

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ПРОФІЛАКТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ВАГІТНИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ЗНИЖЕНИМ СТАТУСОМ ВІТАМІНУ D

DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.54-60>



О.В. БУЛАВЕНКО

д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, керівниця клініки репродуктивної медицини «Ремеді-Він», м. Вінниця
ORCID: 0000-0003-1207-9046

О.В. БОДНАРЧУК

аспірант кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-6364-5733

О.М. ГОНЧАРЕНКО

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-4796-6051

С.М. КОСЬЯНЕНКО

к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-8783-1573

Д.Г. КОНЬКОВ

д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, м. Вінниця
ORCID: 0000-0002-9375-7509

Контакти:

Коньков Дмитро Геннадійович
Вінницький НМУ
ім. М.І. Пирогова,
кафедра акушерства
і гінекології № 1
21018, Вінниця, Пирогова, 56
Тел.: +38 (0432) 55-39-10; +38
(0432) 55-39-10
Email: drdiokonkov@gmail.com

ВСТУП

Ожиріння та дефіцит вітаміну D, зокрема у вагітних жінок, є проблемами громадського здоров'я. Гестаційне збільшення маси тіла відображає численні ендокринні та метаболічні зміни, що відбуваються в організмі матері під час фізіологічної адаптації до вагітності, особливості енергетичного забезпечення плода та підготовки до лактації [1, 10, 16]. Патологічне збільшення маси тіла вважається значущим та незалежним чинником ризику акушерських і перинатальних ускладнень, таких як вища частота кесаревого розтину та нижчий рівень грудного вигодовування, порівняно з жінками з нормальним індексом маси тіла (ІМТ). У вагітних із ожирінням зростає ризик таких несприятливих антенатальних наслідків: гестаційна ендотеліопатія, порушення рівня глюкози натще і порушення толерантності до глюкози та гестаційний діабет; невиношування вагітності; антенатальна загибель плода; прееклампсія (ПЕ); венозний тромбоемболізм; аномалії росту та розвитку плода; материнська смертність [3, 6, 11, 15, 17]. Слід зазначити, що статус вітаміну D (концентрація 25-гідроксивітаміну D – 25(OH)D) під час вагітності має зворотну кореляцію з ІМТ матері. У вагітних жінок збільшення ІМТ на 5 одиниць було пов'язане зі зниженням 25(OH)D на 4,2 нмоль/л і 2,8 нмоль/л у зимові та літні місяці відповідно [4, 12]. Зважаючи на сучасні тренди доказової медицини, потрібна чітка обґрунтована концепція «персонального» призначення вітаміну D. Припускають, що потреба у вживанні холекальциферолу залежить від особистого індексу відповіді на вітамін D при ожирінні [27]. Саме тому, на нашу думку, можливість визначити динаміку маркерів ліпідного метаболізму внаслідок саплементації вітаміну D може стати цікавою перспективою для оцінювання ефективності профілактичної терапії у вагітних із ожирінням.

Жирова тканина, як ендокринний орган, синтезує біологічно активні речовини – адипокіни (лептин, адипонектин, резистин, інгібітор активатора плазміногену 1, фактор некрозу пухлин α , інтерлейкін 6), які відіграють безпосередню роль у процесах регуляції метаболізму глюкози, чутливості тканин до інсуліну та системних запаленнях [20, 25].

Роль адипокінів у механізмі розвитку метаболічних порушень при акушерських ускладненнях є предметом активного вивчення в науковій літературі.

Адипонектин – це виділений з адипоцитів колагеноподібний білок, що має інсулін-сенситивілізуючі, антиатерогенні та протизапальні властивості й бере участь у патогенезі ожиріння. Адипонектин модулює процес плацентарної міграції та диференціювання трофобласта. Ймовірно, у такий спосіб адипонектин захищає клітини трофобласта від імунної системи матері [13, 14].

Під час вагітності важлива роль лептину полягає в регуляції материнського енергетичного метаболізму. У вагітних з ожирінням підвищений рівень лептину може призводити до метаболічних порушень, спричинених дисфункцією адипоцитів у жировій тканині. Концентрація лептину в сироватці крові пропорційна збільшенню ваги від початку вагітності. Показано значне зростання концентрації лептину на ранніх термінах вагітності та зниження до прегестаційного рівня в ранньому післяпологовому періоді. Під час вагітності додатковим джерелом продукції лептину є плодове оболонки і тканини матки. Це сприяє зниженню скоротливої активності гладенької мускулатури матки та свідчить про участь лептину в регуляції процесу імплантантації [21, 22].

Резистин – пептидний гормон, також відомий як адипоцит-специфічний секреторний фактор. Секретується переважно адипоцитами абдомінальної жирової тканини, моноцитами, макрофагами. Плацента також є додатковим джерелом резистину, який здебільшого синтезується в клітинах трофобласта. Цей адипокін відіграє досить важливу роль у процесах періімплантаційного періоду, таких як інвазія та проліферація трофобласта, а також ангиогенез, що необхідно для досягнення нормального прогресування вагітності [2].

Наведені вище результати переконливо демонструють важливу роль лептину, адипонектину і резистину в періімплантаційному періоді. На цьому терміні вагітності оптимальна продукція адипоцитокінів, що беруть участь у процесі ангиогенезу, дозволяє

профілакувати виникнення гестаційної ендотеліопатії та первинної плацентарної дисфункції, які лежать в основі розвитку всієї перинатальної патології.

Мета дослідження: оцінювання ефективності використання різнодозової саплементації вітаміну D за динамікою сироваткового рівня маркерів ліпідного метаболізму у вагітних пацієнток з ожирінням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Виконано проспективне клінічне дослідження у Вінницькому національному медичному університеті імені М.І. Пирогова відповідно до науково-дослідної роботи № 0121U109141 «Оптимізація ранньої діагностики та профілактичного лікування перинатальних ускладнень, що обумовлені гестаційною ендотеліопатією».

При проведенні обстеження пацієнток керувалися міжнародними та вітчизняними нормативно-правовими документами з біометричної етики, а саме: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Міжнародним кодексом медичної етики (1949), Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини (1993), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі (BOO3, 1994), Керівництвом з належної клінічної практики GCP (1996), Конвенцією про захист прав і гідності людини щодо застосування досягнень біології та медицини (Рада Європи, 1997), наказами МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і нового положення про комісію з питань етики», № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» та № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних». Дослідження погоджене комісією з питань біоетики Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України. Наше дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди відповідно до наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 р. (вкладиш № 8 до форми № 096/о «Історія вагітності та пологів»), урахування переваги користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до вагітних, які й були об'єктом дослідження.

Учасниці були згруповані в:

- основну клінічну групу (n = 75, вагітні з ожирінням);
- групу контролю (n = 26, практично здорові жінки).

Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу.

Критеріями зарахування пацієнток до основної клінічної групи були:

- наявність ожиріння I ступеня (IMT = 30–34,99 кг/м²);
- одноплідна вагітність;
- верифікована гестаційна ендотеліопатія (мікроальбумінурія > 5 мг/ммоль та ендотеліязалежна вазодилатія < 10%);

- відсутність вираженої соматичної патології, аутоімунних захворювань;
- настання вагітності без застосування допоміжних репродуктивних технологій;
- інформована згода пацієнтки про включення до дослідження (бажання та можливість брати участь у дослідженні);
- етнічна однорідність.

Критеріями зарахування пацієнток до контрольної групи були:

- відсутність захворювань, що супроводжуються зміною ангіогенного статусу жінки, як-от: системні захворювання та колагенози, артеріальна гіпертензія, вади розвитку серця, захворювання щитоподібної залози, хронічний гломерулонефрит, цукровий діабет, варикозне розширення вен, захворювання крові, аутоімунна патологія, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, міома матки; відсутність в анамнезі антенатальної патології при минулій вагітності;
- інформована згода пацієнтки про включення до дослідження.

Вагітні з ожирінням були розподілені на клінічні підгрупи залежно від дози препарату вітаміну D на початку профілактичної терапії відповідно до початкового рівня 25(OH)D:

- I підгрупа – 24 жінок, які на початку дослідження мали сироватковий рівень 25(OH)D нижче за 22,0 нг/мл. Додатково до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) у дозі 100 мг/добу вони отримували препарат Декрістол® 4000 МО/добу;
- II підгрупа – 26 вагітних із сироватковим рівнем 25(OH)D 22,1–28,0 нг/мл, які отримували АСК 100 мг/добу та Декрістол 2000 МО/добу;
- III підгрупа – 25 пацієнток із сироватковим рівнем 25(OH)D понад 28,1 нг/мл, які отримували АСК 100 мг/добу і препарат вітаміну D 1000 МО/добу.

Жінки з контрольної групи отримували 600 МО вітаміну D на добу.

Рівень вітаміну D оцінювали за концентрацією загального 25(OH)D в сироватці крові імуноферментним методом, що ґрунтується на принципі конкурентного зв'язування. Кількісне визначення лептину, адипонектину та резистину в сироватці крові оцінювали методом проточної флуориметрії на двопроменевому лазерному автоматизованому аналізаторі (B-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) з використанням комерційно доступних наборів тест-систем. Зчитування результатів проводили за допомогою автоматичного фотометра для мікропланшетів B-Plex (Bio-Plex® 200 Systems, B-Rad, США) та програми B-Plex Manager (Bio-Rad, США). Концентрацію досліджуваних речовин визначали стандартною кривою кожного набору (визначуваний динамічний діапазон 2–32000 пг/мл) відповідно до інструкції виробника. Визначення рівня адипокінів проводили на 11–13, 22–24 та 31–33 тижнях вагітності, при цьому у II та III триместрах це дослідження не було виконане одній пацієнтці I підгрупи та чотирьом жінкам II підгрупи, у яких був діагностований гестаційний діабет.

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Варіаційно-статистична обробка результатів дослідження була виконана за допомогою програми Statistica 10 із визначенням основних варіаційних показників: середня величина (M), середня похибка (m) та середнє квадратичне відхилення (σ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Стьюдента (t):

$$t = \frac{|M_1 - M_2|}{\sqrt{\frac{\sigma_1^2}{N_1} + \frac{\sigma_2^2}{N_2}}}$$

де M_1 і M_2 – середнє арифметичне, σ_1 та σ_2 – стандартне відхилення, N_1 і N_2 – розміри вибірок.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У всіх клінічних групах вік пацієток коливався від 18 до 36 років, середній вік учасниць основної клінічної групи був $27,7 \pm 3,85$ року, контрольної групи – $22,4 \pm 2,8$ року ($p = 0,27$).

Ініціальні зміни продукції адипокінів у вагітних основної групи на 11–13 тижнях гестації були очікувано пов'язані з ожирінням помірного ступеня (табл. 1).

Таблиця 1. Параметри адипокінового профілю у вагітних основної та контрольної груп дослідження (n = 101)

Показники обміну ліпідів	Основна група, n = 75	Контрольна група, n = 26	p
Лептин, нг/мл	$68,70 \pm 6,43$	$36,84 \pm 2,05$	$< 0,0001$
Резистин, нг/мл	$5,45 \pm 0,62$	$1,94 \pm 0,36$	$< 0,0001$
Адипонектин, мкг/мл	$7,50 \pm 0,85$	$11,64 \pm 1,21$	0,006

Досить цікавим, на наш погляд, був розподіл у групах дослідження, виходячи із ініціального рівня вітаміну D у сироватці крові (нестача або дефіцит). Тому на наступному етапі дослідження при аналізі лабораторних показників у жінок із ожирінням додатково використовували саме цей розподіл. Усі досліджені регуляторні гормони жирової тканини продемонстрували статистично достовірні відмінності ($p < 0,05$) у вагітних із помірним ожирінням та нестачею/дефіцитом вітаміну D. Підвищення рівня лептину у вагітних може бути пов'язане зі збільшенням маси тіла та активізацією метаболічних процесів, функціонуванням трофобласта. Так, у практично здорових вагітних сироватковий рівень лептину перевищував нормативні показники невагітних жінок і сягав $36,84 \pm 2,05$ нг/мл, проте був достовірно нижчим ($p < 0,0001$) за аналогічний рівень у жінок із помірним ожирінням та зниженим рівнем вітаміну D – $68,70 \pm 6,43$ нг/мл. Подібна тенденція була продемонстрована й при аналізі рівня лептину в пацієток основної групи, як при нестачі ($p < 0,0001$), так і при дефіциті ($p < 0,0001$) вітаміну D у сироватці крові (рис. 1).

Встановлено, що вагітні з помірним ожирінням та нестачею/дефіцитом вітаміну D мали достовірно вищий рівень резистину в сироватці крові ($p < 0,0001$) порівняно з практично здоровими вагітними: $5,45 \pm 0,62$ нг/мл проти $1,94 \pm 0,36$ нг/мл відповідно. Тоді як розподільний аналіз залежно від типу дисбалансу вітаміну D засвідчив, що у вагітних із

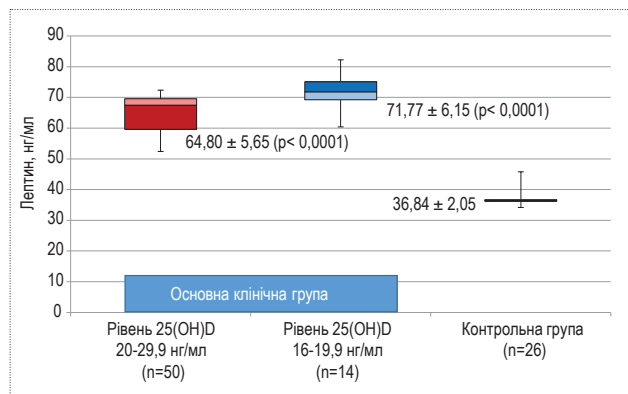


Рисунок 1. Рівень лептину в сироватці крові пацієток основної та контрольної груп дослідження (n = 90)

помірним ожирінням, порівняно з аналогічним показником контрольної групи, достовірна відмінність результату була характерною для нестачі вітаміну D ($p < 0,0001$) та його дефіциту ($p < 0,0001$) (рис. 2).

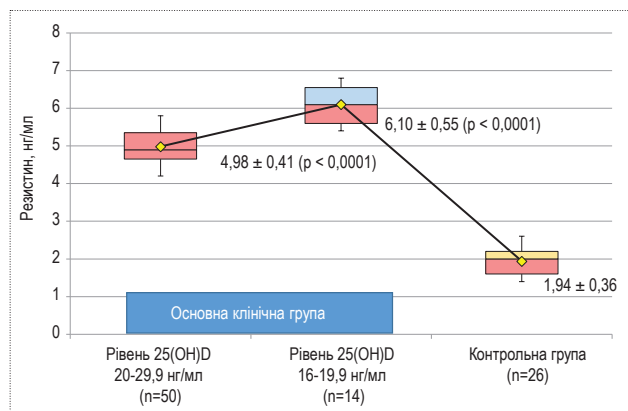


Рисунок 2. Сироватковий рівень резистину в пацієток основної та контрольної груп дослідження (n = 90)

Виявлено, що вагітні з ожирінням та дисбалансом вітаміну D мали достовірно нижчий ($p = 0,006$) рівень адипонектину в сироватці крові ($7,50 \pm 0,85$ мкг/мл) порівняно з жінками контрольної групи ($11,64 \pm 1,21$ мкг/мл) (табл. 1). Ця статистично достовірна відмінність показника адипонектину була підтверджена і при аналізі внутрішньогрупового розподілу залежно від рівня вітаміну D у сироватці крові пацієток основної клінічної групи (рис. 3). Рівень адипонектину був нижчим у жінок із нестачею вітаміну D (25(OH)D = 20–29,9 нг/мл) у 1,5 раза порівняно з пацієтками контрольної групи ($p = 0,02$), а в осіб із дефіцитом вітаміну D цей показник був нижчим відповідно в 1,7 раза ($p = 0,0004$).

Вочевидь, різний характер асоціацій рівнів адипокінів став причиною для проведення подальшого клінічного дослідження з вивчення ефективності комплексної профілактичної терапії для запобігання розвитку перинатальної патології та особливостей секреції цих маркерів ліпідного метаболізму.

Під час аналізу параметрів ліпідного метаболізму у вагітних основної групи дослідження була встановлена статистична відмінність між підгрупами залежно від дози застосування препарату Декрістол (табл. 2).

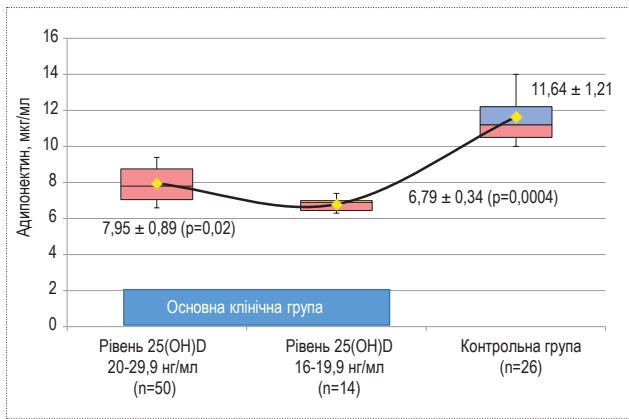


Рисунок 3. Сироватковий рівень адипонектину в пацієток основної та контрольної груп дослідження (n = 90)

На 22–24 тижні вагітності концентрація лептину в сироватці крові вагітних I підгрупи з дефіцитом вітаміну D у I триместрі, які отримували Декрістал у дозі 4000 МО/добу, не мала статистично вірогідної відмінності як при порівнянні з контрольною групою, так і при міжгруповому аналізі (p > 0,05).

На однаковому терміні вагітності сироватковий рівень резистину на тлі застосування препарату Декрістал був статистично вірогідно вищим у I (p = 0,01), II (p = 0,00005) та III (p = 0,004) підгрупах проти його рівня у практично здорових вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу (табл. 2). При міжгруповому аналізі статистично достовірної відмінності за рівнем резистину не виявлено (p > 0,05).

Вірогідне зниження іншого маркера порушення ліпідного метаболізму – адипонектину порівняно з контрольною групою спостерігалось у вагітних із помірним ожирінням та недостатністю вітаміну D у I триместрі гестації (25(OH)D = 22,1–28,0 нг/мл), які приймали 100 мг АСК і Декрістал 2000 МО/добу (p = 0,006).

На 31–33 тижнях вагітності не виявлено жодних статистично вірогідних відмінностей концентрації лептину як при порівнянні з цим показником у контрольній групі, так і при проведенні аналізу між клінічними підгрупами дослідження (p > 0,05). Натомість концентрація резистину та адипонектину в сироватці крові вагітних II підгрупи статистично значуще відрізнялася від аналогічних показників у I підгрупі (p = 0,006 та p = 0,025 відповідно) і в контрольній групі (p = 0,0006 та p = 0,004 відповідно).

Із урахуванням зазначеної вище відмінності було досліджено специфічність і чутливість діагностики ризику розвитку перинатальної патології за допомогою маркерів порушення ліпідного метаболізму – лептину, резистину та адипонектину (табл. 3).

З огляду на результати нашого дослідження, такий маркер порушення ліпідного метаболізму, як резистин, відрізнявся надзвичайно високою чутливістю (100,0% при 95% довірчому інтервалі (ДІ), 85,18–100,0%) і специфічністю (91,49% при 95% ДІ, 79,62–97,63%). Чутливість тесту з використанням сироваткового рівня адипонектину становила 91,3% (95% ДІ 71,96–98,93%), специфічність була меншою, ніж для резистину, – 78,72% (95% ДІ 64,34– 89,30%).

Таблиця 2. Параметри ліпідного метаболізму у вагітних основної та контрольної груп, n = 96 (M ± δ)

Параметри	I підгрупа, n = 23	II підгрупа, n = 22	III підгрупа, n = 25	Контрольна група, n = 26
22–24 тиждень вагітності				
Лептин, нг/мл	43,09 ± 3,60 p ₁₋₂ = 0,28 p ₁₋₃ = 0,37	49,93 ± 5,12 p ₂₋₃ = 0,83	48,47 ± 4,76 p _{3-к} = 0,07	37,26 ± 3,60 p _{1-к} = 0,26 p _{2-к} = 0,049
Резистин, нг/мл	3,26 ± 0,39 p ₁₋₂ = 0,09 p ₁₋₃ = 0,59	4,26 ± 0,43 p ₂₋₃ = 0,28	3,58 ± 0,45 p _{3-к} = 0,004	1,97 ± 0,28 p _{1-к} = 0,01 p _{2-к} = 0,00005
Адипонектин, мкг/мл	10,41 ± 0,80 p ₁₋₂ = 0,08 p ₁₋₃ = 0,81	8,43 ± 0,78 p ₂₋₃ = 0,11	10,15 ± 0,69 p _{3-к} = 0,12	11,98 ± 0,94 p _{1-к} = 0,21 p _{2-к} = 0,006
31–33 тиждень вагітності				
Лептин, нг/мл	37,63 ± 3,34 p ₁₋₂ = 0,08 p ₁₋₃ = 0,28	46,96 ± 3,95 p ₂₋₃ = 0,40	42,66 ± 3,22 p _{3-к} = 0,12	35,02 ± 3,63 p _{1-к} = 0,60 p _{2-к} = 0,03
Резистин, нг/мл	2,23 ± 0,32 p ₁₋₂ = 0,006 p ₁₋₃ = 0,09	3,77 ± 0,43 p ₂₋₃ = 0,14	2,98 ± 0,30 p _{3-к} = 0,01	1,87 ± 0,29 p _{1-к} = 0,41 p _{2-к} = 0,0006
Адипонектин, мкг/мл	11,50 ± 0,76 p ₁₋₂ = 0,025 p ₁₋₃ = 0,41	8,92 ± 0,81 p ₂₋₃ = 0,10	10,66 ± 0,66 p _{3-к} = 0,07	12,98 ± 1,09 p _{1-к} = 0,27 p _{2-к} = 0,004

p₁₋₂ – відмінності між пацієтками I та II підгруп;
 p₁₋₃ – відмінності між пацієтками I та III підгруп;
 p₂₋₃ – відмінності між пацієтками II та III підгруп.
 p_{1,2,3-к} – відмінності між жінками клінічних підгруп та контрольної групи.

ВАГІТНІСТЬ ТА ПОЛОГИ

Позитивне співвідношення ймовірності тесту для резистину становило 11,75 при 95% ДІ 4,60–30,0, для адипонектину – 4,29 при 95% ДІ 2,44–7,54, для лептину – 2,10 при 95% ДІ 1,44–3,07. За результатами діагностичного оцінювання тестів, негативне співвідношення ймовірності для адипонектину становило 0,1 при 95% ДІ 0,03–0,42 та для лептину 0,24 при 95% ДІ 0,08–0,71.

У вагітних із помірним ожирінням і недостатністю/дефіцитом вітаміну D показник позитивної прогностичної цінності для резистину становив 85,19% при 95% ДІ 69,25–93,62%, негативної прогностичної цінності – 100,0%. Аналогічні показники для адипонектину становили 67,74% при 95% ДІ 54,43–78,69% та 94,87% при 95% ДІ 82,99–98,42% відповідно (табл. 3).

Коефіцієнт поширеності перинатальної патології для резистину та адипонектину становив 32,86% при 95% ДІ 22,09–45,12%, а для лептину – 30,0% при 95% ДІ 19,62–42,13%. Точність тесту для резистину була 94,29% при 95% ДІ 86,01–98,42%, адипонектину – 82,86% при 95% ДІ 71,91–90,82%, лептину – 67,14% при 95% ДІ 54,88–77,91%.

Отримані дані щодо діагностичної ролі маркерів ліпідного метаболізму як чинників, що можуть запобігти розвитку перинатальної патології, певною мірою збігаються з результатами інших дослідників.

Лептин необхідний для розвитку вагітності, оскільки для клітин трофобласта він є трофічним та мітогеном чинником, що знижує апоптичну активність і стимулює проліферацію [23]. Лептин стимулює синтез фетального фібронектину, матричних металопротеїназ типів 2 і 9, тим самим надає інвазивний фенотип клітинам цитотрофобласта [5]. Також лептин сприяє плацентарному ангиогенезу, синергічно діє з декількома чинниками росту, включаючи фактор росту ендотелію судин, основний фактор росту фібробластів і тромбоцитарний фактор росту [26].

G. Vanjas і співавт. (2021) опублікували результати власного дослідження, згідно з якими концентрація резистину в I триместрі була статистично вищою у жінок, у яких розвинулася ПЕ, порівняно з тими, у кого ПЕ не розвивалася ($p < 0,001$). Аналіз ROC-кривої показав, що включення резистину (показник AUC = 0,870) покращило діагностичну точність базової моделі, зокрема демографічні та клінічні параметри (показник AUC = 0,777) для прогнозу ПЕ ($p < 0,05$), відтак дослідження концентрації резистину в I триместрі може покращити наявні прогностичні моделі ПЕ [2]. Участь резистину у стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та

проліферації клітин гладенької мускулатури судин дає змогу розглядати його як маркер або навіть етіологічний чинник розвитку гестаційної патології. Отримано неоднозначні дані про роль резистину при ПЕ, що продемонстрували підвищений рівень циркулювального резистину у вагітних з ПЕ порівняно зі здоровими пацієнтками і відсутність кореляції експресії мРНК резистину в підшкірній жировій тканині черевної стінки та плаценті з рівнем цього адипонектину у плазмі. Сироваткова концентрація резистину залежить від клубочкової фільтрації і збільшується при прогресуванні ниркової недостатності. Отже, порушення функції нирок при ПЕ призводить до підвищення рівня резистину у плазмі крові. На противагу цьому є результати досліджень, що показали зниження концентрації циркулювального резистину при ПЕ порівняно зі здоровими вагітними на тому самому терміні гестації [7]. Автори дійшли висновку, що причиною зниження концентрації резистину є дисфункція плаценти, яка часто супроводжує розвиток ПЕ і призводить до скорочення плацентарної продукції резистину.

Адипонектин пригнічує адгезію моноцитів, знижує їхню фагоцитарну активність і зменшує накопичення змінених ліпопротеїнів у стінці судин [19]. Крім того, адипонектин зменшує пошкодження ендотелію судин і стимулює вироблення оксиду азоту [18]. З огляду на ці дані стає очевидним, що гіпоадипонектинемія є чинником ризику порушень судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гомеостазу, що призводить до посилення процесів тромбоутворення. У I триместрі вагітності адипонектин впливає на функцію хоріона через рецептори адипонектину AdipoR1 та AdipoR2, що експресуються клітинами трофобласта [9]. Адипонектин модулює процес плацентації, сприяючи міграції та диференціюванню трофобласта.

При материнському ожирінні порушення секреторної активності жирової тканини проявляються зниженням рівня адипонектину з одночасним підвищенням рівня інтерлейкіну типу 6 і фактора некрозу пухлин α та можуть сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, активації прозапального статусу [30]. Адипонектин має протилежний до лептину і прозапальних цитокінів механізм дії і запобігає розвитку інсулінорезистентності. Показано, що адипонектин активує фосфорилування інсулінових рецепторів. Отримано суперечливі дані про роль адипонектину в розвитку ПЕ. У дослідженні Nanda та співавт. (2011) підвищений рівень циркулювального адипонектину в I триместрі зареєстрований

Таблиця 3. Верифікація ризику розвитку перинатальної патології у вагітних основної групи дослідження, $n = 70$

Маркери	Чутливість, % [95% ДІ]	Специфічність, % [95% ДІ]	Позитивне співвідношення ймовірності [95% ДІ]	Негативне співвідношення ймовірності [95% ДІ]	Позитивна прогностична цінність, % [95% ДІ]	Негативна прогностична цінність, % [95% ДІ]	Коефіцієнт поширеності, % [95% ДІ]	Точність тесту, % [95% ДІ]
Лептин	85,71 [63,66–96,95]	59,18 [44,21–73,0]	2,10 [1,44–3,07]	0,24 [0,08–0,71]	47,37 [38,11–56,82]	90,62 [76,77–96,58]	30,0 [19,62–42,13]	67,14 [54,88–77,91]
Резистин	100,0 [85,18–100,0]	91,49 [79,62–97,63]	11,75 [4,60–30,0]	0	85,19 [69,25–93,62]	100,0	32,86 [22,09–45,12]	94,29 [86,01–98,42]
Адипонектин	91,3 [71,96–98,93]	78,72 [64,34–89,30]	4,29 [2,44–7,54]	0,1 [0,03–0,42]	67,74 [54,43–78,69]	94,87 [82,99–98,59]	32,86 [22,09–45,12]	82,86 [71,91–90,82]

у жінок, у яких друга половина вагітності ускладнилася ПЕ [24]. Протилежні дані отримали D'Anna зі співавт. (2005), показавши, що в пацієток із гестаційною гіпертензією та ПЕ, що розвинулася на пізніх термінах вагітності, у I триместрі реєструвалися значно нижчі концентрації адипонектину порівняно зі здоровими вагітними з групи контролю [8]. В інших дослідженнях не виявлено значних відмінностей у концентраціях адипонектину на ранніх та пізніх термінах гестації при розвитку ПЕ та фізіологічній вагітності [28]. Етіологія таких суперечливих результатів залишається остаточно не з'ясованою. Було зроблено припущення, що збільшення концентрації адипонектину при ПЕ є фізіологічним механізмом підвищення чутливості до інсуліну та судинної функції при ПЕ. Адипонектин сприяє обмеженню активності запальної реакції ендотеліальної дисфункції при ПЕ, підвищуючи продукцію оксиду азоту, інгібуючи ядерний фактор (NF- κ B) і знижуючи рівень С-реактивного протеїну [29].

ВИСНОВКИ

Аналіз параметрів адипокинового профілю у вагітних основної та контрольної груп дослідження дав змогу встановити достовірні відмінності у зростанні рівня лептину ($p < 0,0001$) і резистину ($p < 0,0001$) та зниженні концентрації адипонектину ($p = 0,006$) у жінок із порушенням метаболізму вітаміну D на тлі помірного ожиріння порівняно з цими показниками у практично здорових пацієток. Внутрішньогруповий розподіл жінок основної патології

підтвердив подібну різницю у пацієток як із нестачею (25(OH)D = 20–29,9 нг/мл), так і з дефіцитом вітаміну D (25(OH)D = 16–19,9 нг/мл).

При аналізі впливу профілактичної терапії на метаболізм ліпідів у вагітних із ожирінням та зниженим статусом вітаміну D було встановлено більш позитивний ефект призначення препарату Декрістол у дозі 4000 МО/добу (пацієтки з дефіцитом вітаміну D) проти терапії із застосуванням Декрістолу в дозі 2000 МО/добу (пацієтки з нестачею вітаміну D). На терміні вагітності 31–33 тижні спостерігалось статистично вірогідне зниження сироваткового рівня резистину ($p = 0,006$) та аналогічне підвищення рівня адипонектину ($p = 0,025$) у вагітних, які отримували Декрістол у дозі 4000 МО/добу, порівняно з аналогічними показниками II підгрупи дослідження.

Не було виявлено жодного випадку побічної дії вищезазначених препаратів на організм матері та дитини.

Резистин та адипонектин можуть слугувати маркерами розвитку перинатальної патології у вагітних із ожирінням у I триместрі гестації за показниками специфічності (91,5 і 78,7% відповідно), чутливості (100,0 і 91,3% відповідно); позитивним співвідношенням ймовірності (11,75 і 4,29% відповідно), негативною прогностичною цінністю (100,0 і 94,9% відповідно) та точністю тесту (94,3 і 82,9% відповідно).

Конфлікт інтересів

Автори заявляють, що не мають конкурентних інтересів. Конфлікт інтересів між авторами відсутній.

ЛІТЕРАТУРА/REFERENCES

- American College of Obstetricians and Gynecologists. "Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230." *Obstet Gynecol* 137.6 (2021): e128–e144. DOI: 10.1097/AOG.0000000000004395
- Banjać, G., Ardalic, D., Mihajlovic, M., et al. "The role of resistin in early preeclampsia prediction." *Scand J Clin Lab Invest* 81.6 (2021): 432–7. DOI: 10.1080/00365513.2021.1938205
- Berbets, A.M., Davydenko, I.S., Barbe, A.M., et al. "Melatonin 1A and 1B receptors' expression decreases in the placenta of women with fetal growth restriction." *Reprod Sci* 28.1 (2021): 197–206. DOI: 10.1007/s43032-020-00285-5
- Bulavenko, O.V., Tatarchuk, T.F., Konkov, D.G., Furman, O.V. "The modern strategies of clinical management of vitamin D deficiency in practices of the obstetrician gynecologist." *Reproductive Endocrinology* 1.39 (2018): 38–44. DOI: 10.18370/2309-4117.2018.39.38-44
- Castro, N.P., Euclides, V.V., Simões, F.A., et al. "The relationship between maternal plasma leptin and adiponectin concentrations and newborn adiposity." *Nutrients* 9.3 (2017): 182. DOI: 10.3390/nu9030182
- Chaika, H.V., Konkov, D.G., Taran, O.A., Markevych, B.O. "Differences in anthropometric, somatotypological and components of body weight composition in teenager girls with primary dysmenorrhea." *Reproductive Endocrinology* 1.57 (2021): 29–36. DOI: 10.18370/2309-4117.2021.57.29-36
- Cortelazzi, D., Corbetta, S., Ronzoni, S., et al. "Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies." *Clinical Endocrinology* 66.3 (2007): 447–53. DOI: 10.1111/j.1365-2265.2007.02761
- D'Anna, R., Baviera, G., Corrado, F., et al. "Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders." *Obstet Gynecol* 106.2 (2005): 340–4. DOI: 10.1097/01.aog.0000168441.79050.03
- Daskalakis, G., Bellou, I., Nikolakea, M., et al. "The role of serum adipokine levels in preeclampsia: A systematic review." *Metabolism* 106 (2020): 154172. DOI: 10.1016/j.metabol.2020.154172
- Davis, E., Olson, C. "Obesity in pregnancy." *Prim Care* 36.2 (2009): 341–56. DOI: 10.1016/j.pop.2009.01.005
- Denison, F.C., Aedla, N.R., Keag, O., et al. "Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72." *BJOG* 126.3 (2019): e62–e106. DOI: 10.1111/1471-0528.15386
- Duan, L., Han, L., Liu, Q., et al. "Effects of Vitamin D supplementation on general and central obesity: Results from 20 randomized controlled trials involving apparently healthy populations." *Ann Nutr Metab* 76.3 (2020): 153–64. DOI: 10.1159/000507418
- Ehrhardt, C., Deibert, C., Flöck, A., et al. "Impact of diet quality during pregnancy on gestational weight gain and selected adipokines—results of a German Cross-Sectional Study." *Nutrients* 14.7 (2022): 1515. DOI: 10.3390/nu14071515
- Fang, H., Judd, R.L. "Adiponectin regulation and function." *Compr Physiol* 8.3 (2018): 1031–63. DOI: 10.1002/cphy.c170046
- Konkov, D., Belkaniya, G., Dilenyana, L., et al. *Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply. Preeclampsia*. Ed. H. Abduljabbar. London: IntechOpen (2022). Available from: [https://www.intechopen.com/chapters/79595], last accessed Feb 17, 2022. DOI: 10.5772/intechopen.100737
- Goldstein, R.F., Abell, S.K., Ranasinha, S., et al. "Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women." *BMC Med* 16.1 (2018): 153. DOI: 10.1186/s12916-018-1128-1
- Kelly, A.C., Powell, T.L., Jansson, T. "Placental function in maternal obesity." *Clin Sci (Lond)* 134.8 (2020): 961–84. DOI: 10.1042/CS20190266
- Kelly, C.B., Hookham, M.B., Yu, J.Y., et al. "Circulating adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes." *Diabetologia* 60.12 (2017): 2514–24. DOI: 10.1007/s00125-017-4415-z
- Lara-Barea, A., Sánchez-Lechuga, B., Campos-Caro, A., et al. "Angiogenic imbalance and inflammatory biomarkers in the prediction of hypertension as well as obstetric and perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus." *J Clin Med* 11.6 (2022): 1514. DOI: 10.3390/jcm11061514
- Mallardo, M., Ferraro, S., Daniele, A., Nigro, E. "GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines." *Mol Biol Rep* 48.12 (2021): 8171–80. DOI: 10.1007/s11033-021-06785-0
- Mlyczyńska, E., Kieżun, M., Kurowska, P., et al. "New aspects of corpus luteum regulation in physiological and pathological conditions: involvement of adipokines and neuropeptides." *Cells* 11.6 (2022): 957. DOI: 10.3390/cells11060957

22. Mohana, C.A., Paul, S., Jahan, S., et al. "Serum leptin correlates with obesity but does not differ between gestational diabetes and normal glucose tolerance during 24–28 weeks of gestation." *Mymensingh Med J* 31.2 (2022): 318–25.
23. Münzberg, H., Morrison, C.D. "Structure, production and signaling of leptin." *Metabolism* 64.1 (2015): 13–23. DOI: 10.1016/j.metabol.2014.09.010
24. Nanda, S., Yu, C.K.H., Giurcaneanu, L., et al. "Maternal Serum Adiponectin at 11–13 Weeks of Gestation in Preeclampsia." *Fetal Diagnosis and Therapy* 29.3 (2011): 208–15. DOI: 10.1159/000322402
25. Ostafichuk, S.O. "The role of resistin in the genesis of metabolic disorders in pathological pregnancy." *Ukr Biochem J* 5.9 (2019): 55–62. DOI: 10.15407/ubj91.05.055
26. Patenaude, J., Lacerte, G., Lacroix, M., et al. "Associations of maternal leptin with neonatal adiposity differ according to pregravid weight." *Neonatology* 111.4 (2017): 344–52. DOI: 10.1159/000454756
27. Pyrohova, V.I., Shurpyak, S.O., Oshurkevich, O.O., et al. "The role of vitamin D in maintaining women's health and the modern principles of correction of the D-status." *Health of woman* 9.135 (2018): 44–9. DOI: 10.15574/HW.2018.135.44
28. Rao, S., Kumari, A., Sharma, M., Kabi, B.C. "Predicting maternal serum adiponectin and leptin level as biomarkers of pre-eclampsia: A prospective study." *J Obstet Gynaecol India* 71.1 (2021): 58–65. DOI: 10.1007/s13224-020-01378-6
29. Rasouli, N., Kern, P.A. "Adipocytokines and the metabolic complications of obesity." *J Clin Endocrinol Metab* 93.11 (2008): s64–s73. DOI: 10.1210/jc.2008-1613
30. Thagaard, I.N., Hedley, P.L., Holm, J.C., et al. "Leptin and Adiponectin as markers for preeclampsia in obese pregnant women, a cohort study." *Pregnancy Hypertens* 15 (2019): 78–83. DOI: 10.1016/j.preghy.2018.12.002

ДИНАМІКА МАРКЕРІВ МЕТАБОЛІЗМУ ЛІПІДІВ ПРИ КОМБІНОВАНІЙ ПРОФІЛАКТИЧНІЙ ТЕРАПІЇ ВАГІТНИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ ТА ЗНИЖЕНИМ СТАТУСОМ ВІТАМІНУ D

О.В. Булаченко, д. мед. н., професор, завідувачка кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, керівниця клініки репродуктивної медицини «Ремеді-Він», м. Вінниця

О.В. Боднарчук, аспірантка кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

О.М. Гончаренко, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

С.М. Косьяненко, к. мед. н., доцент кафедри акушерства і гінекології № 2 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Д.Г. Коньков, д. мед. н., професор кафедри акушерства і гінекології № 1 Вінницького НМУ ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця

Мета дослідження: оцінити ефективність використання різнодозової саплементації вітаміну D за динамікою сироваткового рівня маркерів ліпідного метаболізму у вагітних із ожирінням.

Матеріали та методи. До дослідження включено 75 вагітних із помірним ожирінням та зниженим рівнем вітаміну D, які були розподілені на підгрупи залежно від дози препарату вітаміну D і початкового рівня 25(OH)D у сироватці крові: I підгрупа – 24 жінок із рівнем 25(OH)D нижче за 22,0 нг/мл, які отримували Декрістол (4000 МО/добу); II підгрупа – 26 вагітних із рівнем 25(OH)D 22,1–28,0 нг/мл, які отримували Декрістол 2000 МО/добу; III підгрупа – 25 пацієнок із рівнем 25(OH)D понад 28,1 нг/мл, які отримували препарат вітаміну D 1000 МО/добу. Вагітні всіх цих підгруп також приймали ацетилсаліцилову кислоту в дозі 100 мг/добу. До контрольної групи ввійшло 26 практично здорових жінок, які отримували 600 МО вітаміну D на добу. Досліджували рівні адипокінів у сироватці крові на 11–13, 22–24 та 31–33 тижнях вагітності.

Результати. Встановлено достовірні відмінності щодо зростання рівня лептину ($p < 0,0001$) і резистину ($p < 0,0001$) та зниження рівня адипонектину ($p = 0,006$) у вагітних із порушенням метаболізму вітаміну D на тлі помірного ожиріння в I триместрі порівняно з контрольною групою. Виявлено більш позитивний ефект препарату Декрістол у дозі 4000 МО/добу (пацієнтки з дефіцитом вітаміну D) порівняно з дозою 2000 МО/добу (пацієнтки з нестачею вітаміну D). На терміні вагітності 31–33 тижні спостерігалось статистично вірогідне зниження сироваткового рівня резистину ($p = 0,006$) та підвищення рівня адипонектину ($p = 0,025$) у вагітних I підгрупи порівняно із II підгрупою дослідження. Резистин та адипонектин можуть слугувати маркерами розвитку перинатальної патології у вагітних із ожирінням у I триместрі гестації: показник специфічності – 91,5 та 78,7% відповідно; показник чутливості – 100,0 та 91,3% відповідно; позитивне співвідношення ймовірності – 11,75 та 4,29% відповідно; негативна прогностична цінність – 100,0 та 94,9% відповідно; точність тесту – 94,3 та 82,9% відповідно.

Висновки. Використання маркерів метаболізму ліпідів як діагностичних критеріїв під час вагітності в жінок із помірним ожирінням та зниженим статусом вітаміну D має предикторне і прогностичне значення щодо ризику розвитку перинатальної патології та допомагає оцінити ефективність комплексної профілактичної терапії.

Ключові слова: ожиріння, вагітність, вітамін D, гестаційна ендотеліопатія, лептин, резистин, адипонектин, Декрістол.

DYNAMICS OF MARKERS OF LIPID METABOLISM DURING COMBINED PREVENTIVE THERAPY OF PREGNANT WOMEN WITH OBESITY AND REDUCED VITAMIN D STATUS

O.V. Bulavenko, MD, professor, head of Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, head of the reproductive medicine clinic "Remedy-Vin", Vinnytsia

O.V. Bodnarchuk, graduate student, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

O.M. Honcharenko, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

S.M. Kosianenko, PhD, associate professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 2, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

D.H. Konkov, MD, professor, Obstetrics and Gynecology Department No. 1, National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia

Objectives: to evaluate the effectiveness of multidose supplementation of vitamin D on the dynamics of serum levels of markers of lipid metabolism in pregnant women with obesity.

Materials and methods. The study included 75 pregnant women with the I degree of obesity and low vitamin D status, who were divided into subgroups depending on the vitamin D dose of and the baseline 25(OH)D level in blood serum: I subgroup – 24 women with 25(OH)D less than 22.0 ng/ml who received Decristol 4000 IU/day; II subgroup – 26 pregnant women with 25(OH)D = 22.1–28.0 ng/ml who received Decristol 2000 IU/day; III subgroup – 25 patients with 25(OH)D over 28.1 ng/ml, who received 1000 IU of vitamin D per day. Pregnant women of all these subgroups also took acetylsalicylic acid at a dose of 100 mg/day. The control group included 26 practically healthy women who received 600 IU of vitamin D per day. Serum adipokinin levels were studied at 11–13, 22–24 and 31–33 weeks of gestation.

Results. Significant differences were found in the increase of leptin ($p < 0.0001$) and resistin ($p < 0.0001$) and the decrease of adiponectin ($p = 0.006$) in pregnant women with impaired vitamin D metabolism against the background of moderate obesity in the I trimester compared to the control group. A more positive effect was found for Decristol 4000 IU (patients with vitamin D deficiency), against the treatment of Decristol 2000 IU (patients with vitamin D deficiency). At 31–33 weeks of gestation, there was a statistically significant decrease in serum level of resistin ($p = 0.006$) and a similar increase in adiponectin ($p = 0.025$) in patients receiving vitamin D 4000 IU, compared with the same indicators in clinical subgroups. Resistin and adiponectin may be markers of perinatal pathology in obese pregnant women in the first trimester of gestation, in terms of specificity (91.5 and 78.7%, respectively), sensitivity (100.0 and 91.3%, respectively); positive probability (11.75 and 4.29%, respectively), negative prognostic value (100.0 and 94.9%, respectively) and test accuracy (94.3 and 82.9%, respectively).

Conclusions. The use of markers of lipid metabolism as diagnostic criteria during pregnancy in women with the I degree of obesity and low vitamin D status has predictor and prognostic value for the risk of perinatal pathology and helps to assess the effectiveness of comprehensive prophylactic therapy.

Keywords: obesity, pregnancy, vitamin D, gestational endotheliopathy, leptin, resistin, adiponectin, Decristol.