією (при цукровому діабеті), що визначають ступінь ураження ендотелію і, як наслідок, – ендотеліальну дисфункцію. Усі ці чинники призводять до ушкодження ендотелію судин, до дисфункції ендотелію як ендокринного органу і до прискореного розвитку ангіопатій і атеросклерозу. Вплив ЛПНЩ посилює запальні процеси в організмі і, зокрема, в судинній стінці. Хронічне запалення в судинній стінці прискорює розвиток атеросклерозу. Дисліпідемія підвищує експресію адгезивних молекул на поверхні ендотеліальних клітин, що дає початок формуванню атероми [3, 4].

Таким чином, додатковий внесок у підтримку хронічного запалення і ендотеліопатії робить дисліпідемія, яку вважають однією з характерних рис МС [2, 5].

Мета дослідження: аналіз виявлених порушень з боку ліпідного профілю, ступеня їхнього впливу на процеси активації ендотеліальної дисфункції та, як наслідок, на процеси ускладненого перебігу гестації та перинатальні наслідки у вагітних з надмірною масою тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети були обстежені 174 жінки із загрозою невиношування вагітності у віці від 20 до 41 року (середній вік – 30,7±0,4 року), які перебували на стаціонарному лікуванні у відділенні медицини плода та патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР».

Сто дев'ятнадцять (68,4%) вагітних із загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної маси тіла склали основ-

ну групу дослідження. Групу порівняння склали 55 (31,6%) вагітних із зазначеними вище симптомами, у яких індекс маси тіла (ІМТ) становив 20–24,9 кг/м². Середній вік вагітних в основній групі склав 30,9±0,4 року (95% ДІ – 30,0–31,8), в групі порівняння – 30,3±0,6 року (95% ДІ – 29,1–31,5) ($p=0,463$ між групами за t -критерієм). Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював 9,24±0,57 тиж (95% ДІ – 8,10–10,37) і 8,42±0,69 тиж (95% ДІ – 7,03–9,81), відповідно по групах ($p=0,399$ за t -критерієм). Таким чином, за даними показниками виділені клінічні групи були статистично співставними ($p>0,05$).

Надмірну масу тіла мали 50 (42,0%) жінок основної групи, ожиріння I ступеня – 58 (48,7%), II–III ступеня – 11 (9,3%) вагітних, середній ІМТ – 30,5±0,3 кг/м² (95% ДІ – 29,9–31,1). У жінок групи порівняння ІМТ в середньому склав 21,3±0,2 кг/м² (95% ДІ – 20,8–21,8) ($p<0,001$ між групами за t -критерієм).

Окрім досліджень, що регламентовані Наказами МОЗ України, додатково проводили дослідження обміну ліпідів (визначали рівень холестерину, тригліцеридів, ліпопротеїдів низької (ЛПНЩ), дуже низької (ЛПДНЩ) та високої щільності (ЛПВЩ)), визначали рівні гомотеїну (ГЦ). Для визначення рівнів TNF- α та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) використовували набори реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу закритого акціонерного товариства «Вектор Бест» (Росія). Додатково проводили дослідження поліморфізму гена аполіпопротеїну Е (APOE Leu28Pro) методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) з використанням комплекту реагентів «SNP-експрес» виробництва НПФ «Літех» (Росія). Геному ДНК виділяли з лейкоцитів цільної крові за допомогою реагенту «ДНК-експрес-кровь» (НПФ «Літех», Росія). Дослідження проводили у 60 (50,4%) пацієнток основної групи та у 34 (61,8%) – групи порівняння. Також протокол дослідження включав визначення рівня ГЦ та маркерів ендотеліальної дисфункції ІЛ-6, фактора некрозу пухлини- α (TNF- α) та ендотеліну-1 (ЕТ-1)). Для визначення концентрації ІЛ-6 та TNF- α був використаний набір реагентів для твердофазного імуноферментного аналізу закритого акціонерного товариства «Вектор Бест» (Росія).

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням пакету програм STATISTICA v.6.1® [6]. Результати для кількісних ознак, розподіл яких відповідав нормальному закону за критерієм Колмогорова – Смірнова, представлені у вигляді кількості спостережень (n), середньої арифметичної (M), стандартної похибки ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої (95% ДІ), в інших випадках наводяться медіана (Me) та інтерквартильний розмах [25%; 75%]. Порівняння статистичних характеристик в різних групах проводилось з використанням параметричних і непараметричних критеріїв (з урахуванням закону розподілу): перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); достовірність відмінностей середніх – за кри-

Характеристика ліпідного обміну у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічні групи		p між групами за t-критерієм
	Основна (n=116)	Порівняння (n=53)	
Холестерин	5,58±0,10 (5,38-5,78)	5,02±0,11 (4,80-5,23)	<0,001
Тригліцериди	1,92±0,08 (1,76-2,07)	1,88±0,12 (1,63-2,12)	0,769
ЛПНЩ	2,74±0,08 (2,57-2,90)	2,30±0,07 (2,16-2,44)	<0,001
ЛПДНЩ	0,49±0,02 (0,45-0,54)	0,40±0,01 (0,37-0,43)	0,006
ЛПВЩ	1,68±0,03 (1,63-1,75)	1,69±0,02 (1,64-1,73)	0,959
Індекс атерогенності	2,43±0,08 (2,29-2,58)	2,03±0,09 (1,84-2,22)	0,002

Таблиця 2

Рівні ГЦ (мкмоль/л) у жінок тематичних груп за триместрами вагітності

Триместр вагітності	Основна група		Група порівняння		p між групами за t
	n	$M \pm m$ (95%ДІ)	n	$M \pm m$ (95%ДІ)	
I	117	6,84±0,20 (6,46-7,23)	53	7,03±0,25 (6,53-7,53)	0,573
II	115	5,61±0,14 (5,32-5,90)	49	5,34±0,19 (4,95-5,72)	0,283
III	108	4,84±0,14 (4,56-5,12)	48	4,51±0,16 (4,20-4,83)	0,166

Примітка. В усіх випадках порівнянь середніх рівнів ГЦ в групах в динаміці спостереження $p < 0,001$ порівняно з I триместром за t-критерієм Стьюдента для залежних вибірок.

теріями Стьюдента (t) і Манна-Уїтні (U), відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2), в тому числі з поправкою Йетса (Yates). Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r). Критичне значення рівня значущості (p) приймалося $\leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Нами не виявлено достовірних відмінностей між групами як за паритетом вагітності: 3,0 [1,0; 4,0] вагітностей в основній групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей в групі порівняння ($p = 0,224$ за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 [1,0; 2,0] проти 1,0 [1,0; 1,0] відповідно ($p = 0,100$ за U). Водночас у жінок з надмірною масою тіла ці показники мали більш значні коливання: коефіцієнти варіації (С) дорівнювали 72,5% і 47,0% відповідно, а при нормальному ІМТ варіація становила 55,9% і 40,6% ($p < 0,001$ і $p = 0,037$ за критерієм F). Первинне невиношування вагітності мало місце у 34 (28,6%) і 18 (32,7%) жінок обох клінічних груп ($p = 0,578$ за критерієм χ^2), але вторинне невиношування частіше реєстрували у жінок основної групи – 16 (13,4%) проти 2 (3,6%) жінок групи порівняння ($p = 0,048$ за χ^2).

Привертає увагу той факт, що 68 (57,1%) жінок основної групи та 35 (63,6%) групи порівняння в анамнезі мали завершені вагітності до 12 тиж ($p = 0,418$ за χ^2). Втрати вагітності після 12 тиж мали 12 (10,1%) та 2 (3,6%) вагітних відповідно ($p = 0,146$ за χ^2).

Результати дослідження ліпідограми, наведені в табл. 1, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p < 0,01$ до $p < 0,001$) високих рівнів холестерину, ЛПНЩ, ЛПДНЩ та індексу атерогенності від ІМТ вагітних.

Результати дослідження поліморфізму гена аполіпопротеїну E (APOE Leu28Pro) не виявили достовірних відмінностей між виділеними групами: гетерозиготна форма гена виявлена лише в одному випадку у пацієнтки основної групи ($p = 0,772$ між групами за χ^2 з поправкою Yates).

За результатами кореляційного аналізу у вагітних з нормальною масою тіла встановлено прямий зв'язок індексу атерогенності з такими факторами, як паритет пологів ($r = 0,33$; $p = 0,017$), концентрація сироваткового фібриногену

($r = 0,29$; $p = 0,043$). У групі жінок з надмірною масою тіла високий індекс атерогенності асоціювався з підвищенням МНО ($r = 0,19$; $p = 0,048$).

Рівень ІЛ-6 в основній групі коливався в межах 0,862–29,804 пг/мл, а в групі порівняння – 0,238–3,338 пг/мл і характеризувався високим ступенем мірою варіабельності у пацієнок з надмірною масою тіла – коефіцієнти варіації (С) склали 143,2% і 45,1% відповідно ($p < 0,001$ за F-критерієм). При цьому встановлена пряма залежність концентрації ІЛ-6 від наявності і ступеня ожиріння – коефіцієнт кореляції $r = 0,21$ ($p = 0,044$). Середній рівень ІЛ-6 у пацієнок основної групи в 2,3 разу перевищував такий у вагітних групи порівняння – 3,782 [1,508; 2,477] пг/мл проти 1,615 [1,077; 2,154] пг/мл ($p = 0,023$ за U-критерієм). Виявлено пряму кореляцію рівня ІЛ-6 в сироватці крові вагітних з надмірною масою тіла з невиношуванням вагітності в анамнезі жінок ($r = 0,32$, $p = 0,014$).

Коливання TNF- α виглядали таким чином: 0,143–8,70 пг/мл в основній групі і 0,167–4,631 пг/мл в групі порівняння, з високими показниками варіабельності в обох групах – $C = 211,3\%$ і $C = 155,9\%$ ($p = 0,709$ за критерієм F). Установлена тенденція до зниження рівня TNF- α у пацієнок основної групи – 0,357 [0,238; 0,500] пг/мл проти 0,452 [0,262; 1,238] пг/мл ($p = 0,081$ за U-критерієм).

При вивченні рівнів ГЦ за триместрами вагітності (табл. 2) статистично значущих взаємозалежностей з ІМТ не виявлено ($p > 0,05$). Водночас, ці показники у I і II триместрах були вищими у жінок з наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі: 7,16±0,19 (95% ДІ – 6,77–7,54) проти 6,45±0,25 (95% ДІ – 5,94–6,95) в I триместрі ($p = 0,027$ за t-критерієм); 5,69±0,14 (95% ДІ – 5,42–5,95) проти 5,15±0,21 (95% ДІ – 4,82–5,48) в II триместрі ($p = 0,050$). Кількість спостережень за триместрами в обох групах була різною у зв'язку зі втратами вагітності та недоношуванням під час спостереження.

Ендотеліальна дисфункція при гіпергомоцистемії пов'язана з порушеннями метаболічної системи L-аргінін-NO, з причини накопичення ендотеліальної NO-синтази асиметричного диметиларгініну, де гіпергомоцистемія є пусковим чинником розвитку ендотеліальної дисфункції. Таким чином, корекція ендотеліальної дисфункції при ускладненні системи L-аргінін-NO, пов'язана лише з нор-

малізацією ендотеліальної NO-синтази. Від того утруднюються поліпшення перебігу гестації, зниження ризиків перинатальних ускладнень і втрат, усунення алергійних реакцій, тромбоцитопенії, гіпокальціємії тощо як побічних процесів.

Саме тому, в комплексне лікування невиношування вагітності, що спричинене процесами атеротромбозу, був включений препарат L-аргініну. Застосовували тивортину аспартат як донатор оксиду азоту у дозі по 100 мл протягом 7 днів внутрішньовенно, краплинно, надалі – перорально, з розрахунку по 5 мл 4 рази на добу, протягом 14 днів. Тривалість комплексного впливу становила 2 курси, у період з 12-го по 14-й та з 18-го по 20-й тижні вагітності. Перебіг другої половини вагітності не ускладнився виникненням гіпертензивних порушень у обстежуваних вагітних.

З метою підвищення ефективності лікування вагітних з порушеннями в системі обміну ліпідів застосовували омега-3-поліненасичені жирні кислоти (ПНЖК) з метою профілактики виникнення атеротромбозу. Основні механізми дії омега-3 ПНЖК полягають у пригніченні синтезу прозапальних ейкозаноїдів; активізації синтезу протизапальних ейкозаноїдів; зменшенні вироблення чинника агрегації тромбоцитів, фактора некрозу пухлини; пригніченні впливу на чинник зростання еритроцитів, зменшенні агрегації еритроцитів, стимуляції розслаблення ендотеліальних клітин стінок кров'яних судин; нормалізації ліпідного обміну (зниження рівня тригліцеридів і ЛПДНЩ в плазмі крові, підвищенні рівня ліпопротеїдів високої щільності). Застосовували омега-3 ПНЖК до 1000 мг на добу, починаючи з II триместру

вагітності протягом 1 міс з повторним курсом терапії ПНЖК через 2 міс. Контроль показників ліпідограми здійснювали після 4 тиж застосування. Омега-3 ПНЖК формують адекватну відповідну реакцію клітин організму на дії сторонніх патогенних факторів, допомагають запобігти розвитку запалення, утворення тромбів, порушенню серцевого ритму.

ВИСНОВКИ

1. Питання про причинно-наслідкові взаємозв'язки метаболічного синдрому і ендотеліальної дисфункції можна вважати дискусійними. Не отримано досить даних на користь первинної або вторинної ролі ендотеліопатії в генезі метаболічного синдрому. Вірогідним є той факт, що дисфункція ендотелію є першою ланкою в розвитку атеросклерозу, пов'язаного з метаболічним синдромом.

2. Під час корекції гіпергомоцистеїн-індукованої ендотеліальної дисфункції у вагітних вплив препаратом L-аргініну істотно зменшує активацію та адгезію лейкоцитів і тромбоцитів до ендотелію судин, запобігаючи утворенню, розвитку атеросклеротичних бляшок, що посилює ефективність корекції та дозволяє поліпшити перинатальні результати.

3. Омега-3 ПНЖК формують адекватну відповідну реакцію клітин організму на дії сторонніх патогенних факторів, допомагають запобігти розвитку запалення, утворенню тромбів та покращити кровообіг у системі мати-плацента-плід та зменшити ризики виникнення перинатальних ускладнень.

Роль своевременной профилактики гестационных осложнений у женщин с избыточной массой тела и маркерами метаболического синдрома З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука

В статье рассматриваются вопросы влияния нарушений липидного обмена на процессы формирования атеротромбоза и эндотелиальной дисфункции, их взаимосвязь с гипергомоцистеинемией и с избыточной массой тела. Дано научное и практическое обоснование применения кофакторной терапии в профилактике акушерских осложнений.

Ключевые слова: беременность, дислипидемия, невынашивание, гипергомоцистеинемия, перинатальные исходы.

Role of timely prevention of gestational complications at women with a excess weight and markers of the metabolic syndrome Z.M. Dubossarskaya, Y.M. Duka

In article questions of influence of violations of a lipidic exchange for formation processes atherotrombosis and endothelialny dysfunction, their interrelation with a gipergomotsisteinemiya and with excessive body weight are considered. Scientific and practical justification application of kofactory therapy in prevention of obstetric complications is given.

Key words: pregnancy, dislipidemiya, pregnancy losses, gipergomotsisteinemiya, perinatal outcomes.

Сведения об авторах

Дубоссарская Зинаида Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 68-52-62

Дука Юлия Михайловна – ГУ «Днепропетровская медицинская академия», 49044, г. Днепропетровск, ул. Дзержинского, 9; тел.: (0562) 268-42-62. E-mail: rduka@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Беляков Н.А. Метаболический синдром у женщин (патофизиология и клиника) / Н.А. Беляков, Г.Б. Сеидова, С.Ю. Чубриева и др. // СПб.: Изд. Дом СПбМАПО. – 2005. – 438 с.
2. Макацария А.Д. Системные синдромы в акушерско-гинекологической практике / А.Д. Макацария, В.О. Бицадзе, С.М. Баймурадова и др. // М.: МИА. – 2010. – 888 с.
3. Макацария А.Д. Профилактика повторных осложнений беременности в условиях тромбофилии / А.Д. Мака-

цария, В.О. Бицадзе // М.: «Триада-Х». – 2008. – 152 с.

4. Метаболический синдром / Под ред. чл.-корр. РАМН Г.Е. Ройтберга // М.: МЕДпресс-информ. – 2007. – 224 с.

5. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты: Рук. для врачей

/ Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко // М.: МИА. – 2004. – 456 с.

6. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.

Статья поступила в редакцию 15.07.2014