

УРОВЕНЬ ГОРМОНОВ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО БАЛАНСА В КРОВИ БЕРЕМЕННЫХ ПРИ МАКРОСОМИИ ПЛОДА

Геворкян Р.С., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Бабаева М.Л.

ГБОУ ВПО «Ростовский государственный медицинский университет» Минздрава России, Ростов-на-Дону, e-mail: avolkov@aanet.ru

Макросомия плода является одним из приоритетных направлений современного акушерства, определяя значительный процент осложнений, как для матери, так и для плода. В работе представлены данные об уровнях глюкозы, инсулина, лептина, грелина, гормона роста у 58 женщин с доношенной беременностью, родивших в срок ребенка с нормальной массой тела (1 группа) и у 86 пациенток, родивших детей с массой 4000 г и более (2 группа). Выявлено, что уровень глюкозы крови в клинических группах не имел достоверных отличий, средняя концентрация инсулина была статистически более высокой во 2-й группе. Между концентрацией инсулина в крови матери и весом новорожденного обнаружена средняя положительная корреляционная связь. Средняя концентрация лептина при макросомии плода была достоверно выше, чем в 1 группе. Средние концентрации грелина не имели статистически значимых отличий в клинических группах. Выявлен достоверно более высокий уровень соматотропного гормона при макросомии плода. Полученные результаты свидетельствуют, что формированию макросомии плода способствуют высокие уровни в крови беременной лептина, соматотропного гормона на фоне инсулинорезистентности.

Ключевые слова: макросомия плода, глюкоза, адипокины, инсулин, грелин, лептин, гормон роста.

HORMONE LEVELS IN BLOOD METABOLIC BALANCE PREGNANCY WITH FETAL MACROSOMIA

Gevorkyan R.S., Rymashevsky A.N., Volkov A.E., Babaeva M.L.

Rostov State Medical University Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, e-mail: avolkov@aanet.ru

Fetal macrosomia is one of the priorities of modern obstetrics, defining a significant percentage of complications for both mother and fetus. The paper presents data on the levels of glucose, insulin, leptin, ghrelin, growth hormone in 58 women with full-term pregnancy, gave birth to the term child with a normal body weight (group 1) and 86 patients who gave birth to children with a mass of 4000 g and more (group 2). It was found that the level of blood glucose in clinical groups had no significant differences, the average concentration of insulin was statistically higher in the 2nd group. By the concentration of insulin in the blood of the mother and the weight of a newborn found an average positive correlation. The average concentration of leptin at the fetal macrosomia was significantly higher than in group 1. Average concentrations of ghrelin had no statistically significant differences between clinical groups. Revealed significantly higher levels of growth hormone when the fetal macrosomia. The results indicate that the formation of fetal macrosomia by high blood levels of leptin pregnant, growth hormone on the background of insulin resistance.

Keywords: fetal macrosomia, glucose, adipokines, insulin, ghrelin, leptin, growth hormone.

Одной из значимых медико-социальных проблем является беременность и роды при наличии крупного плода [2, 4]. Актуальность проблем при макросомии плода (МП) определена высоким процентом интра- и неонатальных осложнений, родовых травм в частности. В настоящее время не имеют ответа многие вопросы патогенеза МП. В последние годы, большое внимание уделяется нарушениям углеводного и липидного обменов у матери, как основным причинам формирования МП [3, 10, 12]. Одними из ключевых регуляторов углеводно-липидного метаболизма являются эндокринные факторы: адипокины (лептин, адипонектин, резистин), инсулин и компоненты оси грелина (грелин – гормон роста –

инсулиноподобные факторы роста) [5-7, 13]. Во время беременности происходят значительные изменения в этих метаболических процессах, влияющих на росто-весовые параметры плода, что обуславливает актуальность изучения данного вопроса.

Беременность является уникальным состоянием, сопровождающимся физиологическим увеличением резистентности к инсулину. При беременности развивается состояние относительного гиперинсулинизма с периферической инсулиновой резистентностью за счет увеличения концентрации контринсулярных гормонов, а также действия адипокинов жировой ткани [1, 6-7]. G. Angelidis и соавт. [8] показали важную роль лептина и грелина в регуляции полового созревания, фертильности и имплантации плодного яйца в эндометрий. В то же самое время остаётся неизученным вопрос о роли лептина при МП. Командой исследователей под руководством профессора А.В. Шестопалова [1, 5-7] была установлена ассоциация повышенных уровней гормона роста в материнском организме с отношением лептин/резистин. При формировании МП ими выявлено повышение концентрации лептина как в материнской, так и в пуповинной крови.

Рост концентрации лептина в материнской крови на фоне повышенных значений массы и ИМТ при беременности крупным плодом, вероятно, свидетельствует об индикаторной роли данного адипокина в отношении запасов жировой ткани. Существует мнение, что гиперинсулинемия, отмечаемая в материнской крови при МП, может стимулировать экспрессию гена лептина. В отношении тканей плода лептин проявляет себя специфическим ростовым фактором, активируя процессы ангиогенеза и пролиферации, участвуя в регуляции секреции гормона роста.

Формирование МП сопровождается повышенными уровнями лептина и гормона роста в материнской крови, развитием инсулинорезистентности в организме беременной, что сопровождается увеличением массы плода и уровня лептина в пуповинной крови. По мнению авторов [5-7], данные изменения эндокринной активности жировой ткани, оси грелина лежат в основе патогенеза МП. Однако данных о влиянии концентраций гормонов метаболического баланса (лептина и грелина) на вес внутриутробного плода, на формирование в последующем плода с макросомией в настоящее время недостаточно. Вышеизложенное свидетельствует об отсутствии единого мнения специалистов о причинах, механизмах формирования МП. В настоящее время пока нет окончательного ответа на вопрос о взаимосвязи нарушений углеводного и липидного обменов у матери и их влиянии на формирование макросомии новорожденного.

Нами обследовано 144 женщины в сроке 39–40 недель беременности, разделенные на группы. Первую группу составили 58 женщин с доношенной беременностью, родившие в срок ребенка с нормальной массой тела (от 2800 до 3999 г). Вторую группу ставили 86

пациенток, родившие детей с массой 4000 г и более. В III триместре проводилось исследование уровней инсулина, лептина, грелина и гормона роста у беременных 1 и 2 групп, а также оценкой коррелятивных взаимосвязей отдельных гормональных параметров с весом плода в постнатальном периоде.

Материалом служили образцы плазмы крови беременных женщин. Забор крови проводили натощак в утренние часы с применением вакуумной системы. Подготовку образцов сыворотки и плазмы крови проводили по стандартной методике. До исследования образцы хранили в морозильной камере при температуре минус 20 °С. Исследования уровня глюкозы, инсулина, грелина, лептина, соматотропного гормона в сыворотке крови проводили методом иммуноферментного анализа на автоматическом иммуноферментном анализаторе «Alisei» (Италия), с использованием тест-систем производства Peninsula Laboratories, LLC (США), DRG (Германия) и DBC (Канада), в соответствии с инструкциями производителя. Полученные результаты обработаны статистически с применением пакета программ Statistica 6.0. Корреляционный анализ выполняли методами Спирмена и Пирсона в зависимости от типа распределения переменных. Силу корреляции оценивали по значению коэффициента корреляции (r): $r \leq 0,25$ – слабая сила корреляции; $r \geq 0,3-0,6$ – умеренная; $r \geq 0,7$ – высокая сила коррелятивной связи. Статистически значимыми считались различия и коэффициенты корреляции при $p < 0,05$.

Исследование концентраций основных регуляторов метаболизма, проведенное у пациенток 1 и 2 групп, показало следующее.

Уровень глюкозы крови у пациенток клинических групп не имел достоверных отличий, средняя концентрация инсулина была статистически более высокой во 2-й группе в 1-й группе соответственно (табл. 1).

Таблица 1

Уровни глюкозы и инсулина

Показатель	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=86)	Статистическая значимость, p*
Глюкоза, ммоль/л	4,18±0,27	4,53±0,49	>0,05
Инсулин, мкМЕ/мл	11,19±0,81	13,98±1,53	0,041*

* $p < 0,05$ – статистическая значимость различий.

Для оценки взаимосвязи между концентрацией инсулина в организме матери и массой плода мы использовали коэффициент ранговой корреляции Спирмена (рис. 1). Было обнаружено, что между концентрацией инсулина в крови матери и весом новорожденного имеется средняя положительная корреляционная связь (SpearmanR= 0,609; $p < 0,05$).

Полученные результаты позволяют предполагать, что при увеличенном показателе инсулина у беременной масса плода будет превышать норму.

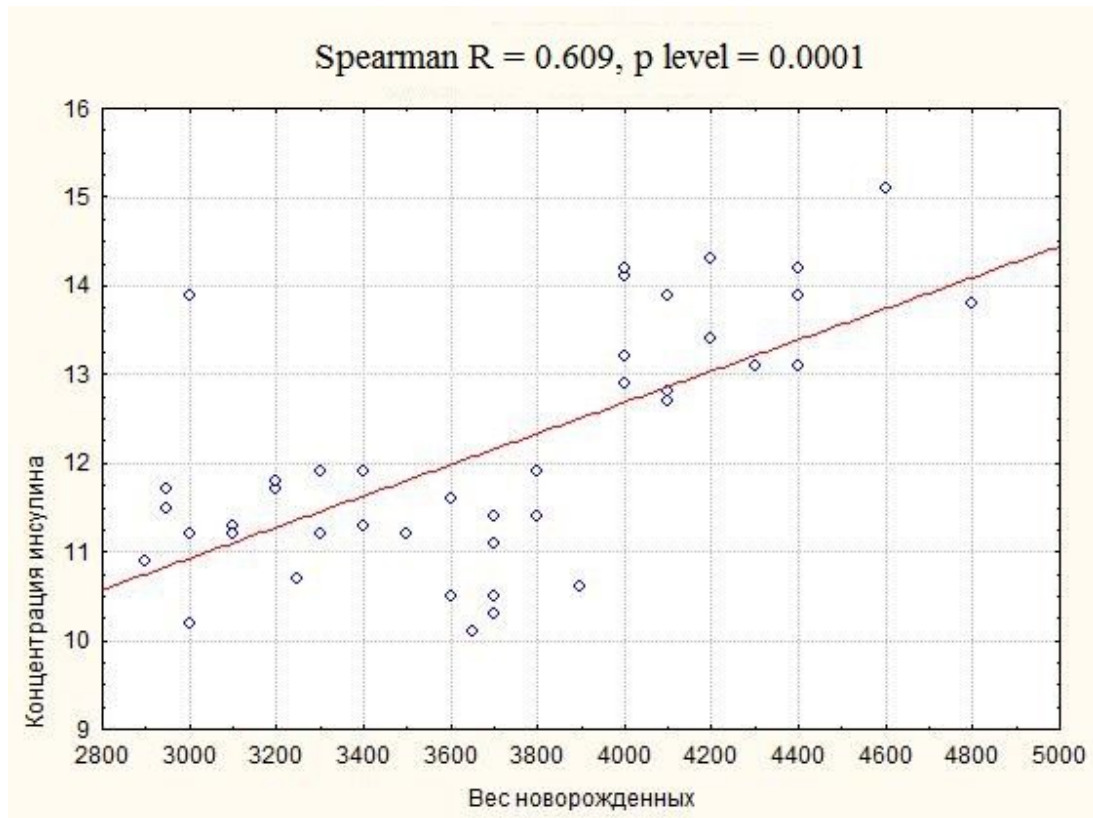
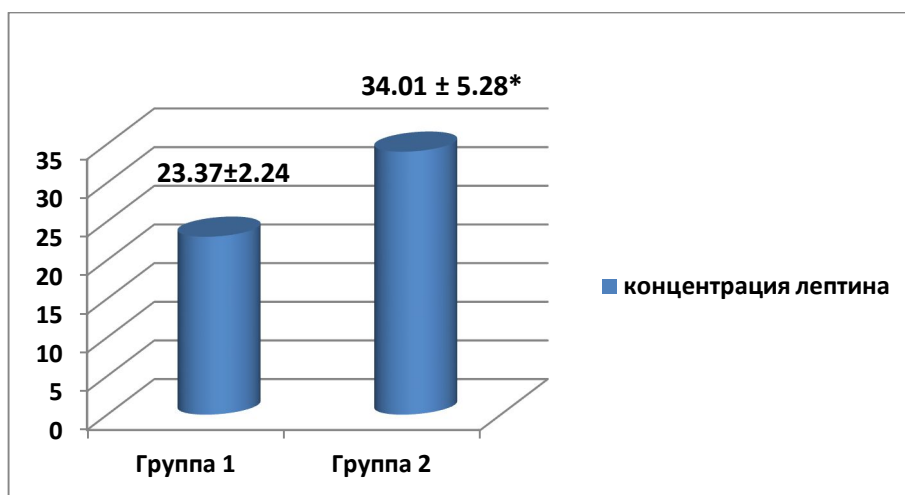


Рис. 1. Взаимосвязь между уровнем инсулина в крови беременных и весом новорожденного

Средняя концентрация лептина в материнской крови во 2-й группе была достоверно выше ($p < 0,005$) по сравнению с таковой в 1-й группе, при $p < 0,05$ (рис. 2).



* $p < 0.005$ – статистически значимые отличия

Рис. 2. Уровень лептина в крови беременных клинических групп

При исследовании коррелятивных зависимостей (рис. 3) была выявлена сильная положительная связь между уровнем лептина в материнской крови и весом новорожденного (SpearmanR = 0,779; p<0,05). По нашему мнению, обнаруженная сильная положительная связь между уровнем лептина в материнской крови и весом новорожденного позволяет рассматривать исследуемый цитокин индикатором повышенных энергетических запасов у матери, а также фактором, влияющим на формирование МП.

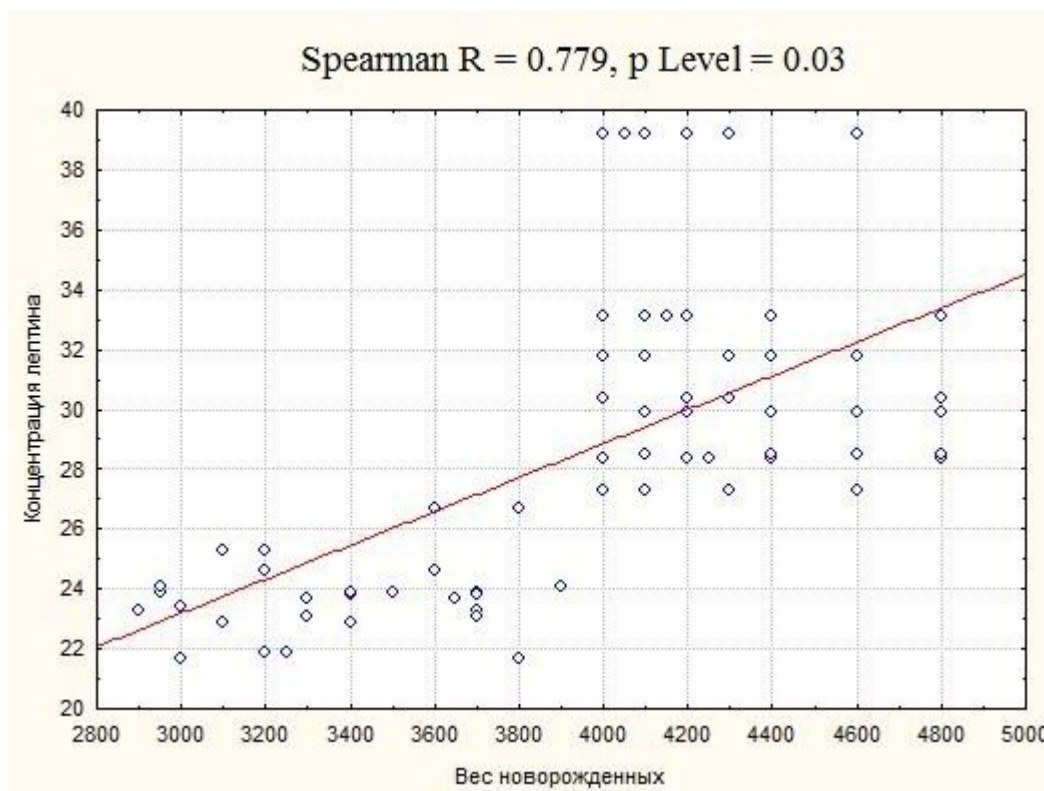


Рис. 3. Взаимосвязь между уровнем лептина в крови беременных и весом новорожденного

Средние концентрации грелина не имели статистически значимых отличий в обеих клинических группах (p>0,05). Обращал на себя внимание достоверно более высокий уровень соматотропного гормона во 2-й группе – 3,47±0,81 нг/мл по сравнению с таковым в 1-й группе – 2,5±1,34 нг/мл (табл. 2). Это определило необходимость проведения корреляционного анализа между уровнем соматотропного гормона в материнской крови и весом новорожденного.

Таблица 2

Уровни грелина и гормона роста

Показатель	Группа 1 (n=58)	Группа 2 (n=86)	Статистическая значимость, p*
Грелин, нг/мл	0,35±0,04	0,36±0,07	>0,05
Соматотропный гормон, нг/мл	2,50±1,34	3,47±0,81	0,045*

*p< 0,05 – статистическая значимость различий.

Исследование коррелятивных зависимостей (рис. 4) выявило прямую среднюю положительную связь между уровнем соматотропного гормона в материнской крови и весом новорожденного (SpearmanR=0,671; p<0,05).

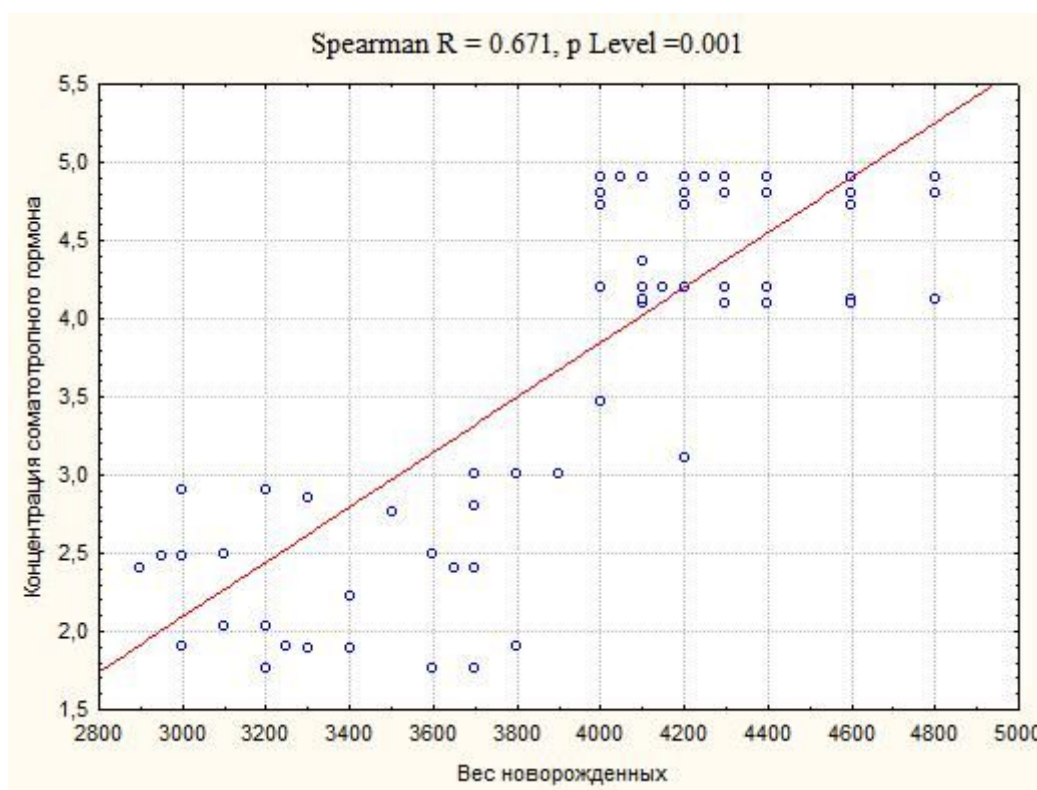


Рис. 4. Взаимосвязь между уровнем соматотропного гормона в крови беременных и весом новорожденного

Таким образом, полученные нами результаты позволяют сформулировать следующие выводы:

1. Формирование макросомии плода происходит на фоне высоких уровней содержания в сыворотке крови беременной лептина и соматотропного гормона на фоне инсулинорезистентности.
2. Определение концентрации соматотропного гормона крови у беременных в третьем триместре гестации следует рассматривать в качестве прогностического критерия развития макросомии у плода, в качестве способа прогнозирования веса новорождённого.

Список литературы

1. Бутенко Е.В., Шульга А.С., Шестопапов А.В., Александрова А.А., Гутникова Л.В., Рымашевский А.Н., Шкурят Т.П. Изменение концентрации гормонов роста и мобилизации и депонирования энергетических субстратов в крови беременных женщин во втором

триместре в норме и при истинной угрозе прерывания беременности // Современные проблемы науки и образования. – 2011. – № 4; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=4735>.

2. Геворкян Р.С., Рымашевский А.Н., Волков А.Е., Маркина В.В. Макросомия плода: современное состояние проблемы // Современные проблемы науки и образования. – 2016. – № 6; URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=25705>.

3. Михалев Е.В. Гормональные, электролитные нарушения и особенности гемостаза у доношенных новорожденных детей от матерей с гестационным сахарным диабетом / Е.В. Михалев, О.М. Шанина, Т.В. Саприна. // Сахарный диабет. – 2015. – № 1. – С.78-86.

4. Тагунец Н.И. Факторы риска макросомии плода недиабетического генеза / Н.И. Тагунец, Р.Т. Мирсабурова, Д.П. Холова // Материалы XIII Всероссийского научного форума Мать и дитя. – М., 2012. – С. 187–188.

5. Шестопалов А.В. Уровень гормонов метаболического баланса в сыворотке крови беременных женщин / А.В. Шестопалов, Е.В. Бутенко, А.А. Александрова [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2011. – Т. LX, № 2. – С. 68-72.

6. Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., Ставиский И.М., Рымашевский А.Н., Шкурят Т.П. Показатели метаболизма коллагена I типа в крови женщин при различных вариантах течения беременности // Фундаментальные исследования. – 2012. – № 2-2. – С. 393–398.

7. Шестопалов А.В., Шульга А.С., Александрова А.А., Рымашевский А.Н., Шкурят Т.П. Адипокины и показатели углеводного обмена при беременности, осложнённой гестозом // Современные проблемы науки и образования. – 2012. – № 1; URL:<http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5393>.

8. Angelidis, G. Ghrelin: new insights into female reproductive system-associated disorders and pregnancy / G. Angelidis, K. Dafopoulos, C.I. Messini, V. Valotassiou, P. Georgoulas, I.E. Messinis // *Reprod. Sci.* – 2012. – V.19. – P. 903-910.

9. Chandran, M. Adiponectin: more than just another fat cell hormone? / M. Chandran, S.A. Phillips, T. Ciaraldi, R.R. Henry // *Diabetes Care.* – 2003. – V.26. – P. 2442–2450.

10. Hillier, T.A. Excess gestational weight gain: modifying fetal macrosomia risk associated with maternal glucose / T.A. Hillier et al. // *Obstet. Gynecol.* – 2008. – V. 112, № 5. – P. 1007-1014.

11. Sierra-Homigmann, M.R. Biological action of leptin as an angiogenic factor / M.R. Sierra-Homigmann, A.K. Nath, C. Murakami // *Science.* – 1998. – V.281. – P. 1683-1686.

12. Walsh, C.A. Recurrence of fetal macrosomia in non-diabetic pregnancies / C.A. Walsh et al. // *J. Obstet. Gynaecol.* – 2007. – V. 27. – P. 374-378.

13. Williams, M.A. Plasma adiponectin concentrations in early pregnancy and subsequent risk of gestational diabetes mellitus / M.A. Williams, C. Qiu, M. Muiy-Rivera et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2004. – V.89. – P. 2306-2311.