

УДК 618.3.616.379-008.64.616.13

Н.І. Гончаренко

Особливості стану мікроциркуляції та ендотеліальної функції мікросудин у вагітних із гестаційним діабетом

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології НАМН України», м. Київ, Україна

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):15-18;doi10.15574/PP.2015.64.15

Мета — визначити функціональний стан ендотелію на рівні судин мікроциркуляторного русла у вагітних із гестаційним діабетом.**Пацієнти та методи.** Обстежено 24 вагітних із гестаційним діабетом. Контрольну групу склали 20 вагітних, які не мали хронічних захворювань. Дослідження стану судин мікроциркуляторного русла здійснено за допомогою методу лазерної доплерівської флоуметрії на апараті «ЛАКК-02».**Результати.** Встановлено, що для гестаційного діабету характерно залучення в патологічний процес судин мікроциркуляторного русла зі зміною функціонального стану ендотелію.**Висновки.** Застосування методу лазерної доплерівської флоуметрії дає змогу виявити порушення мікроциркуляції та ендотеліальну дисфункцію на рівні мікросудин.**Ключові слова:** гестаційний діабет, судини мікроциркуляторного русла, лазерна доплерівська флоуметрія.

Вступ

Гестаційний діабет (ГД) — це порушення толерантності до глюкози різного ступеня вираженості, яке починається або вперше виявляється під час вагітності. У здорової вагітної жінки відбувається активний синтез фетоплацентарних гормонів (плацентарний лактоген, прогестерон), підвищується утворення діабетогенних гормонів (кортизон, естрогени, пролактин) з одночасною зміною метаболізму і тканинної дії інсуліну, активацією інсулінази плаценти, прискоренням руйнування інсуліну нирками. Все це поступово, зі збільшенням терміну вагітності, призводить до стану фізіологічної інсулінорезистентності. Резистентність до інсуліну поглиблюється збільшенням калорійності їжі матері, зниженням фізичної активності та приростом ваги. Якщо β -клітини підшлункової залози вагітної не скомпенсовані, вони підвищують секрецію інсуліну, підтримуючи нормальний рівень глюкози крові. Коли ж потреба в інсуліні на фоні ендогенних факторів перевищує функціональний резерв β -клітин, з'являється гіперглікемія та виникає захворювання [1, 10, 13].

Діабет вагітних — це фактор ризику розвитку багатьох акушерських та перинатальних ускладнень (артеріальної гіпертензії, преєклампсії), а внаслідок цього — передчасних пологів у вагітних і високого відсотка макросомій, недоношеності, жовтяниць, респіраторного дистрес-синдрому в новонароджених [9, 16, 17]. Також у вагітних існує високий ступінь загрози розвитку серцево-судинних захворювань у майбутньому [3, 11, 14, 19]. Гестаційний діабет — захворювання, характерною особливістю якого є розвиток мікроангіопатій та нейропатій. За даними наукових досліджень, порушення мікроциркуляції виникає внаслідок патологічних змін структурно-функціонального стану мікросудин, зокрема, потовщення базальної мембрани термінальних артеріол і дисбалансу функції ендотелію капілярів. Діабетична ангіопатія тісно пов'язана з нейропатією. При цьому знижується ефективність регуляції мікроциркуляції периферичною та автономною нервовою системами. У нормі рух крові по мікросудинах модулюється активними механізмами, що забезпечується достатнім функціональним станом ендотелію, незмінними пружно-еластичними властивостями стінок мікросудин і збалансованою нервово-гуморальною регуляцією кровотоку. Гіперглікемія, дисліпідемія, низький рівень інсуліну, активація синтезу факторів росту судин, що притаманні діабету, призводять до глікації білків кровоносних судин

і нервів та оксидативного стресу. Глікація колагену судин приводить до проникнення ліпопротеїдів у позаклітинний матрикс, міграції моноцитів та експресії макрофагів, що є важливим механізмом порушення цілісності внутрішнього шару судин («інтими»). При цьому виникає поступове дифузне пошкодження периферичних нервів з прогресуючим потовщенням базальної мембрани, ендоневральної гіпоксії, з наступним порушенням вазоактивної, сенсорної, вегетативної функцій. Оксидативний стрес характеризується утворенням вільних радикалів і активних форм кисню, порушенням обміну оксиду азоту, унаслідок чого на ранніх стадіях захворювання виникає вазоконстрикція (через активацію симпатичної нервової системи, підвищений синтез ендотелініну, тромбоксану тощо), прискорення кровотоку, при цьому зростає напруження зсуву, підвищується трансмуральний тиск і тонус судин. Це є основними факторами, що призводять до пошкодження ендотелію, неконтрольованої проліферації ендотеліоцитів та адвентиціального шару, гіперплазії стінок мікросудин, зниження їх еластичності та пружності. Тобто під впливом вищезазначених факторів виникає ендотеліальна дисфункція та ремодулювання судин мікроциркуляторного русла, у подальшому відбуваються мікрогемодинамічні погіршення тканинного обміну [5]. Діабетична мікроангіопатія призводить до розвитку артеріо-венулярного шунтування. При прогресуванні захворювання в патологічний процес залучається венулярна ланка мікроциркуляторного русла із порушенням відтоку крові по венулах.

Виявлення дисфункції ендотелію відтворює системне ураження судин, у тому числі судин плаценти, і може використовуватися як метод для оцінки загального стану судинної системи [6, 7].

Дослідження показали, що при ГД як на материнській, так і на плодовій поверхні плаценти виявляється звуження просвіту судин, розширення шарів фібриноїду, поява ділянок склерозу. Переважають процеси розгалуженого ангиогенезу під впливом факторів росту судин та потовщення мембран капілярів, що призводить до функціональної неспроможності судинного русла плаценти [20]. Ворсинчасте дерево розвинене нерівномірно, частина ворсин має склерозні та фібриноїдні зміни, кровонаповнення ворсин також нерівномірне. При поступовому розширенні ділянок плаценти з вираженими патологічними мікросудинними змінами формується плацентарна недостатність. Тому дуже важлива своєчасна діагностика порушень судин мікроциркуляторного

русла. Це дає змогу ефективно використовувати лікувальні заходи для зниження розвитку ускладнень перебігу вагітності, пологів та стану плода.

Для оцінки функції ендотеліальної системи, у тому числі у вагітних жінок, застосовуються методи визначення таких показників: а) ендотеліальні маркери крові і сечі: фактор Вілебранда, молекули адгезії лейкоцитів, ендотелін, простагліцин, нітрити, нітрати; підрахунок кількості десквамованих ендотеліоцитів; б) непрямі маркери ендотеліальної дисфункції: СРБ, NF-kB, TNF- α , ліпопротеїди низької щільності, гомоцистеїн, простагландини [4, 8, 12, 15, 18]. Порушення в системі простагландинів та ендотелію, які призводять до значного дисбалансу між речовинами пресорної та депресорної, агрегатної та антиагрегатної дії з переважанням впливу перших, приводять до виникнення акушерських і перинатальних ускладнень. Проте ці способи діагностики є інвазивними, досить дороговартісними, потребують певного часу для отримання результатів.

Водночас, стан мікроциркуляторного русла і дослідження ендотеліальної функції мікросудин на сьогоднішній день вивчається за допомогою неінвазивного методу — лазерної доплерівської флоуметрії (ЛДФ), яка є сучасною медичною технологією в області функціональної діагностики периферичного кровообігу.

Мета роботи — визначити функціональний стан ендотелію на рівні судин мікроциркуляторного русла у вагітних із ГД.

Матеріали та методи дослідження

Обстежено 24 вагітних із ГД. Контрольну групу склали 20 вагітних, які не мали хронічних захворювань.

Дослідження стану судин мікроциркуляторного русла здійснено за допомогою методу ЛДФ на апараті «ЛАКК-02».

Цей метод є сучасною медичною технологією в області функціональної діагностики периферичного кровообігу, що дає змогу проводити неінвазивний контроль стану судин мікроциркуляторного русла у реальному масштабі часу. Дана методика допомагає оцінити загальний рівень периферичної перфузії (мікроциркуляції), резерв капілярного кровотоку, виявити особливості стану системних і місцевих механізмів регуляції мікрогемодинаміки, наявність запального процесу, дослідити ендотеліальну функцію мікросудин. ЛДФ базується на оптичному зондуванні тканин монохроматичним сигналом та аналізі частотного спектра сигналу, відбитого від компонентів крові, в основному, еритроцитів [2].

Для вивчення стану периферичного кровотоку досліджено область задньої (зовнішньої) поверхні лівого передпліччя у місці, розташованому по серединній лінії на 4 см вище основи шилоподібних відростків ліктьової і променевої кісток. Обстеження пацієнтів проведено вранці натщесерце в положенні пацієнта на спині після 15-хвилинного відпочинку при температурі повітря у приміщенні 20–22°C. Запис кровотоку здійснено протягом 6–8 хвилин. Отримані результати записано у вигляді кривої — ЛДФ-грами, яка була результатом сумарної дії ендотеліальних, метаболічних, нейрогенних, міогенних, дихальних, серцевих та інших посередніх впливів на кровотік у мікроциркуляторному руслі. Крім того, в капілярах проходять обмінні процеси, які характеризуються власними ритмами коливань кровотоку, що також відображено на графіку.

У подальшому отриману ЛДФ-граму проаналізовано шляхом амплітудно-частотного перетворення коливань

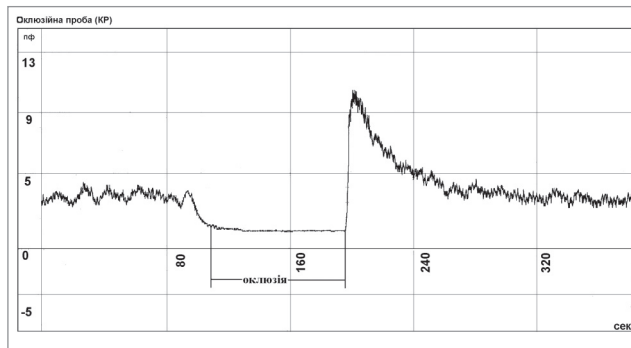


Рис. 1. Допплерограма оклюзійної проби — нормоциркуляторний гемодинамічний тип

кровотоку за допомогою комп'ютеризованого програмного забезпечення лазерного флоуметра. При цьому криву розкладено на гармонійні складові з різними частотами, і кількісно оцінено внесок амплітуди кожної з цих складових у загальний сигнал за допомогою вейвлет-аналізу доплерограми.

У процесі дослідження проведено функціональну пробу з оклюзією плечової артерії: манжету вдягнуто вище зони дослідження, оклюзію здійснено протягом 3 хвилин шляхом створення тиску в манжеті 180–200 мм рт. ст. Запис після проби проведено до повного відновлення кровотоку (рис. 1).

При проведенні дослідження оцінено такі показники: а) у стані спокою пацієнта: ПМ — загальний рівень мікроциркуляції (перф. од.), Е — амплітуда коливань кровотоку, обумовлених активністю ендотеліоцитів (перф. од.), Kv — коефіцієнт варіації, ПШ — показник шунтування; б) під час реактивної гіперемії: T1/2 — час напіввідновлення кровотоку (с), РКК — резерв капілярного кровотоку (%).

Статистична обробка отриманих результатів здійснена з використанням програм «SPSS 8.0 for Windows», «Microsoft Office Excel 2009». Кількісні ознаки наведено

Таблиця

Показники загального стану периферичної мікрогемодинаміки

Показник	Основна група	Контрольна група
ПМ, перф. од.	4,62±0,3	5,65±0,09
Kv	(1,98±0,008)*	4,58±0,12
Е, перф. од.	(0,03±0,003)*	0,079±0,002
ПШ	(1,08±0,1)*	0,86±0,03
T1/2, с	(15,7±1,2)*	12,08±0,48
РКК, %	(221±29)*	283±18,6

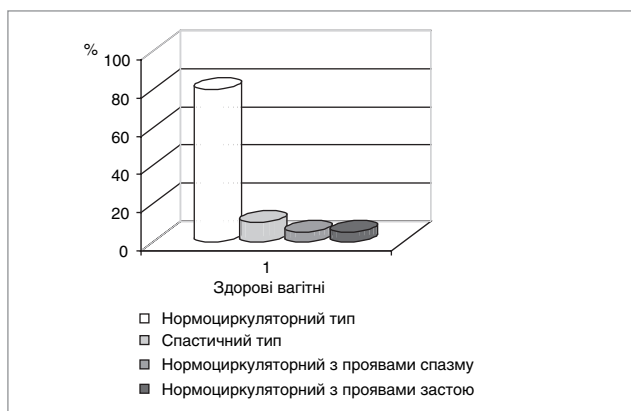


Рис. 2. Гемодинамічні типи мікроциркуляції вагітних контрольної групи

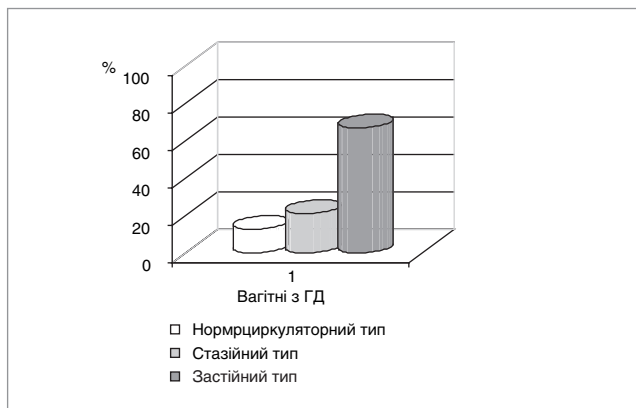


Рис. 3. Гемодинамічні типи мікроциркуляції у вагітних із гестаційним діабетом

у вигляді $M \pm m$, де M — середнє значення, m — стандартна похибка середнього. Критичний рівень значущості (p) при перевірці статистичних гіпотез дорівнював 0,01 або 0,05.

Результати дослідження та їх обговорення

Проведений аналіз результатів дослідження дав змогу виявити певні особливості мікроциркуляції у вагітних основної групи (табл.).

Параметри ПМ, K_v дають загальну оцінку стану мікроциркуляції крові. За даними таблиці 1, в основній групі показник базального кровотоку (ПМ) достовірно не відрізнявся від групи контролю. Але достовірна різниця виявлена за показником коефіцієнта варіації (K_v).

Зниження K_v , який дає інформацію про переважання активних чи пасивних механізмів регуляції кровотоку, пояснює, що при ГД мікроциркуляція забезпечується пасивними механізмами. Тобто певний рівень кровотоку в мікросудинах підтримується за рахунок підвищеного притоку по артеріолах та уповільненого відтоку по венулах, при цьому високий відсоток крові проходить поза капілярним руслом по артеріоло-венулярних анастомозах. Допплерометричні ознаки артеріоло-венулярного шунтування ($ПШ \geq 1$) зафіксовано у 66,7% пацієнтів основної групи. Це свідчить про зниження перфузії та погіршення кровозабезпечення тканин і органів, у тому числі плаценти.

Аналіз синтетичної та обмінної активності ендотеліоцитів (Е) показав достовірне зниження амплітуди коливань у даному діапазоні ($0,03 \pm 0,003$ перф. од. в основній групі проти $0,079 \pm 0,002$ перф. од. у контрольній), що можна вважати проявом вираженої ендотеліальної дисфункції на рівні мікросудин.

На рис. 2 наведено гемодинамічні типи мікроциркуляції вагітних контрольної групи.

Розподіл обстежених пацієнтів за гемодинамічними типами при проведенні проби з реактивною гіперемією виявив переважання нормоциркуляторного типу (80% пацієнтів). Це свідчить про збереження механізмів регуляції мікроциркуляції та здатність мікросудин адекватно реагувати на несприятливі фактори, в даному дослідженні — ішемію, і підтримувати кровотік на рівні, достатньому для забезпечення поточних метаболічних потреб.

У двох пацієнток визначено спастичний тип, для якого характерно підвищення синтезу БАР вазоконстрикторної дії, посилення активності симпатичного відділу вегетативної нервової системи, що обумовлює довготривалий спазм мікросудин докапілярної ланки. Також у двох пацієнток визначено нормоциркуляторний тип із невираженими дезадаптивними змінами, зокрема, проявами спазму та застою.

Зовсім інший розподіл гемодинамічних типів визначено у групі вагітних із ГД (рис. 3).

Найбільший відсоток становив застійний тип — 66,7% пацієнтів. При цьому типі відбувається порушення відтоку по венулах із формуванням застійних явищ на рівні венулярної ланки мікроциркуляторного русла. А враховуючи наявність високого відсотку артеріоло-венулярного шунтування, можна стверджувати про виражене порушення тканинної трофіки та обміну. У 20,8% пацієнтів спостерігався стазійний гемодинамічний тип. Прояви стазу свідчать про зміни реологічних властивостей крові на рівні мікроциркуляторного русла. Лише 12,5% пацієнтів мали збережену ендотеліальну функцію мікросудин і нормоциркуляторний гемодинамічний тип.

При проведенні компресійної проби визначено, що 44% вагітних із ГД мали подовжений час напіввідновлення кровотоку після реактивної гіперемії, 33,3% — укорочений час. Це пояснюється дисбалансом синтезу та обміну вазоактивних речовин із переважанням вазоконстрикторів і зміною пружно-еластичних властивостей мікросудин. Достовірне зниження резерву капілярного кровотоку в пацієнтів основної групи свідчить про стадію виснаження компенсаторно-приспосувальних реакцій судин на стресову ситуацію.

На основі вищесказаного можна зробити висновок, що у вагітних із ГД відбувається порушення функціонального стану ендотелію судин дрібного калібру. Ендотеліальна дисфункція спричиняє трофічні зміни тканин і органів, у тому числі плаценти, що може погіршувати перебіг вагітності. Тому для акушерської практики важливим є діагностування змін кровотоку на мікроциркуляторному рівні у фазу функціональних порушень, коли ще немає виражених структурних уражень судин і глибокого дисбалансу обміну вазоактивних речовин.

Висновки

У вагітних із ГД визначається виражена ендотеліальна дисфункція на рівні судин мікроциркуляторного русла.

Високий відсоток пацієнтів має ознаки артеріоло-венулярного шунтування.

У цієї категорії пацієнтів переважає застійний гемодинамічний тип.

Виявлення ендотеліальної дисфункції в цієї категорії свідчить про важливість судинного компоненту в патогенезі ГД.

Лазерна доплерівська флоуметрія дає змогу неінвазивно проводити об'єктивну оцінку функціонального стану ендотелію мікросудин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гестационный сахарный диабет: патогенез, диагностика, протокол ведения / А.К. Рагозин, Н.Ю. Арбатская, И.Ю. Демидова [и др.] // Эффективная фармакотерапия. — 2010. — № 5—6. — С. 12—21.
2. Лазерная доплеровская флоуметрия микроциркуляции крови / под ред. А.И. Крупаткина, В.В. Сидорова. — Москва: Медицина, 2005. — С. 254.
3. Assessment of noninvasive risk markers of subclinical atherosclerosis in premenopausal women with previous history of gestational diabetes mellitus / R. Karoli, Z. Siddiqi, J. Fatima [et al.] // Official Journal of the Gulf Heart Association. — 2015. — Vol. 16 (1). — P. 13—18.
4. Correlation of serum homocysteine and previous history of gestational diabetes mellitus / S. Alatab, H. Fakhrzadeh, F. Sharifi [et al.] // Journal of Diabetes & Metabolic Disorders. — 2013. — Vol. 12. — P. 34.
5. Deanfield J.E. Endothelial Function and Dysfunction / J.E. Deanfield, J.P. Halcox, T.J. Rabelink // Circulation. — 2007. — Vol. 115. — P. 1285—1295.
6. Differential modulation of insulin receptor isoforms expression and NOS activity by insulin in human placenta microvascular endothelial cells from gestational diabetes / C. Salomon, F. Westermeier, P. Casanello [et al.] // Placenta. — 2010. — Vol. 31. — A—80.
7. Differential placental macrovascular and microvascular endothelial dysfunction in gestational diabetes / L. Sobrevia, C. Salomon, F. Westermeier [et al.] // Placenta. — 2011. — Vol. 32. — P. 159—164.
8. Escudero C. Human equilibrative nucleoside transporters 1 and 2 may be differentially modulated by A2B adenosine receptors in placenta microvascular endothelial cells from preeclampsia / C. Escudero, P. Casanello, L. Sobrevia // Placenta. — 2008. — Vol. 29. — P. 816—825.
9. Fetoplacental vascular endothelial dysfunction as an early phenomenon in the programming of human adult diseases in subjects born from gestational diabetes mellitus or obesity in pregnancy / A. Leiva, F. Pardo, M.A. Ramirez [et al.] // Exp. Diabetes. Res. — 2011. — Vol. 3. — P. 49—286.
10. Gestational diabetes screening and glycaemic management; national survey on behalf of the Association of British Clinical Diabetologists / F. Hanna, J. Peters, J. Harlow [et al.] // QJM. — 2008. — Vol. 101. — P. 777.
11. Gunderson E.P. History of Gestational Diabetes Mellitus and Future Risk of Atherosclerosis in Midlife: The Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study / E.P. Gunderson, V. Chiang, M.J. Pletcher // J. Am. Heart. Assoc. — 2014. — Vol. 3. — e000490. doi: 10.1161/JAHA.113.000490.
12. Inflammation and impaired endothelium-dependent vasodilatation in non obese women with gestational diabetes mellitus: preliminary results / I. Mrizak1, A. Arfa, M. Fekih [et al.] // Lipids in Health and Disease. — 2013. — Vol. 12. — P. 93.
13. Kim C. Gestational diabetes: risks, management, and treatment options / C. Kim // International Journal of Women's Health. — 2010. — Vol. 2. — P. 339—351.
14. Maternal circulating concentrations of tumor necrosis factor-alpha, leptin, and adiponectin in gestational diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis / J. Xu, Y.H. Zhao, Y.P. Chen [et al.] // Scientific World Journal. — 2014. — Vol. 9. — P. 26—932. doi: 10.1155/2014/926932.
15. Nitric oxide reduces SLC29A1 promoter activity and adenosine transport involving transcription factor complex hCHOP-C/EBPa in human umbilical vein endothelial cells from gestational diabetes / M. Farias, C. Puebla, F. Westermeier [et al.] // Cardiovascular Research. — 2010. — Vol. 86. — P. 45—54.
16. Rajesh J. Gestational diabetes: Perinatal and maternal complication in 24—28 weeks / J. Rajesh, R.P. Rakesh, A.K. Aditya // International Journal of Medical Science and Public Health. — 2014. — Vol. 3 (10). — P. 1283—1288.
17. Robert S.L. Gestational diabetes: causes and consequences / S.L. Robert // British Journal of Diabetes & Vascular Disease. — 2009. — Vol. 9. — P. 27—31.
18. San Martin R. Gestational diabetes and the adenosine /L-arginine/ nitric oxide (ALANO) pathway in human umbilical vein endothelium / R. San Martin, L. Sobrevia // Placenta. — 2006. — Vol. 27. — P. 1—10.
19. Shah B.R. Increased risk of cardiovascular disease in young women following gestational diabetes mellitus / B.R. Shah, R. Retnakaran, G.L. Booth // Diabetes Care. — 2008. — Vol. 31. — P. 1668—1669.
20. Vascular endothelial growth factor (VEGF) and VEGF-receptor expression in placenta of hyperglycemic pregnant women / L. Pietro, S. Daher, M. Rudge [et al.] // Placenta. — 2010. — Vol. 31. — P. 770—780.

Особенности состояния микроциркуляции и эндотелиальной функции микрососудов у беременных с гестационным диабетом

Н.И. Гончаренко

ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины», г. Киев, Украина

Цель — определить функциональное состояние эндотелия на уровне сосудов микроциркуляторного русла у беременных с гестационным диабетом.

Пациенты и методы. Обследованы 24 беременные с гестационным диабетом. Контрольную группу составили 20 беременных, которые не имели хронических заболеваний. Исследования состояния сосудов микроциркуляторного русла проведены с помощью метода лазерной доплеровской флоуметрии на аппарате «ЛАКК-02».

Результаты. Установлено, что для гестационного диабета характерно вовлечение в патологический процесс сосудов микроциркуляторного русла с изменением функционального состояния эндотелия.

Выводы. Применение метода лазерной доплеровской флоуметрии позволяет выявить нарушения микроциркуляции и эндотелиальную дисфункцию на уровне микрососудов.

Ключевые слова: гестационный диабет, сосуды микроциркуляторного русла, лазерная доплеровская флоуметрия.

PERINATOLOGIYA I PEDIATRIYA.2015.4(64):15-18;doi10.15574/PP.2015.64.15

Features of microcirculation state and endothelial function of microvessels in pregnant women with gestational diabetes

N.I. Goncharenko

SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology NAMS of Ukraine», Kiev, Ukraine

Objective: to determine endothelium function state at the level of vessels of microvasculature in pregnant women with gestational diabetes.

Patients and methods. The study included 24 pregnant women with gestational diabetes. The control group consisted of 20 pregnant women who did not have chronic diseases. The studies of vessels of microvasculature were conducted using the method of laser doppler flowmetry with the use of «LAKK-02.»

Results. It is found that for gestational diabetes is typical involvement of vessels of microvasculature to the pathological process with the change of endothelial function.

Conclusions. Application of the laser doppler flowmetry method allows reveals a violation of microcirculation and endothelial dysfunction at the level of microvessels.

Key words: gestational diabetes, vessels of microvasculature, laser doppler flowmetry.

Сведения об авторах:

Гончаренко Н.И. — к. мед. н., ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины». Адрес: г. Киев, ул. Майбороды, 8.

Статья поступила в редакцию 2.11.2015 г.