

© Тарасенко К.В.

УДК 618.3-056.52

Тарасенко К.В.

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава)

kons-tarassenko@yandex.ru

Дана робота є фрагментом ініціативної НДР «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації», № держ. реєстрації 0112U002900

Вступ. Ожиріння є однією з найбільш пріоритетних проблем сучасної медицини, до якої прикована увага широкого кола спеціалістів. Це пов'язано з широким розповсюдженням та тяжкими наслідками метаболічних порушень у пацієнтів з ожирінням. На Україні не менше 30% працездатного населення має надмірну масу тіла і 25% – ожиріння, при цьому аліментарно-конституційне складає майже 95% [10].

Перебіг вагітності і пологів у жінок з ожирінням характеризується високим ризиком акушерських та перинатальних ускладнень порівняно з жінками з фізіологічною масою тіла [2, 3, 13].

Питання про роль метаболічних порушень у розвитку акушерської патології у вагітних з ожирінням остаточно не вирішене.

Мета дослідження – проаналізувати кореляційні зв'язки між характером і частотою акушерських ускладнень та метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням залежно від ступеня його тяжкості.

Об'єкт і методи дослідження. Обстежено 369 жінок у першому та третьому триместрах вагітності віком від 17 до 35 років. 268 жінок з ожирінням I, II, III ступеня склали дослідну групу, 101 вагітна з фізіологічною масою тіла – контрольну групу. Усі обстежені дали інформовану згоду на проведення клінічних досліджень. Ступінь ожиріння вагітних оцінювали за методом Н.С. Луценко [9].

Оцінку обміну вуглеводів здійснювали на підставі наступних біохімічних показників: рівня глікемії, інсуліну, індексів інсулінорезистентності НОМА-IR [16] та CARO [14] та кількості функціонуючих β-клітин підшлункової залози [8], які визначали в третьому триместрі вагітності у жінок контрольної та дослідної груп (з ожирінням I, II та III ступенів). Рівень імунореактивного інсуліну, кортизолу, високочутливого С-реактивного протеїну (СРП) та лептину в сироватці крові визначали методом ELISA (enzyme linked immunosorbent assay) – імуноферментного аналізу з використанням реактивів фірми «DRG Instrument GmbH» (США) згідно інструкції виробника, вміст глюкози – глюкозоксидазним методом.

Для оцінки стану гепатобіліарної системи використані показники цитолізу: активність аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ), активність гама-глутамілтранспетидази (ГГТП) в сироватці крові та коефіцієнт де Рітіса. Активність ферментів АсАТ, АлАТ, ГГТП досліджували кінетичним колориметричним методом з використанням набору діагностичних реагентів виробництва HUMAN Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH (Germany).

Вивчення показників ліпідного спектра крові, одержаної із ліктьової вени натщесерце, включало дослідження загального холестерину (ЗХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ХС ЛПВЩ) в сироватці крові, які визначали ферментативно колориметричним методом за допомогою наборів діагностичних реагентів виробництва HUMAN Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH (Germany). Вміст ХС ЛПВЩ в сироватці крові визначали колориметричним ферментативним методом після осадження ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), використовуючи набір реагентів Cholesterol liquicolor. Розрахунок вмісту ХС ЛПНЩ проводили за формулою Friedwald W.T. [1]: $ХС\ ЛПНЩ = ЗХС - (ТГ/2,2 + ХС\ ЛПВЩ)$, де $ТГ/2,2 = ХС\ ЛПДНЩ$. Результати виражали в ммоль/л. Коефіцієнт атерогенності (КА) визначали за формулою А.Н. Климова: $КА = (ЗХС - ХС\ ЛПВЩ) / (ХС\ ЛПВЩ)$.

Статистичну обробку отриманих результатів виконано за допомогою програми «Statistica 6,0 for Windows» (StatSoft,). Вірогідність різниці між групами оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента. Різницю вважали значущою при $p < 0,05$. Кореляційний аналіз проведено з використанням критерію Спірмена.

Результати досліджень та їх обговорення. Проведені дослідження показали, що у жінок з ожирінням частота ускладнень вагітності зростає залежно від ступеня його тяжкості, що відображає **таблиця**.

У жінок з ожирінням I, II та III ступеня достовірно зростає загроза раннього викидня, плацентарної дисфункції, пізніх гестозів, а також спостерігається тенденція до підвищення частоти загрози пізнього викидня та передчасних пологів порівняно з групою жінок з фізіологічною масою тіла. У вагітних з ожирінням III ступеня ці показники були максимально виражені, зокрема, плацентарна дисфункція зросла в 1,8 рази, дистрес плода під час вагітності – більш, чим в 4 рази порівняно з контрольною групою (**табл.**).

Характеристика акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня тяжкості (M±m)

Характер ускладнень	Вагітні з ожирінням I ступеня (n=149)	Вагітні з ожирінням II ступеня (n=73)	Вагітні з ожирінням III ступеня (n=46)	Контрольна група (n=101)
Загроза раннього викидня, абс. ч./%	28 (18,8±3,2%) p<0,05	19 (26,0±5,1%) p<0,01	11 (23,9±6,3) p<0,05	9 (8,9±2,8%)
Загроза пізнього викидня, абс. ч./%	33 (22,1±3,4%) p>0,05	16 (21,9±3,6%) p>0,05	11 (23,9±6,3) p>0,05	16 (15,8±4,8%)
Загроза передчасних пологів, абс. ч./%	34 (22,8±3,4%) p>0,05<0,1	14 (19,2±4,6%) p>0,05	11 (23,9±6,3) p>0,05	14 (13,9±3,4%)
Плацентарна дисфункція, абс. ч./%	56 (37,6±4,0%) p>0,05	39 (53,4±5,8%) p<0,001	24 (52,2±7,4) p<0,01	30 (29,7±4,6%)
Пізнi гестози вагітних, абс. ч./%	37 (24,8±3,5%) p<0,001	33 (45,2±5,8%) p<0,001	23 (50,0±7,4) p<0,001	7 (6,9±2,5%)
Дистрес плода під час вагітності, абс. ч./%	8 (5,4±1,9%) p>0,05	7 (9,6±3,5%) p<0,05	8 (17,4±5,6) p<0,05	4 (4,0±1,9%)

Вважають, що ключову роль у розвитку ожиріння відіграє інсулінорезистентність, що обумовлює розвиток функціональних порушень систем та органів [4, 5, 6, 15, 17]. Питання про зв'язок інсулінорезистентності та ініційованих нею патологічних змін з розвитком акушерських ускладнень недостатньо вивчене.

Для з'ясування патогенетичної ролі метаболічних порушень у розвитку акушерської патології у жінок з ожирінням ми провели кореляційний аналіз залежності ускладнень вагітності від показників інсулінорезистентності, стану гепатобіліарної системи та ліпідного профілю крові.

Нами встановлено, що у вагітних з ожирінням I ступеня розвиток плацентарної дисфункції та патології амніона негативно корелює з рівнем глюкози в крові (r=-0,695; p<0,05), кількістю функціонуючих β-клітин підшлункової залози (r=0,624; p<0,05), а також позитивно – з рівнем контрінсулярного гормону кортизолу (r=0,732; p<0,05). Загалом характер змін метаболічних показників свідчить про те, що порушення стану фетоплацентарного комплексу залежить від енергетичного забезпечення тканин глюкозою – одним із головних субстратів енергетичного обміну.

Загроза передчасних пологів тісно корелює з адипокіном лептином, який продукує жирова тканина (r=0,561; p<0,05). Лептин відносять до індукторів інсулінорезистентності [7], що сприяє погіршенню забезпечення клітин глюкозою. Показано, що рівень гіперлептинемії у вагітних залежить від ступеня ожиріння [11]. Слід зазначити, що такі ускладнення вагітності у жінок з ожирінням I ступеня як загроза пізнього викидня корелює з активністю АлАТ (r=0,408; p<0,05), передчасні пологи – з коефіцієнтом де Рітиса (r=-0,533; p<0,05) та пізнi гестози – з активністю фермента ГГТП (r=0,417; p<0,05), який пов'язують з порушенням жовчовиділення, що може свідчити про участь індукованої ожирінням печінкової інсулінорезистентності у розвитку невиношування вагітності.

Порушення біоценозу пологових шляхів у вагітних тісно пов'язані з підвищенням інсулінорезистентності, про що свідчить сильний кореляційний зв'язок частоти інфекцій пологових шляхів з індексом HOMA-IR

(r=0,721; p<0,05) та індексом CARO (r=-0,627; p<0,05), які недостовірно перевищують відповідні індекси в контрольній групі жінок (індекс HOMA-IR – 4,22±1,48 од проти 2,57±0,42 од та індекс CARO – 0,32±0,04 од проти 0,43±0,05 од; p>0,05). Відомо, що функціональна активність фагоцитів залежить від енергетичного забезпечення глюкозою [12]. Отже, за умов інсулінорезистентності із-за недостатності енергопостачання послаблюється імунний захист пологових шляхів. Одночасно спостерігається також негативний кореляційний зв'язок між інфекційними захворюваннями дихальних шляхів та активністю АсАТ (r=-0,411; p<0,05).

Таким чином, провідну роль у розвитку акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням I ступеня відіграють метаболічні порушення, патогенетичну основу яких складають інсулінорезистентність та ініційовані нею зміни гепатобіліарної системи, а також послаблення механізмів імунного захисту.

У вагітних з ожирінням II ступеня у виникненні загрози раннього викидня відповідальну роль відіграють такі фактори, як рівень глюкози (r=-0,633; p<0,05), тригліцеридів (r=-0,582; p<0,05) та активність АлАТ (r=0,636; p<0,05). Відомо, що з прогресуванням інсулінорезистентності із-за активації ліполізу зростає участь вільних жирних кислот в енергетичному забезпеченні клітин. У виникненні загрози передчасних пологів, вірогідно, бере участь фермент ГГТП (r=0,446; p<0,05). Плацентарна дисфункція негативно корелює з коефіцієнтом де Рітиса (r=-0,592; p<0,05), а пре-еклампсія легкого ступеня з показниками, які характеризують стан печінки – ГГТП (r=0,504; p<0,05), ЛПДНЩ (r=-0,474; p<0,05), а також проявами системного запалення – високочутливим СРП (r=0,573; p<0,05). З показниками стану печінки (АлАТ – r=0,571; коефіцієнта де Рітиса – r=-0,569; p<0,05) пов'язані також прояви внутрішньоутробного інфікування плода під час вагітності. Аналогічна закономірність характеризує зв'язок порушень біоценозу пологових шляхів з показниками стану печінки (коефіцієнт де Рітиса – r=0,634; ЛПДНЩ – r=0,705; p<0,05), а також з рівнем лептину (r=-0,588; p<0,05).

Таким чином, порівнюючи механізми розвитку акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням I та II ступеню, можна констатувати, що розвиток ускладнень вагітності у жінок з ожирінням II ступеня в більшій мірі пов'язаний з участю порушень стану печінки, ініційованих прогресуванням інсулінорезистентності (індекс HOMA-IR – $6,98 \pm 1,52$ од проти $2,57 \pm 0,42$ од та індекс CARO – $0,19 \pm 0,03$ од проти $0,43 \pm 0,05$ од; $p < 0,05$), яка сприяє розвитку енергетичної недостатності тканин.

У вагітних з ожирінням III ступеня у розвитку невинуювання вагітності провідну роль відіграють порушення стану печінки, про що свідчить тісний кореляційний зв'язок загрози раннього викидня з активністю АсАТ ($r = 0,598$; $p < 0,05$), загрози пізнього викидня – з коефіцієнтом де Рітца ($r = 0,597$; $p < 0,05$), дистресу плода під час вагітності – з активністю ГГТП ($r = -0,456$; $p < 0,05$) та АсАТ ($r = -0,536$; $p < 0,05$). Прояви внутрішньоутробного інфікування плода під час вагітності та асфіксія новонароджених в даній групі

вагітних тісно корелюють з ГГТП ($r = 0,428$; $p < 0,05$) та кількістю β -клітин підшлункової залози ($r = -0,545$; $p < 0,05$).

Отже, при найбільш тяжкому ступені ожиріння вагітних акушерські ускладнення асоціюються з прогресуванням інсулінорезистентності, наслідком чого є порушення стану печінки.

Висновки. Таким чином, результати проведених нами досліджень свідчать про те, що у вагітних з ожирінням спостерігається тісний взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями, ключову роль серед яких відіграє прогресування інсулінорезистентності, яке залежить від ступеня ожиріння, та ініційовані нею патологічні зміни функціонального стану печінки.

Перспективи подальших досліджень. Отримані дані про взаємозв'язок ускладнень вагітності у жінок з ожирінням з порушеннями метаболізму обґрунтовують необхідність застосування метаболічної корекції з метою оптимізації перебігу вагітності.

Література

1. Бабак О.Я. Роль порушень ліпідного та вуглеводного обмінів у розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки на тлі метаболічного синдрому / О.Я. Бабак, О.В. Колеснікова, К.О. Просолєнко // Український терапевтичний журнал. – 2008. – № 1 – С. 4-8.
2. Дубоссарская З.М. Роль ожирения в структуре невынашивания беременности // З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 9-11.
3. Жабченко И.А. Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии / И.А. Жабченко, А.Г. Цыпкун, А.М. Жицкий // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2, ч. 1 (58). – С. 126-131.
4. Зимин Ю.В. Происхождение, диагностическая концепция и клиническое значение синдрома инсулинорезистентности или метаболического синдрома Х / Ю.В. Зимин // Кардиология. – 1998. – № 6. – С. 71-81.
5. Кайдашев И.П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как фактор развития болезней цивилизации / И.П. Кайдашев // Український медичний часопис. – 2013. – № 5 (97) – С. 103-108.
6. Клебанова Е. М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа / Е. М. Клебанова, М. И. Балаболкин, В. М. Креминская // Клиническая медицина. – 2007. – № 7. – С. 20-27.
7. Коркушко О.В. Концентрация лептина в плазме крови людей літнього віку: зв'язок з ожирінням, інсулінорезистентністю та порушеною толерантністю до глюкози / О.В. Коркушко, В.Б. Шатило, В.П. Чижова [та ін] // Кровообіг та гемостаз. – 2010. – № 3. – С. 87-92.
8. Корпачева-Зінич О.В. Особливості рецепції тестостерону моноядерними лейкоцитами у чоловіків, хворих на цукровий діабет 2 типу, з нормальною чутливістю до інсуліну / О.В. Корпачева-Зінич, Т.І. Корпачева // Ендокринологія. – 2004. – Т. 9, № 2. – С. 147-154.
9. Луценко Н.С. Беременность и роды у женщин с ожирением / Н.С. Луценко. – К. : Здоров'я, 1986. – 112 с.
10. Паньків В.І. Ожирение / В.І. Паньків // Міжнародний ендокринологічний журнал. – 2013. – № 5. – С. 150-156.
11. Тарасенко К.В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння I та II ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К.В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2013. – Т. 16, № 2 (62). – С. 229-231.
12. Шварц В.Я. Инфекция как фактор патогенеза ожирения / В.Я. Шварц // Патологическая физиология и экспериментальная терапия. – 2014. – № 2. – С. 94-100.
13. Шелестова Л.П. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням / Л.П. Шелестова // Ендокринологія. – 2007. – Т. 12, № 1. – С. 107-110.
14. Caro J.F. Insulin resistance in obese and nonobese men / J.F. Caro // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 1991. – Vol. 73. – P. 691-695.
15. Hamaguchi M. Nonalcoholic fatty liver disease is a novel predictor of cardiovascular disease / M. Hamaguchi, T. Kojima, N. Takeda [et al.] // World J. Gastroenterol. – 2007. – Vol. 13 (10). – P. 1579-1584.
16. Matthews D.R. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man / D.R. Matthews, J.P. Hosker, A.S. Rudenski [et al.] // Diabetologia. – 1985. – Vol. 28 (7). – P. 412-419.
17. Reaven G.M. Insulin resistance (compensatory hyperinsulinemia, essential hypertension and cardiovascular disease) / G.M. Reaven // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 88 (6). – P. 2399-2403.

УДК 618.3-056.52

ВЗАЄМОЗВ'ЯЗОК АКУШЕРСЬКОЇ ПАТОЛОГІЇ З МЕТАБОЛІЧНИМИ ПОРУШЕННЯМИ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

Тарасенко К.В.

Резюме. Мета дослідження – проаналізувати кореляційні зв'язки між характером і частотою акушерських ускладнень та метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням залежно від ступеня тяжкості.

У вагітних жінок з ожирінням частота акушерської патології тісно корелює з метаболічними порушеннями, ключову роль серед яких відіграє прогресування інсулінорезистентності залежно від ступеня ожиріння та ініційовані нею патологічні зміни функціонального стану печінки.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, інсулінорезистентність, акушерські ускладнення, гепатобіліарна система.

УДК 618.3-056.52

ВЗАИМОСВЯЗЬ АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ С МЕТАБОЛИЧЕСКИМИ НАРУШЕНИЯМИ У БЕРЕМЕННЫХ ЖЕНЩИН С ОЖИРЕНИЕМ

Тарасенко К.В.

Резюме. Цель исследования – проанализировать корреляционные связи между характером и частотой акушерских осложнений и метаболіческими нарушениями у беременных женщин с ожирением в зависимости от степени тяжести.

У беременных женщин с ожирением частота акушерской патологии тесно коррелирует с метаболіческими нарушениями, ключевую роль среди которых играет прогрессирование инсулінорезистентности в зависимости от степени ожирения и инициированные ею патологические изменения функционального состояния печени.

Ключевые слова: беременность, ожирение, инсулінорезистентность, акушерские осложнения, гепатобіліарная система.

UDC 618.3-056.52

Association of Obstetric Pathology with Metabolic Disorders in Pregnant Women with Obesity

Tarasenko K.V.

Abstract. Pregnancy and parturition in women with obesity is characterized with high risk of obstetric and perinatal complications compared to those in women with normal body mass.

The aim of the present study was to analyze correlations between nature and frequency of obstetric complications and metabolic disorders in pregnant obese women depending on severity of obesity.

We examined 369 women aged 17-35 in the first and third trimester of pregnancy. Of them 268 pregnant women of obesity classes I, II and III were in the study group. The controls were 101 women with normal body mass. The obesity classes of the pregnant women were assessed with the method by N. S. Lutsenko.

The following metabolic indices were assessed in the women of the control group and the study group (I, II and III classes of obesity) in the third trimester of pregnancy: HOMA-IR and CARO indices of insulin resistance, numbers of functioning β -cells in the pancreas, blood plasma concentrations of insulin, cortisol, high sensitivity C-reactive protein (hs-CRP) and leptin were assayed with respective ELISA methods, blood plasma glucose concentration was measured with glucose oxidase method. The state of the hepatobiliary system was assessed with activities of alanine aminotransferase (ALT), aspartate aminotransferase (AST), gamma-glutamyl transpeptidase (GGT) in blood plasma that were assayed with respective kinetic colorimetric methods, and the AST/ALT ratio. The blood lipid spectrum was assessed with blood plasma concentrations of total cholesterol, cholesterol of very low density lipoproteins (VLDL), cholesterol of high density lipoproteins (HDL), and triacylglycerols that were measured colorimetrically with respective enzymic methods. The atherogenic coefficient (AC) was calculated with the formula: $AC = (\text{total cholesterol} - \text{HDL cholesterol}) / (\text{HDL cholesterol})$. Spearman correlations were calculated.

It was found that frequency of obstetric complications increases in obese women depending upon severity of obesity. To elucidate a pathogenetic role of metabolic disorders in progression of obstetric pathology, we performed a correlation analysis of dependence of pregnancy complications on the indices of insulin resistance, the state of the hepatobiliary system and the blood lipid spectrum. We found that the leading role in development of obstetric complications in pregnant women of class I obesity belongs to metabolic disorders. Insulin resistance together with changes of the hepatobiliary system initiated by it, and weakened mechanisms of immune protection make a pathogenetic ground for the metabolic disorders. Development of obstetric complications in pregnant women of class II obesity is mostly due to a disordered state of the liver initiated by the progression of insulin resistance, that was indicated by a significant 2,7-fold increase of the HOMA-IR index and a 2,3-fold decrease of the CARO index and promotes energy deficiency of tissues. At the most severe obesity grade obstetric complications correlate both with progression of insulin resistance and disorders of the functional state of the liver.

Thus, a close association of obstetric pathology and metabolic disorders is observed in pregnant women with obesity. The key role in the metabolic disorders belongs to progression of insulin resistance depending on the obesity grade together with pathologic changes of the functional state of the liver initiated by insulin resistance.

Keywords: pregnancy, obesity, insulin resistance, obstetric complications, hepatobiliary system.

Рецензент – проф. Костенко В.О.

Стаття надійшла 01.06.2015 р.