

Характеристика маркерів метаболічного синдрому та особливості перебігу ранніх термінів гестації у жінок із загрозою невиношування вагітності залежно від їхньої маси тіла

Ю.М. Дука

ДЗ «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпро

У статті викладено наукове та практичне обґрунтування розширення діагностичного алгоритму у жінок із загрозою невиношування вагітності з урахуванням їхнього фенотипу. **Мета дослідження:** вивчення основних закономірностей становлення та порушення репродуктивної системи у вагітних із надмірною масою тіла та ожирінням; оцінювання вірогідних критеріїв формування ендокринно-метаболічних порушень для своєчасної діагностики та профілактики перинатальних ускладнень у вагітних залежно від їхнього фенотипу.

Матеріали та методи. У клінічні групи увійшли 175 вагітних із різною масою тіла (120 жінок із надмірною масою тіла та ожирінням, яких спостерігали з малих термінів гестації на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «ДОР» м. Дніпро – І група спостереження (основна) та 55 вагітних із нормальною масою тіла – II клінічна група – порівняння).

Результати. Установлено залежність виявлення порушень менструального циклу у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням в 1,5 разу частіше, ніж у жінок із нормальною масою тіла. Проаналізований перебіг ранніх термінів гестації. Обґрунтована необхідність оцінювання ліпідного та вуглеводного профілю у цих пацієнток. Уточнені достовірні критерії порушень вуглеводного обміну.

Заключення. Необхідно переходити від оцінювання наслідків ожиріння з «ІМТ-орієнтованого підходу» до оцінювання на підставі «підходу, орієнтованого на ускладнення». Це дасть змогу індивідуалізувати лікувальну тактику у вагітних залежно від їхнього фенотипу та знизити частоту гестаційних ускладнень і перинатальних втрат.

Ключові слова: фенотип, вагітність, невиношування, ожиріння, вуглеводний профіль, ліпідний профіль, гормональна характеристика.

Здобутки фундаментальних наук останнього десятиліття дозволили інакше оцінити жирову тканину, яка відіграє важливу комплексну роль в організмі. Велике значення мали відкриття, присвячені вивченню функції адипоцитів і фібробластів жирової тканини, в яких синтезуються гормони, пептиди й інші біологічно активні речовини, що чинять авто-, пара- й ендокринну дію [5, 9, 11, 13].

Для репродуктивної системи жінки існують три основні періоди випробувань, які характеризуються трьома «м»: менархе, менструації, менопауза. Також значущими випробуваннями є вагітність і пологи. Саме у ці періоди важливим є оптимальне фізіологічне взаємовідношення між жировою тканиною і статевими гормонами [1–4, 12].

Порушення ендокринної системи в жінок тісно пов'язане з ожирінням, починаючи з періоду статевого дозрівання і

протягом усього життя. Є пряма залежність між збільшенням маси тіла й тяжкістю порушень оваріальної функції, що супроводжуються ановуляцією, неповноцінністю лютеїнової фази циклу та кількістю вагітностей, що знижується [5, 12, 13].

Останніми роками велика увага приділяється вивченню ролі самої жирової тканини у механізмах розвитку інсуліно-резистентності (ІР), метаболічних і тромбофілічних порушень, виникненні ускладнень гестації, оскільки адипоцити пристосовані не лише до накопичення енергії у формі тригліцеридів, але й є джерелом синтезу та секреції цілої низки активних молекул – адипоцитокінів, що справляють різні локальні, периферійні й центральні ефекти [5, 10, 11, 13]. У міру розвитку ожиріння відбувається не лише збільшення розмірів адипоцитів, а й порушення їхньої функціональної активності, що зумовлює розвиток характерних для ожиріння захворювань.

Наявність ожиріння під час вагітності асоційована з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Ускладнення, пов'язані з ожирінням, найбільш характерні для жінок з абдомінальним типом ожиріння (вісцеральним), яке у більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найбільш несприятливим у клінічних і прогностичних аспектах [1–3, 7, 8, 10, 11, 13, 15].

Мета дослідження: вивчення основних закономірностей становлення та порушення репродуктивної системи у вагітних із надмірною масою тіла та ожирінням; оцінювання вірогідних критеріїв формування ендокринно-метаболічних порушень для своєчасної діагностики та профілактики перинатальних ускладнень у вагітних залежно від їхнього фенотипу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для досягнення поставленої мети було відібрано 120 жінок із надмірною масою тіла, які спостерігалися з малих термінів гестації на базі відділення медицини плода й патології ранніх термінів вагітності комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром «ДОР» (КЗ «ДОПЦ «ДОР») м. Дніпро, вони увійшли до I (основної) групи спостереження. Також для оцінювання ступеня впливу надмірної маси тіла на гестаційні процеси додатково відібрано 55 вагітних із нормальною масою тіла, які увійшли до групи порівняння – II клінічна група.

Обстеження жінок проводили у межах стаціонару за умови отримання їхньої усного поінформованого погодження на базі мережі лабораторій «Synovo» (сертифікована згідно з вимогами міжнародних стандартів ISO 9001:2001 та ISO 9001:2000; ліцензія МОЗ України АГ № 599651 від 26.12.2011 р.; свідоцтво про атестацію № ПТ-021?12 від 06.04.2012 р.).

Статистичне оброблення матеріалів дослідження проводили з використанням методів біостатистики [14], реалізова-

них у пакетах програм STATISTICA v.6.1 (Statsoft Inc., США), ліцензійний № AJAR909E415822FA та MedCalc (MedCalc Software, Бельгія) v.9.6.4.0.

Перевірку відповідності розподілу кількісних даних нормальному закону проводили за критеріями Колмогорова–Смірнова з поправкою Лілієфорса. Основні статистичні характеристики представлені у формі: кількості спостережень (n), середньої арифметичної величини (M), стандартної помилки середньої ($\pm m$), 95% довірчого інтервалу для середньої величини (95% ДІ), коефіцієнта варіації (C), відносних величин (%). Порівняння статистичних характеристик у різних групах і в динаміці спостереження проводили із використанням параметричних критеріїв: перевірка рівності дисперсій – за критерієм Фішера (F); оцінювання вірогідності відмінностей середніх – за критеріями Стьюдента для незв'язаних (t) вибірок; вірогідність відмінностей відносних показників – за критерієм Хі-квадрат Пірсона (χ^2). Для оцінювання взаємозв'язку між ознаками виконували кореляційний аналіз з розрахунком коефіцієнтів рангової кореляції Спірмена (r_s). Критичні показники рівня значущості (p) становили $\leq 0,05$.

Середній індекс маси тіла (ІМТ) у жінок І клінічної групи становив $30,6 \pm 0,3$ (95% ДІ: 30,1–31,2) $\text{кг}/\text{м}^2$, а ІІ групи – $21,3 \pm 0,2$ (95% ДІ: 20,8–21,8) $\text{кг}/\text{м}^2$ ($p < 0,001$ між групами за t -критерієм). Середній вік вагітних у І групі становив $30,9 \pm 0,4$ (95% ДІ: 30,0–31,8) року, у ІІ групі – $30,3 \pm 0,6$ (95% ДІ: 29,1–31,5) року ($p = 0,460$ між групами за t -критерієм). Середній гестаційний вік на момент взяття на облік дорівнював $9,39 \pm 0,59$ (95% ДІ: 8,22–10,56) тиж і $8,42 \pm 0,69$ (95% ДІ: 7,03–9,81) тиж відповідно по групах ($p = 0,327$ за t -критерієм). Отже, за цими показниками визначені клінічні групи були статистично зрівняними ($p > 0,05$).

Окрім загально-клінічних методів дослідження, які рекомендовані Наказами МОЗ № 417 та № 624, у розширеному обсязі, за індивідуальною згодою жінки, було проведено дослідження ліпідного та вуглеводного профілів, а також досліджена функція щитоподібної залози (ЩЗ). Вивчаючи біохімічні показники, що характеризують основні форми обміну речовин, які впливають на процеси гестації, вважали доцільним додатково оцінити рівень продукції лептину та його взаємозв'язок із ІМТ та іншими біохімічними маркерами.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Значущих клінічних відмінностей щодо проявів загрози переривання вагітності між клінічними групами не встановлено: ниючий біль унизу живота фіксували у 90,0% жінок І групи і 96,4% пацієнток ІІ групи ($p_{1,2} = 0,462$ за критерієм χ^2); кров'яністі виділення зі статевих шляхів – у 32,5% і 43,6% жінок відповідно ($p_{1,2} = 0,154$ за критерієм χ^2). Підтвердженням скарг пацієнток І та ІІ клінічних груп на кров'яністі виділення зі статевих шляхів під час госпіталізації до стаціонару були результати УЗД. У 85 (46,3%) вагітних виявлена ретрохоріальна гематома – 62 (51,7%) та 23 (41,8%) вагітних І та ІІ клінічних груп відповідно. Об'єм гематоми коливався у межах від $22,4 \text{ см}^3$ до $163,8 \text{ см}^3$ і в середньому становив $46,8 \pm 11,2 \text{ см}^3$. Водночас, поєднання обох клінічних симптомів спостерігалось в 1,8 разу частіше у жінок ІІ клінічної групи – 40% проти 22,5% у жінок з надмірною масою тіла ($p_{1,2} = 0,017$ за критерієм χ^2).

Під час проведення дослідження також оцінювали тонус матки: у 75 (40%) випадках тонус матки був нормальним, в інших спостереженнях відзначали гіпертонус. Під час вимірювання довжини шийки матки змін не виявлено: у середньому вона становила $34,2 \pm 0,3 \text{ мм}$. Середній діаметр жовткового мішка становив $4,54 \pm 0,63 \text{ мм}$, структура його була без змін. Об'єми хоріальної й амніальної порожнини відповідали терміну вагітності. Під час ехографії жовтого

тіла яєчника оцінювали його форму, структуру, товщину периферійного контуру та характер васкуляризації. У всіх спостереженнях форма жовтого тіла була круглястою, середній діаметр становив $21,4 \pm 0,25 \text{ мм}$, ширина периферійного контуру – $4,01 \pm 0,7 \text{ мм}$.

Додатково було відзначено, що рясні кров'яністі виділення зі статевих шляхів були більш виражені у жінок із надмірною масою тіла, а кращий та прискорений ефект від призначеного патогенетичного лікування був більше виражений у жінок із нормальною масою тіла. При виявленні скарг на кров'яні виділення зі статевих шляхів у жінок І та ІІ клінічних груп був застосований антифібринолітик (транексамова кислота) з метою утворення гематоми коротким курсом у дозі 500 мг двічі на добу не більше 7 дб.

Під час вивчення загальноклінічних аналізів вірогідних відмінностей по групах не спостерігалось ($p > 0,05$).

Під час оцінювання рівня плацентации виявлено, що у 38 (31,7%) і 22 (42,3%) пацієнток І і ІІ груп відповідно спостерігалась низька плацентация ($p_{1,2} = 0,248$ за критерієм χ^2). У 2 жінок І групи та 1 жінки ІІ клінічної групи виявлено повне передлежання плаценти: у 2 випадках у групі жінок із надмірною масою тіла та у 1 жінки ІІ клінічної групи зареєстровано неповне передлежання плаценти. Це можна пояснити більш низьким рівнем прогестерону (P) у крові цих вагітних ($r = 0,22$; $p = 0,004$), а також рубцем на матці внаслідок кесарева розтину (КР), що виявлено в анамнезі у 2 жінок із надмірною масою тіла. В обох випадках підставою для виконання КР в ургентному порядку стало передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП). Також рубець на матці зафіксований у 3 (2,5%) жінок І клінічної групи внаслідок консервативної міомектомії. Ризик виникнення аномального розташування плаценти (АРП) підвищувався зі збільшенням кількості попередніх КР.

Під час вивчення спадкового анамнезу фіксували такі особливості: обтяжену спадковість щодо порушень вуглеводного обміну мали 25 (20,8%) жінок основної І групи та 5 (9,1%) – ІІ групи порівняння ($p = 0,056$ за критерієм χ^2) через наявність виникнення цукрового діабету (ЦД) 2-го типу в їхніх бабусь; спадкову схильність до надмірної маси тіла – 14 (11,7%) і 9 (16,4%) пацієнток відповідно по групах ($p = 0,393$ за критерієм χ^2); хронічну артеріальну гіпертензію у батьків виявлено в 11 (9,2%) та 7 (12,7%) жінок відповідно ($p = 0,472$ за критерієм χ^2). Свідчення про порушення мозкового кровотоку у родичів 1-ї лінії спорідненості відзначали у 50 (41,7%) та 27 (49,1%) жінок ($p = 0,358$ за критерієм χ^2), з яких у 19 (38,0%) та 11 (40,7%) жінок відповідно по групах в анамнезі у родичів відзначені ішемічні інсульти, у 5 (10,0%) та 3 (11,1%) випадках – геморагічні інсульти, а у 26 (52,0%) жінок І клінічної групи та 13 (48,2%) пацієнток ІІ групи – свідчення про транзиторні ішемічні атаки у сімейному анамнезі.

Під час вивчення менструального анамнезу привертати увагу деякі факти. Нами не було виявлено достовірних відмінностей за віком настання менархе: вік настання менархе становив у середньому $12,72 \pm 0,12$ (95% ДІ: 12,47–12,96) року та $12,91 \pm 0,22$ (95% ДІ: 12,46–13,36) року відповідно по групах ($p = 0,419$ між групами за t -критерієм). Тривалість менструального циклу коливалася від 21 до 250 днів у жінок І клінічної групи та від 25 до 210 днів (максимальні значення фіксували в одному випадку) – у жінок ІІ клінічної групи, що в середньому становило $52,6 \pm 4,9$ (95% ДІ: 42,9–62,4) доби та $34,3 \pm 3,5$ (95% ДІ: 27,4–41,3) доби в обох клінічних групах відповідно ($p = 0,018$ за t -критерієм).

Термін нормалізації менструального циклу з моменту менархе не перевищував 6 міс у жінок з нормальною масою тіла, що свідчило про встановлення взаємозв'язків в ендокринній системі. Водночас у жінок з надмірною масою тіла

Характеристика ліпідного обміну у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
Холестерин (ХС), ммоль/л	5,61±0,10 (5,41-5,81)	5,17±0,15 (4,88-5,46)	0,014
Тригліцериди, ммоль/л	1,91±0,08 (1,76-2,06)	1,87±0,12 (1,63-2,11)	0,812
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,74±0,08 (2,58-2,90)	2,43±0,11 (2,21-2,66)	0,030
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,495±0,022 (0,453-0,538)	0,415±0,021 (0,373-0,458)	0,023
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,69±0,03 (1,63-1,75)	1,71±0,03 (1,65-1,78)	0,609
Індекс атерогенності (ІА)	2,45±0,07 (2,30-2,60)	2,07±0,10 (1,87-2,27)	0,004

Таблиця 2

Показники тесту толерантності до глюкози після навантаження 75 г сухої глюкози, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
Глюкоза натще, ммоль/л	3,95±0,07 (3,82-4,08)	3,49±0,08 (3,33-3,65)	<0,001
Глюкоза через 2 год після навантаження, ммоль/л	5,55±0,11 (5,32-5,77)	4,98±0,14 (4,71-5,26)	0,004

Таблиця 3

Характеристика вуглеводного обміну у жінок тематичних груп, $M \pm m$ (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
Інсулін, мкОД/мл	10,57±0,32 (9,94-11,19)	10,96±0,42 (10,12-11,81)	0,471
Глюкоза у крові, ммоль/л	4,23±0,06 (4,10-4,35)	3,83±0,08 (3,66-3,99)	<0,001
С-пептид, нг/мл	1,75±0,06 (1,63-1,87)	1,01±0,03 (0,95-1,07)	<0,001
Глікозильований гемоглобін, %	4,90* [4,80; 5,01]	4,90* [4,80; 5,00]	0,462**
Індекс НОМА	2,04±0,08 (1,89-2,19)	1,80±0,06 (1,67-1,93)	0,043

Примітки: * – дані представлено у вигляді Ме [25%; 75%]; ** – за U-критерієм.

термін встановлення регулярного менструального циклу коливався від 6 до 12 міс, а 27 (22,5%) пацієнок мають нерегулярний менструальний цикл до сьогодні. Тривалість менструальної кровотечі коливалася у середньому у межах 5–7 (5,9±0,1) днів та 3–6 (4,7±0,2) днів відповідно по групах ($p < 0,001$ за t-критерієм), лише в одному випадку у жінки II клінічної групи цей період становив 8 днів. Був виявлений вірогідний кореляційний зв'язок між наявністю надмірної маси тіла у жінок і порушенням менструального циклу ($r = 0,205$; $p = 0,007$), його тривалістю ($r = 0,149$; $p = 0,050$).

Додатково привертав увагу той факт, що у жінок з надмірною масою тіла частіше встановлювали діагноз синдрому полікістозних яєчників – 17,5% проти 9,1% випадків у жінок із нормальною масою тіла ($p > 0,10$), що пов'язано з ожирінням, згідно з Американською асоціацією ендокринологів (2014). Зазначена вище тенденція спостерігалася із виявленням лейоміоми матки – 9,2% жінок проти 3,6% вагітних відповідно. Це доводило пряму залежність між збільшенням маси тіла і тяжкістю порушень менструальної функції, що супроводжувалися хронічною ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази циклу.

Первинне невиношування вагітності констатували у 35 (29,2%) і 18 (32,7%) жінок обох клінічних груп ($p = 0,634$ за критерієм χ^2), але вторинне невиношування частіше реєстрували у жінок основної групи – 16 (13,3%) проти 2 (3,6%) жінок групи порівняння ($p = 0,050$ за критерієм χ^2).

Вагітність настала самостійно за термін у середньому від 1 до 4 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 97 (80,8%) жінок I групи та 48 (87,3%) – II групи ($p = 0,294$ за критерієм χ^2). У 23 (19,2%) жінок основної і у 7 (12,7%) пацієнок групи порівняння вагітність настала за допомогою застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Проте лише в одному випадку у I клінічній групі і у двох випадках у II клінічній групі використання ДРТ пояснювалося відсутністю прохідності маткових труб внаслідок перенесених запальних захворювань органів малого таза та наявністю спайкової хвороби як результату поширеного зовнішнього ендометріозу. В інших випадках трубний чинник безплідності, як саме й чоловічий, був виключений. Невдачі екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) в анамнезі (напередодні вагітності, яку ми спостерігали) фіксували у 7 (5,8%) та 3 (5,5%) жінок обох клінічних груп відповідно ($p = 0,920$ за критерієм χ^2).

Під час аналізу перебігу I триместра вагітності у жінок клінічних груп встановлено, що блювання вагітних спостерігалося у 2,5 рази частіше у жінок із нормальною масою тіла та поєднувалося із низьким рівнем глюкози натще – у 7 (33,3%) пацієнток I клінічної групи та в 11 (45,8%) пацієнток II клінічної групи ($p_{1,2}=0,393$ за критерієм χ^2) і більш високими значеннями T_4 – в 11 (52,4%) та 9 (37,5%) пацієнток в обох клінічних групах відповідно ($p_{1,2}=0,316$ за критерієм χ^2).

Інша тенденція спостерігалася з боку проявів астеничного синдрому. Загальну слабкість у малих термінах гестації відзначали 89 (74,2%) вагітних I клінічної групи, зниження працездатності – 91 (75,8%) жінка. Додаткову роль у посиленні цих проявів у вагітних із надмірною масою тіла відігравав страх поглядшати ще більше під час вагітності. Такі жінки, як правило, скаржилися на поганий настрій або його нестійкість, надмірну дратівливість, яка змінювалася апатією і млявістю, іноді – зі схильністю до депресії.

Більшість жінок I клінічної групи – 87 (72,5%) скаржилися на погіршення пам'яті, внутрішню тривогу щодо свого здоров'я, зниження працездатності, особливо під час інтелектуального навантаження. Усі ці прояви не були характерні для жінок II клінічної групи, де лише у 7 (12,7%) випадках жінки скаржилися на зниження працездатності, яку вважали наслідком підвищеної сонливості, притаманну гестації, як прояв фізіологічних змін під час вагітності з боку центральної нервової системи і не звертали на це уваги.

Підвищену слабкість у жінок із надмірною масою тіла можна було пояснити також наявністю в них розладів травлення та порушення виділення жовчі. Незначний біль або відчуття розпирання у правому підребер'ї або надчеревній ділянці відзначали 86 (71,7%) вагітних I клінічної групи, диспептичні явища – 94 (78,3%). Гіпоальбумінемія і гіперглобулінемія відзначена у 88 (73,3%) вагітних I групи, збільшення показників колоїдно-осадкових проб – у 75 (62,5%) жінок, незначне підвищення активності амінотрансфераз, особливо АсАТ, – у 56 (46,7%), чого не було відзначено у вагітних із нормальною масою тіла. Під час проведення УЗД у 15 (12,5%) вагітних відзначали збільшення печінки, у 38 (31,7%) – ознаки наявності хронічного холециститу. Подібна тенденція не спостерігалася у жінок із нормальною масою тіла: збільшення печінки не було виявлено у жодному випадку, ознаки хронічного холециститу – тільки у 2 (3,6%) випадках. Саме тому вважали за необхідне дослідити показники обміну ліпідів та вуглеводів у жінок обох клінічних груп (табл. 1).

Результати дослідження ліпідогамі, наведені у табл. 1, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p<0,05$ до $p<0,01$) високих рівнів холестерину (ХС), ХС ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ХС ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та індексу атерогенності (ІА) від ІМТ вагітних.

Установлені прямі кореляційні зв'язки рівня загального ХС у жінок з невиношуванням вагітності не тільки з ІМТ ($r=0,153$; $p=0,044$), але й з показником пренатального скринінгу протеїну, що асоційований із вагітністю, – А (РАРР-А, МоМ), у терміні гестації 11–13 тиж ($r=0,161$; $p=0,042$), а також з концентрацією вільного естріолу у 16–18 тиж гестації ($r=0,152$; $p=0,046$). Рівень ХС ЛПДНЩ також корелював із ІМТ ($r=0,169$; $p=0,026$). Тенденція, що спостерігалася, пояснювала схильність до підвищеної активності тромбоцитів, що була доведена лабораторно. Це створювало умови для активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, що є наслідком підвищеної ліпофільності плазми крові вагітної як однієї з ланок підвищеної протромбогенної готовності організму.

Ураховуючи приналежність усіх жінок основної I групи до групи ризику щодо виникнення порушень вуглеводного обміну під час гестації [6], у момент взяття вагітної на облік

був проведений тест толерантності до глюкози. Результати засвідчили (табл. 2), що рівень глюкози у жінок із надмірною масою тіла перевищував відповідні показники у вагітних групи порівняння на 13,2% ($p<0,001$) під час дослідження натще і на 11,4% – після навантаження глюкозою ($p=0,004$).

Результати дослідження вуглеводного обміну, наведені у табл. 3, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p<0,05$ до $p<0,001$) рівнів глюкози у крові, С-пептиду й індексу НОМА від ІМТ вагітних.

Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнювали: ІМТ з рівнем глюкози $-r=0,353$; $p<0,001$, ІМТ з рівнем С-пептиду $-r=0,550$; $p<0,001$, ІМТ з індексом НОМА $-r=0,160$; $p=0,038$.

За результатами кореляційного аналізу встановлені прямі взаємозв'язки рівня С-пептиду з наявністю у жінок тематичних груп артеріальної гіпертензії ($r=0,182$; $p=0,018$) й тенденції до гіперкоагуляції у системі гемостазу ($r=0,304$; $p<0,001$), з високими рівнями загального ХС ($r=0,244$; $p=0,001$) і його фракцій – ХС ЛПНЩ ($r=0,215$; $p=0,005$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,220$; $p=0,004$), ІА ($r=0,208$; $p=0,007$), рівнем лептину ($r=0,385$; $p<0,001$).

Зворотні кореляції С-пептиду виявлено з рівнем прогестерону ($r=-0,171$; $p=0,027$). Це свідчило про зростання у жінок з ожирінням ІР та характерних гормональних порушень, насамперед гіпопрогестеронемії. Клінічно це супроводжувалося виникненням загрозливих для виношування вагітності симптомів у цих жінок, що підтверджує дійсні уявлення про складові метаболічних порушень при метаболічному ожирінні.

Високий рівень інсуліну у жінок тематичних груп асоціювався з порушенням рівня розташування плаценти ($r=0,171$; $p=0,026$), підвищенням вмісту глікозильованого гемоглобіну – з обтяженим сімейним анамнезом за ЦД 2-го типу ($r=0,156$; $p=0,042$). Прямі кореляційні взаємозв'язки встановлені між концентрацією глюкози в крові вагітних і спадковістю за ЦД 2-го типу ($r=0,308$; $p<0,001$), наявністю тенденції до гіперкоагуляції ($r=0,160$; $p=0,037$), із високими рівнями фібриногену у I триместрі ($r=0,223$; $p=0,003$), ХС ЛПНЩ ($r=0,192$; $p=0,012$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,226$; $p=0,003$), рівнем лептину ($r=0,415$; $p<0,001$), зворотні – з рівнем прогестерону ($r=-0,162$; $p=0,034$). Індекс НОМА відповідно корелював з показниками ліпідного профілю – ХС ЛПНЩ ($r=0,199$; $p=0,009$) та ХС ЛПДНЩ ($r=0,169$; $p=0,028$).

Рівень лептину у I клінічній групі коливався в межах 8,07–120,0 нг/мл та в середньому становив $49,64\pm 2,99$ нг/мл, а в групі порівняння – 3,14–76,25 нг/мл та $20,67\pm 3,18$ нг/мл відповідно ($p<0,001$ за t-критерієм). Цей показник характеризувався високою мірою варіабельності у пацієнток групи порівняння – коефіцієнти варіації (С) становили відповідно 89,6% проти 47,4% ($p=0,039$ за F-критерієм).

Установлена пряма кореляційна взаємозалежність рівня лептину з наявністю хронічної артеріальної гіпертензії ($r=0,258$; $p=0,011$), тенденцією до гіперкоагуляції в системі гемостазу ($r=0,231$; $p=0,023$), а також із показниками ліпідного профілю – ХС ЛПНЩ ($r=0,361$; $p<0,001$), ХС ЛПДНЩ ($r=0,204$; $p=0,047$) та ІА ($r=0,288$; $p=0,005$).

Схожі кореляційні зв'язки спостерігалися у парях: концентрація лептину у сироватці крові вагітних та ступінь ожиріння ($r=0,612$; $p<0,001$); спадковість за ЦД 2-го типу ($r=0,23$; $p=0,023$), рівень глюкози ($r=0,415$; $p<0,001$), С-пептиду ($r=0,385$; $p<0,001$) та ІР ($r=0,205$; $p=0,046$) з індексом НОМА ($r=0,205$; $p=0,046$) та виявленням Ат до ТПО ($r=0,26$; $p=0,021$). Зворотну залежність відзначено між концентрацією лептину та віком настання менархе ($r=-0,199$; $p=0,050$).

Згідно з чинним Наказом МОЗ України № 624, обов'язковим вважали визначення рівнів прогестерону (Р) та β -субодиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ).

Під час вивчення гормонального профілю вагітних клінічних груп були виявлені такі зміни: рівень ХГЛ не вихо-

див за межі нормативних значень, проте наближався до нижньої межі норми у 76 (63,3%) вагітних I групи та у 16 (29,1%) жінок II клінічної групи; гіпопрогестеронемія виявлена у 98 (81,7%) і у 34 (61,8%) пацієнток обох клінічних груп відповідно. Рівень P на нижній межі норми був відзначений у 18 (15%) жінок I клінічної групи та у 16 (29,1%) – II клінічної групи. Рівень P в крові відповідав параметрам норми лише у 6 (5%) вагітних I групи та у 5 (9,1%) жінок II клінічної групи.

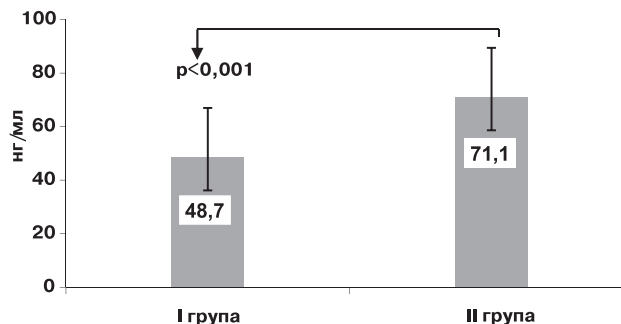
Рівні P у жінок основних груп під час взяття на облік були такими: 48,7 [36,2; 67,0] нг/мл у жінок I клінічної групи та 71,1 [46,5; 90,8] нг/мл у жінок II групи ($p_{1,2} < 0,001$ за U-критерієм). Отже, у II групі його рівень майже в 1,5 разу перевищував такий рівень у жінок I групи (малюнок).

Низький рівень P асоціювався з наявністю і ступенем ожиріння ($r = -0,197$; $p = 0,009$), самостійністю настання вагітності ($r = 0,274$; $p < 0,001$), наявністю артеріальної гіпертензії ($r = 0,15$; $p = 0,048$) й тенденцією до гіперкоагуляції у системі гемостазу ($r = 0,226$; $p = 0,003$), а також з виникненням патологічної міграції плаценти ($r = 0,22$; $p = 0,004$). Додатково за результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок у парах: P та рівень D-димеру у I триместрі вагітності ($r = 0,173$; $p = 0,022$), рівень P та розчинних фібрин-мономерних комплексів ($r = 0,229$; $p = 0,002$).

Це зумовлювало необхідність застосування у цих пацієнток препаратів P. Вагітні отримували індивідуально підібрані дози мікронізованого P (від 200 до 600 мг на добу) під контролем концентрації гормону у сироватці крові. Бажаним вважали рівень P у межах медіани референтного значення.

За показниками пренатальних скринінгів (PRISCA I та PRISCA II), вираженими у відносних одиницях (MoM), у жінок I та II клінічних груп встановлені більш низькі рівні вільного естріолу ($p_{1,2} = 0,346$ за U-критерієм), що свідчило про сформовану недостатність фетоплацентарного комплексу (табл. 4).

У жінок із надмірною масою тіла встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем P та ХГЛ у терміні гестації 16–18 тиж ($r = 0,268$; $p = 0,004$), водночас у жінок із нормаль-



Мал. 1. Середні рівні прогестерону у жінок тематичних груп: наведено Ме [25%; 75%] у 7–9 тиж гестації

ною масою тіла вірогідних взаємозалежностей між цими показниками не виявлено ($r = 0,169$; $p = 0,216$). Також за результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок у парах: P та показник АФП у терміні гестації 16–18 тиж ($r = 0,183$; $p = 0,023$).

Ураховуючи той факт, що у жінок із надмірною масою тіла або ожирінням спостерігається тиреоїдна дисфункція у 45–52% випадків [5], вважали доцільним провести аналіз рівнів гормонів ЩЗ, оскільки за останні 10 років частота патології ЩЗ зросла у 7 разів.

Показники продукції гормонів ЩЗ представлені у табл. 5, де унаочнено наявність тенденцій до підвищення рівня антитіл до тиреоїдної пероксидази та зниження концентрації ТТГ у жінок із надмірною масою тіла.

Аналіз кореляційних взаємозв'язків виявив пряму залежність між рівнем ТТГ та значенням Ат до ТПО ($r = 0,230$, $p = 0,007$). Зворотний кореляційний зв'язок встановлений між рівнем ТТГ та T_4 ($r = -0,231$, $p = 0,005$); рівнями гомоцистеїну за триместрами: $r = -0,197$, $p = 0,016$; $r = -0,214$, $p = 0,010$ та $r = -0,21$, $p = 0,012$ відповідно у I, II та III триместрах вагітності.

Таблиця 4

Середні рівні показників двох біохімічних скринінгів у вагітних тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		p між групами за U-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
ХГЛ у терміні 11-13 тиж гестації, нг/мл	48,1 [32,5; 68,0]	67,8 [37,0; 97,2]	0,012
ХГЛ у терміні 11-13 тиж гестації, МоМ	1,20 [0,90; 1,70]	1,20 [0,90; 1,80]	0,947
PAPP-A, МО/мл	2,44 [1,75; 3,56]	3,03 [1,97; 5,13]	0,040
PAPP-A, МоМ	1,20 [0,90; 1,79]	1,20 [0,85; 1,88]	0,967
ХГЛ у терміні 16-18 тиж гестації, мМО/мл	38903 [27412; 52850]	33014 [23033; 51171]	0,214
ХГЛ у терміні 16-18 тиж гестації, МоМ	1,56 [1,10; 2,00]	1,40 [0,90; 2,03]	0,423
α-фетопротейн (АФП), МО/мл	39,0 [29,2; 50,5]	45,8 [37,7; 54,6]	0,069
α-фетопротейн (АФП), МоМ	1,15 [0,85; 1,60]	1,19 [0,92; 1,45]	0,889
Вільний естріол (E ₃), нг/мл	1,94 [1,11; 2,80]	1,80 [1,01; 3,31]	0,423
Вільний естріол (E ₃), МоМ	1,16 [0,90; 1,60]	1,06 [0,82; 1,60]	0,346

Таблиця 5

Середні рівні тиреоїдних гормонів у вагітних тематичних груп, Ме [25%; 75%]

Показник	Клінічна група		p між групами за U-критерієм
	I, n=120	II, n=55	
ТТГ, мкМО/мл	1,30 [0,99; 2,01]	1,71 [1,10; 1,99]	0,157
T_4 , нг/дл	1,11 [0,99; 1,30]	1,17 [0,98; 1,45]	0,683
Ат до ТПО, МО/мл	12,0 [9,8; 14,0]	8,9 [5,3; 14,19]	0,081

Статистично значущі кореляційні зв'язки відносних рівнів серологічних маркерів із клініко-анамнестичними та біохімічними показниками у вагітних досліджуваних груп

Показник	ХГЛ у терміні 11-13 тиж	RAPP-A	ХГЛ у терміні 16-18 тиж	АФП	Вільний E ₃
Перебіг вагітності та пологів	Паритет (0,189*). Переривання (0,166*)	Аntenатальна загибель плода (0,235**). Преєклампсія (-0,169*)	Паритет (0,156*). Несприятливий перебіг другої половини вагітності (0,192*)	Загроза переривання (0,188*)	Загроза переривання (-0,164*). Дистрес плода (-0,171*)
Обтяжена спадковість	н/д	н/д	Хронічна артеріальна гіпертензія (0,214**)	Варикозне розширення вен нижніх кінцівок (-0,160*)	Цукровий діабет 2-го типу (0,189*). Онкопатологія (0,166*)
Соматична патологія	0,215**	н/д	0,227**	Щитоподібна залоза (-0,178*)	н/д
Гормони ЩЗ	At к ТПО (0,210*)	н/д	At к ТПО (0,204*)	н/д	н/д

Примітка: зазначений коефіцієнт кореляції (r); * – p<0,05; ** – p<0,01; н/д – p>0,05.

Низький рівень ТТГ асоціювався з перериванням вагітності (r= 0,284; p<0,001) і невиношуванням в анамнезі (r= 0,17; p=0,048), зниженою продукцією Р (r= 0,178; p=0,028), виникненням дистресу плода під час пологів (r= 0,215; p=0,017). Високий рівень ТТГ корелював із наявністю патології ЩЗ та грудних залоз в анамнезі (r= 0,181; p=0,026). Рівень Т₄ корелював із виникненням гестаційного ЦД у другій половині вагітності (r= 0,17; p=0,046).

За результатами кореляційного аналізу встановлений вірогідний взаємозв'язок низки відносних показників серологічних маркерів (MoM) біохімічних скринінгів з основними даними анамнезу, перебігу вагітності й пологів, а також біохімічними показниками, що характеризують стан інших систем організму жінок із ризиком невиношування вагітності (табл. 6).

Отже, усе наведене вище доводило багатофакторність такої патології, як невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

1. Установлено залежність виявлення порушень менструального циклу у жінок із надмірною масою тіла та ожирінням

Характеристика маркерів метаболічного синдрому і особливості течення ранніх термінів гестації у жінок з угрозою невынашивания беременности в зависимости от их массы тела

Ю.М. Дука

В статье дано научное и практическое обоснование расширения диагностического алгоритма у женщин с угрозой невынашивания беременности с учетом их фенотипа.

Цель исследования: изучение основных закономерностей становления и нарушения репродуктивной системы у беременных с избыточной массой тела и ожирением; оценка возможных критериев формирования эндокринно-метаболических нарушений для своевременной диагностики и профилактики перинатальных осложнений у беременных в зависимости от их фенотипа.

Материалы и методы. В клинические группы вошли 175 беременных с разной массой тела (120 женщин с избыточной массой тела и ожирением, которых наблюдали с малых сроков гестации на базе отделения медицины плода и патологии ранних сроков беременности коммунального учреждения «Днепропетровский обла-

стной перинатальный центр со стационаром «ДОС» г. Днепр – I группа наблюдения (основная) и 55 беременных с нормальной массой тела – II клиническая группа – сравнения).

Результаты. Установлена зависимость выявления нарушений менструального цикла у женщин с избыточной массой тела и ожирением в 1,5 раза чаще, чем у женщин с нормальной массой тела. Проанализировано течение ранних сроков гестации. Обоснована необходимость оценки липидного и углеводного профиля у этих пациенток. Уточнены достоверные критерии нарушений углеводного обмена.

Заключение. Необходимо переходить от оценки последствий ожирения с «ИМТ-ориентированного подхода» к оценке на основе «подхода, ориентированного на осложнения». Это даст возможность индивидуализировать лечебную тактику у беременных в зависимости от их фенотипа и снизить частоту гестационных осложнений и перинатальных потерь.

Ключевые слова: фенотип, беременность, невынашивание, ожирение, углеводный профиль, липидный профиль, гормональная характеристика.

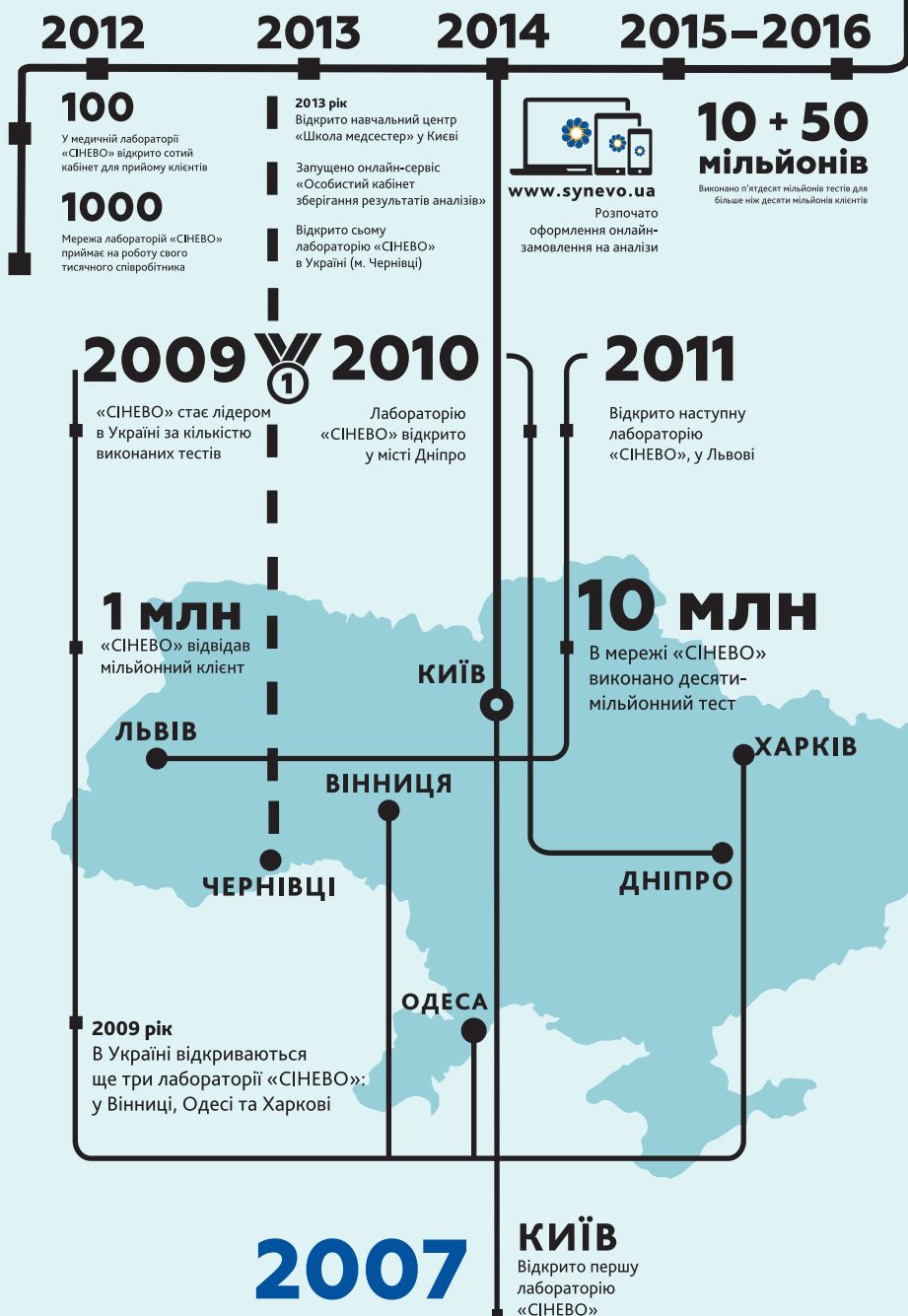
Все указанные в статье лабораторные исследования выполняются в Медицинской лаборатории Синэво

2017
10 років в Україні

200

Відкрито двохсотий кабінет для прийому клієнтів

10 РОКІВ
здоров'я в цифрах



Characteristics of markers of metabolic syndrome and features of the course of early gestation in pregnant women with the threat of miscarriage, depending on the body weight of the pregnant woman

Yu.M. Duka

The article gives a scientific and practical justification for the expansion of the diagnostic algorithm in pregnant women with the threat of miscarriage, taking into account the woman's phenotype.

The objective: was to study the basic patterns of the formation and disruption of the reproductive system in pregnant women with overweight and obesity and to evaluate possible criteria for the formation of endocrine and metabolic disorders for the timely diagnosis and prevention of perinatal complications in pregnant women, depending on their phenotype.

Materials and methods. Clinical groups comprised 175 pregnant women of different body weight (120 women with overweight and obesity, who were observed from a small gestation period on the basis

of the department of fetal medicine and the pathology of early pregnancy of the communal institution «Dnepropetrovsk Regional Perinatal Center with a hospital» in the city of Dnepr (I clinical group) and 55 pregnant women with normal body weight (II clinical group – comparison group)).

Results. The dependence of the detection of menstrual cycle disorders in women with overweight and obesity is 1.5 times more often than in women with normal weight. The course of early gestation was analyzed. The necessity of lipid and carbohydrate profile estimation in these patients is substantiated. Authentic criteria of violations of carbohydrate metabolism are specified.

Conclusion. It is necessary to move from the assessment of the effects of obesity to the «Body Mass Index-Oriented Approach» to the assessment based on the «complicity approach». This will make it possible to individualize therapeutic tactics in pregnant women depending on their phenotype and reduce the incidence of gestational complications and perinatal losses.

Key words: phenotype, pregnancy, loss of pregnancy, obesity, phenotype, carbohydrate profile, lipid profile, hormonal characteristics.

Сведения об авторе

Дука Юлия Михайловна – Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии ФПО ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», 49044, г. Днепр, ул. Вернадского, 9; тел.: (0562) 68-52-62, (050) 320-52-83. E-mail: rduka@ukr.net

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Бериханова Р.Р. Особенности течения беременности и родов у пациенток с ожирением – Р.Р. Бериханова, Г.И. Хрипунова ?? Акушерство и гинекология. – 2007. – № 6. – С. 9–12.
2. Боровкова Е.И. Ведение у пациенток с избыточным весом и ожирением – Е.И. Боровкова – Материалы образовательного семинара «Репродуктивное здоровье женщин вне и во время беременности». – М., 2010. – С. 23–27.
3. Боровкова Е.И. Ведение беременности у пациенток с избыточным весом и ожирением – Е.И. Боровкова – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 21–25.
4. Влияние беременности на прогрессирование компонентов метаболического синдрома – И.О. Макаров, Е.М. Шилов, М.С. Новикова [и др.] – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2011. – № 4. – С. 20–26.
5. Дедов И.И. Ожирение. Этиология, патогенез, клинические аспекты – И.И. Дедов, Г.А. Мельниченко. – М., 2004. – 456 с.
6. Ким Т.В. Структура экстрагенитальной патологии у беременных с ожирением – Т.В. Ким, Л.С. Каюпова – Сибир. мед. журнал. – 2011. – Т. 26, № 4. – Вып. 1. – С. 104–108.
7. Комшилова К.А. Беременность и ожирение – К.А. Комшилова, Ф.Х. Дзгоева – Ожирение и метаболизм. – 2009. – № 4. – С. 9–13.
8. Макаров И.О. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением – И.О. Макаров, Е.И. Боровкова, М.Ю. Байрамова – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2011. – Т. 5, № 1. – С. 22–28.
9. Маколкин В.И. Метаболический синдром – В.И. Маколкин. – М.: ООО «Мед.информ. агентство», 2010. – 144 с.
10. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода у женщин с метаболическим синдромом – Т.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, Е.В. Дониная [и др.] – Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2013. – Т. 7, № 4. – С. 35–43.
11. Метаболический синдром и тромбофилия в акушерстве и гинекологии – А.Д. Макацария, Е.Б. Пшеничникова, Т.Б. Пшеничникова, В.О. Бицадзе. – М.: ООО «МИА», 2006. – 480 с.
12. Ожирение и репродуктивная система женщины: пособие для врачей – Е.В. Мишарина [и др.]; под ред. Э.К. Айламазяна. – СПб.: Изд-во Н-Л, 2010. – 68 с.
13. Пшеничникова Е.Б. Метаболический синдром, тромбофилия и беременность – Е.Б. Пшеничникова, Е.Б. Передеряева, А.Д. Макацария – Журнал Рос. ассоциации акушерства и гинекологии. – 2008. – № 1. – С. 44–48.
14. Реброва О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О.Ю. Реброва. – М.: Медиа Сфера, 2002. – 312 с.
15. Состояние углеводного и жирового обмена и риск перинатальной патологии у беременных с ожирением – Л.Д. Белоцерковцева, Т.М. Васечко, Е.Н. Ерченко [и др.] – Вестник новых медицинских технологий. – 2008. – Т. XV, № 2. – С. 56–59.

Статья поступила в редакцию 16.11.17