D:\Безымянный-1.jpg

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

**ТАРАСЕНКО КОСТЯНТИН ВОЛОДИМИРОВИЧ**

УДК 618.2-06-056.5-008.9-08

**МЕТАБОЛІЧНІ ПОРУШЕННЯ У ВАГІТНИХ З ОЖИРІННЯМ РІЗНОГО СТУПЕНЯ, ЇХ ЗВ'ЯЗОК З АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ТА ОБҐРУНТУВАННЯ ПАТОГЕНЕТИЧНОЇ КОРЕКЦІЇ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат**

дисертації на здобуття наукового ступеня 

доктора медичних наук

Харків – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Вищому державному навчальному закладі України

«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України.

**Науковий консультант**:

доктор медичних наук, професор **Громова Антоніна Макарівна**,

Вищий державний навчальний заклад України

«Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава),

завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1.

**Офіційні опоненти:**

Член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук,

професор **Камінський В’ячеслав Володимирович**,

Національна медична академія післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика МОЗ України (м. Київ), завідувач кафедри акушерства, гінекології та репродуктології;

Доктор медичних наук, професор **Подольський Василь Васильович**,

ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМНУ», (м. Київ),

заступник директора з наукової роботи, науковий керівник віддiлення проблем здоров’я жiнки фертильного вiку;

Доктор медичних наук, професор **Тучкіна Ірина Олексіївна**,

Харківський національний медичний університет МОЗ України,

завідувач кафедри акушерства, гінекології та дитячої гінекології.

Захист дисертації відбудеться "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2016 р. о \_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 64.600.01 при Харківському національному медичному університеті МОЗ України за адресою: 61022, м. Харків, пр. Науки, 4; т. 707-73-27.

З дисертацією можна ознайомитись в науковій бібліотеці Харківського національного медичного університету (61022, м. Харків, пр. Науки, 4).

Автореферат розісланий "\_\_\_\_" \_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_\_ 2016 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради,

доктор медичних наук, професор О.В. Мерцалова**ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ**

**Актуальність теми.** Епідемічний характер розповсюдженості ожиріння і пов’язаних з ним неінфекційних захворювань – кардіоваскулярних, цукрового діабету ІІ типу, порушень рухового апарату, неалкогольної жирової хвороби печінки (Астахов В.М., Шелестова Л.П., 2009; Коваленко В.М., 2013; Самородская И.В., 2014) обумовлюють високу актуальність проблеми ожиріння в сучасній медицині (WHO Fact sheet, 2015).

В Україні ожиріння зустрічається у 29,7-35,5% жіночого населення (Чайка В.К., Богослов Ю.П., 2011); при цьому аліментарно-конституційне ожиріння складає майже 95% (Паньків В.І., 2013). В міській популяції населення України нормальну масу тіла мають лише 29,3% населення, а 70,7% мають надмірну масу тіла та ожиріння І-ІІІ ступеня (Мітченко О.І. і співавт., 2015). Щорічно зростає показник дитячого ожиріння і на сьогодні він в 10 раз вищий, порівняно з 1970 роками (Болотова Н.В. і співавт., 2013). Отже, педіатрична проблема поступово стає акушерською проблемою. Ожиріння в період вагітності є суттєвим фактором ризику розвитку метаболічних порушень у нащадків у дорослому віці (Нетребенко О.К., 2012; [Yajnik C.S](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Yajnik%20CS%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25059801)., 2014; [Tan H.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Tan%20HC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25800542). et. al., 2015).

Медико-соціальна значимість ожиріння у вагітних жінок полягає у великій частоті акушерських ускладнень: невиношуванні вагітності, гестозів, плацентарної дисфункції, аномалій пологової діяльності, акушерських кровотеч, інфекційних захворювань (Щербина М.О., 2011; Шелестова Л.П., 2012; Тучкіна І.О., 2013; Диндар О.А., 2015; [Brannian J.D](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Brannian%20JD%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21848022). et. al., 2011; [Norman J.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Norman%20JE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21880162)., [Reynolds R.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Reynolds%20RM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21880162)., 2011) та екстрагенітальних захворювань у нащадків, які програмуються внутрішньоутробно (Сергієнко Л.Ю., 2014; [Sirimi N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Sirimi%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21112860). et. al., 2010; [Thompson J.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Thompson%20JA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21710397)., [Regnault T.R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Regnault%20TR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=21710397)., 2011).

Ожиріння ініціює інсулінорезистентність, яку вважають провідним патогенетичним механізмом розвитку системного запалення, ендотеліальної дисфункції та обумовлених ними функціональних розладів (Вдовиченко Ю.П., 2010; Шварц В.Я., 2011; Коваленко В.М. і співавт., 2013; Титов В.Н., 2014; [Black M.H](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Black%20MH%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23343677). et al., 2013; [Newell-Fugate A.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Newell-Fugate%20AE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24512960). et al., 2014).

Вагітність супроводжується перебудовою метаболічних процесів, які адаптують організм жінки до нових умов життєдіяльності (Ліхачов В.К., 2009; Грищенко О.В. і співав., 2010; Громова А.М., 2011; Жабченко И.А., 2011; Луценко Н.С. и соавт., 2013), проявом якої є, зокрема, фізіологічна інсулінорезистентність (Клебанова Е.М. и соавт., 2007; Гордюнина С.В., 2013), а недостатність адаптивних можливостей організму призводить до збільшення перинатальної захворюваності та порушення в системі мати-плацента-плід (Паращук Ю.С., Сафонов Р.А., 2004; Гнатко О.П. і співавт., 2010; Щербина М.О., 2012; Булавенко О.В. і співав., 2013; Назаренко Л.Г. і співав., 2013; Потапов В.А., Давыдова Ю.В. 2014).

Незважаючи на значні досягнення у вивченні етіології, патогенезу, діагностики та лікування ожиріння, систематизація знань у проблемі поєднання вагітності з ожирінням майже відсутня. До цього часу недостатньо досліджені особливості метаболічних процесів залежно від ступеня тяжкості ожиріння, їх патогенетичний зв'язок з акушерськими ускладненнями в ранні та пізні терміни гестації, а також не обґрунтована патогенетична основа їх метаболічної корекції. Майже не висвітлені питання про можливість використання показників обміну ліпідів для скринінгової діагностики інсулінорезистентності – ключового механізму розвитку ожиріння та ініційованих ним патологічних змін.

Оскільки відомо, що використання лікарських препаратів в критичні періоди розвитку організму може бути важливим фактором виникнення функціональних розладів систем репродукції і адаптації у нащадків у постнатальному періоді життя (Резніков А.Г., Носенко Н.Д., 2013), можливості патогенетично обґрунтованої корекції метаболічних змін у вагітних на тлі ожиріння набувають першорядного значення.

Ожиріння представляє мультисистемну патологію з включенням майже всіх органів і фізіологічних систем (Мітченко О.І., 2012). Витоки ожиріння беруть початок ще під час вагітності і пов’язані зі станом здоров’я і харчування матері. Саме даний фактор та характер харчування в ранньому дитинстві, особливо на першому році життя, програмує ожиріння в старшому віці. Ось чому зусилля лікарів повині бути направлені на збереження та підтримку репродуктивного здоров'я жінки (Подольский В.В. и соавт., 2010; Венцківський Б.М. і співавт., 2012; Камінський В.В. і співавт., 2012).

Поглиблення наших знань про механізми розвитку метаболічних порушень у вагітних з ожирінням є пріоритетним напрямком акушерства, який направлений на розробку та впровадження в акушерську практику нових патогенетично обґрунтованих підходів метаболічної корекції акушерських ускладнень, що і визначає актуальність даної наукової роботи.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Наукова робота виконана на кафедрі акушерства і гінекології № 1 і є фрагментом науково-дослідної теми ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» «Вивчення патогенетичних механізмів виникнення захворювань репродуктивної системи у жінок, розробка методів удосконалення їх профілактики, консервативного та оперативного лікування і реабілітації», № державної реєстрації 0112U002900. Дисертант є виконавцем фрагментів зазначеної наукової роботи.

**Мета дослідження:** зниження частоти акушерської патології у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня на підставі розкриття ролі метаболічних порушень та ініційованих ними системного запалення, ендотеліальної дисфункції у розвитку акушерських ускладнень і патогенетичне обгрунтування їх комплексної корекції метаболічними засобами.

**Завдання дослідження:**

1. Проаналізувати частоту акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла.

2. З’ясувати особливості змін метаболізму вуглеводів у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації.

3. Розкрити особливості змін метаболізму ліпідів у вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації.

4. Розробити об'єктивні параметри скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням на підставі показників ліпідного обміну.

5. Проаналізувати зв'язок метаболічних порушень у вагітних з ожирінням різного ступеня з розвитком ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

6. З’ясувати патогенетичну роль системного запалення низької інтенсивності у вагітних з ожирінням різного ступеня та діагностичне значення інтегральних лейкоцитарних індексів.

7. Проаналізувати морфофункціональний стан, активність NO-cинтаз тканини плаценти та роль ендотеліальної дисфункції у патогенезі плацентарної дисфункції у жінок з ожирінням.

8. З’ясувати роль гіперлептинемії як індуктора інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня.

9. Дослідити порушення стану печінки та його патогенетичну роль у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня.

10. На підставі отримання нових наукових даних про роль метаболічних порушень у розвитку акушерської патології розробити і впровадити патогенетично обгрунтовану комплексну метаболічну корекцію акушерських ускладнень у жінок з ожирінням.

*Об'єкт дослідження* – метаболічні порушення у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня, їх роль у розвитку акушерських ускладнень та патогенетичне обґрунтування їх комплексної метаболічної корекції.

*Предмет дослідження:* перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду, показники метаболізму вуглеводів і ліпідів, індекси інсулінорезистентності, прояви системного запалення, ендотеліальної дисфункції, морфофункціональний стан і активність NO-синтаз плаценти у жінок з ожирінням та ефективність комплексної метаболічної корекції порушень обміну речовин і акушерських ускладнень.

*Методи дослідження –* клініко-лабораторні, ехосонографічні (в тому числі доплерометрічні), біохімічні, імуноферментні, морфологічні, імуногістохімічні, статистичні.

**Наукова новизна отриманих результатів.** В дисертаційній роботівсебічно обґрунтована ключова роль патологічної інсулінорезистентності та ініційованих нею системного запалення, ендотеліальної дисфункції у розвитку акушерських ускладнень увагітних з ожирінням різного ступеня на підставі підвищення індексу НОМА-IR (з 4,02±0,37 до 5,18±0,75) і зниження індексу САRO (з 0,32±0,02 до 0,28±0,03) протягом вагітності, порівняно з жінками з фізіологічною масою тіла (індекс НОМА-IR в ранні терміни гестації дорівнював 1,70±0,23, в пізні терміни – 2,57±0,42; індекс САRO – 0,61±0,06 та 0,43±0,05, відповідно), що внаслідок прогресування зниженої чутливості клітин до інсуліну сприяє розвитку недостатності їх енергетичного забезпечення.

Доповнено наукові дані про механізми розвитку гіпертригліцеридемії та найбільш атерогенної гіперліпопротеїнемії IV типу у вагітних з ожирінням, що послужило підгрунтям розробки скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням на підставі ліпідних маркерів – підвищення рівня тригліцеридів в плазмі крові, збільшення співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100», які доповнюють глюкозо-інсулінові індекси НОМА-IR і САRO і є інформативними та доступними для контролю метаболічної дисрегуляції.

Доповнено наукові дані про патогенетичний зв'язок компенсаторної гіперінсулінемії, яка є проявом інсулінорезистентності, зі ступенем тяжкості ожиріння у вагітних жінок, про що свідчить підвищення рівня інсуліну в 2,3 та 1,9 рази в ранні і пізні терміни гестації, порівняно з групою жінок з фізіологічною масою тіла.

Уточнено наукові дані про суттєвий внесок гіперлептинемії протягом вагітності (зростання в 1,8 рази), як показника адипоцитарної дисфункції жирової тканини, у розвиток інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

Поглиблені уявлення про участь системного запалення низької інтенсивності в патогенезі акушерських ускладнень. Показано, що рівень прозапальних цитокінів – ТНФ-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові вагітних зв’язаний зі ступенем тяжкості ожиріння за механізмом послідовної імунної відповіді. Доведено, що маркерами ранньої діагностики системного запалення низької інтенсивності у вагітних з ожирінням є інтегральні лейкоцитарні індекси – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів.

Доповнено наукові дані про роль підвищення окиснювальної модифікації протеїнів у вагітних з ожирінням (зростання на 35,8%), яка відображає розвиток окиснювального стресу та ендотеліальної дисфункції.

Пріоритетними є дослідження активності ферментів NO-регулюючої системи для оцінки дисфункції ендотелію плаценти – зниження активності ендотеліальної NO-синтази (еNOS) в 2,2 рази, підвищення активності індуцибельної NO-синтази (іNOS) в 2,6 раз, а також збільшення в 5,8 раз співвідношення «іNOS/еNOS», які асоціюються зі змінами типів ворсин плаценти (збільшення кількості стовбурових і проміжних та зменшення термінальних), а також збільшенням числа децидуальних макрофагів та проявами десквамації ендотелію.

Вперше на підставі кореляційного аналізу обґрунтовано тісний патогенетичний зв'язок метаболічних порушень з частотою і тяжкістю акушерських та перинатальних ускладненьу вагітних з ожирінням різного ступеня в ранні і пізні терміни гестації. Встановлено, що у жінок з ожирінням І ступеня вміст кортизолу і кількість β-клітин підшлункової залози тісно корелюють з частотою плацентарної дисфункції (R=0,73 та R=0,62), активність ферменту глюконеогенезу АлАТ – з частотою невиношування вагітності (R=0,41); коефіцієнт де Рітіса, який характеризує підтримання енергетичного гомеостазу, – з частотою пізнього гестозу (τ=-0,41). У вагітних з ожирінням ІІ ступеня встановлено позитивний кореляційний зв'язок активності АлАТ з загрозою раннього самовільного викидня (R=0,64) і частотою плацентарної дисфункції (τ=0,45); коефіцієнта де Рітіса – з плацентарною дисфункцією (R=-0,59), рівнів тригліцеридемії та ЛПДНЩ – з частотою невиношування вагітності (R=0,58 та R=0,52, відповідно), що відображає патогенетичний зв'язок дисліпідемії з акушерськими ускладненнями. Доведено, що рівні прогестерону і естрадіолу негативно корелюють з частотою невиношування вагітності (R=-0,63 і R=-0,59, відповідно); рівень вчCРП – з частотою пізніх гестозів (R=0,57), що свідчить про роль системного запалення в патогенезі даного ускладнення вагітності. Встановлено тісний кореляційний зв'язок рівня окиснювально модифікованих протеїнів з плацентарною дисфункцією (r=0,62).

У вагітних з ожирінням ІІІ ступеня частота асфіксії новонароджених корелює з показниками обміну вуглеводіів – рівенем глюкози (τ=0,42), інсуліну (τ=0,38), індексом САRО (τ=-0,42), кількістю β-клітин підшлункової залози (τ=-0,46) та вмістом кортизолу (τ=-0,38), що є наслідком зниження адаптаційних можливостей матері із-за недостатнього енергетичного забезпечення.

Розроблено та опробовано комплекс метаболічної корекції у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступеня шляхом модифікації способу життя у поєднанні з призначенням омега-3 довголанцюгових поліненасичених жирних кислот (ПНЖК), L-аргініну аспартату. Доведено, що його застосування призводить до підвищення чутливості клітин до інсуліну, усунення гіпертригліцеридемії та послаблення проявів ендотеліальної дисфункції, що проявляється зменшенням індексу НОМА-IR (на 68,8%, 116,1%, 70,8%, відповідно), збільшенням індексу САRO (на 43,8%, 78,9%, 32,3%, відповідно), нормалізацією вмісту тригліцеридів (у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступеня – 0,73±0,03 ммоль/л, 0,82±0,05 ммоль/л і 0,79±0,07 ммоль/л, відповідно, проти даних контрольної групи – 1,15±0,08 ммоль/л); зростанням активності еNOS (в 2,0 рази), зниженням активності іNOS (в 1,3 рази) та збільшенням співвідношення «еNOS/іNOS» (в 2,5 рази).

Патогенетично обґрунтована метаболічна корекція акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня на фоні позитивних змін метаболічних процесів зменшує частоту прееклампсії легкого ступеня в 2,5 рази, прееклампсії середнього та тяжкого ступеня – в 2 рази; плацентарної дисфункції – в 1,4 рази; дистреса плода під час вагітності – в 2,6 рази та під час пологів – в 1,8 рази і асфіксії новонароджених помірного і тяжкого ступеня – в 1,5 рази.

**Практичне значення одержаних результатів.** В дисертаційній роботі поглиблені сучасні фундаментальні положення про механізми розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з ожирінням. На підставі всебічного вивчення метаболічних порушень у вагітних жінок з ожирінням науково обгрунтована схема патогенетичних механізмів розвитку ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду.

Розроблено та впроваджено в практику новий інформативний спосіб скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, який базується на урахуванні рівня тригліцеридів в сироватці крові (понад 1,39 ммоль/л), співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» (понад 0,74) та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (понад 41%).

Запропоновано новий спосіб діагностики системного запалення низької градації з використанням гематологічних індексів – індексу співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів (понад 1,7) та індексу співвідношення лімфоцитів і еозинофілів (менше 20,4).

Запропоновано новий спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням шляхом оцінки співвідношення активності NO-синтаз (іNOS/еNOS) в тканині плаценти, яке при перевищенні 0,27 характеризує порушення NO-регулюючої системи плаценти та розвиток плацентарної дисфункції.

Розроблено та впроваджено з оцінкою клініко-лабораторної ефективності новий спосіб комплексної корекції метаболічних порушень та акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня, що включає модифікацію способу життя (обмежене споживання тваринних жирів, легкозасвоюваних вуглеводів; підвищення фізичної активності) та застосування метаболічних засобів, які нормалізують стан біомембран клітин та покращують функцію інсулінових рецепторів, підвищують чутливість клітин до інсуліну, знижують прояви дисліпідемії, – омега-3 поліненасичених жирних кислот, а також L-аргініну аспартату, який здійснює вазодилататорний вплив, покращує стан NO-регулюючої системи та ендотеліальну функцію судин.

Результати наукових досліджень впроваджені в практичну роботу ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології Національної академії медичних наук України»; Київського міського пологового будинку № 5; обласного перинатального центрі КУ «Обласна клінічна лікарня» м. Одеса; Харківського міського перинатального центру; міського клінічного пологового будинку м. Полтави; перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні ім. М.В. Скліфосовського; Полтавської ЦРЛ; Решетилівської та Миргородської ЦРЛ Полтавської області; лікувально-діагностичного центру «Анелі», м. Миргород Полтавської області.

Результати наукових досліджень покладено в основу двох галузевих нововведень, які включені до «Переліку наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я»: «Спосіб діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня» та «Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням», а також двох інформаційних листів про нововведення в системі охорони здоров'я: «Метод діагностики інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням» та «Метод визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з ожирінням».

Матеріали дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1 та № 2, на циклах акушерства і гінекології та клінічної біохімії факультету післядипломної освіти та кафедрі медичної, біоорганічної та біологічної хімії Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія» МОЗ України (м. Полтава); в навчальному процесі кафедри акушерства та гінекології № 2 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України (м. Київ), кафедри біологічної хімії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького МОЗ України, кафедри перинатології, акушерства і гінекології Харківської медичної академії післядипломної освіти, кафедри біологічної хімії Харківського національного медичного університету МОЗ України, кафедри біологічної та загальної хімії Вінницького національного медичного університету МОЗ України, кафедрі медичної біохімії Державного вищого навчального закладу «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського» МОЗ України, а також в навчальному процесі кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет» МОЗ України (м. Чернівці).

**Особистий внесок здобувача.** Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням. Здобувач є автором основної ідеї роботи, особисто виконав патентно-інформаційний пошук за темою дисертації, проаналізував літературні джерела, сформулював мету та завдання досліджень, спланував групи досліджень, провів клінічні та акушерські дослідження вагітних жінок, забір матеріалу для імуноферментних, біохімічних та патоморфологічних досліджень, запропонував схему комплексної метаболічної корекції вагітних з ожирінням, впровадив практичні рекомендації в роботу лікувально-профілактичних закладів, здійснив статистичну обробку матеріала, узагальнив результати досліджень, сформулював висновки.

В наукових роботах, опублікованих у співавторстві, особистий внесок автора складає переважну частину (дизайн дослідження, забір матеріалу, аналіз результатів досліджень) наукової участі співавторів.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дисертаційної роботи повідомлялись та обговорювались на ХII та ХІІІ з’їздах акушерів-гінекологів України з міжнародною участю (Донецьк, 2006; Одеса, 2011); ХІ, ХІІ, ХІІІ конгресі Світової федерації Українських лікарських товариств (Полтава, 2006; Івано-Франківськ, 2008; Львів, 2010); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі акушерів-гінекологів України (Дніпропетровськ, 2008; Чернівці, 2009; Ялта, 2010; Київ, 2012, 2013, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (Судак, 2009, 2010, 2011, 2012, 2013); ІХ читаннях ім. В. В. Підвисоцького (Одеса, 2010); Х Українському біохімічному з’їзді (Одеса, 2010); Всеукраїнській науково-методичній конференції «Інноваційні технології в медицині. Проблеми та їх вирішення» (Полтава, 2012); International Conference in Pharmacology „Targeting cellular regulatory systems” (Riga, Latvia, 2012); ХІІ з’їзді Світової федерації Українських лікарських товариств (Київ, 2013); 7 th Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry, (Lviv, Ukraine, 2013); науково-практичній конференції «Актуальні питання експериментальної і клінічної біохімії та фармакології» (Тернопіль, 2014); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, 2014); 7 th International Congress of Pathophysiology Favulty of Sciences, University Mohammed V (Rabat, Morocco, 2014); ХІ Українському біохімічному конгресі (Київ, 2014); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Суспільство і медицина: діалог в умовах євроінтеграції» (Полтава, 2015); щорічній підсумковій науково-практичній конференції «Актуальные проблемы медицины» (Беларусь, Гродно, 2015); науково-практичній конференції за участі міжнародних спеціалістів «Індивідуальна анатомічна мінливість органів, систем, тканин людини та їх значення для практичної медицини і стоматології» (Полтава, 2016).

**Публікації.** Основні положення дисертаційної роботи викладено в 50 наукових працях, з яких 17 статей у наукових фахових виданнях України, 6 статей у міжнародних виданнях та 9 статей (8 вітчизняних і 1 зарубіжна) у збірниках наукових праць, надруковано 13 тез в матеріалах науково-практичних конференцій. Отримано 5 деклараційних патентів України на корисну модель.

**Обсяг і структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 291 сторінках комп’ютерного тексту і складається із вступу, огляду літератури, 7 розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури. Фактичні дані наведені у 47 таблицях та ілюстровані 32 рисунками. Список літератури включає 640 використаних джерел (472 вітчизняних та 168 іноземних).

**ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ**

**Матеріали та методи дослідження.** Обстеження вагітних з ожирінням та з фізіологічною масою тіла проводились на клінічних базах кафедри акушерства і гінекології №1, в лабораторії Науково-дослідного інституту генетичних та імунологічних основ розвитку патології та фармакогенетики у ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», в біохімічній лабораторії 4-ї міської лікарні м. Полтави та науковій лабораторії кафедри патологічної анатомії Харківського національного медичного університету.

Обстежено 459 вагітних жінок. Основну групу склали 268 вагітних жінок з ожирінням, які за ступенем тяжкості були рандомізовані на 3 групи: І група – 149 вагітних з ожирінням І ступеня, ІІ група – 73 вагітних з ожирінням ІІ ступеня та ІІІ група – 46 вагітних з ожирінням ІІІ ступеня. Контрольну групу склали 101 вагітна з фізіологічною масою тіла. У 90 вагітних з ожирінням різного ступеня застосовували запропонований спосіб комплексної метаболічної корекції порушень обміну речовин та акушерських ускладнень: у 55 вагітних з ожирінням І ступеня та 35 вагітних з ожирінням ІІ та ІІІ ступенів. Група порівняння включала 268 вагітних з ожирінням відповідного ступеня, у яких не застосовували запропоновану метаболічну корекцію. Середній вік обстежених вагітних основної групи становив 27,1±0,6 років, жінок контрольної групи – 25,0±0,5 років.

Критеріями включення вагітних з ожирінням та фізіологічною масою тіла в досліджувані групи було підписання інформованої згоди на участь у дослідженні, відповідні маса тіла та термін вагітності. Ожиріння у вагітних діагностували за критеріями ВООЗ (1997) з урахуванням росто-вагових параметрів, терміну вагітності та віку жінок.

З метою попередження метаболічних порушень та запобігання розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням запропонована комплексна метаболічна корекція, яка включала заходи щодо модифікації способу життя: дотримання якісного складу харчового раціону та режиму харчування; підвищення фізичної активності (ранкова фізична гімнастика, щоденна ходьба протягом 30 хвилин, регулярні прогулянки); корекція режиму дня (повноцінний відпочинок та нічний сон) та призначення довголанцюгових омега-3 ПНЖК – по 1,85 г перорально 1 раз на добу та L-аргініну аспартату – по 1,0 г перорально 4 рази на добу. Проводили 3 курси лікування по 14 днів на 20-22, 26-28 та 32-34 тижнях вагітності.

Запропоновані заходи щодо модифікації способу життя та медикаментозної корекції узагальнені в «Пам'ятці вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням». В жіночій консультації з вагітними жінками проводились заняття за програмою «Школи відповідального батьківства» з розкриттям ролі здорового способу життя, його модифікації (підвищення фізичної активності, раціональне харчування) та позитивного впливу медикаментозної корекції засобами природного походження у вагітних з ожирінням.

З метою вивчення метаболічних процесів у вагітних основної та контрольної груп в І та ІІІ триместрах вагітності досліджували: показники метаболізму вуглеводів – рівень імунореактивного інсуліну методом ІФА з використанням реактивів фірми «DRG Instrument GmbH» (Німеччина), глюкози – глюкозоксидазним методом, індекси інсулінорезистентності НОМА-ІR та CARO, кількість функціонуючих панкреатичних β-клітин (Кобиляк Н.М., Кирієнко Д.В., 2015). Показники обміну ліпідів – вміст загального холестерину, тригліцеридів, ХС ЛПВЩ визначали ферментативним колориметричним методом за допомогою наборів діагностичних реагентів виробництва «HUMAN Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH» (Німеччина), вміст ХС ЛПДНЩ – за співвідношенням ТГ/2,2, вміст ХС ЛПНЩ розраховували за формулою W.T. Friedwald, коефіцієнт атерогенності (КА) – за формулою А.Н. Климова (Бабак О.Я. і співав., 2008; Бенца Т.М., Фогель Е.А., 2008). Системне запалення оцінювали на підставі рівня прозапальних цитокінів – ТНФ-α, ІЛ-1β та ІЛ-6 за допомогою тест-системи ЗАТ «Вектор-Бест» (Росія);вмістувисокочутливого С-реактивного протеїна – за допомогою тест-системи CRP ELISA (DRG, США), які досліджували методом ІФА, а також за інтегральними гематологічними індексами (Гирин С.В., Юрченко И.В., 2010). Рівень стероїдних гормонів (естрадіол, естріол, прогестерон, кортизол), які характеризують гормональний профіль фетоплацентарного комплексу, визначали методом ІФА за допомогою тест-систем фірми «DRG Instruments GmbH» (Німеччина). Стан фетоплацентарного комплексу також вивчали на підставі морфофункціонального та гістохімічного дослідження 30 зразків плацент: 10 плацент жінок з фізіологічною масою тіла, 10 плацент жінок з ожирінням ІІ ступеня без запропонованої метаболічної корекції та 10 плацент жінок з ожирінням ІІ ступеня з метаболічною корекцією. Ендотеліальну дисфункцію оцінювали на підставі індексів інсулінорезистентності, рівня окиснювальної модифікації протеїнів в сироватці крові фотометричним методом після проведення реакції з 2,4-динітрофенілгідразином (Дубинина Е.Б., 1995),а також визначення активності ферментів NO-регулюючої системи та співвідношення «іNOS/еNOS» в зразках плацент постановкою непрямої імунопероксидазної реакції з моноклональними антитілами до ендотеліальної та індуцибельної ізоформ NO-синтаз (eNOS та iNOS) фірми Thermo scientific. Реакція візуалізувалась за допомогою набору UltraVision LP Detection System HRP Polymer & DAB Plus Chromogen (Thermo scientific). Використані також опосередковані маркери ушкодження ендотелію – вчСРП та вміст тригліцеридів (Топчий И.И., 2008). Про адипоцитарну дисфункцію судили на підставі визначення вмісту лептину в сироватці крові методом ІФА за допомогою тест-системи “DRG” (США). Стеатоз печінки діагностували за наступними показниками: індексами інсулінорезистентності – НОМА-IR і CARO, активністю АлАТ, АсАТ, які досліджували кінетичним колориметричним методом з використанням набору діагностичних реагентів HUMAN Gesellschaft fur Biochemica und Diagnostica mbH (Німеччина) та ліпідним спектром крові. Вміст сечової кислоти в сироватці крові визначали урокіназним методом.

Статистичну обробку отриманих даних проводили за допомогою програми “STATISTICA 6.0” (StatSoft Inc, США). При аналізі достовірності різниці середніх величин між групами (в залежності від типу розподілу аналізованих показників) розраховували значення t-критерію Ст’юдента для незалежних вибірок. Порівняння значень з розподілом якісних ознак проводили за допомогою критерію χ2.

Для встановлення взаємозв’язку кількісних параметрів визначали коефіцієнт парної кореляції r Пірсона. Для визначення взаємозв’язків напівкількісних та якісних показників та їх зв’язків з кількісними розраховували непараметричний критерій рангової кореляції R Спірмена або τ Кендалла. Статистично значущими вважали відмінності при р<0,05 (Гублер Е.В., 1990; Лапач С.Н. и соавт, 2000).

**Результати досліджень та їх обговорення.** Встановлено, що за віком, місцем проживання та соціальним статусом групи обстежених вагітних були однорідними. За даними гінекологічного анамнезу встановлено, що у обстежених жінок з ожирінням значно частіше зустрічались порушення менструального циклу (при ожирінні І, ІІ та ІІІ ступеня – 6,0%, 16,4% (р<0,05) та 13,0% проти 5,0% в контролі), а також більша частота непліддя. Захворюваність на доброякісні пухлини жіночих статевих органів в 2 рази перевищувала відповідний показник контрольної групи. Отже, дані анамнезу свідчать про більш високу гінекологічну захворюваність жінок з ожирінням. Виявлено вплив обтяженого сімейного анамнезу за ожирінням у вагітних жінок з тяжким ступенем даного захворювання.

Частота екстрагенітальної патології у жінок з ожирінням, залежно від ступеня його тяжкості, була більшою у порівнянні з контрольною групою жінок. Вегетосудинна дистонія спостерігалась у кожної п’ятої жінки з ожирінням І ступеня, у кожної четвертої жінки – з ожирінням ІІ ступеня, а при ожирінні ІІІ ступеня вона становила 37,0%, що перевищувало в 2,3 рази показник контрольної групи (15,8%). У вагітних з ожирінням вірогідно частота варикозної хвороби переважала в 2,2 рази (19,6% у жінок з ІІІ ступенем ожиріння проти 8,9% в контрольній групі).

Захворювання печінки у вагітних з ожирінням ІІ та ІІІ ступеня спостерігалися частіше (9,6% та 8,7%, відповідно), перевищуючи в 1,7-1,9 рази показник контрольної групи. Порушення функції щитоподібної залози також спостерігалися частіше в 2,2 рази у вагітних з ожирінням, порівняно з контролем (5,0%). Захворювання системи дихання у вагітних жінок зростали залежно від маси тіла і при ожирінні ІІІ ступеня в 7,6 разів перевищували частоту контрольної групи (15,7% проти 2,0%). Це частково знаходить пояснення в пригніченні функції імунної системи у вагітних з ожирінням (Антонюк М.І. і співавт., 2015).

Таким чином, екстрагенітальна захворюваність може обтяжувати стан жінок з ожирінням та негативно впливати на перебіг вагітності.

Аналіз акушерських ускладнень у жінок з ожирінням свідчив про високу частоту невиношування вагітності: загроза раннього самовільного викидня у жінок з ожирінням була більшою в 2,1-2,9 рази залежно від ступеня його тяжкості у порівнянні з контрольною групою жінок, в якій даний показник становив 8,9% (р˂0,05). Загроза пізнього самовільного викидня у жінок з ожирінням різного ступеня була більшою в 1,4-1,5 рази, чим в групі контролю, в якій вона дорівнювала 15,8%. Частота загрози передчасних пологів у вагітних жінок з ожирінням коливалась від 19,2% до 23,9%, а в контрольній групі становила 13,9%. Ожиріння у вагітних супроводжувалось збільшенням частоти плацентарної дисфункції, яка у жінок з ожирінням І ступеня становила 37,6%, у вагітних з ожирінням ІІ та ІІІ ступеня – 53,4% та 52,2%, в контрольній групі – 29,7%. Зростання частоти плацентарної дисфункції у вагітних з ожирінням сполучалось зі збільшенням кількості випадків дистресу плода під час вагітності, який у жінок з ожирінням ІІ ступеня становив 9,6%, при ожирінні ІІІ ступеня – 17,4%, порівняно з контрольною групою вагітних, в якій цей показник становив 4,0% (р˂0,05).

Звертає на себе увагу висока частота пізніх гестозів в групах вагітних з ожирінням: при І ступені частота прееклампсії легкого ступеня була більшою в 3,5 рази, при ІІ ступені – в 5,8 раз, а при ІІІ ступені ожиріння – в 5 разів перевищувала показник контрольної групи, який становив 6,9% (р˂0,05). Більш тяжкі форми прееклампсії (середнього та тяжкого ступеня) частіше зустрічалися у жінок з ожирінням ІІ та ІІІ ступеня (6,5% та 8,7%, відповідно), тоді, як в контрольній групі дані ускладнення були відсутні. Із зростанням ступеня ожиріння у вагітних також спостерігались випадки затримки внутрішньоутробного розвитку плоду (від 1,3% до 6,5%), які не спостерігались у жінок з фізіологічною масою тіла. Анемію вагітних діагностували майже у третини жінок з ожирінням (32,1% проти 22,8% в контрольній групі). Крім того, у жінок з ожирінням встановлено зростання частоти безсимптомної бактеріурії в 1,2-1,6 рази, порівняно з контролем. У вагітних з ожирінням значно більше виявлялась патологія амніона: частота багатоводдя зростала зі збільшенням ступеня ожиріння в 2,0-3,8 рази, відповідно, порівняно з 6,9% у жінок контрольної групи. У вагітних з ожирінням відмічалась також більша частота (від 13% до 20%) виявлення маркерів внутрішньоутробного інфікування плоду, що майже в 2 рази перевищувало контрольний показник, який становив 10,9%. У вагітних з ожирінням вірогідно частіше (в 2,0-3,5 рази), чим в контрольній групі (5,0%), реєстрували гострі респіраторні захворювання.

Таким чином, ожиріння є обтяжуючим фактором перебігу вагітності, про що свідчить зростання частоти найбільш загрозливих для матері та плоду акушерських ускладнень: невиношування вагітності, плацентарної дисфункції та пізніх гестозів, порівняно з групою вагітних жінок з фізіологічною масою тіла.

Вагітність у переважної частини обстежених жінок завершилась своєчасними пологами. Частота передчасних пологів була найвищою у жінок з ожирінням ІІІ ступеня і вірогідно переважала (у 2,2 рази) відповідний показник у вагітних контрольної групи (6,5% проти 3,0%). Частота аномалій пологової діяльності у жінок в основній групі була більшою в 1,5-3,4 рази, порівняно з вагітними контрольної групи, в якій вона становила 2,0%. Дистрес плоду в пологах у жінок з ожирінням І ступеня становив 6,7%, у жінок з ожирінням ІІ ступеня – 8,2% та у вагітних з ожирінням ІІІ ступеня – 10,9% проти 3,0% в контрольній групі.

Кровотечі під час пологів спостерігались у роділь з ожирінням з частотою 0,7-2,7% і були відсутні у роділь контрольної групи. Головним чинником виникнення даного ускладнення було передчасне відшарування нормально розташованої плаценти.

При ожирінні І ступеня частота кесарева розтину в 1,8 рази перевищувала відповідний показник у жінок з фізіологічною масою тіла (9,9%); у жінок з ожирінням ІІ ступеня – в 4 рази, а у жінок із ІІІ ступенем ожиріння становила 50%, що у 5 разів більше частоти оперативних втручань в контрольній групі. Серед показань до кесарева розтину необхідно відмітити прееклампсію тяжкого ступеня, дистрес плоду, неспроможність рубця на матці та слабкість пологової діяльності. У двох вагітних з ожирінням ІІ-ІІІ ступеня проведено накладання акушерських лещат. Ручне обстеження порожнини матки за показаннями проводилось лише у жінок з ожирінням, тоді як в контрольній групі даний вид допомоги не використовувався.

Частота кровотеч у післяпологовому періоді у жінок з ожирінням ІІ-ІІІ ступеня становила від 2,2% до 4,1%, проти 1,0% в контрольній групі. В післяпологовому періоді у породіль з ожирінням мали місце окремі випадки субінволюції матки (0,7-2,2%) та два випадки післяпологового ендометриту.

Аналіз перебігу пологів та післяпологового періоду переконливо свідчить про те, що для жінок з ожирінням характерна більша частота акушерських ускладнень, чим в контрольній групі: аномалії пологової діяльності, пізні гестози, дистрес плоду, висока частота оперативних втручань.

Стан дітей, народжених жінками основної групи показав, що оцінка їх загального стану за шкалою Апгар на першій та п’ятій хвилинах була достовірно меншою, у порівнянні з групою дітей, народжених жінками з фізіологічною масою тіла (р˂0,05). Низькі показники, що відповідали 6 балам і менше на першій хвилині за шкалою Апгар, спостерігались частіше в 2,3-3,6 раз у новонароджених жінками з ожирінням у порівнянні з дітьми, народженими жінками контрольної групи. Асфіксія помірного та тяжкого ступеня у дітей, народжених жінками з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступеня, спостерігалась в 7,4%, 6,9% та 13,0% проти 3,0% у дітей контрольної групи жінок. Гіпоксично-ішемічні прояви ЦНС як наслідок асфіксії, виникали у більшої кількості новонароджених і зростали в залежності від ступеня ожиріння матерів – в 1,7; 2,7 та 3,2 рази, відповідно, у порівнянні з контрольною групою. Випадки народження дітей з ознаками ВУІ зустрічались частіше у жінок з ожирінням ІІ та ІІІ ступенів.

У вагітних з ожирінням частіше народжувались діти, маса тіла яких була достовірно більшою, чим у жінок з фізіологічною масою тіла. В групі вагітних з ожирінням І ступеня великий плід народжувала кожна 10 жінка (9,4%), а при ожирінні ІІІ ступеня – кожна 3-4 жінка (28,3%); в контрольній групі цей показник становив 5,0% (р˂0,05). Можливо, такий характер змін маси новонароджених можна пояснити наявністю інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії в організмі матері.

Таким чином, ожиріння негативно впливає на розвиток плоду та стан новонароджених, підвищуючи ризик розвитку асфіксії новонародженого та її наслідків – гіпоксично-ішемічних проявів ЦНС, а також збільшення частоти народження великовагових дітей.

Аналіз метаболічних змін у жінок з ожирінням показав, що перебіг вагітності у них супроводжується зниженням чутливості клітин до інсуліну уже в ранні терміни гестації. Про це свідчить достовірне збільшення (в 2,2-2,4 рази) індексу НОМА-ІR у вагітних з ожирінням різного ступеня, порівняно з контрольною групою (табл. 1). В пізні терміни гестації, на відміну від контрольної групи, в якій індекс НОМА-ІR протягом вагітності підтримувався в межах норми (2,57±0,42), у вагітних з ожирінням І ступеня індекс НОМА-ІR підвищився на 64,2%, у вагітних з ожирінням ІІ ступеня – на 171,6% (р˂0,05) та у вагітних з ожирінням ІІІ ступеня – на 80,2% (р˂0,05) (табл. 1). Загалом індекс НОМА-ІR у жінок з ожирінням різного ступеня в пізні терміни гестації достовірно збільшився в 2 рази у порівнянні з контрольною групою (р˂0,05). Індекс CARO у вагітних з ожирінням також характеризував аналогічну закономірність: в ранні терміни гестації спостерігалось зменшення індексу CARO в 2,2-2,4 рази, в пізні терміни гестації – в 1,3-2,3 рази відносно контролю (р˂0,05) (табл. 1), що свідчить про зростання інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням порівняно з контрольною групою жінок з фізіологічною масою тіла.

Таблиця 1

**Показники метаболізму вуглеводів у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня в ранні та пізні терміни гестації (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи вагітних жінок | | Глюкоза, ммоль/л | Інсулін, мкМО/мл | Індекс НОМА-IR | Індекс  CARO |
| Ожиріння  І ступеня | Ранні терміни (n=78) | 4,14±0,06 | 22,14±2,64\* | 4,14±0,51\* | 0,33±0,03\* |
| Пізні терміни (n=16) | 4,35±0,12 | 20,29±5,94 | 4,22±1,48 | 0,32±0,04 |
| Ожиріння  ІІ ступеня | Ранні терміни (n=35) | 4,23±0,09 | 20,27±2,42\* | 3,74±0,44\* | 0,31±0,03\* |
| Пізні терміни (n=13) | 4,33±0,08 | 36,22±7,85\* | 6,98±1,52\* | 0,19±0,03\* |
| Ожиріння  ІІІ ступеня | Ранні терміни (n=9) | 4,12±0,19 | 20,93±7,41\* | 4,10±1,68\* | 0,32±0,06\* |
| Пізні терміни (n=16) | 4,67±0,26\* | 28,20±6,05\* | 4,63±0,68\* | 0,31±0,07 |
| Загалом вагітні з ожирінням  І-ІІІ ступ. | Ранні терміни (n=122) | 4,16±0,05 | 21,52±1,89\* | 4,02±0,37\* | 0,32±0,02\* |
| Пізні терміни (n=45) | 4,46±0,11 | 26,04±3,50\* | 5,18±0,75\* | 0,28±0,03\* |
| Контрольна група | Ранні терміни (n=31) | 4,12±0,09 | 9,43±1,28 | 1,70±0,23 | 0,61±0,06 |
| Пізні терміни (n=21) | 4,17±0,06 | 13,90±2,23 | 2,57±0,42 | 0,43±0,05 |

Примітка: **\* – відмінність достовірна відносно показника контрольної групи** (р<0,05)

Максимальне зменшення індексу CARO, яке характеризує найбільш низьку чутливість клітин до інсуліну, спостерігалось у вагітних з ожирінням ІІ ступеня, порівняно з контролем (0,19±0,03 проти 0,43±0,05) (р˂0,05). Це може свідчити про те, що у вагітних даної групи із-за зниження чутливості клітин до інсуліну надходження глюкози в цитозоль клітин становило лише 44,1%, порівняно з контролем, тобто виникла глікопенія, наслідком якої є недостатність енергозабезпечення клітин та порушення їх функцій. Не випадковим є пропозиція використання інсулінорезистентності у вагітних як критерію ризику розвитку прееклампсії ([Abhari F.R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Abhari%20FR%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24812607). et al., 2014).

Отже, можна припустити, що надмірно підвищена інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням, яка прогресує протягом вагітності у жінок з ожирінням ІІ і ІІІ ступеня, вже не виконує компенсаторної ролі, як у вагітних з фізіологічною масою тіла, так як обмежує постачання енергетичного субстрату – глюкози в клітини і призводить до розвитку енергодефіциту, тобто інсулінорезистентність набуває патологічного характеру.

Зниження чутливості клітин до інсуліну і зменшене надходження глюкози в них внаслідок прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням ІІ та ІІІ ступеня викликає розвиток компенсаторної гіперінсулінемії із-за підвищення функціональної активності панкреатичних β-клітин (табл. 1).

Отже, наявність ожиріння ІІ та ІІІ ступеня, внаслідок прогресування інсулінорезистентності протягом вагітності, погіршує умови енергозабезпечення та значно послаблює адаптивні можливості вагітних, особливо в пізні терміни гестації.

У вагітних при тяжкому ІІІ ступені ожиріння встановлені тісні кореляційні зв’язки частоти асфіксії новонароджених з індексом САRО (τ=-0,42; p˂0,05), кількістю β-клітин підшлункової залози (τ=-0,46; p˂0,05), вмістом інсуліну (τ=-0,38; p˂0,05) та кортизолу (τ=-0,38; p˂0,05) в крові. Гіперлептинемія, яку вважають індуктором інсулінорезистентності, у жінок з ожирінням ІІІ ступеня корелює з захворюваннями дихальної системи (τ=0,76; p˂0,05).

Певну роль у розвитку інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням відіграє гіперлептинемія. Лептин вважають додатковим маркером інсулінорезистентності та показником адипоцитарної дисфункції (Коркушко О.В. і співавт., 2013). У вагітних жінок з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів спостерігалось достовірне збільшення рівня лептину в сироватці крові як в ранні (на 62,7%, 88,3% (р˂0,05) та 74,9%, – відповідно), так і в пізні терміни гестації (на 59,2%, 107,6% (р˂0,05) та 58,8%, – відповідно) відносно контрольного рівня, прийнятого за 100%.

Гіперлептинемія у вагітних з ожирінням є проявом адипоцитарної дисфункції, яка корелює з чутливістю клітин до інсуліну, вмістом лептину у плода та програмує ожиріння і метаболічні дисфункції у нащадків ([Walsh J.M](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Walsh%20JM%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24703297). et al., 2014).

При недостатньому забезпеченні клітин глюкозою, за механізмом саморегуляції, зростає роль ліпідів в енергетичному обміні. В якості джерела енергії використовуються вільні жирні кислоти, які утворюються внаслідок підвищеного ліполізу за умов зростання інсулінорезистентності. На фоні інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів виявлено достовірне підвищення рівня тригліцеридів в сироватці крові: в ранні терміни вагітності рівень тригліцеридів зріс на 39,6%; 56,0% та 28,4%, відповідно, порівняно з контролем (1,16±0,11 ммоль/л) (р˂0,05). Вміст ЛПДНЩ в крові, які є транспортерами тригліцеридів, уже в ранні терміни гестації у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступеня достовірно зростав відносно контрольних величин (р˂0,05) (табл. 2).

В пізні терміни гестації у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів спостерігалось подальше підвищення вмісту тригліцеридів на 65,2%, 113,9% та 93,9%, відповідно (р˂0,05), тоді як в контрольній групі даний показник залишався на постійному рівні (1,15±0,08 ммоль/л). Вміст ЛПДНЩ в крові в пізні терміни гестації у жінок з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів підвищувався в 1,9 рази, 2,6 та 2,4 рази, відповідно, та загалом в 2,3 рази, порівняно з показником в групі жінок з фізіологічною масою тіла (0,30±0,02 ммоль/л) (р˂0,05).

Таблиця 2

**Показники ліпідного обміну у вагітних з ожирінням різного ступеня та з фізіологічною масою тіла в ранні терміни гестації (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Показник | Вагітні з ожирінням І ступеня  (n=77) | Вагітні з ожирінням ІІ ступеня  (n=35) | Вагітні з ожирінням ІІІ ступеня  (n=9) | Загалом вагітні з ожирінням І-ІІІ ступ. (n=121) | Контрольна група вагітних  (n=30) |
| Маса тіла | 80,93±0,94\* | 91,87±1,96\* | 103,17±4,75\* | 85,71±1,09\* | 62,15±1,42 |
| Загальний ХС, ммоль/л | 5,70±0,15 | 5,64±0,25 | 5,58±0,19 | 5,68±0,12 | 5,29±0,20 |
| Тригліцериди,  ммоль/л | 1,62±0,09\* | 1,81±0,14\* | 1,49±0,10\* | 1,66±0,07\* | 1,16±0,11 |
| ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | 0,74±0,04\* | 0,82±0,06\* | 0,67±0,04\* | 0,76±0,03\* | 0,52±0,05 |
| ХС ЛПНЩ,  ммоль/л | 3,47±0,12 | 3,30±0,24 | 3,24±0,22 | 3,41±0,11 | 3,25±0,17 |
| ХС ЛПВЩ,  ммоль/л | 1,49±0,03\* | 1,52±0,06 | 1,64±0,08 | 1,51±0,03 | 1,62±0,05 |
| Коєфіцієнт атерогенності по Климову А.Н. | 2,94±0,13\* | 2,86±0,26 | 2,49±0,26 | 2,88±0,11 | 2,41±0,18 |
| Співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» | 1,13±0,07\* | 1,24±0,10\* | 0,92±0,08 | 1,14±0,05\* | 0,74±0,09 |
| Співвідношення «ЛПДНЩ / ЛПВЩ×100» | 51,26±3,17\* | 56,15±4,60\* | 41,96±3,45 | 51,99±2,44\* | 33,60±3,65 |

Примітка: \* **– відмінність достовірна відносно показника контрольної групи** (р<0,05)

Зростання рівнів тригліцеридів та ЛПДНЩ в крові, без суттєвих змін вмісту інших ліпопротеїнів, дозволяє діагностувати дисліпідемію ІV типу і свідчить про наявність атерогенної ситуації у жінок з ожирінням уже в ранні терміни вагітності. З урахуванням гальмівного впливу тригліцеридів на чутливість клітин до інсуліну, гіпертригліцеридемію можна вважати важливим ланцюгом розвитку інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

На підставі змін показників обміну ліпідів у вагітних з ожирінням нами запропоновані скринінгові ліпідні маркери інсулінорезистентності, які не потребують визначення імунореактивного інсуліну, а саме: 1) підвищений вміст тригліцеридів в крові; 2) підвищення співвідношення «ТГ/ЛПВЩ»; 3) зростання ліпідного індексу інсулінорезистентності – співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100». Науковим підгрунтям пошуку критеріїв серед ліпідних маркерів є регуляторна роль інсуліну в метаболізмі ліпідів та належність адипоцитів до клітин-мішеней, чутливих до дії інсуліну (Stumvoll M., 1999). Встановлено, що у вагітних з ожирінням ІІ ступеня, у яких спостерігався найвищий вміст тригліцеридів, в третьому триместрі їх рівень негативно корелював з індексом САRO (r=-0,73, р˂0,05). Встановлено тісний кореляційний зв'язок між рівнем тригліцеридів та загрозою раннього викидня (R=0,58; р˂0,05), а також між ЛПДНЩ і загрозою пізнього викидня (R=0,52; р˂0,05).

Закономірною реакцією жирової тканини при надмірному накопиченні тригліцеридів в адипоцитах є макрофагальна інфільтрація, яка ініціює розвиток системного запалення низької інтенсивності. Про це свідчать зміни цитокінового профілю сироватки крові (ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) у обстежених вагітних жінок в ранні терміни гестації. При фізіологічній вагітності підвищення рівня ТНФ-α не спостерігалось. ТНФ-α є антагоністом інсуліну, так як інгібує сигнальні шляхи інсулінових рецепторів, гальмує транспорт глюкози в адипоцити та секрецію адипонектину ([Korkmazer E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Korkmazer%20E%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25111421)., [Solak N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Solak%20N%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25111421)., 2015). В ранні терміни вагітності нами виявлена суттєва різниця вмісту цитокінів у сироватці крові вагітних з ожирінням у порівнянні з контрольною групою. При І, ІІ ступені ожиріння концентрація ТНФ-α достовірно зросла на 87,3% та 53,9%, відповідно (р˂0,05) та на 17,7% у жінок з ожирінням ІІІ ступеня (р˃0,05), порівняно з контролем (3,73±0,52 пг/мл). Спостерігалось також збільшення на 92,2% вмісту ІЛ-1β у жінок з ожирінням І ступеня відносно контролю (10,68±3,17 пг/мл), а також збільшення на 139,5% і 72,6% – вмісту ІЛ-6 у жінок з ожирінням І та ІІ ступенів, порівняно з показником у жінок контрольної групи вагітних (9,57±1,59 пг/мл). Отже, закономірності змін цитокінів у вагітних з ожирінням в основному підкоряються принципу послідовної імунної відповіді (Бурместр Г.Р., 2007).

За допомогою кореляційного аналізу доведено, що рівень ТНФ-α залежить від маси тіла вагітних з ожирінням І ступеня (r=0,48, р=0,017). В ранні терміни гестації встановлено позитивний кореляційний зв'язок рівня ТНФ-α в крові у вагітних з ожирінням з індексом інсулінорезистентності НОМА-ІR (r=0,39, р=0,008).

Виявлено також, що прозапальні цитокіни ІЛ-1β та ІЛ-6 в сироватці крові позитивно взаємозв’язані з показником інсулінорезистентності НОМА-ІR (r=0,77, р=0,0001 та r=0,56, р=0,0001, відповідно). Рівні ІЛ-1β та ІЛ-6 тісно корелють з рівнем інсуліну в крові (r=0,75 та r=0,56, відповідно, р=0,0001). Отримані дані можуть відображати патогенетичний зв'язок інсулінорезистентності та системного запалення у вагітних з ожирінням.

Відомо, що у відповідь на підвищення продукції прозапальних цитокінів (ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-6) зростає синтез білків гострої фази в гепатоцитах. За нашими даними, концентрація високочутливого С-реактивного протеїна в ранні терміни гестації у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів підвищилася на 38,2%; 78,1% та 77,5% відповідно, порівняно з контролем (7,78±0,92 мг/л) (р˂0,05) та в пізні терміни гестації – на 34,8%, 48,8% та 57,0% відносно контролю (8,54±0,94 мг/л) (р˂0,05). Спостерігається взаємозв’язок рівня вчСРП з масою тіла вагітних (r=0,49, р=0,0016) та концентрацією ТНФ-α в крові (r=0,46, р=0,023).

У вагітних з ожирінням І та ІІ ступеня встановлено тісний зв'язок рівня вчСРП з частотою вегетосудинної дистонії (r=0,63; р˂0,05) та пізнього гестозу з (r=0,57; р˂0,05), що підтверджує участь системного запалення у розвитку ускладнень вагітності.

Для діагностики системного запалення низької інтенсивності у вагітних з ожирінням в роботі запропоновані два інтегральні гематологічні індекси: 1) індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів та 2) індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів, які зростають паралельно з підвищенням рівня вчСРП і відображають неспецифічну імунну резистентність організму.

Таким чином, отримані дані свідчать, що системне запалення низької інтенсивності є одним із важливих ланцюгів патогенезу ожиріння у вагітних жінок.

У обстежених пацієнток вивчався стан ендотелію у зв’язку з розвитком патологічної інсулінорезистентності та системного запалення, які ініціюють у вагітних з ожирінням ендотеліальну дисфункцію. Одним із механізмів її розвитку є підсилення окиснювальної модифікації протеїнів, яка є інтегральним критерієм активації вільнорадикального окиснення та маркером окиснювального стресу (Губский Ю.И. и соавт., 2005). Встановлено, що у вагітних з ожирінням вміст ОМП в сироватці крові достовірно зростав на 35,8%, порівняно з контролем (5,99±0,34 ОД/мл проти 4,41±0,19 ОД/мл; р<0,001) та тісно корелював з частотою плацентарної дисфункції (r=0,62, р˂0,05). Це може свідчити про патогенетичну роль активації вільнорадикального окиснення у розвитку ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок з ожирінням. Даний фрагмент наших досліджень узгоджується з результатами роботи інших авторів, які відводять відповідальну роль окиснювальному стресу у розвитку ендотеліальної дисфункції та в патогенезі гестозу (Смольникова В.Ю. и соавт., 2015; [Sánchez-Aranguren L.C](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%A1nchez-Aranguren%20LC%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25346691). et al., 2014).

Дослідники часто використовують опосередковані ознаки ушкодження ендотелію, зокрема, вміст СРП та тригліцеридів ([Sáez P.J](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=S%C3%A1ez%20PJ%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25191269). et al., 2014). Враховуючи отримані нами дані про підвищення вмісту маркерів ушкодження ендотелію у вагітних з ожирінням – вчСРП та тригліцеридів, які залежать від ступеня тяжкості ожиріння, можна стверджувати про розвиток у таких жінок системної ендотеліальної дисфункції.

Результати вивчення морфологічного стану плацент жінок з ожирінням, показали наступне. Дослідження тканини плацент імуногістохімічним методом встановило, що у жінок з ожирінням ендотеліальна дисфункція проявляється дисбалансом продукції NO-синтаз – зниженням в 2,2 рази активності ендотеліальної NO-синтази та підвищенням в 2,6 рази активності індуцибельної NO-синтази в тканині плаценти, а також збільшенням в 5,8 раз співвідношення «іNOS/еNOS», що призводить до погіршення утворення вазодилататора оксида азоту в фетоплацентарній системі.

Згідно з метою і завданнями дослідження, ми провели морфологічну оцінку плацент жінок з ІІ ступенем ожиріння та з фізіологічною масою тіла. Аналіз співвідношення типів ворсин в препаратах плаценти показав, що у жінок з ожирінням спостерігається достовірне збільшення стовбурових і проміжних ворсин та відносне зменшення термінальних ворсин, а також наявність десквамації ендотеліоцитів судин плаценти та збільшення кількості децидуальних макрофагів, в тому числі клітин Кащенко-Гофбауэра фетального походження.

Таким чином, фетоплацентарний комплекс у вагітних з ожирінням функціонує в несприятливих умовах розвитку ендотеліальної дисфункції.

Розвитку плацентарної дисфункції у вагітних жінок з тяжким ожирінням також сприяє гормональний дисбаланс репродуктивних гормонів, про що свідчить виявлене нами зменшене в 1,5 рази співвідношення «прогестерон/естрадіол» у порівнянні з жінками контрольної групи (р˂0,05).

Ожиріння відносять до факторів ризику розвитку стеатозу печінки (вміст тригліцеридів в печінці понад 5,5% маси органу) (Колеснікова О.В., Бабак О.Я., 2013). Інсулінорезистентність визнають чинником прогресування стеатозу печінки (Голубовська О.А., Пронюк Х.О., 2012). Враховуючи наші дані про підвищення інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, є підстави вважати її одним з відповідальних механізмів виникнення стеатозу печінки. Розвитку стеатозу сприяють виявлені в роботі гіпертригліцеридемія та підвищення вмісту ЛПДНЩ у вагітних з ожирінням, що є наслідком підсилення ендогенного синтезу тригліцеридів в гепатоцитах. Гіпертригліцеридемія, яка зростає у вагітних з ожирінням із збільшенням маси тіла, може бути віднесена до предикторів стеатозу.

В процесі дослідження встановлено, що активність ферментів АлАТ, АсАТ в крові у обстежених жінок з ожирінням І ступеня, порівняно з контрольною групою, суттєво не відрізнялась. У вагітних з ожирінням ІІ ступеня активність трансаміназ достовірно зросла. Підвищення активності АсАТ пов'язують з системною енергетикою, а АлАТ бере участь в глюконеогенезі та підтриманні глікемії. Суму трансаміназ вважають індикатором гомеостазу обміну речовин (Фокина Е., Рослий И., 2014).

Наші дані показали, що у пацієнток основної групи спостерігається позитивний кореляційний зв’язок активності АлАТ з загрозою раннього викидня серед жінок з ожирінням ІІ ступеня (R=0,64; p˂0,05), а також активності АсАТ – з загрозою раннього викидня та дистресом плода під час вагітності серед жінок з ожирінням ІІІ ступеня (τ=0,51 та τ=-0,46, відповідно; p˂0,05).

Таким чином, можна стверджувати, що показники стану печінки у вагітних з ожирінням – зростання інсулінорезистентності, вмісту ЛПДНЩ в сироватці крові, гіпертригліцеридемія та підвищення активності трансаміназ патогенетично взаємопов’язані з розвитком невиношування вагітності.

В процесі роботи встановлено, що загалом у вагітних з ожирінням рівень сечової кислоти в сироватці крові в ранній термін гестації достовірно був більший, чим у вагітних з фізіологічною масою тіла (262,1±7,7 проти 235,1±10,9; р˂0,05), хоча не спостерігалось суттєвих міжгрупових відмінностей залежно від ступеня ожиріння. При цьому у жінок з ожирінням встановлений позитивний кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну і сечової кислоти (τ=0,21, р=0,047).

Гіперурикемію розглядають як високочутливий тест ушкодження клітин in vivo і предиктор розвитку та складову частину метаболічного синдрому (Титов В.Н. и соавт., 2009). В зв'язку з цим, звертає на себе увагу встановлений позитивний кореляційний взаємозв'язок сироваткової сечової кислоти з концентрацією вчСРП (r=0,30, р=0,047) та рівнем ІЛ-6 (r=0,30, р=0,045) в сироватці крові. Отже, у вагітних з ожирінням в ранньому терміні гестації вміст сечової кислоти в сироватці крові позитивно корелює з гіперінсулінемією та системним запаленням.

Для з’ясування патогенетичної ролі метаболічних порушень у розвитку акушерських ускладнень у жінок з ожирінням різного ступеня ми провели множинний кореляційний аналіз зв’язків між ними. Нами встановлено, що зростання частоти невиношування вагітності у жінок з ожирінням І ступеня позитивно корелює з активністю ферменту глюконеогенезу АлАТ (R=0,41; p˂0,05), що контролюється глюкокортикоїдами, може свідчити про вплив інсулінової резистентності гепатоцитів на перебіг вагітності. Не випадковими є сильні кореляційні зв’язки між вмістом кортизолу, кількістю β-клітин підшлункової залози з частотою плацентарної дисфункції (R=0,73 та R=0,62 відповідно; p˂0,05), так як зазначені показники відіграють вирішальну роль у регуляції глікемії та підтриманні рівня глюкози в цитоплазмі клітин. Коефіцієнт де Рітіса негативно корелював з частотою пізнього гестозу (τ=-0,41; p˂0,05) і цей взаємозв’язок відображає участь обох ферментів (АсАТ, АлАТ) в біоенергетичних процесах та підтриманні гомеостазу організму.

Збільшення індексу НОМА-IR та компенсаторна гіперінсулінемія у вагітних з ожирінням І ступеня позитивно корелюють з порушенням біоценозу пологових шляхів (R=0,72 та R=0,69, відповідно; p˂0,05); індекс САRО також пов'язаний негативним зв’язком з даним ускладненням (R=-0,63; p˂0,05), що загалом характеризує зниження протиінфекційного імунітету і знаходить пояснення у недостатньому забезпеченні джерелом енергії (глюкозою) фагоцитуючих клітин на тлі інсулінорезистентності.

У вагітних з ожирінням ІІ ступеня простежується позитивний кореляційний зв'язок між зростанням частоти плацентарної дисфункції і загрози раннього самовільного викидня з активністю АлАТ (τ=0,45 та R=0,64, відповідно; p˂0,05). Як маркер ушкодження гепатоцитів, АлАТ зберігає своє значення як при ожирінні І, так і ІІ ступеня. У вагітних з ожирінням ІІ ступеня виявлені сильні кореляційні зв’язки коефіцієнта де Рітіса з плацентарною дисфункцією (R=-0,59; p˂0,05) і порушенням біоценозу пологових шляхів (R=0,63; p˂0,05), що також ілюструє залежність перебігу вагітності у жінок з ожирінням від енергетичного обміну організму.

У жінок з ожирінням ІІ ступеня зростає роль порушень обміну ліпідів у збільшенні частоти невиношування вагітності та порушенні біоценозу пологових шляхів, що відображає патогенетичний зв'язок дисліпідемії з акушерськими ускладненнями: гіпертригліцеридемія позитивно корелює з частотою загрози раннього викидня (R=0,58; p˂0,05), а підвищення вмісту ЛПДНЩ – з частотою загрози пізнього викидня (R=0,52; p˂0,05). Можливу роль у розвитку даних ускладнень у вагітних з ожирінням ІІ ступеня відіграє порушення NO-регулюючої системи фетоплацентарного комплексу. Дисбаланс репродуктивних гормонів пов'язаний негативним кореляційним зв’язком з частотою невиношування вагітності: рівень прогестерону – з частотою загрози раннього викидня (R=-0,63; p˂0,05); рівень естрадіолу – з частотою загрози пізнього викидня (R=-0,59; p˂0,05).

Тісний кореляційний зв'язок між рівнем вчCРП і частотою пізнього гестозу (R=0,57; p˂0,05) відображає роль системного запалення у механізмі розвитку даного ускладнення, оскільки вчСРП є «золотим стандартом» оцінки системної запальної відповіді організму на вплив патогенних чинників та макрофагальну реакцію.

Аналіз стану дітей, народжених обстеженими жінками, показав наступне. У вагітних з ожирінням ІІІ ступеня частота асфіксії новонароджених взаємозв’язана з показниками обміну вуглеводіів: рівнем глюкози (τ=0,42; p˂0,05), інсуліну (τ=-0,38; p˂0,05), індексом САRО (τ=-0,42; p˂0,05), перанапруженням β-клітин підшлункової залози (τ=-0,46; p˂0,05), а також з вмістом кортизолу (τ=-0,38; p˂0,05), що є наслідком послаблення адаптаційних можливостей матері із-за недостатнього енергетичного забезпечення організму. Це положення підтверджує також встановлений нами позитивний кореляційний зв'язок між рівнем АсАТ, частотою загрози раннього викидня (τ=0,51; p˂0,05) та дистреса плоду під час вагітності (τ=0,46; p˂0,05). Це можна пояснити тим, що АсАТ є головним ферментом, який взаємодіє з енергетичним циклом Кребса та забезпечує біоенергетику організму (Фокина Е., Рослый И., 2014).

Для більш всебічної характеристики патогенетичних ланок виникнення метаболічних змін у жінок з ожирінням, ми вивчали продукцію гормону лептину, що продукується адипоцитами. Встановлено тісний позитивний зв'язок між рівнем лептину, як індуктора інсулінорезистентності, та частотою гострих респіраторних захворювань (τ=0,76; p˂0,05), що можна пояснити зниженням протиінфекційної резистентності організму вагітних з ожирінням.

Отримані результати свідчать, що акушерські ускладнення знаходяться в тісному патогенетичному зв’язку з порушеннями метаболізму, вираженість яких певною мірою залежить від ступеня ожиріння.

Отже, для підтримання гомеостазу вагітних з ожирінням необхідна перебудова метаболічних процесів. Складність адаптації цих вагітних полягає в тому, що «на старті» їх вагітності має місце комплекс метаболічних порушень (патологічна інсулінорезистентність, дисліпідемія), які обтяжують її перебіг. Цьому сприяє поява нового типу адипоцитарної регуляції, що виражається у комплексі ендокринних та імунних зсувів, оскільки жирова тканина є ендокринним органом, який продукує біля трьох десятків адипокінів, а також є об’єктом макрофагальної інфільтрації та розвитку системного запалення.

Грунтуючись на отриманих результатах роботи, можливо заключити, що у вагітних з ожирінням, на відміну від жінок з фізіологічною масою тіла, виникають патологічна інсулінорезистентність і компенсаторна гіперінсулінемія, які залежать від ступеня ожиріння і прогресують протягом вагітності. На тлі тяжкого ожиріння ІІІ ступеня вагітність характеризується зростанням рівня глюкози в пізні терміни вагітності, порівняно з ранніми, що можна розцінювати як початок метаболічної декомпенсації, характерної для ЦД-2.

Враховуючи зміни показників інсулінорезистентності – індексів НОМА-IR i CARO, у вагітних з ожирінням частка глюкози, яка потрапляє у цитозоль клітин через контрольовані інсуліном транспортні системи ГЛЮТ-4, зменшується в середньому вдвічі. За цих умов, при недостатності основного енергетичного субстрату – глюкози, підвищується вміст тригліцеридів і ЛПДНЩ в крові, які виконують енергетичну роль, але одночасно чинять атерогенну дію і є основою гіперліпопротеїнемії ІV типу, яка відзначається високим атерогенним потенціалом. До цього треба додати здатність вільних жирних кислот роз’єднувати процеси тканинного дихання та синтезу АТФ, тобто знижувати енергоутворення в тканинах.

Адипоцитарний гормон лептин, вміст якого зростає залежно від ступеня ожиріння, а також підвищення співвідношення «лептин/індекс CARO», як показали наші дослідження, відображають участь лептину у зниженні чутливості клітин до інсуліну у вагітних з ожирінням.

Аналіз взаємозв’язку метаболічних порушень з акушерською патологією свідчить про їх участь у збільшенні частоти невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, порушенні біоценозу пологових шляхів у жінок з ожирінням І ступеня, підвищенні ролі гіпертригліцеридемії та гіперліпопротеїнемії ІV типу у вагітних з більш тяжким ІІ ступенем ожиріння. У жінок з морбідним ожирінням ІІІ ступеня зростання кількості взаємозв’язків порушень обміну вуглеводів та ліпідів з розвитком дистресу плоду під час вагітності та з асфіксією новонароджених знаходить пояснення в погіршенні енергетичного забезпечення їх організму.

Таким чином, метаболічні порушення у вагітних з ожирінням патогенетично пов’язані з акушерськими ускладненнями із-за прогресування енергетичної недостатності організму, ініційованої патологічною інсулінорезистентністю та дисліпідемією.

Враховуючи провідну роль етіотропних факторів – надмірного споживання висококалорійних продуктів (переїдання) та зниження фізичної активності у патогенезі ожиріння та метаболічного синдрому, нами розроблено, запропоновано і апробовано комплекс заходів, спрямованих на попередження метаболічних порушень (інсулінорезистентності, дисліпідемії) та ініційованих ними системного запалення, ендотеліальної дисфункції у жінок з ожирінням для зниження частоти виникнення патогенетично зв’язаних з ними акушерських ускладнень. Відомо, що частота аліментарно-конституційного ожиріння становить біля 95% всіх випадків цього захворювання. З огляду на це, комплекс запропонованих нами заходів включає раціональне харчування, підвищення фізичної активності вагітних з ожирінням, а також застосування омега-3 ПНЖК та L-аргініну – вазодилятатора, який знаходить широке застосування в акушерській практиці (Лубяная С.С. и соавт., 2010; Грищенко О.В. и соавт., 2011; Жабченко І.А. и співавт., 2011, 2012; Луценко Н.С. и соавт., 2013; Каминский В.В., 2014; Vadillo-Ortega F. еt al., 2012). Розробка означеного комплексу має підґрунтям результати наших досліджень, що свідчать про наявність у обстежених вагітних значних метаболічних порушень, та даних літератури, згідно яким при ожирінні спостерігається зниження активності ферментів дихального ланцюга мітохондрій в скелетних м'язах, а також ослаблення мітохондріального антиоксидантного захисту ([Boyle K.E](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Boyle%20KE%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23956348). et al., 2013).

Енергетична недостатність різного генезу супроводжується порушенням структури і функції біомембран. Найбільш вразливим компонентом ліпідного матриксу мембран є фосфоліпіди, до складу яких входять есенціальні поліненасичені жирні кислоти. При недостатності омега-3 ПНЖК, зокрема докозагексаєнової та ейкозапентаєнової кислот, порушується синтез фосфоліпідів та відновлення структури і функції біомембран. Есенціальні довголанцюгові ПНЖК володіють мембраностабілізуючою, гіполіпідемічною, антиатерогенною, антиоксидантною, імуномодулюючою, протизапальною та регуляторною дією (Титов В.Н., 2005; Нетребенко О.К., 2012; Гуніна Л.М., Чекман І.С., 2013; [Segovia S.A](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Segovia%20SA%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=24967364). et al., 2014).

На підставі розкриття ролі метаболічних порушень у розвитку акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням та з позицій фундаментальної медицини, нами обґрунтована концепція про розвиток енергетичної недостатності як метаболічної основи ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з ожирінням. Недостатність енергетичного забезпечення організму вагітних з ожирінням, на наш погляд, обумовлена: прогресуванням інсулінорезистентності протягом вагітності, яка знижує надходження глюкози в клітини (глікопенія); порушенням матково-плодової гемодинаміки; розвитком системного запалення та ендотеліальної дисфункції, що супроводжується порушенням кровопостачання тканин, а також розвитком гіпоксемії навіть у спокійному стані із-за порушення дихальної функції (Татонь Я., 1981) та переходом на використання вільних жирних кислот як джерела енергії, що підвищує кисневу ємність обміну ліпідів порівняно з вуглеводами.

На підставі отриманих в роботі даних, розроблено схему патогенезу акушерських ускладнень, обумовлених енергетичною недостатністю у вагітних жінок з ожирінням, яка узагальнює наукові відомості про роль провідного механізму патогенезу – патологічної інсулінорезистентності, що призводить до зменшення проникності глюкози в клітини та зниження енергоутворення (рис. 1).

Важливим ланцюгом патогенезу енергетичної недостатності у вагітних з ожирінням є розвиток системного запалення низької інтенсивності у відповідь на макрофагальну інфільтрацію жирової тканини. Цьому сприяє також утворення аномальних білків із-за накопичення великих ліпідних вакуолей та розвитку «стресу ендоплазматичного ретикулума» з його патогенетичним наслідком – накопиченням аномальних білків, які ініціюють підвищену продукцію прозапальних цитокінів; один із них – ТНФ-α є медіатором інсулінорезистентності, що поглиблює глікопенію.

Як показано на схемі (рис. 1), дисліпідемія у вагітних з ожирінням (як наслідок переїдання та активації ліполізу із-за розвитку інсулінорезистентності) сприяє підвищенню вмісту вільних жирних кислот в крові, які володіють детергентним впливом на біомембрани, пригнічують чутливість клітин до інсуліну та роз’єднують процеси тканинного дихання і синтезу АТФ, тобто викликають мітохондріальну дисфункцію, що поглиблює енергетичну недостатність. Надмірна концентрація вільних жирних кислот сприяє підвищеному синтезу тригліцеридів в гепатоцитах та утворенню їх транспортної форми – ЛПДНЩ, що складає основу гіперліпопротеїнемії IV типу. Порушення обміну ліпідів та розвиток системного запалення супроводжуються підсиленням вільнорадикального окиснення, окиснювальної модифікації протеїнів, які ушкоджують біомембрани, в тому числі інтегральні білки-рецептори, що підсилює прояви інсулінорезистентності.

СХЕМА ПАТОГЕНЕЗУ МЕТАБОЛІЧНИХ ПОРУШЕНЬ ТА ЇХ ЗВ'ЯЗКУ

З АКУШЕРСЬКИМИ УСКЛАДНЕННЯМИ ПРИ ОЖИРІННІ

**ОЖИРІННЯ**

**ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЬ**

**ДИСЛІПІДЕМІЯ**

Активація ПОЛ

↑ ВЖК

Детергентна дія ВЖК на біомембрани

**ГЛІКОПЕНІЯ**

**ЕНДОТЕЛІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ**

**АДИПОЦИТАРНА ДИСФУНКЦІЯ**

(↑ лептин)

Макрофагальна інфільтрація **СИСТЕМНЕ ЗАПАЛЕННЯ**

**Порушення функції СПР** «саркоплазматичний стрес»

**Порушення структурної організації біомембран** (в т.ч. рецепторів)

**Знижена продукція NO**

Синтез аномальних білків

↑ **Продукція цитокінів**

**МІТОХОНДРІАЛЬНА ДИСФУНКЦІЯ**

↑**Вазоконстрикція**

**Гальмування транскрипції гена інсуліна і його секреції**

**ПОГЛИБЛЕННЯ ІР**

**ЕНЕРГЕТИЧНА НЕДОСТАТНІСТЬ**

**АКУШЕРСЬКІ УСКЛАДНЕННЯ**

Рис. 1. Схема патогенезу розвитку акушерських ускладнень та їх зв’язку з метаболічними порушеннями і енергетичною недостатністю у вагітних жінок з ожирінням.

24

Наслідком цих порушень є деструктивні зміни в біомембранах, ушкодження інсулінових рецепторів та поглиблення інсулінорезистентності.

На підставі отриманих даних щодо ендотеліальної дисфункції слід зазначити, що об'єктом регуляції інсуліну є ендотеліальні клітини. За умов інсулінорезистентності в сферу ендотеліальної дисфункції у вагітних з ожирінням включається фетоплацентарний комплекс, в якому гальмується активність ендотеліальної NO-синтази, що сприяє зниженню продукції NO. Дані зміни в системі «мати-плацента-плід» розвиваються на тлі стійких порушень метаболізму в організмі жінок з ожирінням і прогресують від ранніх до пізніх термінів вагітності. Це пояснює зростання частоти акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням більш тяжких ступенів.

Порушення структури біомембран, в тому числі мітохондріальних, обумовлює енергетичну недостатність. Необхідно підкреслити генералізований характер цих змін і можливість їх підсилення при наявності екстрагенітальної патології у вагітних. На основі викладеної схеми патогенезу енергетичної недостатності у вагітних з ожирінням витікає висновок, що послабити ушкодження біомембран, знизити інсулінорезистентність, дисліпідемію, системне запалення і ендотеліальну дисфункцію можна шляхом модифікації способу життя (обмежене споживання тваринних жирів, легкозасвоюваних вуглеводів, збільшення фізичної активності), відновлення біомембран за рахунок есенціальних поліненасичених жирних кислот та використання їх унікальної регуляторної функції, а також покращення функції ендотеліоцитів та кровопостачання тканин за допомогою вазодилятатора оксида азоту, джерелом синтезу якого є L-аргінін. Харчування вагітних є найважливішою передумовою народження здорової дитини, так як підтримує метаболічний гомеостаз матері і плоду (Коваленко Т.М. і співав., 2011; Пирогова В.І. і співавт., 2016; [Poston L](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Poston%20L%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25230591). et al., 2014). Обмеження споживання тваринних жирів, які містять велику кількість насичених жирних кислот, усуває вплив даного фактору на інсулінорезистентність (Hommelberg P.P. et al., 2011), а обмеження рафінованих вуглеводів попереджає високу аліментарну гіперглікемію, яка сприяє зростанню маси тіла та виснаженню функції β-клітин підшлункової залози. Показано, що фізична активність та раціональне харчування підвищують чутливість клітин до інсуліну, знижують гіпертригліцеридемію, покращують перебіг вагітності та знижують ризик розвитку гестаційного діабету ([Van Poppel M.N](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=van%20Poppel%20MN%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=23837192). et al., 2013; [Artal R](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=Artal%20R%5BAuthor%5D&cauthor=true&cauthor_uid=25240421)., 2015). В акушерській практиці доведена висока ефективність використання омега-3 ПНЖК та L-аргініну – донатора оксиду азоту для лікування прееклампсії, плацентарної дисфункції, депресії вагітних в пізні терміни гестації та в неонатології у недоношених дітей для профілактики когнітивних порушень (Бойчук А.В. і співавт., 2011; Грищенко О.В. і співавт., 2011; Жабченко И.А. и соавт., 2011; Луценко Н.С. і співавт., 2011; Каминский В.В. и соавт., 2014).

З урахуванням зазначеного ми використали природні засоби корекції порушень метаболізму та пов’язаних з ними акушерських і перинатальних ускладнень шляхом модифікації способу життя та застосування омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартату з метою відновлення структури і функції біомембран,

корекції інсулінорезистентності, системного запалення, ендотеліальної дисфункції та нормалізації матково-плацентарного кровотоку.

В результаті проведених досліджень нами доведено, що комплексна метаболічна корекція покращує показники обміну вуглеводів та ліпідів. У вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів індекс НОМА-ІR в результаті проведеної терапії зменшився на 68,8%, 116,1% (р˂0,05), 70,8% (р˂0,05), відповідно по відношенню до показників групи порівняння (вагітні з І, ІІ та ІІІ ступенем ожиріння без запропонованої метаболічної корекції). Індекс САRО під впливом комплексу запропонованих заходів збільшився на 43,8%, 78,9% (р˂0,05), 32,3%, відносно групи порівняння (табл. 3). Це означає підвищення чутливості клітин до інсуліну та підсилення проникності глюкози в клітини під впливом запропонованих засобів, що сприяє покращенню енергетичного забезпечення тканин.

Таблиця 3

**Показники метаболізму вуглеводів і ліпідів у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня з використанням та без використання комплексної метаболічної корекції (М±m)**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| Групи вагітних жінок | | Інсулін, мкМО/мл | Індекс НОМА-IR | Індекс САRО | ХС ЛПДНЩ, ммоль/л | Тригліцериди, ммоль/л |
| Вагітні з ожирінням І ступеня | Без корекції | 20,29±5,94 (n=16) | 4,22±1,48 (n=16) | 0,32±0,04 (n=16) | 0,57±0,07\* (n=31) | 1,90±0,19 (n=31) |
| Після корекції | 12,81±1,10\* (n=55) | 2,50±0,22 (n=55) | 0,46±0,04# (n=55) | 0,33±0,01# (n=55) | 0,73±0,03\*# (n=55) |
| Вагітні з ожирінням ІІ ступеня | Без корекції | 36,22±7,85 (n=13) | 6,98±1,52\* (n=13) | 0,19±0,03\* (n=13) | 0,78±0,16\* (n=23) | 2,46±0,31 (n=23) |
| Після корекції | 16,75±1,98\* (n=26) | 3,23±0,40# (n=26) | 0,34±0,03\*#(n=26) | 0,37±0,02\*# (n=26) | 0,82±0,05\*# (n=26) |
| Вагітні з ожирінням ІІІ ступеня | Без корекції | 28,20±6,05 (n=16) | 4,63±0,68\* (n=16) | 0,31±0,07 (n=16) | 0,71±0,08\* (n=29) | 2,23±0,14 (n=29) |
| Після корекції | 13,77±2,47 (n=9) | 2,71±0,50# (n=9) | 0,41±0,08 (n=9) | 0,36±0,03# (n=9) | 0,79±0,07\*# (n=9) |
| Контрольна група | | 13,90±2,23 (n=21) | 2,57±0,42 (n=21) | 0,43±0,05 (n=21) | 0,30±0,02 (n=32) | 1,15±0,08 (n=32) |

Примітка: # **–** р <0,05 при порівнянні груп вагітних жінок з ожирінням з метаболічною корекцією та без запропонованої метаболічної корекції;

\* **–** р<0,05 при порівнянні груп вагітних жінок з ожирінням з метаболічною корекцією та без запропонованої метаболічної корекції з контрольною групою жінок

Комплекс заходів, направлених на корекцію метаболічних процесів та акушерських ускладнень внаслідок зниження інсулінорезистентності, зменшив також рівень компенсаторної гіперінсулінемії. Вміст інсуліну у вагітних з ожирінням І та ІІІ ступеню досяг показників групи порівняння, а у вагітних з ожирінням ІІ ступеня був менший вдвічі порівняно з концентрацією інсуліну без корекції (зменшився з 36,22±7,85 до 16,75±1,98 мкОд/л) та наблизився до контрольного рівня (табл. 3).

У вагітних з ожирінням, які отримували комплексну метаболічну корекцію, спостерігалась нормалізація вмісту тригліцеридів та ЛПДНЩ в сироватці крові, що свідчить не тільки про послаблення атерогенної ситуації, але й про покращення стану печінки.

Застосування комплексу лікувально-профілактичних заходів призвело до покращення показників ендотеліальної функції плаценти у жінок з ожирінням, свідченням чого було збільшення активності еNOS на 97,3%, зменшення активності іNOS на 26,0% та збільшення їх співвідношення (еNOS/іNOS) в 2,4 рази (рис. 2), а також позитивний вплив на розподіл стовбурових, проміжних та термінальних судин плаценти, що доказано морфометричними дослідженнями.

Рис. 2. Активність NO-синтаз та їх співвідношення в тканині плаценти у вагітних з ожирінням ІІ ступеня із застосуванням комплексної метаболічної корекції

Виявлена ефективність патогенетично обґрунтованої комплексної метаболічної корекції перебігу вагітності у жінок з ожирінням сприяла зниженню частоти акушерських ускладнень відносно вагітних групи порівняння. Так, частота прееклампсії легкого ступеня зменшилась з 30,5% до 12,2%, прееклампсії середнього та тяжкого ступенів – з 4,5% до 2,2%; плацентарної дисфункції – з 44,7% до 31,1%; частота дистреса плоду під час вагітності – з 8,6% до 3,3% та під час пологів – з 7,9% до 4,4%, а також асфіксії новонароджених помірного і тяжкого ступенів – з 8,2% до 5,6%.

Позитивна динаміка змін метаболічних показників, пов’язаних з акушерськими ускладненнями, – індексів НОМА-ІR та САRО, рівнів інсуліну, тригліцеридів та ЛПДНЩ, проявів системного запалення та ендотеліальної дисфункції в тканинах плаценти під впливом комплексу запропонованих заходів, по-перше, обґрунтовує доцільність їх застосування у вагітних з ожирінням з метою покращення метаболічних процесів, а, по-друге, характеризує тісний зв'язок акушерських ускладнень з порушеннями метаболізму та обумовленою ними енергетичною недостатністю тканин.

Таким чином, сукупність метаболічних змін, що прогресують протягом вагітності, – патологічна інсулінорезистентність, атерогенна дисліпідемія, системне запалення, ендотеліальна дисфункція, підвищення кисневої емності при збільшеному використанні вільних жирних кислот в тканинах на фоні інсулінорезистентності, гіпоксемія внаслідок порушення дихальної функції у вагітних з ожирінням (особливо тяжкого ступеня) та гальмування активності ендотеліальної NO-синтази у судинах плаценти сприяють розвитку енергетичної недостатності, яка патогенетично взаємозв’язана з ускладненнями вагітності, пологів та післяпологового періоду і є їх метаболічною основою.

**ВИСНОВКИ**

1. Ожиріння у вагітних є однією із розповсюджених причин розвитку акушерської патології та спостерігається у третини жінок репродуктивного віку. У профілактиці та лікуванні акушерських і перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням недостатня увага приділяється покращенню метаболічних процесів, які обумовлюють рівень адаптації організму до нових умов життєдіяльності. Інформація з проблеми ролі метаболічних порушень у патогенезі ускладнень вагітності у жінок з ожирінням відображає лише окремі аспекти патологічних змін метаболізму. Високий рівень акушерських і перинатальних ускладнень обґрунтовує медико-соціальну значимість проблеми ожиріння у вагітних жінок. Отже, вивчення характеру метаболічних порушень протягом вагітності, їх ролі у розвитку акушерської патології та розробка нового напряму в їх комплексній корекції метаболічними засобами є актуальною проблемою сучасного акушерства.

У вагітних жінок, залежно від ступеня ожиріння, збільшується частота акушерських та перинатальних ускладнень у порівнянні з вагітними з фізіологічною масою тіла та загалом зростає: частота пізніх гестозів – в 5,0 разів, загроза раннього викидня – в 2,4 рази, дистрес плоду під час вагітності – в 2,1 рази, плацентарної дисфункції – в 1,5 рази, асфіксії новонароджених – в 2,7 рази. Частота оперативного родорозрішення підвищується залежно від ступеня ожиріння і становить 50% у жінок з ожирінням ІІІ ступеня проти 9,9% в контрольній групі.

1. Провідним механізмом метаболічних порушень у вагітних з ожирінням різного ступеня є патологічна інсулінорезистентність, що проявляється збільшенням індексу НОМА-ІR (в 2,4 рази) та зменшенням індексу CARO (в 1,9 раз) в ранні терміни гестації. Подальше зростання змін індексів НОМА-ІR та CARO в пізні терміни гестації, порівняно з відповідними показниками вагітних з фізіологічною масою тіла, характеризує зниження чутливості клітин до інсуліну, зменшення надходження глюкози в клітини (глікопенія) та становить загрозу організму матері і плоду, так як не забезпечує зростаючі потреби в джерелі енергії. Інсулінорезистентність у вагітних з ожирінням супроводжується компенсаторною гіперінсулінемією внаслідок підвищення функції β-клітин підшлункової залози.
2. У вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів підвищується рівень тригліцеридів в сироватці крові на 39,6%; 56,0% та 28,4%, відповідно в ранні терміни гестації, з подальшим прогресуванням гіпертригліцеридемії на 65,2%, 113,9% та 93,9%, відповідно в пізні терміни гестації, порівняно з контролем. Аналогічна закономірність характеризує зміни вмісту транспортерів тригліцеридів – ЛПДНЩ в сироватці крові, що свідчить про розвиток найбільш атерогенної гіперліпопротеїнемії ІV типу.
3. Запропонований новий спосіб скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням в ранні і пізні терміни гестації на підставі підвищеного вмісту тригліцеридів (понад 1,39 ммоль/л), співвідношення «ТГ/ЛПВЩ» (понад 0,74) та «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (понад 41%) відображає високу чутливість жирової тканини до інсуліну, розвиток дисліпідемії на фоні інсулінорезистентності.
4. Метаболічною основою акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням різного ступеня є енергетична недостатність, ініційована прогресуванням патологічної інсулінорезистентності та її наслідків – глікопенії, дисліпідемії, ендотеліальної дисфункції та системного запалення низької інтенсивності, про що свідчать тісні кореляційні зв'язки між акушерськими ускладненнями та метаболічними порушеннями.
5. Про патогенетичну роль системного запалення низької інтенсивності у вагітних жінок з ожирінням свідчить зміна цитокінового профілю, який підкоряється принципу зворотнього зв’язку у послідовній імунній відповіді: зростанням концентрації ТНФ-α у сироватці крові вагітних жінок з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів на 87,3%; 53,9% та 17,7%, відповідно; збільшенням вмісту ІЛ-1β на 92,2% у жінок з ожирінням І ступеня та ІЛ-6 – на 139,5% і 72,6% у жінок з ожирінням І та ІІ ступенів, порівняно з показниками контрольної групи вагітних. Підвищення продукції прозапальних цитокінів (ТНФ-α, ІЛ-1β, ІЛ-6), активація синтезу високочутливого С-реактивного протеїну у вагітних з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів в ранні (на 38,2%; 78,1% та 77,5%, відповідно) та в пізні терміни гестації (на 34,8%, 48,8% та 57,0%, відповідно) характеризують розвиток системного запалення низької інтенсивності. Інтегральні гематологічні індекси (індекс співвідношення лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів) є інформативними критеріями запальної відповіді низької градації у вагітних з ожирінням.
6. Про розвиток ендотеліальної дисфункції у вагітних з ожирінням, як наслідок патологічної інсулінорезистентності, системного запалення та підсилення окиснювальної модифікації протеїнів сироватки крові на 35,8% у вагітних з ожирінням порівняно з контролем, свідчить дисбаланс активності еNOS та іNOS, збільшення співвідношення «іNOS/еNOS» в тканині плаценти (в 5,8 раз), що відображає погіршення стану NO-регулюючої системи. Проявом локальної ендотеліальної дисфункції судин плаценти є збільшення стовбурових і проміжних ворсин та відносне зменшення термінальних ворсин з переважно осередковим розподілом децидуальних макрофагів та наявність десквамації ендотеліоцитів в судинах плаценти.
7. Адипоцитарна дисфункція у вагітних жінок з ожирінням І, ІІ та ІІІ ступенів характеризується гіперлептинемією: в ранньому терміні гестації рівень лептину в крові переважає контрольні дані на 62,7%, 88,3% та 74,9%, – відповідно; в пізньому терміні – на 59,2%, 107,6% та 58,8%, – відповідно. Гіперлептинемія, як індуктор інсулінорезистентності, сприяє поглибленню метаболічних порушень у вагітних з ожирінням.
8. У вагітних з ожирінням розвивається печінкова інсулінорезистентність, про що свідчать гіпертригліцеридемія, підвищення рівня ЛПДНЩ в сироватці крові, зниження їх елімінації із кровоносного русла, гіперліпопротеїнемія ІV типу та підвищення активності АсАТ (на 14,2%) і коефіцієнта де Рітіса (на 14,0%) порівняно з контролем; таким чином, підтверджується розвиток стеатозу печінки як компонента інсулінорезистентності.
9. Запропонований новий спосіб комплексної метаболічної корекції порушень обміну речовин та акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням, який включає модифікацію способу життя (раціональне харчування, підвищення фізичної активності) у сполученні з застосуванням омега-3 ПНЖК та L-агрініну аспартату, підвищує чутливість клітин до інсуліну, про що свідчить зменшення індексу НОМА-ІR (на 68,8%, 116,1%, 70,8% відповідно), підвищення індексу САRО (на 43,8%, 78,9%, 32,3%, відповідно), а також нормалізує вміст тригліцеридів та ЛПДНЩ в сироватці крові, що свідчить про покращення метаболічних процесів.

Патогенетично обґрунтована корекція метаболічними засобами у вагітних з ожирінням зменшує частоту акушерських ускладнень: плацентарної дисфункції – з 44,7% до 31,1%; прееклампсії легкого ступеня – з 30,5% до 12,2%, прееклампсії середнього та тяжкого ступеня – з 4,5% до 2,2%; дистреса плоду під час вагітності – з 8,6% до 3,3% та під час пологів – з 7,9% до 4,4% і асфіксії новонароджених помірного і тяжкого ступенів – з 8,2% до 5,6%, відносно групи порівняння.

**ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. З метою попередження негативних наслідків наявності ожиріння та нормалізації обміну речовин і запобігання розвитку акушерських і перинатальних ускладнень рекомендується використання «Пам'ятки вагітній з надмірною масою тіла та ожирінням» та включення в програму «Школи відповідального батьківства» основ модифікації способу життя для вагітних з ожирінням.
2. В ранні терміни гестації у жінок з ожирінням різного ступеня доцільно досліджувати ліпідний профіль крові з метою оцінки скринінгових тестів інсулінорезистентності та дисліпідемії (гіперліпопротеїнемії ІV типу) – вмісту тригліцеридів (понад 1,39 ммоль/л) та співвідношення «ЛПДНЩ/ЛПВЩ×100» (понад 41%), що дозволяє своєчасно застосовувати метаболічну корекцію.
3. Для діагностики системного запалення з уповільненим перебігом у вагітних з ожирінням доцільно використовувати інтегральні гематологічні індекси – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів, який збільшується понад 1,7 та індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів, який нижче 20,4.
4. Діагностику дисфункції ендотелію судин плаценти у жінок з ожирінням рекомендується проводити шляхом визначення співвідношення активності іNOS та еNOS в тканині плаценти. Співвідношення, що перевищує 0,27, дозволяє ретроспективно оцінювати наявність ендотеліальної дисфункції плаценти при вирішенні суперечливих питань діагностики та лікування плацентарної дисфункції.
5. Для покращення стану метаболізму, зниження частоти акушерських ускладнень, підвищення чутливості клітин до інсуліну, відновлення структури і функції біомембран, гіполіпідемічного, протизапального, імуномодулюючого впливу та оптимізації енергетичного забезпечення тканин у вагітних жінок з ожирінням доцільно застосовувати розроблену комплексну метаболічну корекцію шляхом модифікації способу життя: раціонального харчування, підвищення фізичної активності у сполученні з призначенням довголанцюгових омега-3 ПНЖК та L-аргініну аспартату:

* есенціальні омега-3 поліненасичені жирні кислоти 1,85 г перорально 1 раз на добу;
* L-аргініну аспартату по 1,0 г перорально 4 рази на добу.

Рекомендується проводити 3 курси лікування по 14 днів в 20-22, 26-28 та 32-34 тижні вагітності.

**СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ**

1. Тарасенко К. В. Гіпертригліцеридемія як показник проатерогенних змін у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения : труды Крымского гос. мед. ун-та им. С. И. Георгиевского.– 2009. – Т. 145, ч. ІІ. – С. 271-273.
2. Тарасенко К. В. Окислювальна модифікація протеїнів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2010. – Т. 13, № 4 (52). – С. 182-184.
3. Тарасенко К. В. Ожиріння у вагітних – патогенетичний фактор ризику порушень гепатобіліарної системи / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3 (55). – С. 235-237. (Дисертант самостійно провів клінічне обстеження хворих, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
4. Тарасенко К. В. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності / К. В. Тарасенко // Світ біології та медицини. – 2011. – № 4. – С. 142-144.
5. Тарасенко К. В. Патогенетичне значення прозапальних цитокінів у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко, А. М. Громова // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2012. – № 2 (450). – С. 52-55. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів).
6. Тарасенко К. В. Зміни балансу кортизол / інсулін у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. – 2012. – Т. 15, № 2 (58). – С. 302-304.
7. Тарасенко К. В. Прогресування інсулінорезистентності у вагітних жінок за наявності ожиріння І та ІІ ступенів тяжкості сполучається з надмірною продукцією лептину та С-реактивного білку / К. В. Тарасенко // Таврический медико-биологический вестник. –2013. – Т.16, № 2 (62). – С. 229-231.
8. Тарасенко К. В. Урикемія у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Світ медицини та біології медицини. – 2013. – № 4 (42). – С. 49-50.
9. Тарасенко К. В. Патогенетичні механізми проатерогенних змін у вагітних з супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова // Лікарська справа. – 2013. – № 8. – С. 37-43. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів).
10. Тарасенко К. В. Вклад лептина в развитие инсулинорезистентности у беременных с ожирением / К. В. Тарасенко // Медицинские новости Грузии. – 2014. – № 3 (228). – С. 59-63*.*
11. Тарасенко К. В. Цитокиновый профиль у беременных женщин при ожирении разной степени / К. В. Тарасенко // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа (Беларусь) – 2014. – № 4 (34). – С. 59-63.
12. Тарасенко К. В. Взаимосвязи инсулинорезистентности и гиперинсулинемии с маркерами системного воспаления у беременных женщин с ожирением различной степени / К. В. Тарасенко, Т. В. Мамонтова, Л. Э. Веснина // Охрана материнства и детства (Беларусь). – 2014. – № 2 (24).– С. 48-51. (Дисертант самостійно провів клінічне обстеження хворих, систематизував отримані результати, написав основні розділи статті).
13. Тарасенко К. В. Характеристика интегральных гематологических индексов у беременных с сопутствующим ожирении различной степени / К. В. Тарасенко, М. М. Зелінка // Репродуктивное здоровье. Восточная Европа (Беларусь). – 2014. – № 6 (36). – С. 16-22. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів).
14. Тарасенко К. В. Механізми прогресування інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // Медична хімія. – 2014. – № 3 (60). – С. 42-45.
15. Тарасенко К. В. Особливості гормональної регуляції репродуктивної системи у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Т. 3 (115), № 2 (45), вип. 4. – С. 204-207.
16. Тарасенко К. В. Ендотеліальна дисфункція фетоплацентарного комплексу у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Oxford Journal of Scientific Research. – 2015. – № 1 (9). – С. 840-846.
17. Тарасенко К. В. Ожирение снижает адаптационные возможности беременных женщин / К. В. Тарасенко // Охрана материнства и детства (Беларусь). – 2015. – № 1 (25). – С. 32-35.
18. Тарасенко К. В. Взаємозв’язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 1 (122), вип. 3. – С. 210-213.
19. Тарасенко К. В. Раціональне харчування вагітних з надмірною вагою тіла як складова здорового способу життя / К. В. Тарасенко, А. М. Громова, Л. А. Нестеренко, Т. В. Мамонтова // Актуальні проблеми сучасної медицини : Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2015. – Т. 15, вип. 2 (50). – С. 43-45. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів).
20. Тарасенко К. В. Значення ліпідних маркерів в оцінці інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2015. – Т. 2 (123), вип. 3. – С. 227-230.
21. Тарасенко К. В. Влияние материнского метаболического синдрома на состояние плаценты / В. Д. Марковский, К. В. Тарасенко, В. В. Гаргин // Медицина сьогодні і завтра. – 2015. – № 3 (68). – С. 25-29. (Дисертант провів аналіз літературних джерел, клінічне обстеження хворих, обробку та аналіз отриманих результатів).
22. Тарасенко К. В. Обґрунтування метаболічної терапії акушерських ускладнень у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Международный журнал педиатрии, акушерства и гинекологии. – 2015. – Т. 7, № 3. – С. 68-78.
23. Тарасенко К. В. Порівняльна морфофункціональна характеристика плацент жінок з ожирінням та з фізіологічною масою тіла / К. В. Тарасенко // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – Т. 2 (129), вип. 2. – С. 326-329.
24. Тарасенко К. В. Характеристика реакції тривоги у вагітних з надмірною вагою / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2007. – С. 653-655.
25. Тарасенко К. В. Особливості обміну ліпідів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2008. – С. 165-167.
26. Тарасенко К. В. Рівні прозапальних цитокінів у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2009. – С. 603-606.
27. Тарасенко К. В. Патогенетична роль дисфункції ендотелію у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2010. – С. 322-326.
28. Тарасенко К. В. Механізми розвитку інсулінорезистентності та їх зв'язок з ускладненнями вагітності та пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Інтермед, 2011. – С. 845-850.
29. Тарасенко К. В. ТНФ-α пусковий механізм інсулінорезистентності у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2012. – С. 397-400.
30. Тарасенко К. В. Взаємозв’язок інсулінорезистентності з метаболічними порушеннями у вагітних жінок за наявності ожиріння різного ступеня тяжкості / К. В. Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України.– Київ : Поліграф плюс, 2013. – С. 380-382.
31. Тарасенко К. В. Клініко-метаболічні особливості перебігу вагітності і пологів у жінок з ожирінням різного ступеня / К. В.  Тарасенко // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ : Поліграф плюс, 2014. – С. 284-287.
32. Тарасенко К. В. Связь гиперинсулинемии с гипертриглицеридемией у беременных женщин с ожирением / К. В. Тарасенко // Актуальные проблемы медицины : ежегодная итоговая научно-практическая конференция. – Гродно : ГрГМУ, 2015. – Ч. 2. – С. 239-241.
33. Пат. 66499 Україна, МПК А61B 5/145 (2006.01). Спосіб визначення біомаркера інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / Тарасенко К. В., Громова А. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № u 2011 06700 ; заявл. 30.05.2011 ; опубл. 10.01.12, Бюл. № 1. – 4 с. (Дисертантом розроблений спосіб визначення біомаркера інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням, підготовлені матеріали для отримання патенту).
34. Пат. 80910 Україна, МПК А61B 5/145 (2006.01). Спосіб визначення чутливості клітин до інсуліну у вагітних жінок з супутнім ожирінням / Тарасенко К. В.; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» – № u 2013 00472 ; заявл. 14.01.2013 ; опубл. 10.06.13, Бюл. № 11. – 4 с.
35. Пат. 95357 Україна, МПК А61B 5/145 (2006.01). Спосіб діагностики системного запалення з уповільненим перебігом та ендогенної інтоксикації у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Зелінка М. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № u 2014 06355 ; заявл. 10.06.2014 ; опубл. 25.12.2014, Бюл. № 24. – 4 с. (Дисертантом розроблений спосіб діагностики системного запалення з уповільненим перебігом та ендогенної інтоксикації у вагітних жінок з ожирінням, підготовлені матеріали для отримання патенту).
36. Пат. 99840 Україна, МПК А61B 5/02 (2006.01). Спосіб діагностики ендотеліальної дисфункції шляхом визначення співвідношення індуцибельної та ендотеліальної NO-синтаз судинної стінки тканин плаценти у жінок з ожирінням / Тарасенко К. В. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № u 2015 00119 ; заявл. 06.01.2015 ; опубл. 25.06.2015, Бюл. № 12. – 4 с.
37. Пат. 103565 Україна, МПК А61Р 3/08 (2006.01), G01N 33/49 (2006.01). Спосіб корекції метаболічних змін у вагітних жінок з ожирінням / Тарасенко К. В., Громова А. М. ; заявник і патентовласник ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія». – № u 2011 05379 ; заявл. 02.06.2015 ; опубл. 25.12.2015, Бюл. № 24. – 4 с. (Дисертантом розроблений спосіб корекції метаболічних змін у вагітних жінок з ожирінням, підготовлені матеріали для отримання патенту).
38. Тарасенко К. В. Стан репродуктивного здоров’я у жінок з надмірною вагою / К. В. Тарасенко, Л. А. Нестеренко, О. М. Сиса, Т. Ю. Ляховська // XІ Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 28-30 серп. 2006 р., м. Полтава : тези доп. – Полтава-Київ-Чикаго, 2006. – С. 238-239. (Дисертантом зібрано фактичний матеріал, підготовлено тези до друку).
39. Тарасенко К. В. Підвищення секреції лептину у вагітних із супутнім ожирінням / К. В. Тарасенко // XІI Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 25-28 верес. 2008 р. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2008. – С. 99.
40. Тарасенко К. В. Патогенетична роль окислювальної модифікації білків в акушерській патології у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // ІХ читання ім. В. В. Підвисоцького, 27-28 трав. 2010 р. : тези доп. – Одеса, 2010. – С. 148-149.
41. Тарасенко К. В. Окислювальний стрес як компонент метаболічних змін у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // XІІI Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 30 верес.-03 жовт. 2010 р. : тези доп. – Львів, 2010. – С. 184-185.
42. Тарасенко К. В. Роль прозапальних цитокінів та лептину у патогенезі ожиріння у вагітних / К.В. Тарасенко // Х Український біохімічнийз’їзд, м. Одеса, 13-17 верес. 2010 р.: тези доп. – Український біохімічний журнал. – Т.82, №4 (додат. 2). – С. 174.
43. Тарасенко К. В. Особливості змін гормональної регуляції у вагітних жінок, що страждають на ожиріння / К. В. Тарасенко // Проблеми екології та медицини. – 2011. – Т. 15, № 3/4. – С. 151.
44. Tarasenko K. Рregnancy in obese women is associated with increased production of proinflammatory cytokines / K. Tarasenko // Targeting cellular regulatory systems : International Conference in Pharmacology, April 20-21, 2012. – Riga, Latvia, 2012. – P. 35.
45. Тарасенко К. В. Діагностика і профілактика ускладнень вагітності та пологів у жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // Проблеми екології та медицини. – 2012. – Т. 17, № 1/2. – С. 44.
46. Tarasenko K. V. Relationship between insulin resistance and systemic inflammation in pregnant women with obesity / K. V. Tarasenko // 7 th Lviv-Lublin conference of Experimental and Clinical Biochemistry, May 23-24, 2013, Lviv, Ukraine. – Lviv, 2013. – P. 173.
47. Тарасенко К. В. Клініко-діагностична оцінка фактора некрозу пухлин-α і С-реактивного білку в крові у вагітних жінок з ожирінням / К. В. Тарасенко // XІІ зїзд Всеукраїнського Лікарського Товариства, 05-07 верес. 2013, м. Київ : тези доп. – К., 2013. – С. 96.
48. Тарасенко К. В. Взаємозв’язок показників лептину і С-реактивного білку в крові у вагітних жінок з різним ступенем ожиріння / К. В. Тарасенко // Сучасні проблеми біологічної хімії : науково-практична конференція : тези доп. Український біофармацевтичний журнал. – 2013. – № 4 (27). – С. 34-35.
49. Тарасенко К. В. Особливості змін ТНФ-α та інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням / К. В. Тарасенко // ХІ Український біохімічний конгрес, 6-10 жовт. 2014 р., м. Київ : тези доп. Ukrainian Biochemical Journal. – 2014. – Vol. 86. – № 5 (2). – P. 141-142.
50. Tarasenko K. V. Іnsulin resistance is the leading mechanism of metabolic disorders and pregnancy complications in obese women / K. V. Tarasenko // 7 th International Congress of Pathophysiology Favulty of Sciences, Mohammed V University, Rabat, Morocco, 4-7 Sept. 2014. – Morocco, 2014. – P. 68.

**АНОТАЦІЯ**

**Тарасенко К.В. Метаболічні порушення у вагітних з ожирінням різного ступеня, їх зв'язок з акушерськими ускладненнями та обґрунтування патогенетичної корекції. – Рукопис.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вищий державний навчальний заклад України «Українська медична стоматологічна академія» – Полтава, 2016.

Мета дослідження – зниження частоти акушерської патології у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня на основі вивчення взаємозв’язку між акушерськими ускладненнями і метаболічними порушеннями та ініційованими ними системним запаленням, ендотеліальною дисфункцією та обґрунтувати їх патогенетичну корекцію.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у вагітних з ожирінням спостерігається підвищення частоти і тяжкості ускладнень вагітності і пологів в залежності від ступеня ожиріння, порівняно з вагітними з фізіологічною масою тіла. Метаболічною основою акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням є патологічна інсулінорезистентність, прогресування якої протягом вагітності призводить до розвитку енергетичної недостатності тканин. Ожиріння у вагітних сприяє розвитку атерогенної гіперліпопротеїнемії ІV типу, яка залежить від ступеня ожиріння. Доведено, що ліпідні показники можуть служити маркерами скринінгової діагностики інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням.

Обгрунтовано патогенетичний зв'язок системного запалення з метаболічними порушеннями та розвитком ускладнень вагітності і пологів. Отримано нові дані про дисбаланс активності ендотеліальної (eNOS) та індуцибельної (iNOS) NO-синтаз як прояв локальної ендотеліальної дисфункції фетоплацентарного комплексу у вагітних з ожирінням.

На основі аналізу взаємозв’язку метаболічних порушень з ускладненнями вагітності і пологів з позицій фундаментальної медицини патогенетично обґрунтована комплексна метаболічна корекція акушерських ускладнень шляхом модифікації способу життя у поєднанні з застосуванням омега-3 поліненасичених жирних кислот у складі риб’ячого жиру та L-аргініну аспартат. Запропонована метаболічна корекція підвищує чутливість клітин до інсуліну, нормалізує вміст тригліцеридів та ЛПДНЩ в крові, послаблює ендотеліальну дисфункцію та зменшує частоту і тяжкість акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням.

Проведені дослідження обгрунтовують патогенетичну роль метаболічних порушень у розвитку акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних жінок з ожирінням різного ступеня.

**Ключові слова:** ожиріння, вагітність, інсулінорезистентність, дисліпідемія, акушерські ускладнення, комплексна метаболічна корекція.

**АННОТАЦИЯ**

**Тарасенко К.В. Метаболические нарушения у беременных с ожирением разной степени, их связь с акушерскими осложнениями и обоснование патогенетической коррекции.** – Рукопись.

Диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Харьковский национальный медицинский университет МОЗ Украины. – Харьков, 2016.

Цель исследования – снижение частоты акушерской патологии у беременных женщин с ожирением различной степени на основе изучения взаимосвязи между акушерскими осложнениями и метаболическими нарушениями и инициированными ими системным воспалением, эндотелиальной дисфункцией и обосновать их патогенетическую коррекцию.

Впервые на основе комплексных клинических, иммуноферментных, биохимических, морфологических и гистохимических исследований получены новые данные о связи нарушений метаболизма с частотой и тяжестью акушерской патологии, патогенетическую основу которых составляет энергетическая недостаточность, возникающая вследствие патологической инсулинорезистентности. Методом корреляционного анализа доказана связь между нарушением метаболических процессов и частотой акушерской патологии.

В отличие от физиологической инсулинорезистентности у беременных с нормальной массой тела, у женщин с ожирением разной степени в ранние сроки гестации возрастает инсулинорезистентность и прогрессирует до поздних сроков, что ограничивает енергетическое обеспечение организма в условиях возросших потребностей плода. Следствием повышения инсулинорезистентности у беременных с ожирением является развитие компенсаторной гиперинсулинемии.

Повышение инсулинорезистентности у женщин с ожирением, по механизму саморегуляции, приводит к возникновению гипертриглицеридемии, связанной со степенью ожирения и сроками гестации. Изменение липидного профиля крови у беременных с ожирением характерны для наиболее атерогенной гиперлипопротеинемии ІV типа. Для скрининговой диагностики инсулинорезистентности у беременных с ожирением обосновано использование липидных маркеров.

Ожирение у беременных сопровождается развитием системного воспаления, о чём свидетельствуют повышение уровня провоспалительных цитокинов: ТНФ-α, ИЛ-1β, ИЛ-6, содержания вчСРП, лейкоцитарная реакция, а также увеличение интегральных гематологических индексов. В механизме развития системного воспаления определённую роль играет возникающая в ранние сроки гестации гиперурикемия, которая коррелирует с уровнем вчСРП и содержанием ИЛ-6 в крови.

В сферу системного воспаления у беременных с ожирением включается фетоплацентарная система: возрастает число децидуальных макрофагов, появляются признаки десквамации эндотелиоцитов.

Впервые показана патогенетическая роль нарушения локальной функции эндотелия в развитии плацентарной дисфункции, связанной с дисбалансом активности NO-синтаз: снижением активности еNOS и увеличением активности іNOS, а также изменением их соотношения в ткани плаценты, что приводит к недостаточному синтезу вазодилататора оксида азота. В плаценте женщин с ожирением выявлено изменение соотношения типов ворсин – увеличение стволовых, промежуточных и уменьшение терминальных ворсин, возрастание числа децидуальных макрофагов, что отражает нарушение маточно-плацентарного кровообращения.

Кореляционный анализ показал тесную патогенетическую взаимосвязь акушерских и перинатальных осложнений (плацентарной дисфункции, невынашивания беременности, дистресса плода, асфиксии новорожденных, а также инфекционных осложнений) с метаболическими нарушениями у беременных с ожирением.

Анализ механизмов связи метаболических нарушений и обусловленных ими системного воспаления и эндотелиальной дисфункции с акушерской патологией беременных с ожирением послужил патогенетическим основанием их комплексной метаболической коррекции путем модификации образа жизни (рационального питания, повышения физической активности) в сочетании с применением омега-3 ПНЖК и L-аргинина аспартат, которые обладают широким спектром действия, в частности, мембранопротективным, вазодилатирующим, гиполипидемическим, противовоспалительным, антиоксидантным и адаптивным влиянием. Комплекная метаболическая коррекция способствует повышению чувствительности клеток к инсулину, нормализации уровня триглицеридов и ЛПОНП, снижению показателей эндотелиальной дисфункции и частоты акушерской патологии, что обосновывает целесообразность её применения у беременных с ожирением, а также убеждает в патогенетической связи акушерских осложнений с нарушениями метаболизма и энергетической недостаточностью организма.

**Ключевые слова:** ожирение, беременность, инсулинорезистентность, дислипидемия, акушерские осложнения, комплексная метаболическая коррекция.

**SUMMARY**

**K.V. Tarasenko. Metabolic disorders in pregnant women of different obesity classes, their association with obstetric complications and validation of pathogenetic correction.**– **Manuscript.**

Dissertation for receipt of scientific degree of doctor of medical sciences in speciality14.01.01 – Obstetrics and Gynecology. – Kharkiv National Medical University of Ministry of Health Protection of Ukraine. – Kharkiv, 2016.

The dissertation work is aimed at a decrease of obstetric pathology in pregnant women of different obesity classes based on analysis of association of obstetric complications and metabolic disorders that cause systemic inflammation and endothelial dysfunction, as well as at validation of their pathogenetic correction.

The results of the research suggest that pregnant women with obesity demonstrate an increase in frequency and severity of complications of pregnancy and childbirth, depending on the obesity class, compared to pregnant women with normal body mass. Pathologic insulin resistance is the metabolic base of obstetric complications in pregnant women with obesity, and its progression during pregnancy leads to tissue energy shortage. Obesity in pregnant women promotes atherogenic hyperlipoproteinemia type IV depending on the obesity class. We found that lipid indices can be used as diagnostic markers for screening pregnant women with obesity for insulin resistance.

We confirmed pathogenetic association of systemic inflammation with metabolic disorders and development of complications of pregnancy and childbirth. We obtained new data on imbalanced activity of endothelial (eNOS) and inducible (iNOS) NO-synthases as a manifestation of local endothelial dysfunction of the fetoplacental complex inpregnant women with obesity.

Based on an analysis of the association of metabolic disorders with complications of pregnancy and childbirth from the standpoint of fundamental medicine we validated a complex metabolic correction of obstetric complications with omega-3 polyunsaturated fatty acids in fish oil and L-arginine aspartate in combination with lifestyle modifications. The proposed metabolic correction increases sensitivity of cells to insulin, normalizes concentration of triacylglycerols and very low density lipoproteins in blood, mitigates endothelial dysfunction and reduces frequency and severity of obstetric complications.

The research substantiates pathogenetic role of metabolic disorders in obstetric and perinatal complications in pregnant women of different obesity classes.

**Keywords:** obesity, pregnancy, insulin resistance, dyslipidemia, obstetric complications, complex metabolic correction.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

АлАТ - аланінамінотрансфераза

АсАТ – аспартатамінотрансфераза

АФК – активні форми кисню

ВЖК – вільні жирні кислоти

ДГК – докозагексаєнова кислота

ЕПК – ейкозапентаєнова кислота

ІЛ - інтерлейкіни

ІМТ – індекс маси тіла

ІСЛЕ – індекс співвідношення лімфоцитів і еозинофілів

ІЛШОЕ – індекс співвідношення кількості лейкоцитів і швидкості осідання еритроцитів

ЛІ – лейкоцитарний індекс

ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ– ліпопротеїни низької щільності

НАЖХП – неалкогольна жирова хвороба печінки

ОМП – окислювальна модифікація протеїнів

ПНЖК – поліненасичені жирні кислоти

вчСРП – високочутливий С-реактивний протеїн

ТГ – тригліцериди

ТНФ-α – туморнекротичний фактор-альфа

іNOS – індуцибельна NO-синтаза

eNOS – ендотеліальна NO-синтаза.