

© Венцківська І. Б., Аксьонова А. В., Горобейко Т. В.

УДК 618.3-008.6-06:616.379-008.64

<sup>1</sup>Венцківська І. Б., <sup>1</sup>Аксьонова А. В., <sup>2</sup>Горобейко Т. В.

## **ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПІД ЧАС ДРУГОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ В ГЕНЕЗІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ**

<sup>1</sup>Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (м. Київ)

<sup>2</sup>Жіноча консультація КДЦ Подольського району (м. Київ)

aks.anastasia@mail.ru

Дана робота виконана в рамках НДР кафедри «Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я і якості життя жінки в сучасних умовах при акушерській і гінекологічній патології», № державної реєстрації 0113U007336.

**Вступ.** Гіпертензивні розлади під час вагітності до теперішнього часу залишаються однією з актуальних проблем сучасного практичного акушерства [10,12,13,18]. Аналіз літературних джерел останніх років засвідчив, що будь-який вид гіпертензії, який розвивається в період вагітності, асоціюється з високим серцево-судинним ризиком в майбутньому [1,7,8,9,11]. Це пов'язано, в основному, з вірогідними механізмами цих взаємин, що вказують на наявність кількох факторів ризику (ожиріння, інсулінорезистентність, цукровий діабет (ЦД), хвороби нирок, куріння) при гіпертензивних порушеннях під час вагітності (зокрема, прееклампсії) та серцево-судинними захворюваннями (ССЗ) та можливістю самої артеріальної гіпертензії (АГ) під час вагітності індукувати довготривалі метаболічні і судинні порушення, які здатні підвищити загальний ризик ССЗ на наступних етапах життя жінки [3, 14].

Прееклампсія посідає провідне місце в структурі материнської та перинатальної захворюваності та смертності та характеризується високою частотою, що не має тенденції до зниження, складаючи від 17 до 25%. Процеси, що ведуть до розвитку даного ускладнення під час вагітності закладаються ще в I триместрі, однак клінічні прояви захворювання у матері не виникають до II або III гестаційних триместрів. Процес аномального розвитку плаценти перебігає безсимптомно, однак супроводжується виділенням різних макромолекул до кровотоку матері, що потенційно здатні виступати в якості біомаркерів даної патології [5,22].

На сьогодні, головним напрямком у вирішенні проблеми прееклампсії вважається своєчасна рання діагностика на доклінічній стадії для можливості профілактики подальших ускладнень [2].

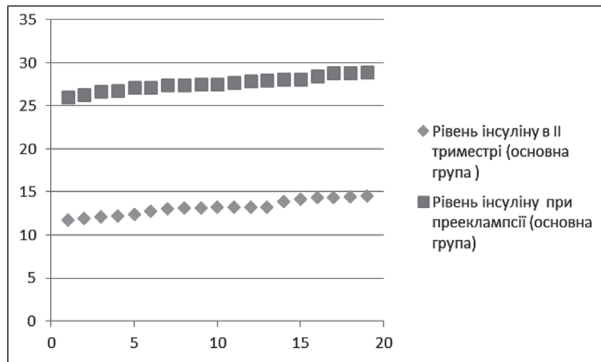
Востанні роки велику увагу дослідників клініцистів привертає патофізіологічний феномен, що отримав назву інсулінорезистентності, що характеризується зниженням чутливості периферійних тканин організму до дії інсуліну, що зумовлено впливом генетичних та зовнішніх чинників [9]. Період вагітності сприяє значному навантаженню на усі процеси в організмі та, як індикатор, виявляє приховані, компенсовані ззовні вагітності порушення у

функціонуванні тих або інших органів і систем. Під час фізіологічної вагітності відбувається поступове збільшення резистентності до інсуліну в середньому з 16-го тижня. Крім того, різні плацентарні гормони змінюють фізіологічні процеси в материнському організмі на вимоги плода — збільшення в 30 разів рівня плацентарного лактогену (ПЛ) призводить до секреції інсуліну з підшлункової залози. Дослідження показують, що ПЛ відіграє важливу роль в резистентності до інсуліну [15].

Збільшення в 6 разів концентрації людського хоріонічного гормону росту являється ще одним фактором, що викликає інсулінорезистентність [16]. Дані зміни у нормі не виходять за межі фізіологічних і не спричинюють патологічних процесів в організмі матері та плода. Однак за певних умов зниження чутливості периферійних тканин до дії інсуліну може поглиблюватись і набувати патологічних рис [4]. Такий стан призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, гіперглікемії та дисліпідемії. Вагітність створює умови до досить тривалої дії цих факторів, які поступово призводять до активації симпатико-адреналової системи, гальмують експресію NO, спричинюють затримку іонів Na<sup>+</sup> та рідини, ендотеліальну дисфункцію, тромбофілію і, як наслідок, призводять до порушення інвазії трофобласта та мікротромбозів судин плаценти [6]. Отже, наявність інсулінорезистентності, що передують фізіологічним змінам при вагітності, є небезпечним станом для матері і плода і потребує детального вивчення [4].

Сучасні вагітні характеризуються більш старшим віковим потенціалом, великим відсотком жінок з пороговою та надлишковою масою тіла, що як наслідок може призводити до того, що початково у цих пацієнток можуть формуватися передумови до порушення вуглеводного і жирового метаболізму, які демаскує вагітність (фізіологічна інсулінорезистентність), тому сам по собі гестаційний період є вагомим чинником ризику порушення вуглеводного та ліпідного обміну.

Результати світових досліджень показали, що пацієнтки з високими рівнями інсуліну в крові мають більш високий ризик розвитку прееклампсії [21]. Додаткові дослідження засвідчили, що рівень інсуліну натще вищий у жінок з прееклампсією під час II триместру до появи клінічних симптомів у порівнянні з нормальним перебігом вагітності; рівень інсуліну натще значно зростає, коли розвивається захворювання [19]. Натомість, інші

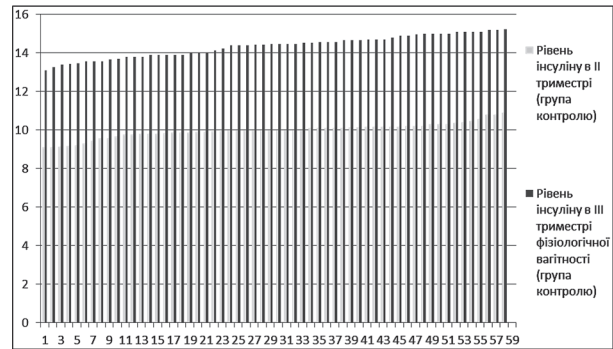


**Рис. 1.** Залежність концентрації інсуліну в сироватці крові жінок в II триместрі та при розвитку преєклампсії (основна група).

дослідження не виявили зв'язку між підвищеними рівнями інсуліну та можливим ризиком розвитку преєклампсії [20]. Проведені дослідження стосовно вивчення резистентності до інсуліну в II триместрі з подальшим розвитком преєклампсії зафіксували, що резистентність до інсуліну пов'язана з більш пізнім початком преєклампсії [17]. Таким чином, наявні дані літератури щодо значення інсулінорезистентності в генезі преєклампсії та серйозні наслідки даної патології для організму матері і плоду, диктують необхідність вивчення даного стану в розвитку преєклампсії.

**Мета дослідження** — визначити залежність між інсулінорезистентністю під час другого триместру гестації та розвитком преєклампсії для оцінки можливого раннього прогнозування даного ускладнення під час вагітності.

**Об'єкт і методи дослідження.** В дослідження було включено 78 вагітних одним плодом з нормальним перебігом вагітності та без тяжкої соматичної патології. Даним жінкам визначали вміст атерогенних ліпідів в плазмі крові разом із концентрацією глюкози, інсуліну натще та одночасним проведенням 2-годинного тесту толерантності до глюкози (ПТТГ). ІМТ вагітних в середньому складав  $\leq 29,9$  кг/м<sup>2</sup>. Концентрацію глюкози (ммоль/л) в плазмі венозної крові досліджували гексокіназним методом. Рівні інсуліну (мкМО/мл) були виміряні імунохімічним методом з електрохемілюмінесцентною детекцією зразків. Інсулінорезистентність була виміряна за допомогою математичної гомеостатичної моделі для оцінки резистентності до інсуліну (НОМА-ІR — Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) за формулою:  $\text{НОМА-ІR} = \frac{\text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкМО/мл)}}{22,5}$ . Значення більше ніж 2,27 розглядалося як наявність інсулінорезистентності. Дані, що були отримані в дослідженні були проаналізовані та статистично оброблені із застосуванням пакету програм Statistica 6,1 та Excel-2010 для порівняння середніх значень в двох групах дослідження. Значення  $p$  нижче 0,05 вважалися статистично значущими.

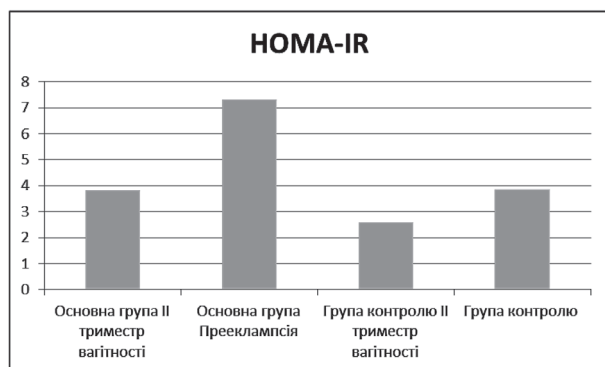


**Рис. 2.** Залежність концентрації інсуліну в сироватці крові жінок в II та III триместрах фізіологічної вагітності (група контролю).

Дослідження проводилось з 18 до 24 тижнів гестації, з 78 жінок у 19 в подальшому розвинулась преєклампсія (вони були розподілені по паритету, віку матері та терміну гестації), решта жінок перебували до пологів з нормальними показниками артеріального тиску та показниками білка в сечі і склали контрольну групи. Преєклампсія визначалась як двічі виміряна гіпертензія у стані спокою – тиск більш ніж 140/90 мм рт. ст. з інтервалом не менше 4 годин або однократним підвищенням — 160/110 мм рт. ст, а також присутністю протеїнурії у випадкових порціях сечі з наявністю білка 0,3 г/л у середній порції, що була зібрана двічі з 4-годинним інтервалом, чи екскреція білка 0,3 г за добу.

**Результати дослідження та їх обговорення.** З 78 вагітних жінок, що були включені до дослідження, у 19 розвинулася преєклампсія, які в подальшому склали основну групу аналізу. Пацієнтки з преєклампсією істотно не відрізнялися від контрольної групи за віком, ІМТ, паритетом та гестаційним віком. Рівні інсуліну натще і глюкози були зіставлені до формули визначення резистентності до інсуліну в основній та контрольних групах як до, так і після розвитку преєклампсії. Рівень інсуліну вірогідно значно збільшився в усіх випадках основної групи. Так, рівень інсуліну натще збільшився з  $13,20 \pm 1,53$  мкМО / мл до  $27,61 \pm 1,43$  мкМЕ / мл між II триместром вагітності та розвитком преєклампсії ( $p < 0,01$ ) у хворих основної групи спостереження (рис. 1). У контрольній групі ми також визначили збільшення рівня інсуліну, однак зміни не досягли статистичної значущості. Так, у жінок контрольної групи з фізіологічним перебігом вагітності рівень інсуліну склав  $10,0 \pm 2,24$  мкМО / мл у II триместрі вагітності зі збільшенням показника до  $14,34 \pm 3,23$  мкМО / мл у III триместрі ( $p > 0,05$ ) (рис. 2).

Незважаючи на те, що середній показник рівня інсуліну натще серед жінок з преєклампсією був вище порівняно з групою контролю ( $p < 0,01$ ), показники глюкози натще та після 2-годинного ПТТГ значно не змінилися в обох групах ( $p = 0,724$ ). НОМА-ІR розраховували для обох груп протягом II та III триместрів; в обох випадках, була зазначена різниця показників. Інсулінорезистентність за показником НОМА-ІR складала  $\geq 75$  перцентилія.



**Рис. 3.** Залежність інсулінорезистентності за показником НОМА-IR в досліджуваних групах.

Відповідно показник НОМА-IR збільшився майже в два рази — з 3,81 до 7,3 у групі жінок з преєклампсією порівняно з групою контролю, де зміни були виражені менш суттєво — 2,6 до 3,84 (рис. 3).

Таким чином, жінки, у яких розвивається преєклампсія мають більш високі рівні інсуліну до початку розвитку клінічних проявів преєклампсії, ніж жінки з нормальним перебігом вагітності. Розвиток преєклампсії в II триместрі вагітності може бути пов'язаний з інсулінорезистентністю.

Інсулінорезистентність може тривати роками, збільшуючи ймовірність розвитку серцево-судинних захворювань у даної категорії пацієнток.

Ці спостереження дозволяють припустити, що розробка заходів, спрямованих на зниження інсулінорезистентності може зменшити ризик розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності та серцево-судинної патології в майбутньому.

### Висновки

1. Отримані результати розрахунку індексу інсулінорезистентності в основній та контрольній групах свідчать, що резистентність до інсуліну може бути важливим прогностичним фактором розвитку преєклампсії.

2. Преєклампсія пов'язана з підвищеною стійкістю до інсуліну ще до розвитку початкових проявів захворювання.

3. Як правило, рівень резистентності до інсуліну збільшується під час вагітності, однак значно вищі рівні інсуліну спостерігаються у вагітних з преєклампсією порівняно з групою контролю.

4. Наші результати також показують, що концентрація глюкози в крові натще та після проведення ПТТГ серед жінок з преєклампсією аналогічні групі контролю вагітних з неускладненим перебігом вагітності.

**Перспективи подальших досліджень.** Проведене дослідження дозволяє оптимізувати тактику ведення пацієнток з ПЕ з високим ризиком інсулінорезистентних і кардіоваскулярних ускладнень. Результати проведених досліджень можуть сприяти вдосконаленню організації прегравідарної підготовки до вагітності та знизити частоту даного ускладнення під час вагітності.

## Література

1. Баранова Е.И. Прогностическое значение высокого артериального давления в период беременности / Е.И. Баранова, О.О. Большакова // Артериальная гипертензия. – 2008. – Т. 14, № 1. – С. 22-25.
2. Газазян М.Г. Прогнозирование развития гестоза во II триместре беременности / М.Г. Газазян, Н.А. Пономарева, Е.Н. Ангалева // Актуальные вопросы диагностики, лечения и профилактики гестоза: материалы Междунар. симп. – М., 1998. – С. 110.
3. Гайсин И.Р. Кардиоренальный континуум беременных женщин с артериальной гипертензией / И.Р. Гайсин, Р.М. Валеева, Н.И. Максимов // Артериальная гипертензия. – 2009. – Т. 15 (5). – С. 590-597.
4. Жук С.І. Репродуктивна ендокринологія / С.І. Жук, В.І. Ошовський // Київ. – 2011. – № 1. – С. 33-35.
5. Иванец Т.Ю. Маркеры преэклампсии в I и II триместрах беременности / Т.Ю. Иванец, М.Л. Алексеева, Е.А. Гончарова, З.С. Ходжаева, О.В. Вавина // Проблемы репродукции. – 2012. – № 3. – С. 83-87.
6. Онисько О.В. Стан фето-плацентарного комплексу у вагітних із інсулінорезистентністю / О.В. Онисько // Здоров'я жінки. – 2014. – № 1. – С. 115-117.
7. Падыганова А.В. Факторы риска нарушений углеводного и липидного обменов и некоторые плейотропные эффекты гипотензивной терапии у беременных / А.В. Падыганова // Ожирение и метаболизм. – 2013. – № 1. (34). – С. 1-5.
8. Протопопова Н.В. Изменения углеводного, липидного обменов, ПОЛ и АОС при артериальной гипертензии у беременных / Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова, Н.В. Кравчук [и др.] // Актуальные вопросы акушерства и гинекологии. – 2001-2002. – № 1 (1). <http://gyna.medi.ru/ag11091.htm> (14.12.2011).
9. Рекомендации по снижению общего риска развития заболеваний и осложнений у женщин / пред. раб. гр.: проф. Глезер М.Г., проф. Ткачева О.Н. – М., 2010. – 48 с.
10. Репина М.А. Гестоз как причина материнской смертности / М.А. Репина // Журнал акушерства и женских болезней. – 2000. – № 3. – С. 11-18.
11. Чичерина Е.Н. Современные представления о рациональной фармакотерапии хронической артериальной гипертензии (Обзор литературы) / Е.Н. Чичерина, А.В. Падыганова // Вятский медицинский вестник. – 2010. – № 1. – С. 1-8.
12. Шахбазова Н.А. Клинико-иммунологические особенности течения беременности при гипертензивных состояниях, вызванных беременностью / Н.А. Шахбазова // Акушерство, гинекология, репродукция. – 2014. – № 3 (8). – С. 11-16.
13. Alessia Mammaro Hypertensive disorders of pregnancy / Alessia Mammaro, Sabina Carrara, Alessandro Cavaliere [et al.] // J. Prenat. Med. – 2009, Jan-Mar. – Vol. 3 (1). – P. 1-5.
14. Belo L. Similarities between pre-eclampsia and atherosclerosis: a protective effect of physical exercise? / L. Belo, A. Santos-Silva, A. Quintanilha, I. Rebel // Curr. Med. Chem. – 2008. – Vol. 15 (22). – P. 2223-2229.
15. Brelje T.C. Effect of homologous placental lactogens, prolactins, and growth hormones on islet B-cell division and insulin secretion in rat, mouse, and human islets: implication for placental lactogen regulation of islet function during pregnancy / T.C. Brelje, D.W. Scharp, P.E. Lacy [et al.] // Endocrinology. – 1993. – Vol. 132, № 2. – P. 879-887.

16. Handwerger S. The roles of placental growth hormone and placental lactogen in the regulation of human fetal growth and development / S. Handwerger, M. Freemerk // *Journal of Pediatric Endocrinology and Metabolism*. – 2000. – Vol. 13, № 4. – P. 343-356.
17. Hauth J. Maternal insulin resistance and preeclampsia / J. Hauth, R. Clifton, J. Roberts // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2011. – Vol. 204. – P. 327. e1-327.
18. Leeman L. Hypertensive disorders of pregnancy / Lawrence Leeman, Patricia Fontaine // *American Family Physician*. – 2008. – Vol. 78, № 1. – P. 93-100.
19. Malek-Khosravi S. Insulin changes in preeclamptic women during pregnancy / S. Malek-Khosravi, B. Kaboudi // *Annals of Saudi Medicine*. – 2004. – Vol. 24, № 6. – P. 434-436.
20. Roberts R.N. Glycosylated haemoglobin and hypertension arising in pregnancy / R.N. Roberts, A.L. Traub, A.L. Kennedy, D.R. Hadden // *British Journal of Obstetrics and Gynaecology*. – 1998. – Vol. 105, № 10. – P. 1122-1124.
21. Romero J. Two-hour insulinemia after oral glucose overload and women at risk of pregnancy-induced hypertensive disorders / J. Romero, E. Spinedi // *Hypertension in Pregnancy*. – 2013. – Vol. 32, № 4. – P. 355-366.
22. Wang A. Preeclampsia: the role of angiogenic factors in its pathogenesis / A. Wang, S. Rana, S.A. Karumanchi // *Physiology*. – 2009. – Vol. 24. – P. 147-158.

УДК 618.3-008.6-06:616.379-008.64

### ПРОГНОСТИЧНА РОЛЬ ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ПІД ЧАС ДРУГОГО ТРИМЕСТРУ ВАГІТНОСТІ В ГЕНЕЗІ ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Венцківська І. Б., Аксьонова А. В., Горобейко Т. В.

**Резюме.** Досліджували залежність між показниками інсулінорезистентності у сироватці крові 78 вагітних жінок в термінах між 18 та 24 тижнями гестації та розвитком преєклампсії для оцінки можливого раннього прогнозування даного ускладнення під час вагітності. Доведено, що жінки, у яких розвивається преєклампсія мають більш високі рівні інсуліну до початку розвитку клінічних проявів преєклампсії, ніж жінки з нормальними перебігом вагітності. Виражена інсулінорезистентність в II триместрі вагітності пов'язана з розвитком преєклампсії.

**Ключові слова:** преєклампсія, інсулін, глюкоза, ПТТГ, НОМА-ІР.

УДК 618.3-008.6-06: 616.379-008.64

### ПРОГНОСТИЧЕСКАЯ РОЛЬ ИНСУЛИНОРЕЗИСТЕНТНОСТИ ВО ВРЕМЯ ВТОРОГО ТРИМЕСТРА БЕРЕМЕННОСТИ В ГЕНЕЗЕ ПРЕЭКЛАМПСИИ

Венцковская И. Б., Аксенова А. В., Горобейко Т. В.

**Резюме.** Исследовали зависимость между показателями инсулинорезистентности в сыворотке крови 78 беременных женщин в терминах между 18 и 24 неделями гестации и развитием преэклампсии для оценки возможного раннего прогнозирования данного осложнения во время беременности. Доказано, что женщины, у которых развивается преэклампсия имеют более высокие уровни инсулина до начала развития клинических проявлений преэклампсии, чем женщины с нормальным течением беременности. Выраженная инсулинорезистентность во II триместре беременности связана с развитием преэклампсии.

**Ключевые слова:** преэклампсия, инсулин, глюкоза, ПТТГ, НОМА-ІР.

UDC 618.3-008.6-06: 616.379-008.64

### PROGNOSTIC ROLE OF INSULIN RESISTANCE DURING THE SECOND TRIMESTER OF PREGNANCY IN THE GENESIS OF PREECLAMPSIA

Ventskovskaya I. B., Aksonova A. V., Gorobeyko T. V.

**Abstract.** Analysis of the literature of recent years has shown that any type of hypertension that develops during pregnancy is associated with a high cardiovascular risk in the future. It is most likely connected with the presence of several risk factors (obesity, insulin resistance, diabetes, kidney diseases, smoking) in hypertensive disorders of pregnancy (including preeclampsia) and also in heart vascular diseases (CVD) and with the ability of the arterial hypertension during pregnancy induce long-term metabolic and vascular disorders that are able to increase the overall risk of CVD in the next stages of a woman's life.

Preeclampsia occupies a leading place in the structure of maternal and perinatal morbidity and mortality and is characterized by a high frequency that does not tend to decrease, accounting from 17 to 25%. The processes which lead to the development of this complication during pregnancy usually occur in the I trimester, but the clinical manifestations of the disease in the mother does not appear to the II or III gestation trimesters. The process of abnormal development of the placenta is usually asymptomatic, but can be accompanied by secretion the various macromolecules to the mothers bloodstream which potentially could serve as biomarkers of this disease. Nowadays searching for early predictors of this pathology and development of clear preventive measures on this data basis remains urgent. In recent years, much attention of researchers and clinicians draws pathophysiological phenomenon known as insulin resistance, which characterized by decreased sensitivity of peripheral tissues to the action of insulin, due to the influence of genetic and external factors. Pregnancy contributes a significant load on all processes in the body and how light reveals hidden compensated pregnancy outside disturbance in the functioning of various organs and systems. Many metabolic changes during pregnancy increase adipose tissue and subsequently insulin resistance. Various placental hormones, in addition, alter maternal physiology to supply embryonic requirements. There is also a 30-fold increase in human placental lactogen (hPL) which leads to the

secretion of insulin from pancreas. Studies show that hPL plays a role in insulin resistance. 6-fold increase in human chorionic growth hormone is another factor causing insulin resistance. These changes normally do not go beyond the physiological and pathological processes do not infect the mother and fetus. However, under certain conditions, reduce the sensitivity of peripheral tissues to insulin action may deepen and acquire pathological features. This situation results in compensatory hyperinsulinemia, hyperglycemia and dyslipidemia.

The results of global studies have shown that patients with high levels of insulin in the blood have a higher risk of preeclampsia. Additional studies have shown that higher levels of fasting insulin in women with preeclampsia during the II trimester to the onset of clinical symptoms compared with normal pregnancy; fasting insulin levels significantly increased when the disease develops. All the above-mentioned marked the aim of this study. We investigated the relationship between insulin resistance parameters in serum 78 pregnant women in terms between 18 and 24 weeks of gestation and development of preeclampsia to assess the possible early prediction of this complication during pregnancy. 19 pregnant woman developed preeclampsia and 59 pregnant women included to the control group with physiological pregnancy. The level of fasting insulin increased from  $13,20 \pm 1,53$  mkME / ml to  $27,61 \pm 1,43$  mkME / ml in pregnant women between the main group in II trimester of pregnancy and the development of preeclampsia ( $p < 0.01$ ). Indicators glucose fasting and after a 2-hour oral glucose tolerance test (OGTT) were observed significant changes during pregnancy in both groups. Insulin resistance by HOMA-IR index was  $\geq 75$ th percentile (the corresponding figure increased from 3.81 to 7.3 in the group of women with preeclampsia compared with the control group — from 2.6 to 3.84).

**Conclusions.** It was proved that women who develop preeclampsia have higher insulin levels before the clinical manifestations of preeclampsia than women with normal pregnancy. Severe insulin resistance in II trimester of pregnancy is associated with the development of preeclampsia.

**Keywords:** preeclampsia, insulin, glucose, OGTT, HOMA-IR.

*Рецензент — проф. Громова А. М.*

*Стаття надійшла 10.05.2016 року*