

<https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-100-106>
УДК 618.2-06:616.12-008.331.1-036.12-056.257:611.018.74

Функция эндотелия у беременных с хронической артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением

А.Ю. Захарко¹, Н.П. Митьковская², Л.В. Картун²

¹ Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека, 246040, Республика Беларусь, Гомель, ул. Ильича, 290

² Белорусский государственный медицинский университет, 220116, Республика Беларусь, Минск, пр. Дзержинского, 83

Аннотация

Цель: выявить особенности эндотелиальной функции у беременных с хронической артериальной гипертензией (ХАГ) и абдоминальным ожирением (АО).

Материал и методы. Обследованы 30 беременных с ХАГ + АО (группа I), 28 беременных с ХАГ с нормальным индексом массы тела ИМТ (группа IIa), 27 беременных с АО без ХАГ (группа IIб) и 33 беременные без ХАГ и АО (контрольная группа – Кгр). Проведены проба с реактивной гиперемией, изучение уровня эндотелина-1 и гомоцистеина в сыворотке крови, анализ исходов беременности и родов.

Результаты. Значения эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) в группах беременных I (ХАГ и АО), IIa (ХАГ) и IIб (АО) были сопоставимы и составили 6,7 (3,2–9,1); 7,0 (3,9–11,4) и 7,2 (4,4–10,8)% соответственно. Выявлены статистически значимые различия показателей ЭЗВД между вышеперечисленными группами и Кгр – 12,5 (10,5–13,9)%, $p < 0,05$. В группе ХАГ + АО концентрация эндотелина-1 составила 14,0 (10,3–17,5) пг/мл и превышала соответствующее значение группы ХАГ ($p < 0,05$), Кгр ($p < 0,05$). У пациенток с АО уровень эндотелина-1 в два раза превышал значение Кгр ($p < 0,05$). Отмечены статистически значимые различия между пациентками с ХАГ и Кгр ($p < 0,05$). При анализе гомоцистеинемии в группах исследования установлены статистически значимые различия между Кгр [6,1 (3,9; 8,0)] и группами ХАГ + АО [9,3 (7,8; 10,5), $p < 0,05$], ХАГ [7,8 (6,8; 9,8), $p < 0,05$], АО [7,8 (6,8; 9,8), $p < 0,05$].

Выводы. У беременных с ХАГ и АО выявлено нарушение функции эндотелия, что подтверждалось более низкими значениями ЭЗВД, большей распространенностью сниженной и парадоксальной реакции на пробу с реактивной гиперемией, более высокими значениями эндотелинемии и гомоцистеинемии, что вносило вклад в развитие осложнений гестации и приводило к развитию неблагоприятных исходов беременности по сравнению с беременными с изолированными проявлениями ХАГ, АО и пациентками из Кгр.

| | |
|--|---|
| Ключевые слова: | беременность, хроническая артериальная гипертензия, абдоминальное ожирение, эндотелиальная функция, гомоцистеин, эндотелин-1. |
| Конфликт интересов: | авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов. |
| Прозрачность финансовой деятельности: | никто из авторов не имеет финансовой заинтересованности в представленных материалах и методах. |
| Соответствие принципам этики: | информированное согласие получено от каждого пациента. Исследование одобрено комитетом по биомедицинской этике Белорусского государственного медицинского университета (протокол № 9 от 20.09.2016 г.). |
| Для цитирования: | Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Картун Л.В. Функция эндотелия у беременных с хронической артериальной гипертензией и абдоминальным ожирением. <i>Сибирский медицинский журнал</i> . 2020;35(1):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-100-106 . |

Endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity

Anna Yu. Zakharko¹, Natalya P. Mitkovskaya², Lyudmila V. Kartun²

¹ Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology, 290, Ilich str., Gomel, 246040, Republic of Belarus

² Belarusian State Medical University, 83, Dzerzhinski ave., Minsk, 220116, Republic of Belarus

Abstract

Objective. To evaluate endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity.

Material and Methods. We studied 30 pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity (group I), 28 pregnant women with chronic hypertension and normal body mass index (group IIa), 27 pregnant women with abdominal obesity without chronic hypertension (group IIb), and 33 pregnant women without chronic hypertension and abdominal obesity (control group). We performed reactive hyperemia tests, assessed the serum levels of endothelin-1 and homocysteine, and analyzed the outcomes of pregnancy and delivery.

Results. The values of endothelium-dependent vasodilation (EDVD) in pregnant women of groups I, IIa, and IIb were comparable and were 6.7 (3.2–9.1)%, 7.0 (3.9–11.4)%, and 7.2 (4.4–10.8)%, respectively. Significant differences were found in EDVD values between the groups mentioned above and the control group, where the EDVD value was 12.5 (10.5–13.9)%, $p < 0.05$. The endothelin-1 concentration in group I was 14.0 (10.3–17.5) pg/mL, which significantly exceeded the corresponding values in group IIa ($p < 0.05$) and the control group ($p < 0.05$). The endothelin-1 level in patients with abdominal obesity was twice higher than the corresponding value in the control group ($p < 0.05$). Significant differences were observed between patients with chronic hypertension (groups I and IIa) and control group ($p < 0.05$). The level of homocysteine in control group [6.1 (3.9; 8.0) $\mu\text{mol/L}$] significantly differed from the corresponding values in group I [9.3 (7.8; 10.5) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$], group IIa [7.8 (6.8; 9.8) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$], and group IIb [7.8 (6.8; 9.8) $\mu\text{mol/L}$, $p < 0.05$].

Conclusions. This study showed the presence of endothelial dysfunction in pregnant women with chronic arterial hypertension and abdominal obesity. This observation was confirmed by the lower values of EDVD, higher frequency of attenuated and paradoxical responses to the reactive hyperemia test, and the elevated serum levels of homocysteine and endothelin-1 in this category of patients. The endothelial dysfunction contributed to the development of pregnancy complications and adverse outcomes of pregnancy compared with the control group and women who had isolated manifestations of chronic hypertension and abdominal obesity.

| | |
|--|---|
| Keywords: | pregnancy, chronic arterial hypertension, abdominal obesity, endothelial function, homocysteine, endothelin-1. |
| Conflict of interest: | the authors do not declare a conflict of interest. |
| Financial disclosure: | no author has a financial or property interest in any material or method mentioned. |
| Adherence to ethical standards: | informed consent was obtained from all patients. The study was approved by the Biomedical Ethics Committee of Belarusian State Medical University (protocol No. 9 from 20.09.2016). |
| For citation: | Zakharko A.Yu., Mitkovskaya N.P., Kartun L.V. Endothelial function in pregnant women with chronic hypertension and abdominal obesity. <i>The Siberian Medical Journal</i> . 2020;35(1):100–106. https://doi.org/10.29001/2073-8552-2020-35-1-100-106 . |

Введение

Хроническая артериальная гипертензия (ХАГ) является наиболее распространенным заболеванием сердечно-сосудистой системы у беременных, регистрируется у 5–30% беременных и влечет за собой тяжелые нарушения здоровья матери и плода [1–4].

Согласно клинической классификации гипертензивных расстройств, у беременных выделяют следующие виды нарушений: хроническая (предшествующая) артериальная гипертензия (ХАГ), гестационная (индуциро-

ванная беременностью) АГ (ГАГ), преэклампсия (ПЭ), ПЭ на фоне ХАГ, эклампсия [3, 5, 6]. Ожирение рассматривается как хроническое, прогрессирующее при естественном течении заболевание различной этиологии, характеризующееся избыточным отложением жировой ткани в организме. В аспекте развития акушерских осложнений абдоминальное ожирение (АО) – значимый независимый фактор риска развития гестационного сахарного диабета (ГСД), ПЭ, преждевременных родов, экстренного родоразрешения, макросомии плода, асфиксии

новорожденного, синдрома внезапной смерти плода и младенческой смертности [7, 8]. В послеродовом периоде у женщин с ожирением чаще регистрируются кровотечения, гнойно-воспалительные осложнения, инфекции мочевыводящих путей, нарушения психосоматического состояния [9]. Новорожденные с массой тела, превышающей 90-й перцентиль, имеют высокий риск развития ожирения в последующей жизни, таким образом, формируется замкнутый круг в патогенезе ожирения [10].

Эндотелиальная дисфункция – это патологическое состояние, характеризующееся дисбалансом между веществами с вазодилатирующими, антитромбогенными свойствами и веществами с сосудосуживающими, протромбогенными и пролиферативными характеристиками [11]. Существует много исследований, доказывающих взаимосвязь между эндотелиальной дисфункцией и риском сердечно-сосудистых заболеваний, прогрессированием атеросклероза, развитием осложнений беременности. Учитывая, что дисфункция эндотелия является системным проявлением, функциональные показатели эндотелия периферических артерий коррелируют с коронарными артериями [8, 9]. Измерение эндотелийзависимой вазодилатации (ЭЗВД) является «золотым» стандартом в выявлении эндотелиальной дисфункции [10]. Увеличение эндотелиальной функции во время беременности является ожидаемым, так как вазодилатация считается необходимым условием для физиологического течения беременности [11]. В то же время нет однозначного мнения по поводу величины ЭЗВД у беременных по сравнению с небеременными женщинами [12, 13]. Нет единой точки зрения на динамику ЭЗВД у беременных с гипертензивными расстройствами по сравнению со здоровыми беременными женщинами: одни исследователи указывают на снижение уровня ЭЗВД [14, 15], другие – на то, что ЭЗВД не ослабляется [16]. Существует мнение, что при развитии гипертензивных расстройств на фоне уже имеющейся до беременности АГ эндотелиальная функция изменяется в большей степени, чем при ГАГ и ПЭ [17].

Эндотелин-1 (ЭТ-1) синтезируется преимущественно эндотелиальными клетками и является мощным вазоконстрикторным фактором, осуществляющим свой эффект через рецептор эндотелина А (ЕТА), расположенный в гладкомышечных клетках сосудов. Основными индукторами синтеза ЭТ-1 являются гипоксия, ишемия, окислительный стресс, гипергликемия, гиперлипидемия, гемодинамические перегрузки. ЭТ-1 вызывает рост гладкомышечных клеток сосудов, что приводит к их утолщению и вазоконстрикции, обладает антидиуретическим действием, усиливает симпатическую активацию и эффекты других вазоконстрикторов, способствует развитию и прогрессированию атеросклероза [18].

Считается, что наиболее мощным провоцирующим фактором для синтеза ЭТ-1 во время беременности является снижение биодоступности оксида азота в результате ишемии плаценты. У пациенток с гипертензивными осложнениями обнаружен повышенный уровень этого пептида, причем его уровень коррелировал с тяжестью

симптомов, хотя не все исследователи согласны с этими данными [19]. Ожирение также связано с увеличением вазоконстрикции, вызванной ЭТ-1, и опосредованным ЭТ-1 сокращением эндотелийзависимой вазорелаксации.

Гомоцистеин – серосодержащая аминокислота, являющаяся метаболитом незаменимой аминокислоты, метионина. Повреждающее действие гомоцистеина осуществляется за счет прямого действия на клетки и косвенного влияния супероксидного аниона и пероксида водорода (продуктов окисления гомоцистеина) на эндотелий сосудов [4, 19, 20]. Среди биологических эффектов гипергомоцистеинемии описаны повреждение эндотелия, активация маркеров воспаления, атерогенеза, нарушение синтеза и биодоступности оксида азота с развитием эндотелиальной дисфункции, активация прокоагулянтных факторов и ингибирование антикоагулянтной и фибринолитической систем [15, 19]. При изучении концентрации гомоцистеина на протяжении физиологической беременности выявлено ее постепенное увеличение с прогрессированием беременности [18, 19]. Установлено, что гипергомоцистеинемия является фактором риска сердечно-сосудистых заболеваний и тромбоэмболических осложнений [15]. При беременности отмечены ассоциации высокого уровня гомоцистеина с привычным невынашиванием беременности, ПЭ, синдромом задержки развития плода, преждевременными родами, преждевременной отслойкой нормально расположенной плаценты, врожденными пороками сердца у плода [18]. По некоторым данным уровень гомоцистеина коррелирует со степенью АГ, степенью тяжести проявлений гипертензивных осложнений [18, 20]. Высокие уровни гомоцистеина после беременности, осложненной ПЭБ, могут сохраняться в течение нескольких десятилетий и вносить свой вклад в риски сердечно-сосудистых заболеваний [17, 19].

Цель исследования: выявить особенности эндотелиальной функции у беременных с ХАГ и АО.

Материал и методы

Обследованы 118 беременных женщин в возрасте 28 (25–32) лет в сроке гестации 28–36,6 нед. Пациентки включались в исследование методом сплошной выборки после получения добровольного информированного согласия.

В основную группу (I) вошли 30 беременных с сочетанием ХАГ + АО, группу сравнения IIa составили 28 беременных с ХАГ и нормальным индексом массы тела (ИМТ), группу сравнения IIб – 27 беременных с АО без ХАГ; контрольную группу (Кгр) – 33 беременные без ХАГ и АО. Критерии включения в основную группу I (ХАГ + АО) – беременность, окружность талии (ОТ) ≥ 80 см, диагностированная АГ, срок беременности на момент исследования 28–36,6 нед. Критериями включения в группу сравнения IIa (ХАГ) явились беременность в сроке гестации 28–36,6 нед., наличие АГ, ОТ < 80 см. В группу IIб (АО) вошли беременные с ОТ ≥ 80 см.

Использованный дизайн: продольное проспективное сравнительное исследование «случай – контроль».

Измерение ОТ и диагностика АГ осуществлялись в первом триместре беременности.

Критерии исключения из исследования: отказ женщины от участия в исследовании, многоплодная беременность, беременность после использования вспомогательных репродуктивных технологий, эндокринологические заболевания с гипо- или гиперфункцией, соматическая патология в стадии декомпенсации, острые инфекционные заболевания, обострение хронических воспалительных заболеваний, употребление психоактивных веществ. Пациентки получали терапию согласно действующим клиническим протоколам наблюдения беременных, рожениц, родильниц, диагностики и лечения в акушерстве и гинекологии.

Средний возраст обследуемых составил 28,0 (25,0–32,0) лет, в группе I (АГ + АО) – 28,0 (25,0–32,0) лет, в группе IIa (ХАГ) – 29,0 (24,0–32,0) лет, в группе IIб (АО) – 29,0 (25,0–33,0) лет, в Кгр – 28,0 (23,0–33,0). В группе I (ХАГ + АО) значение ИМТ составило 31,6 (30,3–33,9) кг/м² и статистически значимо не отличалось от группы

IIб (АО) – 30,7 (28,5–35,4) кг/м². Значение ИМТ в группе сравнения IIa (ХАГ) составило 21,5 (20,3–22,8) кг/м², беременные группы IIa и Кгр имели сопоставимые показатели ИМТ, ни одна из пациенток указанных групп не имела АО. У 19 (63,3%; 95% ДИ: 43,9–80,1) женщин основной группы и 12 (42,9%; 95% ДИ: 17,7–71,1) пациенток группы сравнения Ia ХАГ была диагностирована в первом триместре беременности и соответствовала умеренной степени, $\chi^2 = 2,44$; $p = 0,11$. Средняя длительность течения ХАГ, диагностированной до беременности, у пациенток с АО составила 2 (13) года, в группе сравнения Ia – 2 (12,5) года, $U = 434$; $Z = 0,4$; $p = 0,9$. АГ второй степени была зарегистрирована до гестации у двух пациенток основной группы (ХАГ + АО) и у двух – в группе IIa (ХАГ). Медианы систолического (САД) и диастолического артериального давления (ДАД) при постановке на учет по беременности в группах исследования указаны в таблице. В момент постановки на учет по беременности ни одна из пациенток не получала антигипертензивную терапию.

Таблица. Характеристика обследуемых лиц

Table. Characteristics of the subjects

| Признаки Characteristics | Группа I (ХАГ + АО) I (CH + AO) <i>n</i> = 30 | Группа IIa (ХАГ) IIa (CH) <i>n</i> = 28 | Группа IIб (АО) IIб (AO) <i>n</i> = 27 | Кгр Control group <i>n</i> = 33 | Уровень значимости Significance level |
|---|---|---|--|---------------------------------------|--|
| Возраст, лет, <i>Me</i> (25–75%) Age, years, <i>Me</i> (25–75%) | 28,0 (25,0–32,0) | 29,0 (24,0–32,0) | 29,0 (25,0–33,0) | 28,0 (23,0–33,0) | $p > 0,05$ |
| Срок гестации на момент исследования, дни, <i>Me</i> (25–75%) Gestational age at the time of the study; days, <i>Me</i> (25–75%) | 250 (240–255) | 254 (248–256) | 248 (232–252) | 256 (254–258) | $p > 0,05$ |
| ИМТ, кг/м ² , <i>Me</i> (25–75%) BMI, kg/m ² , <i>Me</i> (25–75%) | 31,6 (30,3–33,9) | 30,7 (28,5–35,4) | 21,9 (21,2–23,0) | 20,9 (20,2–22,8) | $p_{I-IIб} < 0,05$ $p_{I-Кгр} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ |
| САД при постановке на учет, мм рт. ст., <i>Me</i> (25–75%) SBP in the first trimester, mmHg, <i>Me</i> (25–75%) | 130 (120–135) | 132 (120–135) | 110 (100–130) | 110 (100–120) | $p_{I-IIб} < 0,05$ $p_{I-Кгр} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ |
| ДАД при постановке на учет, мм рт. ст., <i>Me</i> (25–75%) DBP in the first trimester, mmHg, <i>Me</i> (25–75%) | 85 (80–95) | 80 (80–90) | 70 (65–80) | 70 (60–85) | $p_{I-IIб} < 0,05$ $p_{I-Кгр} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ $p_{IIa-IIб} < 0,05$ |
| Первородящие, <i>n</i> , (p %; 95% ДИ) Primiparous, <i>n</i> , (p %; 95% ДИ) | 18 (60%; 95% ДИ: 40,6–77,3%) | 13 (46,4%; 95% ДИ: 27,5–66,1%) | 14 (57,85%; 95% ДИ: 31,95–71,33%) | 16 (48,5%; 95% ДИ: 30,8–66,5%) | $p > 0,05$ |

Всем пациенткам выполнен перечень клинических, инструментальных, лабораторных исследований, согласно клиническим протоколам Министерства здравоохранения Республики Беларусь, проведено анкетирование по разработанному авторами опроснику, дана экспертная оценка данных индивидуальных карт беременных и родильниц. Взвешивание осуществляли на стандартизированных весах при постановке на учет по беременности. ИМТ (индекс Кетле) рассчитывали по формуле:

$$\text{ИМТ} = \text{вес (кг)} / \text{рост (м}^2\text{)}.$$

Для выявления типа ожирения измеряли ОТ в положении стоя на середине расстояния между вершиной гребня подвздошной кости и нижним краем реберной дуги сантиметровой лентой. Вазомоторную функцию эндотелия оценивали по результатам пробы с реактивной гиперемией (методика D.S. Celermajer, 1992). Исследование проводилось на приборе Philips iE 33 линейным датчиком 7,5 МГц с использованием М-модального и

двухмерного исследований, а также цветного и импульсного доплеровского измерений. Степень эндотелизависимой вазодилатации (ЭЗВД) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЭЗВД (\%)} = \frac{\text{пиковый диаметр артерии} - \text{базовый диаметр артерии}}{\text{базовый диаметр артерии}} \times 100\%$$

При отсутствии прироста диаметра плечевой артерии в ответ на реактивную гиперемии больше чем на 10% или при появлении парадоксальной вазоконстрикции регистрировалась вазомоторная дисфункция эндотелия.

Исследование уровня ЭТ-1 проводили с помощью иммуноферментного анализа (набор Human endothelin I; DRG International, Inc., США), уровня гомоцистеина с использованием коммерческого набора EIA2925 (DRG International, Inc., США).

Статистическая обработка результатов осуществлялась с помощью статистических пакетов Excel, STATISTICA (версия 10.0, StatSoft, Inc., USA, серийный номер BXXR207F383402FA-V). Использовались непараметрические методы анализа. Для описания количественных признаков вычисляли медиану (*Me*), интерквартильный размах (25- и 75-й процентиля), данные представляли в виде *Me* (25–75%). Для описания качественных признаков применяли долю (*p*%) и 95% доверительный интервал (ДИ), рассчитанный по методу Клоппера – Пирсона (*p*%; 95% ДИ). Парное межгрупповое сравнение признаков определяли 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 и качественному порядковому признаку применяли непараметрический однофакторный дисперсионный анализ с использованием метода рангового анализа вариаций по Краскелу – Уоллису и медианного теста.

Общее межгрупповое различие для качественных признаков рассчитывали с помощью критерия хи-квадрат (χ^2) с поправкой Йейтса на непрерывность. Для определения взаимосвязи двух количественных признаков выполнялся корреляционный анализ метод Спирмена (r_s). Различия в группах считались значимыми при вероятности безошибочного прогноза не менее 95,5% ($p < 0,05$).

Результаты

Значения ЭЗВД в группах беременных I (ХАГ и АО), IIa (ХАГ) и IIб (АО) были сопоставимы и составили 6,7 (3,2–9,1)%; 7,0 (3,9–11,4)% и 7,2 (4,4–10,8)%. Выявлены статистически значимые различия показателей ЭЗВД между вышеперечисленными группами и Кгр 12,5 (10,5–13,9)%, $p < 0,05$. Вазомоторная дисфункция эндотелия была зафиксирована у 18 (60%; 95% ДИ: 40,677,3%) беременных с ХАГ и АО и у 9 (27,3%; 95% ДИ: 13,3–45,5%) пациенток Кгр ($\chi^2 = 5,6$ с поправкой Йейтса; $p = 0,018$). В группах IIa и IIб доля пациенток со сниженной и парадоксальной реакцией на пробу была сопоставима и составила 13 (46,4%; 95% ДИ: 27,5–66,1%) и 15 (55,6%; 95% ДИ: 35,3–74,5%), $\chi^2 = 0,46$; $p = 0,5$. У пациенток

с АО в два раза чаще выявлялись нарушения вазомоторной функции эндотелия по сравнению с Кгр ($\chi^2 = 4,95$; $p = 0,027$).

Корреляционный анализ показал наличие обратной связи между значениями ЭЗВД и ИМТ ($r_s = -0,23$), ОТ ($r_s = -0,26$), уровнями САД ($r_s = -0,37$), ДАД ($r_s = -0,41$), $p < 0,05$. Концентрация ЭТ-1 и гомоцистеина была определена у 81 пациентки, из них 30 женщин входили в группу I (ХАГ + АО), 21 – в группу IIa (ХАГ), 16 – в группу IIб (АО) и 14 – в Кгр. Медиана концентрации ЭТ-1 у беременных с ХАГ и АО составила 14,0 (10,3–17,5) пг/мл, что статистически значимо выше, чем в группе беременных с ХАГ и нормальным ИМТ – 7,5 (6,8; 13,7) пг/мл ($U = 149,5$; $Z = 2,6$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони) и Кгр 5,8 (4,5; 8,5) пг/мл ($U = 39,5$; $Z = 4,5$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони). У пациенток с АО уровень ЭТ-1 в два раза превышал значение Кгр ($U = 41,5$; $Z = 2,9$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Отмечены статистически значимые различия между пациентками групп Iа (ХАГ) и Кгр ($U = 63,5$; $Z = 2,0$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони, см. рис. 1).

У пациенток исследуемых групп уровень ЭТ-1 коррелировал с ИМТ ($r_s = 0,31$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = 0,31$; $p < 0,05$), уровнями САД ($r_s = 0,30$; $p < 0,05$) и ДАД ($r_s = 0,35$; $p < 0,05$).

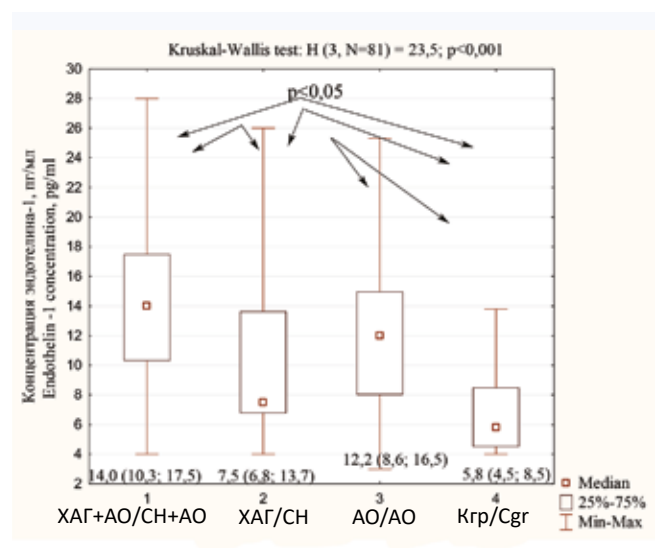


Рис. 1. Концентрация ЭТ-1 в группах исследования
Fig. 1. Endothelin-1 concentrations in study groups

При анализе гомоцистеинемии в группах исследования выявлены статистически значимые различия между Кгр и группами ХАГ + АО ($U = 85,0$; $Z = 3,5$; $p < 0,05$ с поправкой Бонферрони), ХАГ без ГР ($U = 62,5$; $Z = 2,2$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони), АО ($U = 61$; $Z = 2,1$; $p < 0,05$ с учетом поправки Бонферрони). Данные об уровне гомоцистеина в группах исследования представлены на рисунке 2.

Корреляционный анализ показал наличие связей умеренной силы между концентрацией гомоцистеина и ИМТ ($r_s = 0,39$; $p < 0,05$), ОТ ($r_s = 0,4$; $p < 0,05$), уровнями САД ($r_s = 0,30$; $p < 0,05$) и ДАД ($r_s = 0,39$; $p < 0,05$).

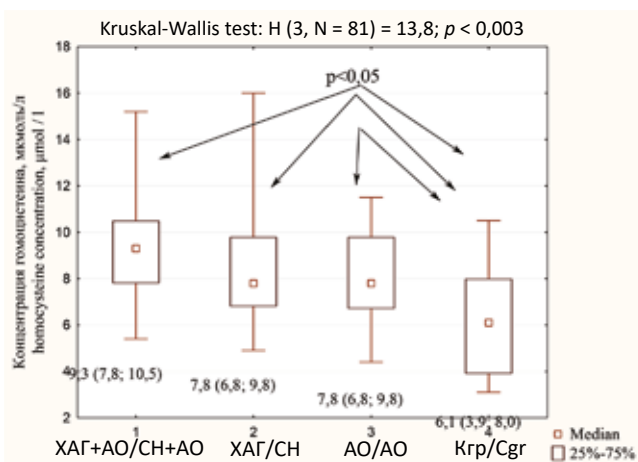


Рис. 2. Гомоцистеинемия в группах исследования
Fig. 2. Homocysteine concentrations in study groups

Среди пациенток группы ХАГ + АО у 14 (46,7%; 95% ДИ: 28,3–65,7%) женщин были зафиксированы неблагоприятные исходы беременности, такие как индуциро-

ванные преждевременные роды, связанные с развитием тяжелой ПЭ, кровотечения в послеродовом и раннем послеродовом периоде, декомпенсация плацентарной недостаточности, асфиксия новорожденного, что выше, чем в группе женщин с ХАГ (17,9%; 95% ДИ: 6,1–36,9%), $\chi^2 = 4,3$ с поправкой Йейтса; $p = 0,04$; у беременных с АО (11,1%; 95% ДИ: 2,3–29,2%), $\chi^2 = 6,9$ с поправкой Йейтса; $p = 0,009$ и в Krp (15,2%; 95% ДИ: 5,1–31,9%), $\chi^2 = 5,9$ с поправкой Йейтса; $p = 0,015$.

Заключение

У беременных с ХАГ и АО выявлено нарушение функции эндотелия, что подтверждалось более низкими значениями ЭЗВД, большей распространенностью сниженной и парадоксальной реакции на пробу с реактивной гиперемией, более высокими значениями эндотелинемии и гомоцистеинемии, что вносило вклад в развитие осложнений гестации и приводило к развитию неблагоприятных исходов беременности по сравнению с беременными с изолированными проявлениями ХАГ, АО и пациентками Krp.

Литература

1. Захарко А.Ю., Митьковская Н.П., Доронина О.К. Акушерские проблемы у беременных с метаболическим синдромом. Известия Национальной академии наук Беларуси. Серия медицинских наук. 2018;15(2):151–159. DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.
2. Хирманов В.Н. Актуальные вопросы ведения пациентов с гипертоническими кризами. *Неотложная кардиология и кардиоваскулярные риски*. 2018;2(2):312–322.
3. Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: How can the evidence guide postpartum management? *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(12):96. DOI: 10.1007/s11906-019-0999-7.
4. Zeng Y., Li M., Chen Y., Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(11):15275–15279.
5. Martínez-Hortelano J.A., Caverro-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Sanabria-Martínez G., Poyatos-León R., Martínez-Vizcaíno V. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(1):68–79. DOI: 10.1097/AOG.00000000000003573.
6. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;145(1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
7. Хромылев А.В. Метаболический синдром и беременность. *Ожирение и метаболизм*. 2014;11(2):3–7. DOI: 10.14341/OMET201423-7.
8. Arabin B., Stupin J.H. Overweight and obesity before, during and after pregnancy: Part 2: evidence-based risk factors and interventions. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):646–655. DOI: 10.1055/s-0034-1368462.
9. Mannaerts D., Faes E., Cornette J., Gyselaers W., Spaanderman M., Goovaerts I. Low-flow mediated constriction as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: A pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:75–81. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.02.001.
10. Slack E., Best K.E., Rankin J., Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):434. DOI: 10.1186/s12884-019-2585-z.

References

1. Zakharko A.Y., Mitkovskaya N.P., Doronina O.K. Obstetric problems in pregnant women with metabolic syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medical series.*

11. Timmermans Y.E.G., van de Kant K.D.G., Oosterman E.O., Spaanderman M.E.A., Villamor-Martinez E., Kleijnen J. The impact of interpregnancy weight change on perinatal outcomes in women and their children: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2020;21(3):e12974. DOI: 10.1111/obr.12974.
12. Denison F.C., Norwood P., Bhattacharya S., Duffy A., Mahmood T., Morris C. et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014;121(1):72–81. DOI: 10.1111/1471-0528.12443.
13. Catalano P., de Mouzon S.H. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015;39(4):642–649. DOI: 10.1038/ijo.2015.15.
14. Kalliala I., Markozannes G., Gunter M.J., Paraskevidis E., Gabra H., Mitra A. et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511. DOI: 10.1136/bmj.j4511.
15. Kalhan S.C. One carbon metabolism in pregnancy: Impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;435:48–60. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.006.
16. Harville E.W., Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M., Raitakari O.T. Vascular ultrasound measures before pregnancy and pregnancy complications: A prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy.* 2017;36(1):53–58. DOI: 10.1080/10641955.2016.1237643.
17. Van Balen L.V.A., van Gansewinkel T.A.G., de Haas S., van Kuijk S.M.J., van Drongelen J., Ghossein-Doha C. Physiological adaptation of endothelial function to pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;50(6):697–708. DOI: 10.1002/uog.17431.
18. Choi R., Choi S., Lim Y., Cho Y.Y., Kim H.J., Kim S.W. et al. A prospective study on serum methylmalonic acid and homocysteine in pregnant women. *Nutrients.* 2016;8(12):797. DOI: 10.3390/nu8120797.
19. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension – a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016;66(1):167–171. DOI: 10.1007/s13224-015-0832-4.
20. Wang X.C., Sun W.T., Yu C.M., Pun S.H., Underwood M.J., He G.W. et al. ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: Modulation of IKCa and SKCa channels. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):191–198. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021.

2018;15(2):151–159 (In Russ.). DOI: 10.29235/1814-6023-2018-15-2-151-159.

2. Cyirmanov V.N. Actual issues of management of patients with hypertensive crises. *Emergency Cardiology and Cardiovascular Risks.* 2018;2(2):312–322 (In Russ.).

3. Hauspurg A., Countouris M.E., Catov J.M. Hypertensive disorders of pregnancy and future maternal health: How can the evidence guide postpartum management? *Curr. Hypertens. Rep.* 2019;21(12):96. DOI: 10.1007/s11906-019-0999-7.
4. Zeng Y., Li M., Chen Y., Wang S. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy. *Int. J. Clin. Exp. Pathol.* 2015;8(11):15275–15279.
5. Martínez-Hortelano J.A., Cavero-Redondo I., Álvarez-Bueno C., Sanabria-Martínez G., Poyatos-León R., Martínez-Vizcaino V. Interpregnancy weight change and hypertension during pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Obstet. Gynecol.* 2020;135(1):68–79. DOI: 10.1097/AOG.0000000000003573.
6. Poon L.C., Shennan A., Hyett J.A., Kapur A., Hadar E., Divakar H. et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) initiative on pre-eclampsia: A pragmatic guide for first-trimester screening and prevention. *Int. J. Gynaecol. Obstet.* 2019;145(1):1–33. DOI: 10.1002/ijgo.12802.
7. Chromylev A.V. Metabolic syndrome and pregnancy. *Obesity and Metabolism.* 2014;11(2):3–7 (In Russ.). DOI: 10.14341/OMET201423-7.
8. Arabin B., Stupin J.H. Overweight and obesity before, during and after pregnancy: Part 2: evidence-based risk factors and interventions. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2014;74(7):646–655. DOI: 10.1055/s-0034-1368462.
9. Mannaerts D., Faes E., Cornette J., Gyselaers W., Spaanderman M., Goovaerts I. Low-flow mediated constriction as a marker of endothelial function in healthy pregnancy and preeclampsia: A pilot study. *Pregnancy Hypertens.* 2019;17:75–81. DOI: 10.1016/j.preghy.2019.02.001.
10. Slack E., Best K.E., Rankin J., Heslehurst N. Maternal obesity classes, preterm and post-term birth: a retrospective analysis of 479,864 births in England. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):434. DOI: 10.1186/s12884-019-2585-z.
11. Timmermans Y.E.G., van de Kant K.D.G., Oosterman E.O., Spaanderman M.E.A., Villamor-Martínez E., Kleijnen J. The impact of interpregnancy weight change on perinatal outcomes in women and their children: A systematic review and meta-analysis. *Obes. Rev.* 2020;21(3):e12974. DOI: 10.1111/obr.12974.
12. Denison F.C., Norwood P., Bhattacharya S., Duffy A., Mahmood T., Morris C. et al. Association between maternal body mass index during pregnancy, short-term morbidity, and increased health service costs: a population-based study. *BJOG.* 2014;121(1):72–81. DOI: 10.1111/1471-0528.12443.
13. Catalano P., de Mouzon S.H. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int. J. Obes. (Lond.)*. 2015;39(4):642–649. DOI: 10.1038/ijo.2015.15.
14. Kalliala I., Markozannes G., Gunter M.J., Paraskevidis E., Gabra H., Mitra A. et al. Obesity and gynaecological and obstetric conditions: umbrella review of the literature. *BMJ.* 2017;359:j4511. DOI: 10.1136/bmj.j4511.
15. Kalhan S.C. One carbon metabolism in pregnancy: Impact on maternal, fetal and neonatal health. *Mol. Cell Endocrinol.* 2016;435:48–60. DOI: 10.1016/j.mce.2016.06.006.
16. Harville E.W., Juonala M., Viikari J.S., Kähönen M., Raitakari O.T. Vascular ultrasound measures before pregnancy and pregnancy complications: A prospective cohort study. *Hypertens. Pregnancy.* 2017;36(1):53–58. DOI: 10.1080/10641955.2016.1237643.
17. Van Balen L.V.A., van Gansewinkel T.A.G., de Haas S., van Kuijk S.M.J., van Drongelen J., Ghossein-Doha C. Physiological adaptation of endothelial function to pregnancy: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet. Gynecol.* 2017;50(6):697–708. DOI: 10.1002/uog.17431.
18. Choi R., Choi S., Lim Y., Cho Y.Y., Kim H.J., Kim S.W. et al. A prospective study on serum methylmalonic acid and homocysteine in pregnant women. *Nutrients.* 2016;8(12):797. DOI: 10.3390/nu8120797.
19. Maru L., Verma M., Jinsiwale N. Homocysteine as predictive marker for pregnancy-induced hypertension – a comparative study of homocysteine levels in normal versus patients of PIH and its complications. *J. Obstet. Gynaecol. India.* 2016;66(1):167–171. DOI: 10.1007/s13224-015-0832-4.
20. Wang X.C., Sun W.T., Yu C.M., Pun S.H., Underwood M.J., He G.W. et al. ER stress mediates homocysteine-induced endothelial dysfunction: Modulation of IKCa and SKCa channels. *Atherosclerosis.* 2015;242(1):191–198. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.07.021.

Информация о вкладе авторов

Митьковская Н.П. предложила концепцию исследования и разработала его протокол, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Захарко А.Ю. организовала набор данных, забор материала для исследования, сформировала выборку пациентов, выполнила пробу с реактивной гиперемией, написала первый вариант рукописи.

Картун Л.В. выполнила лабораторные исследования, иммуноферментный анализ собранных образцов сыворотки крови, внесла вклад в доработку исходного варианта рукописи.

Все авторы дали окончательное согласие на подачу рукописи и согласились нести ответственность за все аспекты работы, ручаясь за их точность и безупречность.

Сведения об авторах

Захарко Анна Юрьевна, канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог, Республиканский научно-практический центр радиационной медицины и экологии человека. ORCID 0000-0001-6965-6794.

E-mail: annazakharko@tut.by

Митьковская Наталья Павловна, д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой кардиологии и внутренних болезней, Белорусский государственный медицинский университет. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Картун Людмила Владимировна, старший научный сотрудник лаборатории биохимических исследований, Белорусский государственный медицинский университет.

E-mail: kartunLV@mail.ru

Захарко Анна Юрьевна, e-mail: annazakharko@tut.by

Information on author contributions

Mitkovskaya N.P. proposed research concept, developed study protocol, and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

Zakharko A.Yu. organized data accumulation and sampling of the material for the study, formed a sample of patients, performed reactive hyperemia tests, and wrote the first version of the manuscript.

Kartun L.V. performed laboratory studies, carried out enzyme-linked immunosorbent assay tests with the collected blood serum samples, and contributed to the revision of the original version of the manuscript.

All authors gave their final consent to submit the manuscript and agreed to bear a responsibility for all aspects of the work vouching for the overall integrity of the publication.

Information about the authors

Anna Yu. Zakharko, M.D., Cand. Sci. (Med.), Gynecologist, Republican Scientific and Practical Center for Radiation Medicine and Human Ecology. ORCID 0000-0001-6965-6794.

E-mail: annazakharko@tut.by

Natalya P. Mitkovskaya, M.D., Dr. Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Cardiology and Internal Diseases, Belarusian State Medical University. ORCID 0000-0002-9088-721X.

E-mail: mitkovskaya1@mail.ru

Lyudmila V. Kartun, Senior Research Scientist, Laboratory of Biochemical Research, Belarusian State Medical University.

E-mail: kartunLV@mail.ru

Anna Yu. Zakharko, e-mail: annazakharko@tut.by