

Имеет ли значение артериальная гипертензия во время беременности в патогенезе метаболического синдрома у женщин?

О.Н. Ткачева, Н.Ф. Разгуляева*, К.Ю. Гусева*, Н.С. Самсоненко*, И.Е. Мишина**, А.В. Барабашкина***, Л.П. Максименко****, И.П. Мокеева*****

* Кафедра клинической фармакологии МГМСУ.

** Кафедра общей врачебной практики ГОУ ВПО ИвГМА Росздрава.

*** Владимирская областная клиническая больница.

**** МУЗ «Городская клиническая больница №3 г. Иванова».

Резюме

Исследование предполагало в ходе проспективного наблюдения выявить особенности течения артериальной гипертензии и наличие метаболических нарушений у женщин, имевших различные варианты гипертензивных расстройств во время беременности.

Через 10 лет после родов обследовано 38 женщин, которые имели во время беременности различные варианты АГ или высокое нормальное АД. В контрольную группу вошли 16 пациенток с нормотензивной беременностью.

Выявлено, что наличие АГ во время беременности способствует не только стабилизации АД на высоких цифрах и поражению органов-мишеней, но и создает предпосылки к раннему формированию компонентов метаболического синдрома. Материнский вес до беременности и прибавка массы тела после родов, возможно, являются предикторами развития МС у женщин. Показано также, что применение препарата Энап в дозе 5-20 мг в сутки в течение 2-х месяцев позволяет не только достоверно снизить АД, но и улучшить показатели углеводного и липидного обмена у женщин с метаболическими нарушениями.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, метаболический синдром, беременность.

Does hypertension during pregnancy contribute to female metabolic syndrome?

O.N. Tkacheva, N.F. Razgulaeva, I.E. Mishina, A.V. Barabashkina, L.P. Maksimenko, I.P. Mokeeva, K.Y. Guseva, N.S. Samsonenko.

Resume

The aim of the study was to assess metabolic abnormalities in women with different patterns of hypertension during pregnancy in a prospective long-term observational study. 38 females were followed for 10 years after pregnancy. 16 females with normal pregnancy served as a control group.

It is shown that hypertension during pregnancy predispose to blood pressure stabilization, target organ damage as well as metabolic disturbances and can predispose to metabolic syndrome manifestation. Maternal weight before pregnancy, and weight increase during pregnancy are predictors of future metabolic syndrome. It was shown also that enalapril 5-20 mg per day can significantly reduce blood pressure and improve metabolic glucose and lipid parameters in such women.

Key words: hypertension, metabolic syndrome, pregnancy.

Введение

На протяжении последних лет неизменно высоким остается интерес научных исследователей и практических врачей к проблеме метаболического синдрома (МС) – комплекса клинко-биохимических нарушений, объединяющим звеном патогенеза которых является инсулинорезистентность (ИР). Распространенность МС по данным разных авторов, составляет 5-20% [1, 2]. Практически все компоненты МС относятся к установленным факторам риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, а при сочетании нескольких компонентов у одного пациента этот риск возрастает во много раз. Ранняя диагностика МС – это в первую очередь предупреждение или отсрочка манифестации сахарного диабета 2 типа и атеросклеротических сосудистых заболеваний, а

его коррекция приводит к снижению риска сердечно-сосудистой заболеваемости и смертности.

Поскольку МС является комплексом метаболических нарушений, патогенетически связанных между собой, определить первопричину его развития достаточно сложно [3, 4]. Не менее трудной и важной с практической точки зрения задачей является своевременное выявление момента запуска этого комплекса взаимоотягощающих метаболических нарушений. Ряд исследований последних лет продемонстрировали, что начало этого патологического процесса, возможно, следует искать в периоде беременности.

Инсулинорезистентность и гиперинсулинемия характерны для физиологически протекающей беременности и максимально выражены в третьем триместре. Это, возможно, обусловлено значительными гормональ-

ными изменениями. повышением уровня плацентарного лактогена, прогестерона, кортизола и эстрадиола [10]. Уровни триглицеридов, мелких плотных частиц ЛПНП, свободных жирных кислот, молекул клеточной адгезии, лептина, фактора некроза опухоли повышены при нормальной беременности и ассоциированы с прогрессированием инсулинорезистентности [11-13].

Взаимосвязь инсулинорезистентности и АГ во время беременности в настоящее время практически не изучена. Так, в исследовании Caruso A, Ferrazzani S (1999) при проведении клэмп-теста было показано, что инсулинорезистентность наиболее выражена у женщин с гестационной АГ. А в группах пациенток с гестозом и физиологически протекающей беременностью результаты были схожими [14]. В другом исследовании [15] было показано, что инсулинорезистентность максимально выражена при гестозе.

Не уточнено также, что первично – инсулинорезистентность или АГ во время беременности. Ряд исследователей выявили появление гиперинсулинемии в начале беременности, до развития ГАГ или гестоза [16-21]. Эти авторы считают, что именно инсулинорезистентность может быть причиной повышения реабсорбции натрия в почках, стимуляции СНС, развития гипергликемии в период гестации, а значит и утяжеления дисфункции эндотелия и развития АГ.

В пользу роли инсулинорезистентности в развитии АГ в период беременности говорит также и тот факт, что ожирение и гиподинамия предрасполагают к развитию гипертензии во время беременности. Высокий ИМТ до или в начале беременности ассоциирован с повышенным риском развития гестоза и ГАГ [18-24]. Повышенная физическая активность в первые 20 недель беременности, напротив, ассоциирована со снижением этого риска [25].

Эпидемиологические исследования выявили взаимосвязь между нарушениями всех видов обмена во время гестации и риском развития ИР и связанных с ней сердечно-сосудистых расстройств в последующей жизни (5). По мнению Williams D.(6), беременность может рассматриваться как стресс-тест, предсказывающий здоровье женщины. Она кратковременно «катапультирует» женщину в МС, который предрасполагает к эндотелиальной дисфункции. Беременность демаскирует субклинические расстройства углеводного обмена, патологию щитовидной железы и желез внутренней секреции, печени и почек. Повышение артериального давления (АД) в этот период также способствует усугублению метаболических расстройств.

Однако долгосрочные наблюдения по влиянию различных форм артериальной гипертензии (АГ) и метаболических нарушений при беременности на отдаленный прогноз для матери малочисленны и результаты их противоречивы [7, 8, 9].

Цель настоящего исследования: в ходе проспективного наблюдения выявить особенности течения артериальной гипертензии и наличие метаболических нарушений у женщин, имевших различные варианты гипертензивных расстройств во время беременности.

Объект и методы исследования

Через 10 лет после родов обследовано 38 женщин, которые имели во время беременности различные вари-

анты АГ или высокое нормальное АД (ВН АД). В контрольную группу вошли 16 пациенток с нормотензивной беременностью. Средний возраст женщин первой группы на момент обследования составил $38,4 \pm 5,12$ лет, второй – $35,2 \pm 5,87$ лет ($p > 0,05$).

В исследование не включались пациентки, имеющие в анамнезе патологию сердца с нарушением кровообращения, тяжелые паренхиматозные заболевания почек с почечной недостаточностью, гиперфункцию щитовидной железы, сахарный диабет во время беременности.

У женщин основной группы имели место следующие формы гипертензивных расстройств во время беременности:

- 1/ хроническая АГ без поражений органов-мишеней (ХАГ) была диагностирована у 10 человек,
- 2/ преэклампсия (ПЭ), наложившаяся на ХАГ – у 12 человек,
- 3/ преэклампсия без предшествующей ХАГ – у 9 женщин,

Высокое нормальное АД (130-139/85-89 мм рт. ст.) имело место у 7 человек.

Под хронической АГ подразумевалась гипертензия (систолическое АД ≥ 140 мм рт. ст., диастолическое АД ≥ 90 мм рт. ст.), диагностированная до наступления беременности или до 20 недели гестации, а также гипертензия, выявленная впервые во время беременности, но не исчезнувшая после родов.

Преэклампсия – специфичный для беременности синдром – устанавливалась при наличии после 20 недели гестации повышения систолического АД (САД) более 140 мм.рт.ст. и/или диастолического (ДАД) – более 90 мм.рт.ст., которое сопровождалось протеинурией.

Клиническое обследование женщин включало сбор анамнеза, изучение параметров тела: рост, вес, индекс массы тела (ИМТ), окружность талии (ОТ), физикальное исследование органов и систем. Инструментальное обследование заключалось в проведении электро- и эхокардиографии, ультразвукового исследования почек и щитовидной железы. Также осуществлялось исследование глюкозы капиллярной крови натощак и после проведения стандартного глюкозотолерантного теста, общего холестерина (ОХ), холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП), триглицеридов (ТГ). Холестерин липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) рассчитывался по формуле Фридвальда – Фредриксона.

После клинко-лабораторного обследования пациентки с гипертензивными нарушениями при беременности (основная группа) были распределены на 2 подгруппы: первую составили женщины, у которых был диагностирован метаболический синдром, вторую – пациентки без метаболического синдрома.

Метаболический синдром устанавливался при наличии трех и более критериев, предложенных Общественной программой США по холестерину (2001 год) (АТР III):

- Абдоминальное ожирение (окружность талии у женщин > 88 см)
- Артериальная гипертензия. САД ≥ 130 мм рт. ст. и/или ДАД ≥ 85 мм рт. ст.
- Высокий уровень ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л
- Низкий уровень ХС ЛПВП ($< 1,29$ для женщин)
- Уровень глюкозы в плазме натощак $\geq 6,1$ ммоль/л.

В выделенных подгруппах была проведена ретроспективная оценка ИМТ до беременности и динамики веса в течение 10 лет после родов.

Результаты и обсуждение

У пациенток с гипертензивными расстройствами во время беременности через 10 лет после родов имели место достоверно более высокие по сравнению с женщинами без АГ показатели САД (1 группа – $150,6 \pm 3,05$ мм рт. ст., 2-я – $125,8 \pm 1,6$ мм рт.ст., $p < 0,001$), ДАД (соответственно $96,06 \pm 2,12$ мм рт. ст. и $77,6 \pm 2,31$ мм рт. ст., $p < 0,001$), ИМТ ($30,09 \pm 1,24$ кг/м² и $23,18 \pm 0,94$ кг/м², $p < 0,001$), ОТ ($90,20 \pm 2,54$ см и $74,1 \pm 3,2$ см, $p < 0,001$), ОХ ($6,59 \pm 0,92$ ммоль/л и $4,62 \pm 0,76$ ммоль/л, $p < 0,05$) и ХС ЛПНП ($4,56 \pm 0,17$ ммоль/л и $3,1 \pm 0,4$ ммоль/л, $p < 0,001$) (рис. 1, 2). В основной группе сахарный диабет был диагностирован у 2 женщин, нарушение толерантности к глюкозе – у 4 человек. Три и более компонента метаболического синдрома выявлено у 14 пациенток (36,84%).

Через 10 лет после родов (рис. 3) более чем у 80% женщин, имевших во время беременности ХАГ без поражений органов-мишеней и ПЭ, наложившуюся на ХАГ, была диагностирована гипертоническая болезнь II стадии с гипертрофией левого желудочка, что существенно повышало риск развития сосудистых катастроф у этих относительно молодых женщин. У 60% пациенток, имевших ПЭ в анамнезе, несмотря на то, что сразу после родов АД нормализовалось, в дальнейшем была диагностирована ГБ I стадии. Наилучшие исходы при проспективном наблюдении оказались в группе ВН АД: только 1 из 7 женщин имела АГ. Возможно, такие результаты связаны с малым числом обследованных больных в данной группе.

При сравнительном анализе клинко-лабораторных показателей пациенток с различными вариантами гипертензивных расстройств во время беременности, выявлено, что женщины с ХАГ и ПЭ, наложившейся на ХАГ, через 10 лет после родов имели наибольшие значения ИМТ и ОТ. Достоверных различий в показателях жирового и углеводного обмена нами получено не было.

В ходе ретроспективного анализа антропометрических показателей беременных, у которых при клинко-лабораторном обследовании был диагностирован МС (14 чел. – 37%), в сравнении с пациентками без достоверных признаков МС (24 чел. – 63%) получены следующие результаты. Оказалось, что женщины с МС имели достоверно большие значения ИМТ до беременности и в течение 10 лет после родов (табл. 1). Прибавка массы тела после родов в группе МС была почти в 3 раза большей по сравнению с пациентками без метаболических нарушений.

Учитывая, что в основной группе имело место частое сочетание АГ с метаболическими нарушениями, для коррекции повышенного АД у таких женщин мы применяли энalapрил, оказывающий не только гипотензивный, но и метаболически позитивный эффект. У 27 женщин (11 с

Уровень липидов через 10 лет после родов

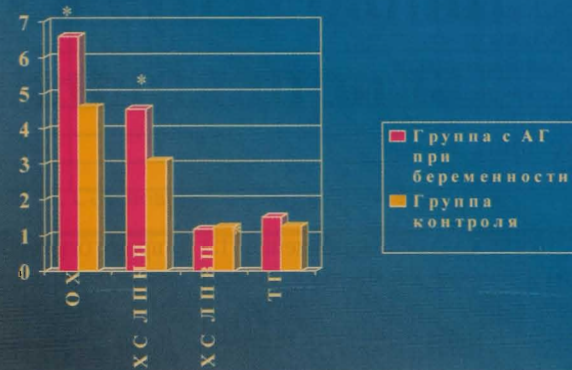


Рисунок 1.

Распространенность гипертонической болезни через 10 лет после родов у пациенток с различными вариантами гипертензивных расстройств при беременности

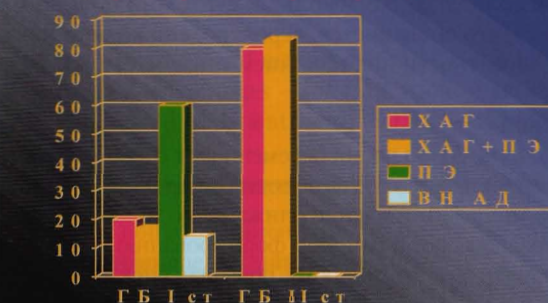


Рисунок 2.

Сравнение антропометрических показателей через 10 лет после родов у женщин с различными вариантами АГ во время беременности и нормотензивной беременностью

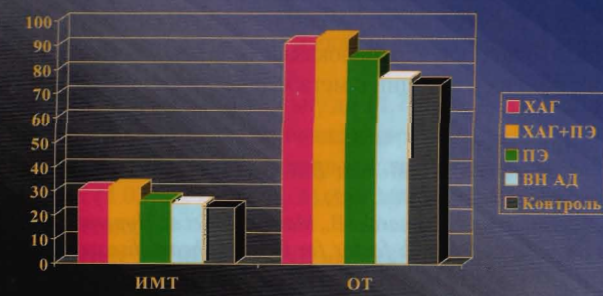


Рисунок 3.

Таблица 1

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА АНТРОПОМЕТРИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПОДГРУППАХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ НАЛИЧИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ($M \pm m$)

Показатели	Пациентки с МС (n=14)	Женщины без МС (n=24)	P
ИМТ до беременности	$27,38 \pm 1,84$	$22,75 \pm 0,57$	$<0,01$
Прибавка веса после родов	$23,43 \pm 6,64$	$8,58 \pm 1,26$	$<0,01$
ИМТ при обследовании	$33,84 \pm 1,94$	$25,70 \pm 0,77$	$<0,001$

ДИНАМИКА АД И МЕТАБОЛИЧЕСКИХ ПОКАЗАТЕЛЕЙ В ПРОЦЕССЕ ЛЕЧЕНИЯ ЭНАПОМ

Показатели	До лечения	После лечения
САД, мм рт. ст.	160,40 ± 7,01	140,20 ± 5,44*
ДАД, мм рт. ст.	102,30 ± 4,58	88,11 ± 1,55**
Глюкоза, ммоль/л	5,90 ± 0,42	5,40 ± 0,62
О. холестерин, ммоль/л	5,10 ± 0,66	5,00 ± 0,31
ХС ЛПНП, ммоль/л	4,50 ± 0,58	4,00 ± 0,42*
ХС ЛПВП, ммоль/л	1,10 ± 0,11	1,10 ± 0,21
ТГ, ммоль/л	1,61 ± 0,13	1,62 ± 0,11

* – p < 0,05 ** – p < 0,01

ХАГ, 16 – с ХАГ, осложнившейся ПЭ во время беременности) в течение 2-х месяцев проводилась монотерапия Энапом в дозе от 5 до 20 мг/сутки. Динамика гемодинамических и метаболических показателей под влиянием проводимого лечения представлена в таблице 2.

В ходе лечения были получены достоверное снижение как систолического, так и диастолического АД, и небольшое, но достоверное снижение ЛПНП, отсутствие достоверных изменений общего холестерина, ТГ. При этом отсутствовали также достоверные изменения уровня глюкозы в группе в целом. Однако, у двух пациенток с СД 2 типа отмечено существенное снижение гликемии (с 7,1 ммоль/л до 5,8 ммоль/л, с 7,3 ммоль/л до 6,0 ммоль/л), что объясняется, вероятно, снижением инсулинорезистентности под влиянием ингибитора АПФ.

Выводы

- Наличие АГ во время беременности способствует не только стабилизации АД на высоких цифрах и поражению органов-мишеней в течение ближайших 10 лет, но и создает предпосылки к раннему формированию компонентов метаболического синдрома, повышая риск сердечно-сосудистых осложнений у относительно молодых женщин.

- Материнский вес до беременности и прибавка массы тела после родов, возможно, являются предикторами развития МС у женщин.

- Пациентки, имеющие в анамнезе артериальную гипертензию во время беременности, являются группой риска развития в дальнейшем сердечно-сосудистых заболеваний, требуют наблюдения и, при необходимости, медицинского вмешательства.

- Применение препарата Энап в дозе 5-20 мг в сутки в течение 2-х месяцев позволяет не только достоверно снизить АД, но и улучшить показатели углеводного и липидного обмена у женщин с метаболическими нарушениями.

Литература

- Чазова И.Е., Мычка В.Б. Метаболический синдром. *Consilium Medicum* 2004; 4(1).
- Despres J.P., Lamarche B., Mauriege P. et al. Hyperinsulinemia as an independent risk factor for ischemic heart disease. *N Eng J Med* 1996; 334 (15): 952-57.
- Richard P.D., Trevor J.O. Hyperinsulinemia and resistance: associations with cardiovascular disease. *Cardiovasc risk factors* 1993; 1: 12-18.
- Davis B.R., Cutler J.D., Gordon D.J. et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hyperten.* 1996; 9: 342-60.
- Gluckman P.D., Hanson M.A. The developmental origins of the metabolic syndrome. *Trends Endocrinol. Metab.* 2004; 15(4): 183-7.
- Williams D. Pregnancy: a stress test for life. *Cur Opin Obstet Gynecol* 2003; 15(6): 465-71.

- Ong K.K., Dunger D.B. Birth weight, infant growth and insulin resistance. *Eur Endocrinol.* 2004; 151 (Suppl 3):U131-9.

- Pouta A., Hartikainen A.L., Sovio U. et al. Manifestations of metabolic syndrome after hypertensive pregnancy. *Hypertension.* 2004; 43(4): 825-31.

- Rodie V.A., Freeman D.J., Sattar N., Greer I.A. Pre-eclampsia and cardiovascular disease: metabolic syndrome of pregnancy? *Atherosclerosis.* 2004; 175(2): 189-202.

- Barbieri RL 1999 Endocrine disorders in pregnancy. In: Yen SSC, Jaffe RB, Barbieri RL, eds. *Reproductive endocrinology.* Philadelphia: Saunders; 785-811

- Belo L, Caslake M, Gaffney D et al. Changes in LDL size and HDL concentration in normal and preeclamptic pregnancies. *Atherosclerosis* 2002;162:425-432

- Ogura K, Miyatake T, Fukui O et al. Low-density lipoprotein particle diameter in normal and preeclampsia. *J Atheroscler Thromb* 2002;9:42-47

- Sattar N, Greer IA, Rumley A et al A longitudinal study of the relationships between haemostatic, lipid, and oestradiol changes during normal human pregnancy. *Thromb Haemost* 1999 81:71-75

- Caruso A, Ferrazzani S, De Carolis S et al. Gestational hypertension but not pre-eclampsia is associated with insulin resistance syndrome characteristics. *Hum Reprod* 1999;14:219-223

- Kaaja R, Laivuori H, Laasko M et al. Evidence of a state of increased insulin resistance in preeclampsia. *Metabolism* 1999; 48: 892-896

- Sermer M, Naylor CD, Gare DJ et al. Impact of increasing carbohydrate intolerance on maternal-fetal outcomes in 3637 women without gestational diabetes: the Toronto Trihospital Gestational Project. *Am J Obstet Gynecol* 1995;173:146-156

- Joffe GM, Esterlitz JR, Levine RJ et al. The relationship between abnormal glucose tolerance and hypertensive disorders of pregnancy in healthy nulliparous women: Calcium for Preeclampsia Prevention (CPEP) study group. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:1032-1037

- Solomon CG, Graves SW, Greene MF, Seely EW Glucose intolerance as a predictor of hypertension in pregnancy. *Hypertension* 1994; 23:717-721

- Solomon CG, Carroll JS, Okumura K et al Higher cholesterol and insulin levels are associated with increased risk for pregnancy-induced hypertension. *Am J Hypertens* 1999;12:276-282

- Sowers JR, Sokol RJ, Standley PR et al. Insulin resistance and increased body mass index in women developing hypertension in pregnancy. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 1996; 6:141-146

- Innes KE, Wimsatt JH, McDuffie R 2001 Relative glucose tolerance and subsequent development of hypertension in pregnancy. *Obstet Gynecol* 97:905-910

- Thadhani R, Stampfer MJ, Hunter DJ et al. High body mass index and hypercholesterolemia: risk of hypertensive disorders of pregnancy. *Obstet Gynecol* 1999; 94:543-550

- Sattar N, Clark P, Holmes A et al. Antenatal waist circumference and hypertension risk. *Obstet Gynecol* 2001; 97: 268-271

- Saftlas A, Wang W, Risch H et al. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain as risk factors for preeclampsia and transient hypertension. *Ann Epidemiol* 2000;10:475

- Marcoux S, Brisson J, Fabia J. The effect of leisure time physical activity on the risk of pre-eclampsia and gestational hypertension. *J Epidemiol Community Health* 1989;43:147-152