

№ 4 // 2024

ISSN 1605-7295 (Print)
ISSN 2522-1175 (Online)

DOI: 10.30978/UTJ

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНИЙ ІНСТИТУТ ТЕРАПІЇ ІМЕНІ Л. Т. МАЛОЇ

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВАНИЙ У 1998 РОЦІ

**Рецензоване науково-практичне
спеціалізоване медичне видання**

Журнал включено до Переліку наукових фахових видань України
Категорія «А». Медичні спеціальності — 222
Наказ Міністерства освіти і науки України
№ 1415 від 02.10.2024 р. Додаток 9

Журнал зареєстровано в міжнародних наукометричних системах
та спеціалізованих каталогах Scopus, Index Copernicus, Google Scholar, Sci-
ence Index, JIFACTOR, Ulrich's Periodicals Directory, Scientific Indexing Services,
ResearchBib, ICMJE, Polska Bibliografia Naukowa, CrossRef, NLM Catalog,
Research4Life, KOAR, Wizdom.ai, ReadCube, Semantic Scholar, LibKey

Журнал внесено до загальнодержавних баз даних
Національної бібліотеки України імені В. І. Вернадського:
«Україніка наукова», «Наукова періодика України»

Матеріали публікуються в УРЖ «Джерело»

www.utj.com.ua
www.vitapol.com.ua

ПП «ІНПОЛ ЛТМ»
Київ // 2024

УКРАЇНСЬКИЙ ТЕРАПЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

Головний редактор Г. Д. Фадєєнко

Редакційна колегія

О. О. АБРАГАМОВИЧ (Львів), О. М. БІЛОВОЛ (Харків), О. Є. ГРІДНЄВ (Харків; наук. редактор за тематикою «Гастроентерологія, гепатологія»), І. ДИКУН (I. DYKUN) (Ессен, Німеччина), Н. Ю. ЄМЕЛЬЯНОВА (Харків), Н. М. ЖЕЛЕЗНЯКОВА (Харків; наук. редактор за тематикою «Сімейна медицина»), О. Є. ЗАПРОВАЛЬНА (Харків), Г. С. ІСАЄВА (Харків), К. Є. ІЩЕЙКІН (Полтава), С. М. КОВАЛЬ (Харків; наук. редактор за тематикою «Кардіологія», розділ «Артеріальна гіпертензія»), О. В. КОЛЕСНИКОВА (Харків; заступник головного редактора), М. П. КОПИЦЯ (Харків; наук. редактор за тематикою «Кардіологія», розділ «Невідкладна кардіологія»), К. НАРКЕВИЧ (K. NARKIEWICZ) (Гданьск, Польща), А. О. НЕСЕН (Харків; наук. редактор за тематикою «Нефрологія»), О. В. ПЕТЮНІНА (Харків), С. М. ПИВОВАР (Львів; наук. редактор за тематикою «Ендокринологія»), Ю. С. РУДИК (Харків; наук. редактор за тематикою «Клінічна фармакологія та фармакотерапія»), С. А. СЕРІК (Харків; наук. редактор за тематикою «Кардіологія», розділ «Шемічна хвороба серця та атеросклероз»), В. А. ЧЕРНИШОВ (Харків; наук. редактор за тематикою «Внутрішні хвороби»), Р. І. ЯЦИШИН (Івано-Франківськ)

Засновники

Державна установа
«Національний інститут терапії
імені Л. Т. Малої НАМН України»
Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

Державна реєстрація

Реєстр суб'єктів у сфері медіа
Ідентифікатор медіа R30-03976
Рішення Національної ради України
з питань телебачення і радіомовлення
№1241 від 11.04.2024 р.

Рекомендовано Вченою радою Національного інституту терапії імені Л. Т. Малої НАМН України

Протокол 12 від 21.11.2024 р.

Видавець

Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК №5460 від 15.08.2017 р.

Періодичність

4 рази на рік

Комп'ютерна верстка

В. Мамчич

Друк

ТОВ «Про Формат»
02166, Київ, вул. Кубанської України, 45б, оф. 16
(код ЄДРПОУ 41438677)
Свідоцтво суб'єкта видавничої справи
ДК №5942 від 11.01.2018 р.

Підписано до друку 16.12.2024 р.
Ум. друк. арк. 10,7. Формат 60×84/8
Папір офсет., безкислотний
Друк офсет. Замовлення №3-24Т. Тираж 500 прим.

Адреса редакції та видавця

03179, м. Київ, вул. Академіка Єфремова, 19а, оф. 3

Телефони: (44) 298-00-60, (44) 298-00-61

E-mail: vitapol3@gmail.com

Видання призначене для фахівців галузі охорони здоров'я.

© 2024 Державна установа «Національний інститут терапії імені Л. Т. Малої НАМН України»

© 2024 Приватне підприємство «ІНПОЛ ЛТМ»

www.utj.com.ua, www.vitapol.com.ua

ЗМІСТ

ОРИГІНАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

- 5 Скринінгова оцінка психоемоційного стану та кардіометаболічних чинників ризику в комбатантів і цивільних осіб в умовах війни в Україні
С. А. Серік, В. І. Строна, І. І. Кириченко, В. В. Рябуха, О. В. Ткаченко
- 14 Вплив етіопатогенетичних чинників на розвиток хронічного пародонтиту в пацієнтів із неалкогольною жировою хворобою печінки
Д. В. Ємельянов
- 20 Low triiodothyronine syndrome as a factor of an unfavorable course of heart failure in patients with ischemic heart disease and COVID-19 history [in English]
Y. S. Rudyk, T. D. Scherban, O. O. Medentseva, I. G. Kravchenko, T. V. Lozik
- 26 Ожиріння як чинник реалізації метаболічних порушень при гестаційному цукровому діабеті
О. Ю. Железняков, Н. М. Железнякова
- 33 Deficiency of Klotho protein as a cause of linked angina in young patients with thoracalgic phenotype of gastroesophageal reflux disease [in English]
A. A. Zazdravnov, T. M. Pasiëshvili, L. M. Pasiëshvili, N. M. Zhelezniakova
- 40 Прогнозування несприятливого перебігу серцевої недостатності ішемічного генезу у хворих із фібриляцією передсердь та цукровим діабетом
Н. М. Кулаєць

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH

- Screening assessment of psycho-emotional state and cardiometabolic risk factors in combatants and civilians during the war in Ukraine
S. A. Serik, V. V. Strona, I. I. Kyrychenko, V. V. Ryabukha, O. V. Tkachenko
- Influence of etiopathogenetic factors on the development of chronic periodontitis in patients with nonalcoholic fatty liver disease
D. V. Emelyanov
- Синдром низького рівня трийодтироніну як чинник несприятливого перебігу серцевої недостатності в пацієнтів з ішемічною хворобою серця, які перенесли COVID-19 [англійською]
Ю. С. Рудик, Т. Д. Щербань, О. О. Меденцева, І. Г. Кравченко, Т. В. Лозик
- Obesity as factor of development of metabolic deviations in gestational diabetes
O. Y. Zhelezniakov, N. M. Zhelezniakova
- Дефіцит білка Клото як причина рефлексорної стенокардії в молодих пацієнтів із торакалгічним фенотипом гастроєзофагеальної рефлюксної хвороби [англійською]
A. A. Zazdravnov, T. M. Pasiëshvili, L. M. Pasiëshvili, N. M. Zhelezniakova
- Prediction of the adverse course of heart failure of ischemic origin in patients with atrial fibrillation and diabetes mellitus
N. M. Kulaets

ОГЛЯДИ

- 48 Ревматоїдний артрит і вірусні гепатити.
Тактика лікаря ревматолога.
Огляд літератури
**Л. В. Журавльова, М. О. Олійник,
Ю. К. Сікало, В. О. Федоров**

- 56 Гіперліпопротеїнемія(а):
роль антисенс-олігонуклеотидів
у зниженні рівня ліпопротеїну(а).
Огляд літератури
В. А. Чернишов

- 62 Взаємозв'язок між харчуванням
та хронічним болем у попереку.
Огляд
**О. Ю. Губська,
М. О. Овдій, О. О. Курець**

- 68 Кардіоваскулярна
автономна нейропатія
у хворих на цукровий
діабет 2 типу.
Огляд
**Л. В. Журавльова,
Т. А. Рогачова, О. О. Янкевич**

НЕКРОЛОГИ

- 77 Володимир Іванович Волков

ДО ВІДОМА АВТОРІВ

- 79 Умови публікації
в «Українському
терапевтичному
журналі»

REVIEWS

- Rheumatoid arthritis and viral hepatitis.
Tactics of a rheumatologist.
Literature review
**L. V. Zhuravlyova, M. O. Oliinyk,
Y. K. Sikalo, V. O. Fedorov**

- Hyperlipoproteinemia(a):
the role of antisenseoligonucleotides
in reduction of lipoprotein(a) level.
Literature review
V. A. Chernyshov

- O. Y. Gubska,
M. O. Ovdiiia, O. O. Kurets**

- Cardiovascular
autonomic neuropathy
in patients with type 2
diabetes mellitus.
Review
**L. V. Zhuravlyova,
T. A. Rohachova, O. O. Yankevich**

OBITUARIES

- Volodymyr Ivanovych Volkov

FOR AUTHORS

- Terms of publication
in the «Ukrainian
Therapeutic
Journal»

Ожиріння як чинник реалізації метаболічних порушень при гестаційному цукровому діабеті

Мета — оцінити патофізіологічну роль ожиріння в реалізації метаболічних порушень у жінок із гестаційним цукровим діабетом (ГЦД).

Матеріали та методи. Обстежено 125 вагітних, із них 33 з ожирінням, 32 із ГЦД та 37 із коморбідністю ГЦД та ожиріння. Контрольна група — 23 практично здорові вагітні. Проведено визначення вмісту прозапальних цитокінів (інтерлейкіну-1 β (ІЛ-1 β), ІЛ-6, ІЛ-17, фактора некрозу пухлини α (ФНО- α)), С-реактивного білка (С-РБ) і показників глюкометаболічного профілю.

Результати. Інтегральний аналіз структури інцидентності ступенів ожиріння по групах виявив статистично значуще підвищення градацій ожиріння в жінок із поєднаною патологією. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR був статистично значущо вищим у пацієток з ожирінням у 1,1 разу ($p < 0,05$) порівняно з ізольованим ГЦД та у 2,5 разу ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою, при поєднаному перебігу ГЦД та ожиріння — у 1,2 разу ($p < 0,001$) та 2,7 разу ($p < 0,001$) відповідно. Показники групи ожиріння та групи коморбідності відрізнялися в 1,1 разу ($p < 0,001$). Медіана вмісту С-РБ у вагітних із ГЦД та ожирінням становила 8,12 мг/л, у пацієток з ожирінням — 6,95 мг/л, у вагітних із ГЦД — 4,47 мг/л. Ці результати перевищували контрольні значення (2,67 мг/л) у 3,04 разу ($p < 0,001$), 2,6 разу ($p < 0,001$) та 1,7 разу ($p < 0,001$) відповідно. Результати вивчення активності прозапальних цитокінів свідчили про їх значущу гіперекспресію в усіх досліджуваних групах, але дев'яції мали виразніший характер у жінок із коморбідним перебігом ГЦД та ожиріння. Виявлено кореляційні зв'язки між параметрами глюкометаболічного профілю та маркерами запалення, а також сильні прямо пропорційні зв'язки між індексом маси тіла та вмістом ІЛ-17 ($r = 0,91$; $p < 0,01$), ІЛ-6 ($r = 0,89$; $p < 0,01$), ІЛ-1 β ($r = 0,94$; $p < 0,01$) ФНП- α ($r = 0,88$; $p < 0,01$) та С-РБ ($r = 0,86$; $p < 0,01$) у жінок з коморбідною патологією.

Висновки. Наявність супутнього ожиріння в жінок із ГЦД характеризується інтенсифікацією фенотипу метазапалення, що виявляється виразнішою експресією прозапальних біомаркерів (цитокінів ІЛ-1 β , ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП- α) та С-РБ і асоціюється зі статистично значущо глибшими дев'яціями глюкометаболічного профілю, прогресуванням інсулінорезистентності та погіршенням перебігу ГЦД порівняно з ізольованою патологією.

Ключові слова:

ожиріння, гестаційний цукровий діабет, інсулінорезистентність, метазапалення, прозапальні цитокіни.

Поширеність ожиріння (ОЖ) в останні десятиліття характеризується тенденцією до стрімкого зростання та визначається ВООЗ як «глобальна епідемія». Ожиріння та надлишкова маса тіла є одним із найпоширеніших чинників ризику хронічних неінфекційних захворювань. На них страждає близько 60 % дорослого населення в Європейському регіоні [27].

Закономірно, інцидентність ОЖ серед жінок фертильного віку також зростає. Дедалі частіше вагітність ускладнюється екстремальним або патологічним ОЖ, що є однією з важливих проблем репродуктивного здоров'я. У світі щорічно реєструють близько 39 млн вагітностей, ускладнених материнським ОЖ [4], а в деяких регіонах поширеність надмірної маси тіла й ОЖ під час вагітності перевищує 60 % [4, 5].



О. Ю. Железняков^{1,2},
Н. М. Железнякова¹

¹ Харківський національний медичний університет

² КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня», Харків

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ

CORRESPONDING AUTHOR

Железнякова Наталя Мерабівна

д. мед. н., проф., зав. кафедри внутрішньої медицини №1

E-mail: zheleznyakovnm@gmail.com

<http://orcid.org/0000-0002-5786-9378>

Отримано • Received
03/09/2024

Прийнято до друку • Accepted
17/10/2024

© 2024 Автори • Authors

Опубліковано на умовах ліцензії CC BY-ND 4.0
Published under the CC BY-ND 4.0 license

Ожиріння пов'язане з широким спектром серйозних несприятливих наслідків для матері та потомства, таких як прееклампсія, гестаційна гіпертензія, діабет, передчасні пологи, спонтанні аборти, вроджені вади, макросомія та негативний вплив на здоров'я дитини в дорослому віці [1, 3, 22].

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є найчастішим метаболічним розладом вагітності та різновидом хронічної запальної патології з порушенням вуглеводного обміну. Близько 10 % вагітних у світі мають діагноз ГЦД, цей показник варіює від 7,5 до 27,0 % у різних регіонах і переважно залежить від раси та діагностичних критеріїв [23]. Це гетерогенний розлад, який є результатом складної взаємодії між генетичними чинниками та зовнішніми чинниками. Ожиріння в жінок репродуктивного віку є одним із найважливіших тригерів розвитку ГЦД. Установлено, що серед вагітних із надмірною масою тіла та ОЖ ризик розвитку ГЦД вищий більш ніж удвічі, ніж у жінок з нормальною масою тіла [3–5]. Жінки з ГЦД мають вищий ризик прееклампсії, кесаревого розтину, плечової дистопії, післяпологових кровотеч та в сім разів більший ризик розвитку цукрового діабету 2 типу в майбутньому порівняно з жінками з еулікемією. Гестаційний цукровий діабет також спричинює макросомію, дитяче ОЖ, метаболічний синдром та серцево-судинні захворювання в потомства [1, 7, 9, 11].

Коморбідність ГЦД та надмірної маси тіла або ОЖ може значно підсилити несприятливі наслідки [6, 13, 21]. Серед провідних патофізіологічних механізмів реалізації такого нозологічного тандема розглядають хронічне метаболічне

запалення низького ступеня — «метазапалення», яке ініціює формування у вагітної прозапального стану з підвищеною активністю або експресією маркерів запалення, що негативно впливає на інсулінові рецептори, призводить до інсуліно-резистентності та підсилює метаболічні девіації [9, 10, 13].

Мета дослідження — оцінити патофізіологічну роль ожиріння в реалізації метаболічних порушень у жінок із гестаційним цукровим діабетом.

Матеріали та методи

При проведенні дослідження дотримано всіх етичних стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964—2013), «Загальної декларації про біоетику та права людини» (ЮНЕСКО, 2005) та національного законодавства. Інформована згода була отримана від усіх пацієнток. Дослідження проведене на базі відділення патології вагітності Харківської обласної клінічної лікарні.

У дослідженні взяли участь 125 вагітних. Термін вагітності — 28–34 тиж. Із них сформовані такі клінічні групи: 33 вагітні з ОЖ, 32 із ГЦД, 37 із коморбідністю ГЦД та ОЖ. Контрольна група — 23 практично здорові вагітні (табл. 1).

Критерії вилучення з дослідження: цукровий діабет 1 та 2 типу, багатоплідна вагітність, застосування лікарських засобів, що впливають на метаболізм глюкози (метформін, глюкокортикостероїди, імуносупресанти), захворювання, пов'язані з девіантним метаболізмом глюкози,

Таблиця 1. Клінічна характеристика обстежених жінок

Показник	ОЖ (n = 33)	ГЦД (n = 32)	ГЦД та ОЖ (n = 37)	Контрольна група (n = 23)	χ^2 -критерій Пірсона
Вік вагітної, роки	28,6 ± 1,9	28,9 ± 2,1	34,3 ± 2,4 ^{к***}	27,9 ± 1,4	
Гестаційний вік, тиж	31,8 ± 2,2	32,1 ± 1,9	30,9 ± 2,1	31,6 ± 1,8	
Індекс маси тіла, кг/м ²	36,3 ± 2,9 ^к	28,4 ± 1,2 ^{к*}	37,6 ± 3,2 ^{к*}	22,7 ± 2,3	
Вагітність					p = 0,997; χ^2 = 0,500
1	21 (63,6 %)	19 (59,4 %)	24 (64,9 %)	15 (65,2 %)	
2	8 (24,2 %)	9 (28,1 %)	8 (21,6 %)	5 (21,7 %)	
≥ 3	4 (12,2 %)	4 (12,5 %)	5 (13,5 %)	3 (13,1 %)	
Діти					p = 0,947; χ^2 = 1,664
1	10 (30,3 %)	11 (34,4 %)	14 (37,8 %)	6 (26,1 %)	
≥ 2	2 (6,1 %)	1 (3,1 %)	2 (5,4 %)	2 (8,7 %)	
Сімейний анамнез діабету	4 (12,2 %)	5 (15,6 %)	14 (37,8 %)	3 (13,1 %)	p = 0,025; χ^2 = 9,389
Вагітність із негативним результатом в анамнезі	4 (12,2 %)	5 (15,6 %)	7 (18,9 %)	3 (13,1 %)	p = 0,867; χ^2 = 0,727
Курці активні	2 (6,1 %)	1 (3,1 %)	1 (2,7 %)	0	p = 0,693; χ^2 = 1,451
Курці в минулому	8 (24,2 %)	10 (31,3 %)	10 (27 %)	5 (21,7 %)	p = 0,865; χ^2 = 0,731

Примітка. Категорійні показники наведено як кількість випадків та частка, кількісні — у вигляді M ± SD.

Статистично значуща різниця щодо показників контрольної групи: ^к p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо показників групи ОЖ: * p < 0,001; ** p < 0,05.

Статистично значуща різниця щодо показників групи ГЦД: [#] p < 0,001; ^{##} p < 0,05.

фізична непрацездатність, психічні розлади, відмова пацієнтки брати участь у дослідженні.

Діагноз ГЦД установлювали згідно з критеріями Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021) та Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD, 2021). При діагностиці ожиріння використовували рекомендації Європейської асоціації з вивчення ожиріння (EASO, 2015).

Антропометричне дослідження передбачало вимірювання зросту та маси тіла й розрахунок індексу маси тіла (ІМТ) за формулою Кетле. Результати оцінювали відповідно до класифікації ВООЗ (1997): ІМТ < 18,5 кг/м² – дефіцит маси тіла, 18,5–24,9 кг/м² – нормальна маса тіла, 25,0–29,9 кг/м² – надлишкова маса тіла, 30,0–34,9 кг/м² – ожиріння І ступеня, 35,0–39,99 кг/м² – ожиріння II ступеня, ≥ 40,0 кг/м² – ожиріння III ступеня.

Вміст глюкози натще визначали стандартним ферментним методом із застосуванням гексокінази. Для оцінки вмісту глікованого гемоглобіну (HbA1c) використовували імунотурбідиметричний спосіб. Рівень інсуліну вимірювали за допомогою електрохемілюмінесцентного імунотесту ECLIA з набором Elecsys Insulin. Індекс інсулінорезистентності (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (НОМА-IR)) розраховували за стандартною формулою.

Плазматичні рівні інтерлейкіну-1β (ІЛ-1β), ІЛ-6, ІЛ-17 та фактора некрозу пухлини α (ФНП-α) визначали за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням наборів реактивів Human IL-1β, Human IL-6, Human IL-17A та Human TNF-α ELISA Kit (Elabscience®, США). Кількісне визначення С-реактивного білка (С-РБ) у плазмі крові проводили високочутливим методом із використанням набору реактивів hs-CRP ELISA (Biomerica, США).

Статистичний аналіз отриманих даних виконано з використанням програми Statistica Basic Academic 13. Застосовували методи описової статистики: розрахунок середнього арифметичного значення (M), стандартного відхилення (SD) та 95 % довірчого інтервалу (ДІ). Статистичну значущість відмінностей кількісних параметрів між групами визначали з використанням χ^2 -критерію Пірсона. Порівнювали середні значення змінних за допомогою параметричних методів за нормального розподілу ознак, t-критерію Стюдента. Відповідність закону нормального розподілу підтверджували методом Шапіро – Уїлка. Якщо розподіл ознак не відповідав нормальному, то застосовували непараметричний метод – U-критерій Манна – Уїтні. Статистично значущими вважали відмінності при $p < 0,05$.

Таблиця 2. Частота різних ступенів ожиріння в досліджуваних жінок

Ступінь ожиріння	ОЖ (n = 33)	ГЦД та ОЖ (n = 37)	χ^2 -критерій Пірсона	
I	20	10	$p = 0,004$ $\chi^2 = 8,031$	
II	8	13	$p = 0,321$ $\chi^2 = 0,986$	$p = 0,014$ $\chi^2 = 8,586$
III	5	14	$p = 0,033$ $\chi^2 = 4,540$	

Результати

Структура інцидентності ступенів ОЖ за класифікацією ВООЗ була такою: у групі з ізольованим ОЖ І ступінь виявлено у 60,6 % осіб, II – у 24,2 %, III ступінь – у 15,2 %, у групі поєднаного перебігу ОЖ і ГЦД – 27,0, 35,1 та 37,9 % відповідно (табл. 2).

Попри те що за ІМТ статистичної значущої різниці між групами не виявлено, аналіз частоти ступенів ожиріння виявив значуще переважання І ступеня в пацієток групи з ізольованим ОЖ ($p = 0,004$, $\chi^2 = 8,031$) та III ступеня ОЖ у групі коморбідної патології ($p = 0,033$, $\chi^2 = 4,540$). Інтегральний аналіз структури інцидентності ступенів ожиріння виявив статистично значуще підвищення градацій ОЖ у жінок із поєднаною патологією ($p = 0,014$, $\chi^2 = 8,586$).

При аналізі показників глюкометаболічного профілю встановлено, що майже всі параметри в обстежених групах відрізнялися при порівнянні зі значеннями як в контрольній групі, так і в інших групах (табл. 3).

Результати обчислювання індексу НОМА-IR продемонстрували значуще його підвищення в пацієток з ОЖ у 1,1 разу ($p < 0,05$) порівняно з ізольованим ГЦД та в 2,5 разу ($p < 0,001$) порівняно з контрольною групою, при поєднаному перебігу ГЦД та ОЖ – у 1,2 разу ($p < 0,001$) та 2,7 разу ($p < 0,001$) відповідно. Показники групи ОЖ та групи коморбідності відрізнялися в 1,1 разу ($p < 0,001$). Статистично найвиразніші девіації зареєстровано в групі з поєднаною патологією, що підтверджує домінуючу роль ОЖ у формуванні резистентності до інсуліну під час вагітності, яка є критичним компонентом патофізіології ГЦД.

Медіана вмісту С-РБ у вагітних із ГЦД та ОЖ становила 8,12 (95 % ДІ 7,76–8,56) мг/л, у пацієток з ОЖ – 6,95 (95 % ДІ 6,59–7,41) мг/л, вагітних із ГЦД – 4,47 (95 % ДІ 4,16–4,75) мг/л (рисунок). Ці результати перевищували контрольні показники (2,67 (95 % ДІ 2,43–2,84)) мг/л у 3,04 разу ($p < 0,001$), 2,6 разу ($p < 0,001$) та 1,7 разу ($p < 0,001$) відповідно.

Таблиця 3. Показники глюкометаболічного профілю

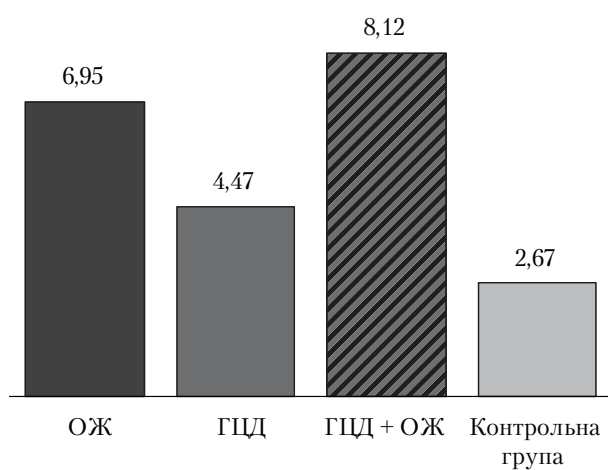
Параметр	ОЖ (n=33)	ГЦД (n=32)	ГЦД та ОЖ (n=37)	Контрольна група (n=23)
Глюкоза натще, ммоль/л	5,12 (4,83; 5,37) ^к	5,41 (5,15; 5,68) ^{к*}	5,79 (5,53; 6,12) ^{к**}	4,39 (4,17; 4,58)
Інсулін, мкОД/л	13,49 (12,37; 13,42) ^к	12,84 (11,21; 14,42) ^к	15,93 (14,39; 17,35) ^{к**}	6,12 (4,93; 7,27)
HbA1c, %	5,03 (4,63; 5,37) ^к	5,42 (5,05; 5,85) ^{к*}	5,72 (5,35; 6,07) ^{к**}	4,48 (4,09; 4,85)
НОМА-IR, ммоль/л · мкОД/мл	2,98 (2,55; 3,36) ^к	2,76 (2,37; 3,18) ^{к**}	3,27 (2,95; 3,56) ^{к**}	1,21 (0,82; 1,56)

Примітка. Показники наведено у вигляді середнього значення та 95% ДІ.

Статистично значуща різниця щодо показників контрольної групи: ^к p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо показників групи ОЖ: * p < 0,001; ** p < 0,05.

Статистично значуща різниця щодо показників групи ГЦД: ^к p < 0,001.

**Рисунок.** Вміст С-РБ, мг/л

Виявлено суттєві статистично значущі відмінності за вмістом С-РБ між жінками з ГЦД та пацієнтками з ОЖ (p < 0,001), поєднання цих патологій призводило до активації запальних реакцій, що виявлялося статистично значущим збільшенням концентрації С-РБ порівняно як з ізольованим ГЦД (p < 0,001), так і ізольованим ОЖ (p < 0,001).

Інтенсифікація процесів запалення в жінок із ГЦД та ОЖ підтверджена також результатами вивчення активності прозапальних цитокінів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17 та ФНП-α), значуща гіперекспресія яких зареєстрована в усіх

досліджуваних групах. Девіації мали значущо виразніший характер у жінок із коморбідним перебігом ГЦД та ОЖ (табл. 4).

Аналіз кореляцій вмісту маркерів запалення з експресивністю показників глюкометаболічного профілю виявив прямо пропорційні зв'язки майже з усіма параметрами. Варто уваги збільшення сили кореляцій у жінок із поєднаним перебігом ГЦД та ОЖ (табл. 5).

Крім того, виявлено сильні прямо пропорційні кореляції між ІМТ та ІЛ-17 (r = 0,91; p < 0,01), ІЛ-6 (r = 0,89; p < 0,01), ІЛ-1β (r = 0,94; p < 0,01) ФНП-α (r = 0,88; p < 0,01) і С-РБ (r = 0,86; p < 0,01), що також є свідченням критичної ролі ОЖ у формуванні та прогресуванні хронічного метаболічного запалення низького ступеня в жінок із ГЦД за наявності супутнього ОЖ.

Відомо, що фізіологічна вагітність розглядається як діабетогенний стан, що характеризується підвищеним анаболізмом та інсулінорезистентністю, яка є домінантним патофізіологічним механізмом ГЦД, а її розвиток здебільшого пов'язаний із тканиноспецифічним запаленням низького ступеня, спричиненим вивільненням медіаторів запалення та/або окисного стресу, зокрема прозапальних цитокінів, таких як ІЛ-1β, ІЛ-6, ФНО-α, численних хемокінів, адипоцитокінів тощо [8–10, 13]. Ожиріння також асоціюється з метазапаленням низького ступеня та резистентністю до інсуліну. Поєднання цих двох станів

Таблиця 4. Вміст прозапальних цитокінів, пг/мл

Параметр	ОЖ (n=33)	ГЦД (n=32)	ГЦД та ОЖ (n=37)	Контрольна група (n=23)
ІЛ-1β	18,6 (15,1; 22,9) ^к	19,7 (15,8; 23,3) ^к	27,8 (24,9; 31,3) ^{к**}	5,4 (4,7; 6,3)
ІЛ-6	9,1 (7,9; 10,4) ^к	12,7 (11,2; 14,4) ^{к*}	16,8 (15,7; 18,2) ^{к**}	6,3 (5,2; 7,1)
ІЛ-17	18,9 (17,8; 19,9) ^к	16,1 (14,7; 17,2) ^{к*}	23,3 (21,7; 25,9) ^{к**}	8,1 (6,7; 9,2)
ФНП-α	7,9 (6,5; 9,6) ^к	4,5 (3,6; 5,7) ^{к*}	9,5 (8,1; 11,6) ^{к*}	1,9 (1,1; 2,6)

Примітка. Показники наведено у вигляді середнього значення та 95% ДІ.

Статистично значуща різниця щодо показників контрольної групи: ^к p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо показників групи ОЖ: * p < 0,001.

Статистично значуща різниця щодо показників групи ГЦД: ^к p < 0,001.

Таблиця 5. Кореляції між показниками глікометаболічного профілю та маркерами запалення і С-реактивного білка

	ІМТ	С-РБ	ІЛ-1β	ІЛ-6	ІЛ-17	ФНП-α
ОЖ (n = 33)						
Глюкоза	0,77*	0,67*	0,76*	0,75*	0,78*	0,83*
НОМА-ІR	0,83*	0,76*	0,77*	0,82*	0,85*	0,79*
HbA1c	0,69*	0,73*	0,72*	0,81*	0,77*	0,76*
Інсулін	0,72*	0,69*	0,81*	0,79*	0,71*	0,81*
ГЦД (n = 32)						
Глюкоза	0,37*	0,42*	0,67*	0,58*	0,69*	0,71*
НОМА-ІR	0,42*	0,47*	0,78*	0,75*	0,81*	0,68*
HbA1c	0,41*	0,39*	0,69*	0,61*	0,79*	0,69*
Інсулін	0,24	0,41*	0,57*	0,69*	0,73*	0,65*
ГЦД та ОЖ (n = 37)						
Глюкоза	0,86*	0,79*	0,82*	0,83*	0,82*	0,79*
НОМА-ІR	0,91*	0,82*	0,89*	0,91*	0,92*	0,88*
HbA1c	0,84*	0,76*	0,86*	0,89*	0,86*	0,82*
Інсулін	0,79*	0,75*	0,81*	0,88*	0,85*	0,79*

Примітка. * Кореляційний зв'язок статистично значущий ($p < 0,05$).

є синергічним, що призводить до персистентної експозиції прозапальних медіаторів та ініціює активацію сигнальних білків цитокінів, які блокують активацію сигнальних рецепторів інсуліну в β-клітинах панкреатичних островців, що підсилює резистентність до інсуліну [6, 9, 10, 12].

У низці досліджень показано, що ІМТ є незалежним чинником ризику ГЦД, а серед жінок із надмірною масою тіла майже вдвічі частіше трапляється ГЦД, ніж серед жінок із нормальною масою тіла [20]. Інші автори виявили, що захворюваність на ГЦД становить 18% у жінок із нормальною масою тіла та 32% у жінок з ОЖ [1]. За даними S. Casagrande та співавт., поширеність ГЦД становить 4,7, 6,5 і 10,5% у жінок із нормальною масою тіла, надлишковою масою тіла та ОЖ відповідно, що свідчить про наявність прямо пропорційного зв'язку між частотою ГЦД і збільшенням маси тіла [2].

Іншим предиктором розвитку ГЦД на ранніх термінах вагітності є підвищення індексу НОМА-ІR, на який також впливає маса тіла, тому, на думку дослідників, граничні значення НОМА-ІR для прогнозування ГЦД слід диференціювати залежно від ІМТ жінки [6].

Результати дослідження С. McElwain і співавт. свідчать, що вагітність із ГЦД на тлі ОЖ асоціюється з девіантним ремоделюванням вісцеральної жирової тканини та дисфункцією молекулярних сигнальних систем, що призводить до формування резистентності до інсуліну та перешкоджає

метаболічному здоров'ю [12]. Запалення адипозної тканини є загальною ознакою глікометаболічних порушень, характеризується проникненням макрофагів у цей метаболічний орган із наступною експресією прозапальних цитокінів та формуванням резистентності до інсуліну [9,10,14]. Так, у дослідженні А. Musumeci та співавт. встановлено, що в материнській системі кровообігу при ГЦД на тлі ОЖ значно підвищені рівні ІЛ-17А та ІЛ-6 [14], що узгоджується з попередніми даними про збільшення активності Т-хелперів Th1 і Th17 при ГЦД [17–19] та її прямий зв'язок з ІМТ матері [16].

Іншими прозапальними маркерами, що відіграють значну роль у формуванні ГЦД, є ФНО-α та ІЛ-1β [8, 15, 25]. Так, висока експресія ФНО-α, яка має місце в пацієнток із ГЦД та ОЖ, корелює з масою тіла, віком жінки, терміном гестації, об'ємом амніотичної рідини, історією абортів та сімейною історією цукрового діабету. Окрім того, підвищена концентрація ФНО-α негативно впливає на перебіг вагітності й асоціюється з вищим ризиком несприятливих результатів [15, 25].

ІЛ-1β є важливим цитокіном, який бере участь в індукції та підтримці запальної відповіді в тканині підшлункової залози та периферичній крові жінок із ГЦД. Попередні дослідження показали, що експресія білка ІЛ-1β пов'язана зі ступенем активності ГЦД [8]. Крім того, поліморфізм ІЛ-1β rs1143623 має властивості регуляції жирового обміну, особливо рівня загального холестерину і ліпопротеїнів високої густини, а вагітні з генотипом GG мають більшу ймовірність розвитку ГЦД із порушеннями ліпідного профілю [8, 24].

З огляду на домінуючу патофізіологічну роль ОЖ у підсиленні глікометаболічних порушень, вагітні з надмірною масою тіла або ОЖ мають отримувати відповідні рекомендації та вживати заходів із профілактики розвитку та прогресування ГЦД та інших перинатальних ускладнень.

Висновки

Наявність супутнього ОЖ у жінок із ГЦД характеризується інтенсифікацією фенотипу метазапалення, що виявляється більшою експресією прозапальних біомаркерів (ІЛ-1β, ІЛ-6, ІЛ-17, ФНП-α) та С-РБ і асоціюється зі статистично значущо глибшими девіаціями глікометаболічного профілю, прогресуванням інсулінорезистентності та погіршенням перебігу ГЦД порівняно з ізольованою патологією.

Перспективним напрямом подальших досліджень є розробка профілактичних заходів щодо запобігання розвитку та прогресування ГЦД у вагітних із надмірною масою тіла або ОЖ і пошук методів терапевтичної корекції ГЦД.

Дотримання етичних вимог. Дослідження було схвалене Комісією з етики та біоетики Харківської обласної клінічної лікарні. Всі процедури та експерименти цього дослідження відповідають

етичним стандартам Гельсінської декларації (1964–2013 рр.), а також національного законодавства України. Всі пацієнтки, долучені до дослідження, надали інформовану згоду на участь.

Конфлікту інтересів немає.

Участь авторів: концепція і дизайн дослідження, збір матеріалу та опрацювання, написання тексту — О.Ю.Ж., Н.М.Ж.; статистичний аналіз даних — О.Ю.Ж.; редагування — Н.М.Ж.

Список літератури

- Alfadhli EM. Maternal obesity influences birth weight more than gestational diabetes. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):111. doi: 10.1186/s12884-021-03571-5.
- Casagrande SS, Linder B, Cowie CC. Prevalence of gestational diabetes and subsequent Type 2 diabetes among U.S. women. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;141:200-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.05.010.
- Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1.
- Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One*. 2018;13(8):e0202183. Published 2018 Aug 9. doi: 10.1371/journal.pone.0202183.
- Deputy NP, Dub B, Sharma AJ. Prevalence and trends in pre-pregnancy normal weight — 48 States, New York City, and District of Columbia, 2011–2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018;66(51-52):1402-7. doi: 10.15585/mmwr.mm665152a3.
- Duo Y, Song S, Zhang Y, Qiao X, Xu J, Zhang J, Peng Z, Chen Y, Nie X, Sun Q, Yang X, Wang A, Sun W, Fu Y, Dong Y, Lu Z, Yuan T, Zhao W. Predictability of HOMA-IR for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy Based on Different First Trimester BMI Values. *J Pers Med*. 2022 Dec 28;13(1):60. doi: 10.3390/jpm13010060. PMID: 36675721; PMCID: PMC9866419.
- Kumarathasan P, Williams G, Bielecki A, Blais E, Hemmings DG, Smith G, von Dadelzen P, Fisher M, Arbuckle TE, Fraser WD, Vincent R. Characterization of maternal plasma biomarkers associated with delivery of small and large for gestational age infants in the MIREC study cohort. *PLoS One*. 2018 Nov 1;13(11):e0204863. doi: 10.1371/journal.pone.0204863. PMID: 30383759; PMCID: PMC6211634.
- Liu T, Deng JM, Liu YL, Chang L, Jiang YM. The relationship between gestational diabetes mellitus and interleukin 1beta gene polymorphisms in southwest of China. *Medicine (Baltimore)*. 2020;99(43):e22679. doi: 10.1097/MD.00000000000022679.
- Maguire RL, House JS, Lloyd DT, Skinner HG, Allen TK, Raffi AM, Skaar DA, Park SS, McCullough LE, Kollins SH, Bilbo SD, Collier DN, Murphy SK, Fuemmeler BF, Gowdy KM, Hoyo C. Associations between maternal obesity, gestational cytokine levels and child obesity in the NEST cohort. *Pediatr Obes*. 2021 Jul;16(7):e12763. doi: 10.1111/ijpo.12763. Epub 2020 Dec 30. PMID: 33381912; PMCID: PMC8178180.
- Mallardo M, Ferraro S, Daniele A, Nigro E. GDM-complicated pregnancies: focus on adipokines. *Mol Biol Rep*. 2021;48(12):8171-80. doi: 10.1007/s11033-021-06785-0.
- Maxwell C, Gaudet L, Cassir G, Nowik C, McLeod NL, Jacob CÉ, Walker M. Guideline No. 391-Pregnancy and Maternal Obesity Part 1: Pre-conception and Prenatal Care. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019 Nov;41(11):1623-1640. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.026. PMID: 31640864.
- McElwain CJ, Manna S, Musumeci A, Sylvester I, Rouchon C, O'Callaghan AM, Ebad MAB, McCarthy FP, McCarthy CM. Defective Visceral Adipose Tissue Adaptation in Gestational Diabetes Mellitus. *J Clin Endocrinol Metab*. 2024 Apr 19;109(5):1275-1284. doi: 10.1210/clinem/dgad699. PMID: 38035802; PMCID: PMC11031241.
- Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferuzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol*. 2023;601(7):1287-306. doi: 10.1113/JP284139.
- Musumeci A, McElwain CJ, Manna S, McCarthy F, McCarthy C. Exposure to gestational diabetes mellitus increases subclinical inflammation mediated in part by obesity. *Clin Exp Immunol*. 2024;216(3):280-92. doi: 10.1093/cei/uxae010.
- Rancourt RC, Ott R, Ziska T, Schellong K, Melchior K, Henrich W, Plagemann A. Visceral Adipose Tissue Inflammatory Factors (TNF-Alpha, SOCS3) in Gestational Diabetes (GDM): Epigenetics as a Clue in GDM Pathophysiology. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan 12;21(2):479. doi: 10.3390/ijms21020479. PMID: 31940889; PMCID: PMC7014132.
- Rees A, Richards O, Allen-Kormylo A, Jones N, Thornton CA. Maternal body mass index is associated with an altered immunological profile at 28 weeks of gestation. *Clin Exp Immunol*. 2022;208(1):114-28. doi: 10.1093/cei/uxac023.
- Seck A, Hichami A, Doucouré S, Diallo Agne F, Bassène H, Ba A, Sokhna C, Khan NA, Samba A. Th1/Th2 Dichotomy in Obese Women with Gestational Diabetes and Their Macrosomic Babies. *J Diabetes Res*. 2018 Nov 14;2018:8474617. doi: 10.1155/2018/8474617. PMID: 30539027; PMCID: PMC6261071.
- Sheu A, Chan Y, Ferguson A, et al. A proinflammatory CD4+ T cell phenotype in gestational diabetes mellitus. *Diabetologia*. 2018;61(7):1633-43. doi: 10.1007/s00125-018-4615-1.
- Sifnaios E, Mastorakos G, Psarra K, et al. Gestational diabetes and T-cell (Th1/Th2/Th17/Treg) immune profile. *In Vivo*. 2019;33(1):31-40. doi: 10.21873/in vivo.11435.
- Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, Liu J, Wu S, Feng Y, Chen Y, Cai S, Shi Y, Ma L, Jiang Y. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Jul 6;20(1):390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y. PMID: 32631269; PMCID: PMC7336408.
- Thilak S, Rajendra A, Ganesh V. Association of obesity and insulin resistance to gestational diabetes mellitus. *Bioinformation*. 2023;19(2):211-4. doi: 10.6026/97320630019211.
- Ursache A, Bujor IE, Cristofor AE, Zelinschi DO, Nemescu D, Matasariu DR. Maternal body mass index trends and weight gain in singleton pregnancies at the time of fetal anatomic survey: changes in the last decade and new trends in the modern Era. *Nutrients*. 2023;15(22):4788. doi: 10.3390/nu15224788.
- Wang H, Li N, Chivese T, Werfalli M, Sun H, Yuen L, Hoegfeldt CA, Elise Powe C, Immanuel J, Karuranga S, Divakar H, Levitt N, Li C, Simmons D, Yang X; IDF Diabetes Atlas Committee. Hyperglycaemia in Pregnancy Special Interest Group. *IDF Diabetes Atlas: Estimation of Global and Regional Gestational Diabetes Mellitus Prevalence for 2021 by International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group's Criteria*. *Diabetes Res Clin Pract*. 2022 Jan;183:109050. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109050. Epub 2021 Dec 6. PMID: 34883186.
- Wang J, Li Z, Lin L. Maternal lipid profiles in women with and without gestational diabetes mellitus. *Medicine (Baltimore)*. 2019;98(16):e15320. doi: 10.1097/MD.00000000000015320.
- Wei W, Zhang X. Expression of ADP and TNF- α in patients with gestational diabetes mellitus and its relationship with pregnancy outcomes. *Exp Ther Med*. 2020;20(3):2184-90. doi: 10.3892/etm.2020.8952.
- WHO European Regional Obesity Report 2022. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2022. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

O. Y. Zhelezniakov^{1,2}, **N. M. Zhelezniakova**¹¹Kharkiv National Medical University²Municipal non-profit enterprise of the Kharkiv Regional Council «Regional Clinical Hospital», Kharkiv

Obesity as factor of development of metabolic deviations in gestational diabetes

Objective — to evaluate the pathophysiological role of obesity in the development of metabolic disorders in women with gestational diabetes (GD).

Materials and methods. 125 pregnant women were examined, including 33 obese patients, 32 pregnant women with GD, and 37 women with comorbidity of GD and obesity. The control group was represented by 23 practically healthy pregnant women. The content of proinflammatory cytokines (interleukin1b (IL-1b), IL-6, IL-17, tumour necrosis factor a (TNFa)), C-reactive protein (CRP) and glucometabolic profile were determined.

Results. An integral analysis of the incidence structure of degrees of obesity by group established a statistically significant increase in degrees of obesity in women with combined pathology. The HOMA-IR insulin resistance index was statistically significantly higher in obese patients by 1.1 times ($p < 0.05$) compared with isolated GDM and by 2.5 times ($p < 0.001$) compared with the control group, with a combined course of GDM and obesity — by 1.2 times ($p < 0.001$) and 2.7 times ($p < 0.001$), respectively. The indicators of the obesity group and the comorbidity group differed by 1.1 times ($p < 0.001$). The median CRP content in pregnant women with GD and obesity was 8.12 mg/l, in obese patients — 6.95 mg/l, and in patients with GD — 4.47 mg/l. These results exceeded the control values (2.67 mg/l) by 3.04 ($p < 0.001$), 2.6 ($p < 0.001$) and 1.7 ($p < 0.001$) times, respectively. The results of studying the activity of proinflammatory cytokines showed their significant overexpression in all study groups, but the deviations were more pronounced in women with comorbidities of GD and obesity. Correlations were revealed between parameters of the glucometabolic profile and markers of inflammation, as well as strong positive correlations between body mass index and levels of IL-17 ($r = 0.91$; $p < 0.01$), IL-6 ($r = 0.89$; $p < 0.01$), IL-1b ($r = 0.94$; $p < 0.01$), TNF- α ($r = 0.88$; $p < 0.01$) and CRP ($r = 0.86$; $p < 0.01$) in women with comorbid pathology.

Conclusions. The presence of concomitant obesity in women with GD is characterized by the intensification of the meta-inflammatory phenotype, which is manifested by significantly more pronounced expression of pro-inflammatory biomarkers — cytokines IL-1b, IL-6, IL-17, TNF- α , and CRP, and is associated with statistically deeper deviations of the glucometabolic profile, progression of insulin resistance and deterioration of the course of GD compared to isolated pathology.

Keywords: obesity, gestational diabetes, insulin resistance, meta-inflammation, pro-inflammatory cytokines.