

Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння

К.М. Тишко, О.П. Гнатко

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

Материнське ожиріння стало одним із основних факторів, що впливає на акушерські та перинатальні наслідки. У вагітних з ожирінням збільшується ризик ускладненого перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду. У потомства вагітних з ожирінням також спостерігається більш високий рівень перинатальної захворюваності і підвищений ризик виникнення довготривалих проблем зі здоров'ям.

Мета дослідження: вивчення гормональних та метаболічних особливостей у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності. **Матеріали та методи.** Обстежено 61 вагітну з андройдним типом та 57 вагітних з гноїдним типом ожиріння у терміні гестації 39,6–40,6 тижня і 57 вагітних без ожиріння та надмірної маси тіла. Визначали концентрацію естрадіолу, вільного естріолу, інсуліну, плацентарного лактогену, вільного тестостерону, кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), прогестерону у сироватці крові імуноферментним методом та рівень глюкози глюкозооксидазним методом. Визначали також індекс НОМА.

Результати. У вагітних з гноїдним типом ожиріння рівень прогестерону становив 41,15 (34,6–48) нг/мл, з андройдним типом – 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та з фізіологічною масою тіла – 35,4 (33,2–40) нг/мл ($p < 0,05$). При визначенні концентрації плацентарного лактогену у трьох групах достовірної різниці не встановлено. Виявлено зниження ($p < 0,05$) рівня вільного естріолу у групах вагітних з андройдним та гноїдним типом ожиріння порівняно з контрольною групою – відповідно 13,9 (13,1–14,9) нг/мл, 13,6 (12,4–15,4) нг/мл та 14,7 (13,6–15,8) нг/мл. Концентрація естрадіолу у 2-й групі була 24 925,3 (20 206,6–30 400,5) пг/мл, що в 1,2 разу ($p < 0,05$) вище, ніж у контрольній групі, та в 1,4 разу, ніж у 1-й групі. У вагітних з андройдним типом ожирінням рівень естрадіолу був в 1,2 разу нижчий ($p < 0,05$) порівняно з групою контролю.

Концентрація кортизолу у вагітних з андройдним типом була 812,1 (599–1235,15) нмоль/л, що в 2,7 разу вище ($p < 0,05$) порівняно з жінками з гноїдним типом ожиріння та в 1,5 разу вище ($p < 0,05$), ніж у контрольній групі. У вагітних з гноїдним типом ожиріння відзначено в 1,7 разу нижчий ($p < 0,05$) рівень кортизолу порівняно з контрольною групою. Рівень вільного тестостерону становив 2,4 (1,7–3,1) нмоль/л у вагітних 1-ї групи, що було вище ($p < 0,05$), ніж у 2-ї групі та в контрольній групі – відповідно 1 (0,8–1,5) нмоль/л та 1,9 (1,6–2,3) нмоль/л. Вагітні 1-ї групи мали у 2,4 разу вищий ($p < 0,05$) рівень тестостерону порівняно з 2-ю групою та в 1,2 разу вищий ($p < 0,05$), ніж у групі контролю. У жінок з андройдним типом концентрація ДГЕА-С була у 2,4 разу вища ($p < 0,05$), ніж у вагітних з гноїдним типом, та в 2,1 разу вища ($p < 0,05$) порівняно з контрольною групою. Вагітні з андройдним типом ожиріння мали значно вищу ($p < 0,05$) концентрацію інсуліну у сироватці крові – 67 (40–94,5) мкМО/мл порівняно з жінками з гноїдним типом ожиріння – 33,3 (25,6–43) мкМО/мл.

При визначенні концентрації глюкози не було встановлено достовірної різниці між трьома групами. Індекс НОМА у вагітних з андройдним типом ожиріння був у 2,1 разу вищий, ніж у вагітних з гноїдним типом, та у 2,3 разу – порівняно з групою контролю ($p < 0,05$).

Заключення. Отримані результати свідчать про те, що тип розподілення жирової тканини має важливе значення під час вагітності та пологів, оскільки гормональна та метаболічна активність жирової тканини андройдного та гноїдного типу є різною.

Ключові слова: андройдний тип ожиріння, вагітність, гноїдний тип ожиріння, гормональний баланс, метаболічний профіль.

Peculiarities of hormonal balance and metabolic profile in pregnant women with different obesity types

K. Tyshko, O. Gnatko

Maternal obesity has become one of the main factors influencing obstetric and perinatal outcomes. Obesity in pregnant women increases the risk of complications during pregnancy, childbirth and the postpartum period. The newborns of obese women also have higher rates of perinatal morbidity and an increased risk of long-term health problems.

The objective: to learn hormonal and metabolic peculiarities in pregnant women with different obesity types during full-term pregnancy.

Materials and methods. We examined 61 pregnant women with android type and 57 pregnant women with gynoid type of obesity at 39.6–40.6 weeks of gestation and 57 pregnant women without obesity and overweight. The concentration of estradiol, free estriol, insulin, placental lactogen, free testosterone, cortisol, dehydroepiandrosterone sulfate (DHEA sulfate), and serum progesterone by enzyme-linked immunosorbent method and glucose rate by glucose-oxidase method were determined. The HOMA index was determined.

Results. In pregnant women with gynoid obesity type, the level of progesterone was 41.15 (34.6–48) ng/ml, with android type – 35.7 (32.6–40.6) ng/ml and with physiological body weight 35.4 (33.2–40) ng/ml ($p < 0.05$). While determining the concentration of placental lactogen in three groups there were no significant differences. There was a decrease ($p < 0.05$) in the level of free estriol in groups of pregnant women with android and gynoid type of obesity in comparison with the control group, respectively 13.9 (13.1–14.9) ng/ml, 13.6 (12.4–15.4) ng/ml and 14.7 (13.6–15.8) ng/ml. The concentration of estradiol in second group was 24 925.3 (20 206.6–30 400.5) pg/ml, which is 1.2 times ($p < 0.05$) higher as in the control group and 1.4 times higher as in first group.

In pregnant women with android-type obesity, estradiol levels were 1.2 times lower ($p < 0.05$) compared with the control group. The concentration of cortisol in pregnant women with android type was 812.1 (599–1235.15) nmol/l, which is 2.7 times higher ($p < 0.05$) compared to the women with gynoid type of obesity and 1.5 times higher ($p < 0.05$) than in the control group. In pregnant women with gynoid type of obesity, 1.7 times lower ($p < 0.05$) cortisol levels were observed in comparison with control group. The level of free testosterone was 2.4 (1.7–3.1) nmol/l in pregnant women of first group, what was higher ($p < 0.05$) than in second group and in control group, respectively 1 (0.8–1.5) nmol/l and 1.9 (1.6–2.3) nmol/l.

Pregnant women in group 1 had 2.4 times higher ($p < 0.05$) testosterone levels compared to group 2 and 1.2 times higher ($p < 0.05$) than in control group. In women with android type, the concentration of DHEA sulfate was 2.4 times higher ($p < 0.05$) than in pregnant women with gynoid type and 2.1 times higher ($p < 0.05$) compared with the control group. Pregnant women with android type of obesity have a significantly higher ($p < 0.05$) serum insulin concentration of 67 (40–94.5) μ IU/ml compared to women with gynoid type of obesity 33.3 (25.6–43) μ IU/ml.

When determining the glucose concentration no significant difference between three groups was found. The HOMA index in pregnant women with android type of obesity was 2.1 times higher than in pregnant women with gynoid type and 2.3 times higher than in control group ($p < 0.05$).

Conclusions. The results of a study indicate that the type of distribution of adipose tissue is important during pregnancy and childbirth because the hormonal and metabolic activity of adipose tissue in android and gynoid obesity types are different.

Keywords: android type of obesity, pregnancy, gynoid type of obesity, hormonal balance, metabolic profile.

Особенности гормонального баланса и метаболического профиля у беременных с различными типами ожирения

Е.Н. Тышко, Е.П. Гнатко

Материнское ожирение стало одним из основных факторов, влияющих на акушерские и перинатальные исходы. У беременных с ожирением увеличивается риск осложненного течения беременности, родов и послеродового периода. У потомства беременных с ожирением также наблюдается более высокий уровень перинатальной заболеваемости и повышенный риск возникновения длительных проблем со здоровьем.

Цель исследования: изучение гормональных и метаболических особенностей у беременных с различными типами ожирения при доношенной беременности.

Материалы и методы. Обследовано 61 беременную с андронидным типом и 57 беременных с гиноидным типом ожирения в сроке гестации 39,6–40,6 недели и 57 беременных без ожирения и избыточной массы тела. Определяли концентрацию эстрадиола, свободного эстриола, инсулина, плацентарного лактогена, свободного тестостерона, кортизола, дегидроэпиандростерона сульфата (ДГЭА-С), прогестерона в сыворотке крови иммуноферментным методом и уровень глюкозы глюкозооксидазным методом. Определяли также индекс НОМА.

Результаты. У беременных с гиноидным типом ожирения уровень прогестерона составил 41,15 (34,6–48) нг/мл, с андронидным типом – 35,7 (32,6–40,6) нг/мл и с физиологической массой тела – 35,4 (33,2–40) нг/мл ($p < 0,05$). При определении концентрации плацентарного лактогена в трех группах достоверной разницы не установлено. Выявлено снижение ($p < 0,05$) уровня свободного эстриола в группах беременных с андронидным и гиноидным типом ожирения по сравнению с контрольной группой – соответственно 13,9 (13,1–14,9) нг/мл, 13,6 (12,4–15,4) нг/мл и 14,7 (13,6–15,8) нг/мл. Концентрация эстрадиола во 2-й группе была 24 925,3 (20 206,6–30 400,5) пг/мл, что в 1,2 раза ($p < 0,05$) выше, чем в контрольной группе, и 1,4 раза, чем в 1-й группе. У беременных с андронидным типом ожирения уровень эстрадиола был в 1,2 раза ниже ($p < 0,05$) по сравнению с группой контроля.

Концентрация кортизола у беременных с андронидным типом была 812,1 (599–1235,15) нмоль/л, что в 2,7 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения и в 1,5 раза выше ($p < 0,05$), чем в контрольной группе. У беременных с гиноидным типом ожирения отмечен в 1,7 раза ниже ($p < 0,05$) уровень кортизола по сравнению с контрольной группой. Уровень свободного тестостерона составил 2,4 (1,7–3,1) нмоль/л у беременных 1-й группы, что было выше ($p < 0,05$), чем во 2-й группе и в контрольной группе – соответственно 1 (0,8–1,5) нмоль/л и 1,9 (1,6–2,3) нмоль/л.

Беременные 1-й группы имели в 2,4 раза выше ($p < 0,05$) уровень тестостерона по сравнению со 2-й группой и в 1,2 раза выше ($p < 0,05$), чем в группе контроля. У женщин с андронидным типом концентрация ДГЭА-С была в 2,4 раза выше ($p < 0,05$), чем у беременных с гиноидным типом, и в 2,1 раза выше ($p < 0,05$) по сравнению с контрольной группой. Беременные с андронидным типом ожирения имели значительно более высокую ($p < 0,05$) концентрацию инсулина в сыворотке крови – 67 (40–94,5) мкМЕ/мл по сравнению с женщинами с гиноидным типом ожирения – 33,3 (25,6–43) мкМЕ/мл.

При определении концентрации глюкозы не было установлено достоверной разницы между тремя группами. Индекс НОМА у беременных с андронидным типом ожирения был в 2,1 раза выше, чем у беременных с гиноидным типом, и в 2,3 раза – по сравнению с группой контроля ($p < 0,05$).

Заключение. Полученные результаты свидетельствуют о том, что тип распределения жировой ткани имеет важное значение при беременности и во время родов, поскольку гормональная и метаболическая активность жировой ткани при андронидном и гиноидном типе ожирения разная.

Ключевые слова: андронидный тип ожирения, беременность, гиноидный тип ожирения, гормональный баланс, метаболический профиль.

Жирова тканина є активним ендокринним органом, який впливає на метаболічні, судинні та запальні механізми в багатьох системах організму під час вагітності і тим самим зумовлює розвиток акушерських та перинатальних ускладнень [1,2,3]. Ожиріння пов'язане з ризиком розвитку резистентності до інсуліну, яка може впливати на ріст та функцію плаценти [4], і з розвитком преєклампсії [5].

Було підраховано, що чверть ускладнень вагітності (наприклад, гестаційна гіпертензія, преєклампсія, гестаційний діабет, передчасні та запізнілі пологи) пов'язані з ожирінням у матері до вагітності, і маса тіла >4000 г при народженні у майже третини дітей пов'язана з надмірним збільшенням маси тіла під час вагітності [3].

У рекомендаціях ICSI (Institute for Clinical Systems Improvement), США (2013) [6], і Європейського товариства кардіологів (2012) [7] зазначається, що ІМТ не є надійною оцінкою наявності жирової тканини (ЖТ) і може як переоцінювати, так і недооцінювати її зміст.

Важливим предиктором здоров'я вважається розподілення ЖТ в організмі. Виділяють два основних депо білої ЖТ – підшкірний і вісцеральний жир [8, 9]. Приблизно 80% жирової тканини знаходиться у підшкірній жировій клітковині переважно на животі, у підлопатковій і в гліотеофеморальній ділянках [8]. Вісцеральна ЖТ, яка становить 10–20% загальної ЖТ, локалізована у черевній порожнині, в основному у сальнику і брижейці [10].

Сьогодні залежно від розподілу ЖТ розрізняють два типи ожиріння: гіноїдний і андронідний, які були виділені J. Vague у 1947 році [11]. Гіноїдний тип ожиріння характеризується відносно рівномірним розподілом жиру у підшкірній клітковині з переважанням у ділянці сідниць і стегон, для якого харак-

терна гіперплазія жирових клітин. Андронідний тип характеризується нерівномірним розподілом жиру з переважним накопиченням у ділянці верхньої половини тулуба, на животі, збільшенням вісцерального жиру (у сальнику, брижейці і ретроперитонеальній ділянці), практично повною відсутністю на кінцівках і сідницях, для якого характерна гіпертрофія жирових клітин.

Відомо, що вісцеральний жир тісно пов'язаний з ризиком виникнення захворювання, особливо з підвищеною резистентністю до інсуліну, хворобами серця і гіпертонією. Патологією захворювань, пов'язаних з центральним ожирінням, включає три механізми:

- 1) виділення великої кількості вільної жирної кислоти у печінці, ініціювання декомпенсації при гіперінсулінемії, дисліпідемії та гіперглікемії;
- 2) вісцеральні адипоцити, здатні вивільняти варфарин, цитокіни, пов'язані із цукровим діабетом і серцево-судинними захворюваннями;
- 3) вісцеральне ожиріння, пов'язане з віссю гіпоталамус-гіпофіз-надниркової системи, що призводить до її гіперактивності [12].

Гормональну функцію жирових клітин різної локалізації повністю не вивчено. За даними досліджень, вона не є однаковою, але вважається найбільш безпечною саме вісцеральний жир, який зумовлює більш виражені метаболічні і гормональні розлади [13].

Характер розподілу ЖТ в основному визначається гормонами статевих залоз і кори надниркових залоз, причому важливу роль відіграє конверсія андрогенів в естрогени в адипоцитах. ЖТ, переважно вісцеральна, володіє високою гормонально-метаболічною активністю, яка складається з ве-

ликої кількості кортикостероїдних і андрогенних рецепторів, а також здатна накопичувати різні стероїди, такі, як тестостерон, андростендіон, кортизол, за рахунок їхньої розчинності у ліпідах. Основний синтез статевих гормонів відбувається в яєчниках, а адипоцити є місцем екстрагонадного синтезу естрогенів з андрогенів шляхом ароматизації і конверсії андростендіону і тестостерону в естрон, і далі він перетворюється в більш активний естроген – естрадіол [14, 15].

Концентрація естрогенів у ЖТ у жінок, які страждають на ожиріння, може призвести до зниження загального рівня естрогенів, що циркулюють в крові, і порушення значення відношення рівня естрогенів до рівня прогестерону в плазмі крові, яке в нормі збільшується до пологів [16]. Такі гормональні зміни, які супроводжують ожиріння, не можуть не впливати на характер пологової діяльності, отже, і на перебіг пологів.

Абдоминальний тип ожиріння часто супроводжується інсулінорезистентністю та гіперінсулінемією, дисліпидемією та артеріальною гіпертензією і гіперандрогенією [17].

Акушерські та перинатальні ускладнення, пов'язані з ожирінням, найбільш характерні для жінок з андройдним типом ожиріння, яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найбільш несприятливим в клінічних і прогностичних аспектах [18].

Андройдний тип ожиріння пов'язаний зі зміною рівня глюкози натще [19, 20], гестаційним діабетом [21], преєклампсією, передчасними та запізними пологамі [22]. Серед дорослих добре відомо, що центральне ожиріння є фактором ризику метаболічного синдрому і серцево-судинних захворювань [23].

Найбільш частими причинами кесарева розтину при ожирінні є первинна та вторинна слабкість пологової діяльності. Слабкість пологової діяльності пояснюється порушенням скорочувальної здатності міометрія через дефіцит ендогенних естрогенів, зміною матково-плацентарної гемодинаміки, що проявляється уповільненням швидкості кровотоку, дисліпидемією, жировою дистрофією волокон міометрія і м'язів черевного преса. Ці ускладнення є основною причиною розродження таких пацієнток шляхом кесарева розтину [24].

У жінок з ожирінням перенесення вагітності спостерігається у 2–3 рази частіше, ніж у жінок без ожиріння, що пояснюється відсутністю зниження екскреції прогестерону перед пологамі внаслідок його кумуляції в ЖТ [25].

Висока частота розвитку ускладнень під час вагітності та пологів у жінок з ожирінням різного ступеня зумовлена метаболічними та гормональними порушеннями, що відбуваються в організмі вагітної на тлі існуючого раніше ожиріння. Сьогодні існує велика кількість літератури, яка присвячена даній проблемі, але відсутня інформація в доступних джерелах щодо зміни гормонального та метаболічного балансу у вагітних залежно від типу розподілу ЖТ. На нашу думку, саме розподіл ЖТ впливає на своєчасність готовності організму до пологів та відіграє провідну роль у виникненні ускладнень під час вагітності та пологів.

Мета дослідження: вивчення гормональних та метаболічних особливостей у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 119 вагітних з ожирінням у терміні гестації 39,6–40,6 тижня, які були розподілені на дві групи залежно від типу ожиріння:

- до 1-ї групи увійшла 61 вагітна з андройдним типом ожиріння,
- до 2-ї групи – 57 вагітних з гіноїдним типом ожиріння.

До контрольної групи увійшли 57 вагітних без ожиріння та надмірної маси тіла.

Тип ожиріння визначали на момент взяття вагітної на облік до 12 тиж гестації та проводили антропометричні вимірю-

вання, а саме – окружність стегон (ОС) і талії (ОТ). Андройдний тип ожиріння характеризується індексом $\geq 0,8$, гіноїдний – $< 0,8$, який визначається як $ОТ$ поділена на $ОС$.

Рівень естрадіолу, вільного естріолу, інсуліну, плацентарного лактогену, вільного тестостерону (виробник: DRG Instrument GmbH, Germany) та кортизолу, дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С), прогестерону (виробник: Алкор Біо, Росія) у сироватці крові визначали імуноферментним методом за допомогою тест-системи відповідно до інструкції виробника. Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням реагентів (BioSystems, Spain). Усі вагітні були проінформовані про мету дослідження і підписали інформовану згоду.

Індекс НОМА (індекс інсулінорезистентності) розраховували за формулою: $НОМА = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5$.

Статистичний аналіз результатів клінічних досліджень проводили за допомогою пакета програм SPSS 11.0, MedStat (Лях Ю.Є., Гур'янов В.Г., 2004–2012). Критичний рівень значущості був прийнятий за $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Гормони яєчників, фетоплацентарного комплексу та гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи відіграють основну роль в перебігу вагітності та пологів. Була висловлена думка, що рівень стероїдних гормонів та кортикостероїдів під час вагітності та пологів змінюється неоднаково у вагітних з різними типами ожиріння [26]. Значний вклад у метаболізм стероїдних гормонів вносить жирова тканина, яка є важливим джерелом синтезу стероїдних гормонів, бере участь у регуляції енергетичного метаболізму, нейроендокринної та імунної функції і продукції прогестерону [27].

Під час вивчення гормональних особливостей у вагітних залежно від типу ожиріння (табл. 1) напередодні пологів (39,6–40,6 тиж) було встановлено, що рівень прогестерону у сироватці крові був вищий ($p < 0,05$) у жінок з гіноїдним типом ожиріння – 41,15 (34,6–48) нг/мл порівняно з вагітними з андройдним типом та контрольною групою, у яких він становив відповідно 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та 35,4 (33,2–40) нг/мл. Концентрація прогестерону у вагітних 1-ї групи та групи контролю становила відповідно 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та 35,4 (33,2–40) нг/мл, рівень значущої відмінності становив $p = 0,002$.

Прогестерон, рівень якого під час вагітності зростає, бере участь у регуляції відкладення жирової тканини. Відомо, що прогестерон конкурує з глюкокортикоїдами за їхні рецептори в адипоцитах, запобігаючи таким чином ліполітичній дії глюкокортикоїдів на жирову тканину [28].

Плацентарний лактоген (ПЛ) – це пептидний гормон, що секретується протягом всієї вагітності ендокринними клітинами людини. ПЛ відіграє важливу роль у регуляції секреції інсуліну у β -клітинах підшлункової залози, стимулюючи їх проліферацію і сприяючи експресії антиапоптотичного білка. Rafaf S. et al. визначили, що рівень ПЛ при ожирінні знижується у сироватці крові, тоді як при гестаційному цукровому діабеті підвищується. Вважають, що ПЛ позитивно корелює з масою тіла дитини при народженні. Порушення регуляції секреції ПЛ може зумовлювати підвищення частоти як затримки росту, так і макросомії плода [29].

У даному дослідженні не виявлено достовірної різниці у концентрації плацентарного лактогену у вагітних трьох груп. Так, рівень ПЛ у вагітних 1-ї групи становив 5,7 (5,4–6,5) мг/л, 2-ї групи – 5,8 (5,4–6,4) мг/л та у контрольній групі – 6,1 (5,4–6,5) мг/л.

При порівнянні рівнів вільного естріолу виявили його зниження у групах вагітних з андройдним та гіноїдним типом ожиріння порівняно з жінками з фізіологічно ма-

Концентрація прогестерону, плацентарного лактогену, вільного естріолу та естрадіолу у сироватці крові вагітних з різним типом ожиріння

Показник	Me (QI – QIII)			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1-а група (з андройдним типом), n=61	2-а група (з гіноїдним типом), n=58	
Прогестерон, нг/мл	35,4 ^g (33,2–40)	35,7 ^g (32,6–40,6)	41,15 ^{c, a} (34,6–48)	0,002
Плацентарний лактоген, мг/л	6,1 (5,4–6,5)	5,7 (5,4–6,5)	5,8 (5,4–6,4)	0,187
Вільний естріол, нг/мл	14,7 ^{a, g} (13,6–15,8)	13,9 ^c (13,1–14,9)	13,6 ^c (12,4–15,4)	0,001
Естрадіол, пг/мл	20690 ^{a, g} (16485,6–23235,7)	17340,5 ^{c, g} (13958,8–20236,8)	24925,3 ^{c, a} (20206,6–30400,5)	<0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала–Волліса, для постеріорних порівнянь використано критерій Данна;

^c – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^a – відмінність від групи з андройдним типом статистично значуща, p<0,05;

^g – відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща, p<0,05.

сою тіла – відповідно 13,9 (13,1–14,9) нг/мл, 13,6 (12,4–15,4) нг/мл та 14,7 (13,6–15,8) нг/мл; відмінність від групи контролю статистично значуща (p<0,05). Концентрація вільного естріолу у жінок з андройдним типом ожиріння коливалась у межах 13,1–14,9 нг/мл та з гіноїдним типом – 12,4–15,4 нг/мл; рівень значущої відмінності – p=0,001.

Аналіз отриманих результатів концентрації естрадіолу у трьох групах виявив, що найнижчий рівень був у вагітних з андройдним типом ожиріння – 17 340,5 (13 958,8–20 236,8) пг/мл. Концентрація естрадіолу у 2-й групі була 24 925,3 (20 206,6–30 400,5) пг/мл, що в 1,2 разу вище, ніж у групі контролю, та в 1,4 разу, ніж у 1-й групі; відмінність від групи контролю та 1-ї групи статистично значуща – p<0,05. У вагітних з андройдним типом ожиріння рівень естрадіолу був в 1,2 разу нижчий порівняно з групою контролю; відмінність від групи контролю статистично значуща (p<0,05).

Зниження рівня естрадіолу у вагітних з андройдним типом ожиріння та його підвищення – з гіноїдним типом пояснюється тим, що естрадіол збільшує кількість антиліполітичних α_2 -адренергічних рецепторів у підшкірних адипоцитах. Це супроводжується зниженням реакції адипоцитів цієї ділянки на ліполітичні ефекти катехоламінів [30].

Концентрація кортизолу (табл. 2) у сироватці крові у вагітних з андройдним типом становила 812,1 (599–

1235,150) нмоль/л, що було у 2,7 разу вище порівняно з жінками з гіноїдним типом ожиріння та в 1,5 разу вище, ніж у групі контролю; відмінність від групи вагітних з гіноїдним типом ожиріння та групою контролю статистично значуща (p<0,05). У вагітних з гіноїдним типом ожиріння відзначено в 1,7 разу нижчий (p<0,05) рівень кортизолу порівняно з групою контролю – відповідно 301,55 (221–436) нмоль/л та 526 (425,075–598,5) нмоль/л.

Отримані результати пов'язали з тим, що для андройдного типу ожиріння характерним є гіперкортизолемія, яка розвивається унаслідок гіперактивності гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи. На адипоцити глюкокортикоїди діють і як стимулятори ліполізу, причому їхній сумарний ефект на ліпогенез і ліполіз різний в адипоцитах різної локалізації, які мають неоднаковий набір адренорецепторів. Так, ЖТ верхньої половини тулуба, черевної стінки і вісцеральний жир є кортикозалежними. ЖТ цих ділянок експресує 11 β -гідроксистероїддегідрогеназу типу 1 (11 β -HSD1), активність якої посилюється інсуліном і яка перетворює кортизон в кортизол, а також 5 α -редуктазу, яка перетворює кортизол в 5 α -тетрагідрокортизол. Це приводить до збільшення рівня кортизолу, який потім призводить до посилення резистентності до інсуліну [31].

Таблиця 2

Концентрація вільного тестостерону, кортизолу та ДГЕА-С у сироватці крові вагітних з різним типом ожиріння

Показник	Me (QI – QIII)			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1-а група (з андройдним типом), n=61	2-а група (з гіноїдним типом), n=58	
Вільний тестостерон, пг/мл	1,9 ^{a, g} (1,6–2,3)	2,4 ^{c, g} (1,7–3,1)	1 ^{c, a} (0,8–1,5)	<0,001
Кортизол, нмоль/л	526 ^{a, g} (425,075–598,5)	812,1 ^{c, g} (599–1235,150)	301,55 ^{c, a} (221–436)	<0,001
ДГЕА-С, мкг/мл	0,9 ^a (0,675–1,2)	1,9 ^{c, g} (1,4–2,4)	0,8 ^a (0,6–1,2)	<0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала–Волліса, для постеріорних порівнянь використано критерій Данна;

^c – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^a – відмінність від групи з андройдним типом статистично значуща, p<0,05;

^g – відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща, p<0,05.

Показники метаболічного профілю у вагітних з різним типом ожиріння

Показник	Me (QI – QIII)			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1-а група (з андройдним типом), n=61	2-а група (з гіноїдним типом), n=58	
Інсулін, мкМО/мл	32 ^A (23–35)	67 ^{C,G} (40–94,5)	33,3 ^A (25,6–43)	<0,001
Глюкоза, ммоль/л	4,8 (4,4–5,2)	4,9 (4,4–5,4)	4,85 (4,5–5,3)	0,678
НОМА	6,54 ^A (4,65–8,01)	15,36 ^{C,G} (7,06–21,65)	7,215 ^A (5,67–9,5)	<0,001

Примітки: при проведенні порівняння використано критерій Крускала–Уолліса, для постеріорних порівнянь використано критерій Данна;

^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^A – відмінність від групи з андройдним типом статистично значуща, p<0,05;

^G – відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща, p<0,05.

Рівень вільного тестостерону становив 2,4 (1,7–3,1) нмоль/л у вагітних 1-ї групи, що було вище, ніж у 2-й групі та в контрольній групі – відповідно 1 (0,8–1,5) нмоль/л та 1,9 (1,6–2,3) нмоль/л; відмінність від 1-ї групи та контрольної групи статистично значуща (p<0,05). Вагітні з гіноїдним типом ожиріння мали у 2,4 разу нижчий (p<0,05) рівень тестостерону порівняно з 2-ю групою та в 1,9 разу (p<0,05), ніж у групі контролю.

У жінок з андройдним типом концентрація ДГЕА-С була у 2,4 разу вища (p<0,05), ніж у вагітних з гіноїдним типом, та у 2,1 разу вища (p<0,05) порівняно з контрольною групою. Не виявлено суттєвої різниці між рівнем ДГЕА-С у вагітних з гіноїдним типом та контрольною групою.

З метою оцінювання метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння визначали наступні показники: концентрація інсуліну і глюкози у крові і розраховували індекс НОМА.

З табл. 3 видно, що вагітні з андройдним типом ожиріння мають значно вищу концентрацію інсуліну у сироватці крові – 67 (40–94,5) мкМО/мл порівняно з жінками з гіноїдним типом ожиріння – 33,3 (25,6–43) мкМО/мл; відмінність від групи з гіноїдним типом статистично значуща (p<0,05). Концентрація інсуліну у вагітних 2-ї групи та групи контролю відповідно становила 33,3 (25,6–43) мкМО/мл та 32 (23–35) мкМО/мл (p<0,001). При визначенні концентрації глюкози не було встановлено достовірної різниці між трьома групами.

На сьогодні основним методом визначення інсуліно-резистентності є індекс НОМА, при визначенні якого у вагітних з ожирінням встановлено, що у жінок з андройдним типом він у 2,1 разу вищий, ніж у вагітних з гіноїдним типом, та у 2,3 разу вищий порівняно з групою контролю (p<0,05). Індекс НОМА у 2-й групі становив 7,215 (5,67–9,5) та у групі контролю – 6,54 (4,65–8,01) (p<0,001).

Вісцеральне ожиріння зумовлює розвиток резистентності до інсуліну за рахунок зниження ліполізу та підвищення адипогенезу вільних жирних кислот, що призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка, у свою чергу, підвищує адипогенез запальних адипокінів, що і при-

зводить до підвищення резистентності до інсуліну саме вісцеральної жирової тканини [32].

Серед чинників розвитку інсулінорезистентності розглядають гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка пов'язана з порушенням регуляторних центрів гіпоталамуса, супроводжується підвищенням їхньої активності і зниженням чутливості до гальмівних впливів з периферії [33]. Хронічний надлишок кортизолу, що розвивається при цьому, знижує чутливість тканин до інсуліну, тобто сприяє формуванню інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії.

ВИСНОВКИ

Під час вивчення особливостей гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння було встановлено, що:

- у жінок з гіноїдним типом ожиріння підвищені рівні прогестерону та естрадіолу порівняно з жінками з андройдним типом ожиріння та контрольною групою;
- концентрація вільного естріолу була знижена в обох групах жінок з ожирінням порівняно з контрольною групою;
- вагітні з андройдним типом ожиріння мали підвищені рівні у сироватці крові вільного тестостерону, кортизолу та ДГЕА-С порівняно з вагітними з гіноїдним типом ожиріння та контрольною групою;
- андройдний тип ожиріння асоціюється з формуванням аномального метаболічного профілю;
- рівень інсуліну та індекс НОМА були вищими у вагітних з гіноїдним типом ожиріння, ніж у контрольній групі;
- не було виявлено достовірної різниці концентрації плацентарного лактогену і глюкози у сироватці крові по групах дослідження.

Оцінювання гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння дозволило визначити відмінності, що можуть зумовити особливості змін під час вагітності і пологів, які справляють значний вплив на розвиток гестаційного процесу і його завершення.

Сведения об авторах

Гнатко Елена Петровна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 13. E-mail: E_gnatko@ukr.net

Тышко Екатерина Николаевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 2 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 01601, г. Киев, бул. Тараса Шевченко, 13. E-mail: katerynatyshko1987@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Delhaes F, Giza SA, Koreman T, et al. Altered maternal and placental lipid metabolism and fetal fat development in obesity: Current knowledge and advances in non-invasive assessment. *Placenta* 2018; 69:118.
2. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017; 318:1777.
3. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126:984.
4. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017; 356:j1.
5. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:327.e1.
6. Fitch A, Everling L, Fox C, et al. Prevention and management of obesity for adults. Bloomington (MN): Institute for Clinical Systems Improvement (ICSI); 2013 May. p. 99.
7. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *European Heart Journal* 2012; 33: 1635-701.
8. Esteve R. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr.* 2014;61(2):100-12. doi: 10.1016/j.endonu.2013.03.011.
9. Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflugers Arch.* 2016;468:1803-7. doi:10.1007/s00424-016-1884-8.
10. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3): 377-392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006.
11. Vague L. La differentiation sexuelle factor determinates formes de 1"obesite // *La Press Medicale.* – 1947. – № 55. – P. 339-340.
12. Bartha JL, Marín-Segura P, González-González NL, Wagner F, Aguilar-Diosdado M, Hervias-Vivancos B. Ultrasound evaluation of visceral fat and metabolic risk factors during early pregnancy. *Obesity.* 2007;15(9):2233–9. PMID:17890491.
13. Овчар И.В. Углеводный обмен у женщин с бесплодием и ожирением // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. – Минск: ГУ РНМБ, 2011. – С. 146–149.*
14. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты. – М.: ООО Медицинское информационное агентство, 2004.
15. Сметник В.П. Половые гормоны и жировая ткань // *Ожирение и метаболизм.* – 2007. – № 3. – С. 1.
16. Denison FC, Price J., Graham C. et al. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy and spontaneous onset of labour at term // *BJOG.* – 2008. – Vol. 115. – P. 720–725.
17. Веропотвелян П.Н. Влияние ожирения на репродуктивную функцию: новый взгляд на решение старых проблем / П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян // *Жіночий лікар.* – 2017. – № 1 (69). – С. 56–59.
18. Susan Y., Donald J. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care // *The new England Journal of Medicine.* 2008; Vol. 358. – 1444–5-3;
19. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Maguire JL, Nathens AB, Connelly PW, et al. First-Trimester Maternal Abdominal Adiposity Predicts Dysglycemia and Gestational Diabetes Mellitus in Midpregnancy. *Diabetes Care.* 2016;39(1):61–4. PMID:26525976.
20. De Souza LR, Kogan E, Berger H, Alves JG, Lebovic G, Retnakaran R, et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. *J Obs Gynaecol Can.* 2014;36(11):969–75.
21. Bourdages M, Demers M-É, Dubé S, Gasse C, Girard M, Boutin A, et al. First-Trimester Abdominal Adipose Tissue Thickness to Predict Gestational Diabetes. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2018;40(7):883–7.
22. Ray JG, De Souza LR, Park AL, Connelly PW, Bujold E, Berger H. Preeclampsia and Preterm Birth Associated With Visceral Adiposity in Early Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada.* 2017;39(2):78–81.
23. Shields M, Tremblay MS, Connor Gorber S, Janssen I. Abdominal obesity and cardiovascular disease risk factors within body mass index categories. *Heal reports.* 2012;23(2):7–15.
24. Seligman L.C., Duncan B.B., Branchtein L. et al. Obesity and gestational weight gain: cesarean delivery and labor complications // *Rev. Saude Publica.* – 2006. – Vol. 40. – P. 457–465.
25. Lapolla A., Dalfrà M. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem // *Diabetes Research and Clinical Practice.* – 2008. – P. 2–7.
26. Богуслав Ю.П. Клинико-гормональные параллели у женщин активного репродуктивного возраста с различными типами ожирения // Ю.П. Богуслав // *Здоровье женщины.* – 2008. – № 3 (35). – С. 101–103.
27. Гончаров Н.П. Роль адипокинов в развитии ожирения. // Н.П. Гончаров // *Вестник Рос. АМН.* – 2009. – № 9. – С. 43–48.
28. Гармонова Н.А. Прогнозирование осложнений течения беременности и родов у женщин с ожирением при различных вариантах распределения жировой ткани: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. – М., 2007. – 20 с.
29. Rafał Sibiak, Maurycy Jankowski, Paweł Gutaj, Paul Mozdziaż, Bartosz Kempisty and Ewa Wender Ożegowska. Placental Lactogen as a Marker of Maternal Obesity, Diabetes, and Fetal Growth Abnormalities: Current Knowledge and Clinical Perspectives. *J Clin Med.* 2020 Apr; 9(4): 1142.
30. Pedersen S.B., Kristensen K., Hermann P.A. et al. Estrogen controls lipolysis by up-regulating alpha 2A-adrenergic receptor directly in human adipose tissue through the estrogen receptor alpha. Implication for the fetal fat distribution // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* – 2004. – Vol. 89. – P. 1869–1878.
31. McNelis J.C., Manolopoulos K.N., Gathercole L.L., Bujalska I.J., Stewart P.M., Tomlinson J.W., Ait W. (2013). Dehydroepiandrosterone exerts antigluccorticoid action on human preadipocyte proliferation, differentiation, and glucose uptake. *AJP: Endocrinology and Metabolism*, 305 (9), E1134–E1144. doi: 10.1152/ajpendo.00314.2012.
32. C.J. Glueck and N. Goldenberg, "Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics," *Metabolism*, 2019. – Vol. 92, pp. 108–120.
33. Bjorntorp P., Roamond R. The metabolic syndrome – a neuroendocrine disorder? // *Br. J. Nutr.* – 2000. – Vol. 83 (suppl. 1). – P. 49–57.

Статья поступила в редакцию 28.05.2020