

РОЛЬ ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ У ГЕНЕЗІ ГЕСТАЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПРЕЕКЛАМПСІЇ*

Остафійчук С. О., Дрогомирецька Н. В., Моцюк Ю. Б.,
Нейко О. В., Геник Н. І.

*Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
svitlana.ostafijchuk@gmail.com*

Гестаційне збільшення маси тіла (ГЗМТ) характеризується змінами у метаболізмі з метою адаптації материнського організму до нових умов життєдіяльності і адекватного енергозабезпечення плода [1]. Метаболічне забезпечення ГЗМТ відбувається під впливом ендогенних факторів. Підвищена продукція контрінсулярних гормонів плацентою, таких як плацентарний гормон росту, пролактин, кортизол, прогестерон, викликає стан інсулінорезистентності. Швидкий приріст маси тіла за рахунок збільшення жирового компоненту пов'язаний з дією метаболічно активних білків — адипокінів, таких як лептин, резистин, адипонектин, ТНФ- α , ІЛ-6, які приймають безпосередню участь в процесах регуляції метаболізму глюкози, чутливості тканин до інсуліну, системного запалення [2].

Сучасні дослідження доводять, що гіперлептинемія під час вагітності первинно є наслідком додаткової надмірної продукції

гормону плацентою більше ніж жировою тканиною і є індикатором запасу енергії в організмі в умовах метаболічного стресу [3]. Також доведено, що в генезі надмірної гестаційної гіперлептинемії лежить лептинорезистентність внаслідок синцитіотрофобласт зниженої регуляції лептинових рецепторів на фоні підвищеного рівня лептину в крові. Розвиток лептинорезистентності у цих пацієнток веде до зниження засвоєння глюкози тканинами, окислення жирів, сигналізує про необхідність підвищити споживання їжі, що веде до патологічного збільшення маси тіла [4].

В літературі продемонстрована роль гіперлептинемії під час вагітності у ініціації надлишкового ГЗМТ [5, 6]. Патологічне ГЗМТ асоціюється із підвищеним ризиком виникнення преєклампсії, системного захворювання, що характеризується появою гіпертензії та протеїнурії в другій половині вагітності [7]. У наукових джерелах під-

* Роботу виконано в межах планової наукової тематики Івано-Франківського національного медичного університету «Клініко-патогенетичні шляхи зниження частоти порушень репродуктивного здоров'я та перинатальних ускладнень жінок Прикарпаття» (номер державної реєстрації 0114U004747).

Установою, що фінансує дослідження, є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 24.03.2021.

тверджені підвищена експресія плацентарного лептину та збільшений циркулюючий рівень лептину при прееклампсії [8, 9]. Проте, відсутність однозначної думки про взаємозв'язок між гіперлептинемією, ГЗМТ та гестаційною гіпертензією (ГГ) і пре-

еклампсією спонукала нас до проведення даного дослідження.

Мета дослідження — дослідити асоціацію рівня лептину в сироватці крові вагітних жінок з ризиком виникнення гіпертензивних розладів в залежності від гестаційного збільшення маси тіла.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дане дослідження включало 190 вагітних жінок, які знаходилися на обліку в міському клінічному перинатальному центрі, м. Івано-Франківськ. Критеріями включення пацієнток в дослідження були вік 18 років і старше, одноплідна вагітність, нормальний прегравідарний індекс маси тіла (ІМТ) ($18,5\text{--}24,9\text{ кг/м}^2$), термін пологів у 37 тижнів і більше, відсутність тяжких соматичних захворювань. Всі вагітні оформили «Інформовану згоду на участь в дослідженні». Дизайн роботи схвалений комісією з питань етики ІФНМУ (протокол № 93/16 від 01.12.2016 р.).

112 (58,9%) жінок були першонароджуючі і 78 (41,1%) — з повторними пологами. Пологи відбулися у $39,4 \pm 1,2$ тижнів. Середній вік пацієнток становив $27,9 \pm 5,4$ років. Середній зріст — $165,1 \pm 5,8$ см, маса тіла до вагітності $55,3 \pm 4,8$ кг, ІМТ — $20,3 \pm 1,5\text{ кг/м}^2$ (95% СІ 19,1–20,5). Рекомендоване ГЗМТ (11,5–16,0 кг) виявлено у 133 (70,0%), надлишкове у 57 (30,0%) пацієнток, згідно з національними рекомендаціями [10].

Обстеження жінок проводили в кожному триместрі вагітності (9–12, 22–24, 37–40 тижнів). ІМТ розраховували за формулою Кетле (1865): відношення маси тіла (кг) до квадрату зросту (м^2). Інформацію про масу тіла жінок до вагітності отримували при опитуванні пацієнток та з медич-

ної документації. ГЗМТ оцінювали в кожному триместрі та в цілому за вагітність. Відсоток жирової маси тіла (ЖМТ) визначали на основі спектральної біоімпедансометрії (аналізатор «Діамант-аист») [11]. Критеріями гестаційної гіпертензії вважали гіпертензію (діастолічний АТ ≥ 90 мм рт. ст.), що виникла після 20 тижнів вагітності і не супроводжувалася протеїнурією аж до пологів, прееклампсії — наявність гіпертензії (діастолічний АТ ≥ 100 мм рт. ст.), що виникла після 20 тижнів вагітності, у поєднанні з протеїнурією ($\geq 0,3$ г/добу) [12]. Кількісне визначення лептину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA Kit № CAN-L-4260, Canada).

Результати статистично аналізували за допомогою пакету програм Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) та пакету статистичного аналізу Microsoft Excel. Параметри представлені як середнє арифметичне значення, середнє стандартне відхилення ($M \pm SD$) із визначенням 95% довірчого інтервалу (Confidence Interval (CI)). У групах порівняння застосовували параметричний t-тест Ст'юдента. Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при $p < 0,05$. Вираховували відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та його 95% СІ. Для встановлення взаємозв'язку між параметрами застосували метод парного кореляційно-регресійного аналізу Пірсона (r).

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Серед 190 обстежених жінок в другій половині вагітності ГГ виникла у 29 ($15,3 \pm 2,6\%$), прееклампсія у 39 ($20,5 \pm 2,9\%$) випадків, а 122 ($64,2 \pm 3,5\%$) осіб залишалися нормотензивними до пологів. Прослідковано, що частота виникнення гіпертензивних розладів більша у групі вагітних з надлишковим ГЗМТ — ГГ у 2,2 раза

($p < 0,05$) та прееклампсії у 4,2 раза ($p < 0,001$) порівняно з пацієнтками з рекомендованим приростом маси тіла (табл. 1).

Встановлено, що у групі осіб з нормотензивною вагітністю концентрації лептину у 1,5 раза в другому та у 1,6 раза в третьому триместрах достовірно перевищували ранні терміни (в обох випадках $p < 0,001$).

У вагітних з розвитком ГГ рівні даного гормону аналогічно у 1,6 раза в другому та у 2,4 раза в третьому триместрах достовірно перевищували показники першого триместру (в обох випадках $p < 0,001$). Однак, в цій групі рівень лептину в кінці вагітності вірогідно у 1,5 раза був вище, порівняно з нормотензивними вагітними ($p < 0,01$). У осіб з маніфестацією прееклампсії також концентрації лептину у 1,7 раза в другому та у 2,4 раза в третьому триместрах достовірно перевищували ранні терміни (в обох

випадках $p < 0,001$). Проте, починаючи вже з середини вагітності рівні лептину достовірно у 1,1 раза ($p < 0,01$), а перед пологами у 1,5 раза ($p < 0,001$) достовірно перевищували концентрацію при неускладненій вагітності. У групі з прееклампсією відмічено появу гіперлептинемії в сироватці крові вагітних, вищої ніж при нормотензивній вагітності, в 22–24 тижні — ще до появи клінічних ознак (табл. 2).

Детальний аналіз показав, що концентрації лептину у групах вагітних з гіпер-

Таблиця 1

Частота гіпертензивних розладів у вагітних в залежності від гестаційного збільшення маси тіла, $M \pm SD$

Показники	Рекомендоване ГЗМТ, n = 133		Надлишкове ГЗМТ, n = 57		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Нормотензивна вагітність	104	78,2 ± 3,6	18	31,6 ± 6,2	< 0,001
Гестаційна гіпертензія	15	15,0 ± 3,1	14	24,6 ± 5,7	0,03
Прееклампсія	14	11,3 ± 2,7	25	43,9 ± 6,6	< 0,001

Примітки:

p — порівняно з групою з рекомендованим ГЗМТ.

Таблиця 2

Рівні лептину у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності, нг/мл, $M \pm SD$

Показники	Нормотензивна вагітність, n = 122	Гестаційна гіпертензія, n = 29	Прееклампсія, n = 39
I триместр	14,0 ± 1,4	13,8 ± 2,2	13,9 ± 1,8
II триместр	20,3 ± 0,9, $p_1 < 0,001$	22,1 ± 1,4, $p_1 < 0,01$	23,3 ± 1,2, $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
III триместр	22,7 ± 2,9, $p_1 < 0,01$	33,4 ± 3,2, $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,02$	33,5 ± 2,9, $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$

Примітки:

p_1 — порівняно з першим триместром;

p_2 — порівняно з групою жінок з нормотензивною вагітністю.

Таблиця 3

Рівні лептину у жінок з гіпертензивними розладами під час вагітності в залежності від рівня гестаційного збільшення маси тіла, нг/мл, $M \pm SD$

Показники	Гестаційна гіпертензія, n = 29		Прееклампсія, n = 39	
	Рекомендоване ГЗМТ	Надлишкове ГЗМТ	Рекомендоване ГЗМТ	Надлишкове ГЗМТ
II триместр	21,8 ± 0,7	22,3 ± 0,8	22,0 ± 0,7	24,5 ± 0,6, $p < 0,02$
III триместр	30,2 ± 1,8	35,8 ± 1,9 $p < 0,05$	30,4 ± 1,9	36,2 ± 1,6, $p < 0,05$

Примітки:

p — порівняно з групою жінок з рекомендованим ГЗМТ.

**Кореляційний зв'язок між рівнем лептину,
гестаційним збільшенням маси тіла і відсотком жирової маси
тіла вагітних з гестаційними розладами**

	II триместр		III триместр	
	Коефіцієнт кореляції (r)	p	Коефіцієнт кореляції (r)	p
Лептин і ГЗМТ				
- Гестаційна гіпертензія	0,58	0,006	0,69	< 0,001
- Преєклампсія	0,55	0,002	0,64	< 0,001
Лептин і % ЖМТ				
- Гестаційна гіпертензія	0,46	0,01	0,67	< 0,001
- Преєклампсія	0,59	0,006	0,75	< 0,001

тензивними станами достовірно були вищі при надлишковому ГЗМТ порівняно з пацієнтками з рекомендованим приростом маси тіла (табл. 3).

Отже, здійснений аналіз дає підстави стверджувати, що шанси гіперлептинемії у групі вагітних з ГГ достовірно зростають у 3,5 рази (OR = 3,50; 95% CI: 1,48–9,33; $p < 0,05$), а з преєклампсією у 6 разів (OR = 6,01; 95% CI: 2,43–15,02; $p < 0,05$) у жінок з надлишковим ГЗМТ. Методом парного кореляційно-регресійного аналізу діагностовано позитивний зв'язок між концентрацією лептину, ГЗМТ та відсотком ЖМТ у вагітних з ГГ та преєклампсією в другому та третьому триместрах вагітності (табл. 4).

Гіперлептинемія під час вагітності асоціюється з підвищеним ризиком розвитку гіпертензивних розладів [8]. Вважається, що лептин відіграє роль в ангиогенезі, імуномодуляції та метаболізмі жирних кислот на ранніх етапах плацентації. Припускається, що зменшена перфузія плаценти та гіпоксія, внаслідок патологічної інвазії трофобласта і порушення ангиогенезу плаценти, збільшує плацентарну експресію лептину, направлену на метаболічне забезпечення плода [13].

У нашому дослідженні встановлено, що підвищення рівня даного адипокіну в крові жінок з подальшим розвитком гіпертензивних розладів відбувається в 22–24 тижні, ще до появи клінічних симптомів, про що наголошують і деякі дослідники [9]. Отже, гестаційна гіперлептинемія може розглядатися механізмом подолання зни-

женої перфузії плаценти та маркером плацентарної дисфункції при гіпертензивних розладах.

З іншого боку, збільшення експресії лептину під час вагітності, ускладненій ГГ та преєклампсією, може бути результатом інших подразників. Показано, що материнська гіперлептинемія посилює гіпертензію через здатність лептину активувати симпатичну нервову систему та стимулювати секрецію катехоламінів [14]. У нашій роботі продемонстровано позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією лептину, ГЗМТ та відсотком ЖМТ у вагітних з ГГ та преєклампсією вже в другому триместрі. Це підтверджує вагому роль продукції лептину адипоцитами через підвищений відсоток жирової маси тіла у вагітних з гіпертензивними розладами порівняно з нормотензивними пацієнтками. Доведений взаємозв'язок гестаційної лептинорезистентності та надлишкового приросту маси тіла у жінок з нормальним преградарним ІМТ [6], дозволяє розкрити додаткові патогенетичні механізми впливу патологічного ГЗМТ на маніфестацію гіпертензивних розладів.

Підсумовуючи отримані результати можна стверджувати, що надлишкове ГЗМТ позитивно асоціюється з підвищеною продукцією лептину, який є маркерами зростання інсулінової резистентності і відіграє важливу роль в патофізіології гестаційних ускладнень, таких як ГГ, преєклампсія. Рекомендоване ГЗМТ не збільшує ризик гіпертензивних станів під час вагітності, а діагностована гіперлептинемія може ре-

презентувати компенсаторний механізм направлений на енергетичне та метаболічне забезпечення плода. Отже, наше дослідження дозволяє розширити знання ролі

адипокінів в сироватці крові жінок в генезі метаболічних розладів як передумови гестаційних ускладнень, пов'язаних з патологічним ГЗМТ.

ВИСНОВОК

Встановлено, що концентрації лептину у сироватці крові вагітних з гестаційною гіпертензією і прееклампсією достовірно вищі у групі з надлишковим приростом маси тіла порівняно з рекомендованим,

що виявляється вже в другому триместрі вагітності. Отже, лептин можна вважати прогностичним маркером асоціації між патологічним ГЗМТ і гіпертензивними розладами.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Parrettini S, Caroli A, Torlone E. *Front Endocrinol* 2020; 11: 611929.
2. Logan CA, Bornemann R, Koenig W, et al. *Sci Reports* 2017; 2(7).
3. Pijanović M, Stefanović A, Miljković M, et al. *J Lab Med* 2017; 41(3): 129-136.
4. Trujillo-Goiza M.L., Secarus R. *Biol Reprod* 2018; 98(5): 654-663.
5. Somano R, Martinez-Rojano H, Chico-Barba G, et al. *Nutrients* 2017; 9: 1067.
6. Ostafijchuk SO, Genyk NI. *Probl Endokryn Patologii'* 2019; 3: 52-58.
7. Premru-Srsen T, Kocic Z, Vodusek VF, et al. *J Perinat Med* 2019; 47(6): 585-591.
8. Yusrawati Habibah RL, Machmud R. *Indones Biomed J* 2015; 7(1): 37-42.
9. Taylor BD, Ness RB, Olsen J, et al. *Hypertension* 2015; 65(3): 594-599.
10. Metodichni rekomendacii' shhodo organizacii' ambulatornoi' akushers'ko-ginekologichnoi' dopomogy: Nakaz MOZ Ukraïni № 417 vid 15.07.2011.
11. Bosaeus M, Andersson-Hall U, Andersson L, et al. *Reprod Sci* 2020; 27(7): 1477-1489.
12. Pro zatverdzhennja klinichnyh protokoliv z akushers'koi' ta ginekologichnoi' dopomogy: Nakaz MOZ Ukraïni № 676 vid 31.12.2004.
13. Páirez-Páirez A, Toro A, Vilarico-Garcna T. *J Cell Mol Med* 2018; 22(2): 716-727.
14. MdHassan MJ, Bakar NS, Aziz MA, et al. *Reprod Biol* 2020; 20(2): 184-190.

РОЛЬ ГІПЕРЛЕПТИНЕМІЇ У ГЕНЕЗІ ГЕСТАЦІЙНОЇ ГІПЕРТЕНЗІЇ ТА ПРЕЕКЛАМПСІЇ

Остафійчук С. О., Дрогомирецька Н. В., Моцюк Ю. Б.,
Нейко О. В., Генік Н. І.

Івано-Франківський національний медичний університет,
м. Івано-Франківськ, Україна
svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Метою дослідження було дослідити асоціацію рівня лептину в сироватці крові вагітних з ризиком виникнення гіпертензивних розладів в залежності від гестаційного збільшення маси тіла (ГЗМТ). У дослідження залучено 190 вагітних жінок з нормальним прегравідарним індексом маси тіла, які знаходилися на обліку в міському клінічному перинатальному центрі, м. Івано-Франківськ, Україна. Кількісне визначення лептину в сироватці крові проводили методом імуоферментного аналізу (ELISA Kit № CAN-L-4260, Canada). Результати статистично аналізували за допомогою Statistica 6.0 (StatSoft Inc., США) та пакету статистичного аналізу Microsoft Excel.

Гестаційна гіпертензія (ГГ) виникла у 29 (15,3 %), прееклампсія у 39 (20,5 %) випадків, а 122 (64,2 %) осіб були нормотензивні. Рекомендоване ГЗМТ (11,5-16,0 кг) виявлено у 133 (70,0 %), надлишкове у 57 (30,0 %) пацієнток. У вагітних з надлишковим ГЗМТ частота виникнення ГГ у 2,2 раза ($p < 0,05$) та прееклампсії у 4,2 раза ($p < 0,001$) більша порівняно з пацієнтками з рекомендованим ГЗМТ. У вагітних з ГГ концентрації лептину у 1,5 раза в третьому триместрі ($p < 0,01$), а з прееклампсією у 1,1 раза в другому ($p < 0,01$) та у 1,5 раза в третьому ($p < 0,001$) триместрах перевищували рівні при нормотензивній вагітності. Концентрації лептину у сироватці крові вагітних з ГГ і прееклампсією достовірно вищі у групі з надлишковим приростом маси тіла порівняно з рекомендованим, що виявля-

ється вже в другому триместрі. Шанси гіперлептинемії у групі вагітних з ГГ (OR = 3,50; 95 % CI: 1,48–9,33; $p < 0,05$) та з преєклампсією (6,01; 2,43–15,02) вище у жінок з надлишковим ГЗМТ. Діагностовано позитивний кореляційний зв'язок між концентрацією лептину, ГЗМТ та відсотком жирової маси тіла у вагітних з ГГ і преєклампсією в другому та третьому триместрах вагітності. Отже, лептин можна вважати маркером асоціації між патологічним ГЗМТ і гіпертензивними розладами.

Ключові слова: лептин, гестаційне збільшення маси тіла, гестаційна гіпертензія, преєклампсія.

THE ROLE OF HYPERLEPTINEMIA IN THE GENESIS OF GESTATIONAL HYPERTENSION AND PREECLAMPSIA

Ostafichuk S. O., Drohomiretska N. V., Motsyuk Yu. B.,
Neiko O. V., Henyk N. I.

*Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
svitlana.ostafichuk@gmail.com*

The aim of the study was to determine the association of serum leptin levels in pregnant women with the risk of hypertensive disorders depending on gestational weight gain (GWG). We have studied 190 pregnant women with a normal pre-pregnancy body mass index, who were registered at the City Clinical Perinatal Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine. Quantitative determination of leptin in serum was performed by ELISA Kit (CAN-L-4260, Canada). Statistical analyses based on Microsoft Excel statistical analysis package and Statistica 6.0. Gestational hypertension (GH) has developed in 29 (15.3 %), preeclampsia in 39 (20.5 %) cases and 122 (64.2%) pregnant were normotensive. The recommended GWG (11.5–16.0 kg) was diagnosed in 133 (70.0 %), excessive in 57 (30.0 %) patients. The frequency of GH was 2.2-fold ($p < 0.05$) and preeclampsia was 4.2-fold ($p < 0.001$) higher in pregnant with excessive GWG, compared to patients with the recommended GWG. Leptin concentrations in pregnant with GH were 1.5-fold in the third trimester ($p < 0.01$), and with preeclampsia 1.1-fold in the second ($p < 0.01$) and 1.5-fold in the third ($p < 0.01$) trimesters higher compared to normotensive women. Serum leptin concentrations of pregnant with GH and preeclampsia were significantly higher in the group with excessive GWG compared to the recommended, which were detected in the second trimester. A high degree of risk of hyperleptinemia in the groups of pregnant with GH (OR = 3.50; 95 %CI: 1.48–9.33; $p < 0.05$), and with preeclampsia (6.01; 2.43–15.02) was found in women with excessive GWG. A positive correlation was found between leptin concentration, GWG and body fat percentage in pregnant with GH and preeclampsia in the second and third trimesters. Thus, leptin can be considered a marker of the association between pathological GWG and hypertensive disorders in pregnancy.

Key words: leptin, gestational weight gain, gestational hypertension, preeclampsia.

Остафійчук Світлана Олександрівна,
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-8301-814X>

Дрогомирецька Наталія Василівна,
ORCID <https://orcid.org/0000-0002-7371-2450>

Моцюк Юлія Богданівна,
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-7681-4455>

Нейко Ольга Василівна,
ORCID <https://orcid.org/0000-0003-2408-2664>

Геник Наталія Іванівна,
ORCID <https://orcid.org/0000-0001-5755-7537>