

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ПОЛТАВСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

КЛИМЧУК ЮЛІЯ ЮРІЇВНА

УДК: УДК 616-053.32-02:616-008.9-055.26

ДИСЕРТАЦІЯ

«Особливості кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом»

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії. Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

_____ Ю.Ю.Климчук

Науковий керівник – **Похилько Валерій Іванович**, доктор медичних наук, професор

Полтава - 2023

АНОТАЦІЯ

Климчук Ю.Ю. «Особливості кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з метаболічним синдромом». – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 Медицина (галузь знань 22 Охорона здоров'я). – Полтавський державний медичний університет МОЗ України, Полтава, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вирішенню наукового завдання, яке полягало в оптимізації медичної допомоги передчасно народженим дітям, які народилися від матерів з метаболічним синдромом (МС), шляхом впровадження алгоритму прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень упродовж неонатального періоду на підставі вивчення особливостей адаптації серцево-судинної системи, змін окремих метаболічних маркерів та даних електрокардіографічних досліджень.

Метаболічний синдром є глобальною медико-соціальною проблемою, оскільки його поширеність зростає в усьому світі і вражає до 23% населення західних країн. Не винятком є й вагітні, серед яких його поширеність за даними різних науковців становить від 3% до 42%. У жінок з наявним МС або його компонентами вагітність може погіршити процеси обміну та призвести до посилення кількох метаболічних процесів – інсулінорезистентності, накопичення жирової тканини, гіперліпідемії та ініціації запального каскаду. Фундаментальними дослідженнями доведено, що молекулярні механізми та епігенетичні програми, закладені під час внутрішньоутробного періоду, можуть впливати на здоров'я людини протягом усього життя.

На сьогодні проведені чисельні багатопланові дослідження, які доводять зв'язок між МС матері та несприятливими наслідками у немовлят, зокрема макросомією, гіпоглікемією, жовтяницею, гіпокальціємією, респіраторним дистрес-синдромом та гіпертрофічною кардіоміопатією.

Проте вказані стани добре вивчені в когорті доношених немовлят, і недостатньо – в когорті передчасно народжених немовлят.

Незважаючи на досягнення фундаментальної науки, результати клінічних досліджень і багаторічний практичний досвід, досі залишається чимало суперечливих та невирішених питань щодо комплексної дії метаболічних факторів ризику на кардіометаболічну адаптацію передчасно народжених дітей, в яких більшість метаболічних та патофізіологічних процесів є незрілими. Зокрема нез'ясованими залишаються питання щодо особливостей клінічної адаптації у ранньому неонатальному періоді та частоти розвитку несприятливих наслідків для передчасно народжених немовлят, особливостей адаптації їх серцево-судинної системи; відсутні чутливі маркери точного передбачення розвитку метаболічних порушень, внеску генетичної детермінанти у розвиток цих станів, відсутні алгоритми раннього виявлення порушень кардіометаболічної адаптації та спостереження за передчасно народженими немовлятами, які народилися від матерів з МС. У чинних наказах МОЗ не сформовані критерії віднесення вагітної до групи ризику щодо розвитку МС і, відповідно, немає плану спостереження за нею, не вказано пункти щодо скринінгу серцево-судинних та метаболічних порушень у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС.

Все вище назване обумовило мету дослідження – покращити спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, шляхом встановлення особливостей їх кардіометаболічної адаптації упродовж неонатального періоду.

Для реалізації мети було вивчено сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки у т.ч. генетичні, між наявністю МС у матері та станом здоров'я передчасно народжених дітей, з'ясовано антропометричні дані та особливості захворюваності передчасно народжених немовлят, які народилися від жінок з МС, встановлено зв'язки між материнським МС з показниками, що характеризують ліпідний та вуглеводний обміни та

неспецифічними біохімічними маркерами розвитку серцево-судинних захворювань у їх дітей в ранньому неонатальному періоді, оцінено особливості серцево-судинної адаптації, ідентифіковано материнські метаболічні та неонатальні фактори ризику, які найбільше впливають на кардіометаболічну адаптацію, розроблено алгоритм прогнозування та раннього виявлення кардіометаболічних порушень, а також алгоритм спостереження за такими дітьми.

Для досягнення мети проведено дослідження, в яке включено 125 пар мати-дитина: в основну групу – 68 матерів з МС та 68 їх немовлят, а в групу порівняння – 57 матерів без МС та 57 їх немовлят (гестаційний вік (ГВ) $35,61 \pm 3,07$ тижнів; маса при народженні $2633 \pm 723,2$ г). Основну групу розподілено на дві підгрупи: в першу підгрупу увійшло 40 матерів та 40 передчасно народжених немовлят (ГВ $34,25 \pm 1,70$ тижнів; маса при народженні $2788 \pm 809,5$ г), в другу підгрупу увійшло 28 матерів та 28 доношених немовлят (ГВ $38,25 \pm 1,32$ тижнів; маса при народженні $3917,1 \pm 603,2$ г). Критеріями віднесення матерів до групи з МС стали одноплідна вагітність та наявність трьох або більше з наступних критеріїв: ожиріння протягом першої половини вагітності, гіпертригліцеридемія $> 1,7$ ммоль/л, низький рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ): $< 1,3$ ммоль/л, високий кров'яний тиск > 130 на 85 мм рт.ст., висока глюкоза в крові натще $> 5,5$ ммоль/л. Критеріями виключення дітей з дослідження стали наявність вроджених аномалій розвитку, значні та підтвержені прояви інфекційного процесу.

Було опрацьовано дані визначеної когорти немовлят, які протягом 2018-2020 рр. лікувались у неонатологічних відділеннях Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського. У матерів та їх дітей досліджували особливості ліпідного профілю (холестерин загальний, ЛПВЩ, ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ), тригліцериди, коефіцієнт атерогенності) та поліморфізм генів LEPR (rs1137101) та GR (BCII).

Вивчено клініко-антропометричні дані дітей (стан немовлят при народженні, захворюваність упродовж неонатального періоду); метаболічну адаптацію, зокрема особливості ліпідного, вуглеводного профілів (за даними динаміки змін глюкози в сироватці крові упродовж перших трьох діб життя); зміни неспецифічних біохімічних маркерів ССЗ (за рівнем аланінамінотрансферази, аспартатамінотрансферази, лактатдегірогенази та лактату), а також особливості адаптації серцево-судинної системи (за даними моніторингу артеріального тиску (АТ), частоти серцевих скорочень (ЧСС) та за електрокардіологічними синдромами (ЕКГ-синдромами).

Статистичну обробку отриманих даних здійснювали за допомогою стандартних методів описової статистики та простого та множинного логістичного регресійного аналізу, в тому числі за Пуасоном (розраховували регресійний коефіцієнт (Coef.) та його 95% довірчі інтервали (ДІ). Всі результати вважали вірогідними, якщо $p < 0,05$. Прогностичну цінність анамнестичних, метаболічних та інших показників оцінювали за допомогою ROC-кривої, визначаючи площу під нею за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0.

За підсумками дослідження показано, що у жінок з МС достовірно частіше народжувалися діти, які були завеликими до ГВ (75% немовлят у групі доношених дітей та 55,0% немовлят в групі передчасно народжених від матерів з МС – проти 21,05% немовлят в групі передчасно народжених від матерів без МС ($p=0,001$). Народження таких дітей достовірно асоціювалося з наявним у матері МС (ВШ 3,66, $p=0,009$), а також з прибавкою ваги за вагітність (ВШ 1,4, $p=0,0189$) при множинному логістичному регресійному аналізі (після корекції на ГВ). У передчасно народжених немовлят від матерів з МС достовірно частіше, ніж у передчасно народжених дітей від матерів без МС, виникав синдром дихальних розладів (77,5% проти 35,1% немовлят, $p < 0,001$), у т.ч. який потребував застосування ШВЛ (37,8% проти 8,77%, $p < 0,001$) та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (27,5% проти 0%, $p=0,003$).

Доведено відмінності метаболічної адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей, які народилися від матерів без МС, зокрема:

- у ліпідному обміні – вище значення коефіцієнту атерогенності (відповідно $2,47 \pm 0,85$ ум. од. проти $1,91 \pm 0,73$ ум. од., $p=0,001$), значення якого достовірно асоціювалось з МС у матері (Coef. $0,465$, $p=0,007$), на тлі майже однакових значень інших показників ліпідограми;
- у вуглеводному обміні – більша відсоткова кількість немовлят, у яких констатовано епізоди гіпоглікемії ($40,0\%$ проти $3,51\%$), $p<0,001$), виникнення якої асоціювалося з наявністю у матері дисліпідемії (скореговані ВШ $3,37$; 95% ДІ $1,41-8,07$, $p=0,006$) та діабету (скореговані ВШ $11,03$; 95% ДІ $4,07-29,83$, $p<0,001$ після корекції на ГВ), доводячи тим самим важливу роль порушень ліпідного обміну матері на формування вуглеводного обміну дитини.
- у змінах неспецифічних біохімічних маркерів розвитку ССЗ – вищим рівнем активності АСТ (відповідно $56,52 \pm 26,49$ Од/л проти $35,18 \pm 25,49$ Од/л, $p<0,001$), підвищення якої достовірно асоціювалася з МС у матері (скорегований Coef. $0,41$; 95% ДІ $0,34-0,48$; $<0,001$ після корекції на ГВ) на тлі майже однакових значень АЛТ.
- у напруженні системи гліколізу – вищі рівні ЛДГ (відповідно $845,71 \pm 542,4$ проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $p<0,001$), активність якої достовірно асоціювалася з МС у матері (скорегований Coef. $0,33$; 95% ДІ $0,30-0,36$; $p<0,001$ після корекції на ГВ, оцінку за шкалою Апгар та гіпоксично-ішемічну енцефалопатію), що дає підстави вважати вплив МС матері на адаптаційні процеси при гіпоксії у її передчасно народженої дитини.

Результати дослідження довели вплив МС матері на адаптацію серцево-судинної системи (ССС) у передчасно народжених дітей. Зокрема у немовлят основної групи, відносно дітей групи порівняння, виявлено достовірно більшу відсоткову кількість немовлят з вищим за нормативне значення артеріальним тиском ($17,5\%$ проти $1,75\%$ немовлят, $p=0,006$), підвищене значення якого

достовірно асоціювалося як з МС у матері (скореговані ВШ 14,71; 95% ДІ 4,14-52,22; $p < 0,001$ після корекції на ГВ), так і з метаболічними чинниками дитини – з народженням дитини завеликої до ГВ (скорегований Coef. 0,168; 95% ДІ 0,119-0,22; $p < 0,001$), вмістом холестерину загального (скорегований Coef. 0,073; 95% ДІ 0,022-0,123; $p = 0,005$), рівнем АСТ (скорегований Coef. 0,001; 95% ДІ 0,0002-0,0019; $p = 0,012$) та рівнем глюкози (скорегований Coef. -0,037; 95% ДІ -0,07-(-0,005); $p = 0,023$). Регресійні коефіцієнти материнських метаболічних чинників у досліджуваних регресійних моделях були вищими за показники дитини, що свідчить про визначальну роль материнських факторів у розвитку підвищеного АТ у їх немовлят. Шляхом покрокового множинного логістичного регресійного аналізу з'ясовано значущі прогностичні змінні щодо підвищення АТ в когорті передчасно народжених немовлят, зокрема наявність АГ/пreeклампсії та порушення ліпідного обміну у матері. Площа під ROC-кривою такої моделі становила 0,7958.

Визначено відмінності за низкою ЕКГ-синдромів у передчасно народжених дітей основної групи, відносно дітей групи порівняння. Зокрема більшу тривалість інтервалу PQ ($p < 0,001$), розширення комплексу QRS ($p < 0,001$), подовження інтервалу QT ($p = 0,003$). Також встановлено достовірно більшу відсоткову кількість немовлят:

- з вираженим зниженням вольтажу (60,0% проти 26,32% немовлят, $p = 0,009$), що вказує на наявність порушень обмінних процесів у міокарді;
- з подовженим інтервалом QT (40% проти 0% немовлят, $p < 0,001$), що вказує на порушення функціонального резерву міокарду внаслідок впливу розладів метаболізму;
- зі змінами зубця Т (60% проти 0% немовлят, $p < 0,001$), що свідчить про порушення процесів реполяризації внаслідок ішемічних змін міокарду або кардіоміопатії;
- з порушенням провідності (20% проти 0% немовлят, $p = 0,004$).

Тобто зміни ЕКГ-синдромів у передчасно народжених дітей, які

народилися від матерів з МС, є схожими до змін у дорослих з МС. Одержані результати дають підстави вважати, що формування МС розпочинається ще внутрішньоутробно і без дії коригуючих чинників може продовжуватися й у дорослому житті.

Серед дітей основної групи достовірно частіше діагностували кардіопатію (12,5% проти 0% немовлят, $p=0,010$), розвиток якої асоціювався як з материнським МС (ВШ 26,3, (95% ДІ 2,91-238,05; $p=0,004$, після корекції на ГВ), так і з дитячими метаболічними ФР: підвищеним АТ (ВШ 8,91; 95% ДІ 1,61-49,19, $p=0,012$), рівнем глюкози (ВШ 1,88; 95% ДІ 1,039-3,41, $p=0,037$) та активністю ЛДГ (ВШ 1,00; 95% ДІ 1,000-1,002, $p=0,035$).

Результати досліджень підтверджують гіпотезу про порушення диференціації і розвитку серцево-судинної системи дитини навіть при передчасному народженні, внаслідок порушень обмінних процесів у вагітної на різних рівнях (молекулярному, клітинному, органному).

Вивчення генотипів генів LEPR та GR показало, що розподіл всіх трьох варіантів генотипів серед матерів з надлишковою вагою та ожирінням та їх дітей був приблизно однаковим. Жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей не виявлено, підтримуючи тим самим думку інших науковців про визначальну роль саме епігенетичних процесів у програмуванні здоров'я дитини.

Отримані результати дозволили розширити наукові уявлення щодо впливу МС на кардіометаболічну адаптацію передчасно народжених немовлят та визначити профіль ключових факторів ризику та патофізіологічних механізмів її порушень, підкреслюючи єдність та послідовність у розвитку зазначеної патології, саме комплексної дії анте-/інтранатальних та постнатальних чинників, серед яких найбільш вагомим є наявність МС в матері. Тому наявність у матері даного синдрому є підставою для віднесення її дитини до групи ризику щодо виникнення порушень кардіометаболічної адаптації.

Стратегія оптимізації допомоги передчасно народженим дітям, які народилися від матерів з МС, має бути комплексною і ґрунтуватись на результатах детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного моніторингу в динаміці. Тому в алгоритм спостереження за станом дитини одразу після народження та упродовж неонатального періоду пропонується включити моніторинг за станом серцево-судинної системи (контроль ЧСС, АТ, ЕКГ на 3 та 7 добу життя) та окремими метаболічними показниками (визначення глюкози, АСТ, ЛДГ та ліпідограми) з метою своєчасного виявлення, корекції та лікування патологічних станів.

Ключові слова: передчасно народжені діти, вагітні, метаболічний синдром, ожиріння, захворюваність, ЕКГ-синдром, ліпідний обмін, біохімічні маркери, поліморфізм генів *LEPR* та *GR*, прогнозування, спостереження, лікування.

SUMMARY

Klymchuk Yu.Yu. «Features of cardio-metabolic adaptation of premature children born to mothers with metabolic syndrome». – Qualification research work on a manuscript basis.

The dissertation for the academic degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 – Medicine (branch of knowledge 22 – Healthcare). – Poltava State Medical University of the Ministry of Healthcare of Ukraine, Poltava, 2023.

The dissertation is devoted to the solution of the research task, which was to optimize medical care for premature children born to mothers with metabolic syndrome (MS), by implementing an algorithm for predicting the development of cardiometabolic disorders during the neonatal period based on the study of the features of the adaptation of the cardiovascular system, changes in individual metabolic markers and data of electrocardiographic studies.

Metabolic syndrome is a global medical and social problem, as its prevalence is increasing worldwide and affects up to 23% of the population in

Western countries. Pregnant women are no exception, among whom its prevalence, according to various scientists, ranges from 3% to 42%. In women with MS or its components, pregnancy can worsen metabolism and lead to an increase in several metabolic processes – insulin resistance, accumulation of adipose tissue, hyperlipidemia, and initiation of the inflammatory cascade. Fundamental research has shown that molecular mechanisms and epigenetic programs established during the fetal period can influence human health throughout life.

To date, numerous multifaceted studies have been conducted that prove the connection between maternal MS and adverse outcomes in infants, including macrosomia, hypoglycemia, jaundice, hypocalcemia, respiratory distress syndrome, and hypertrophic cardiomyopathy. However, these conditions have been well studied in a cohort of term infants, and not enough – in a cohort of premature infants.

Despite the achievements of fundamental science, the results of clinical research and many years of practical experience, there are still many controversial and unresolved issues regarding the comprehensive effect of metabolic risk factors on the cardiometabolic adaptation of prematurely born children, in whom most of the metabolic and pathophysiological processes are immature. In particular, questions regarding the peculiarities of clinical adaptation in the early neonatal period and the frequency of development of adverse consequences for premature infants, the peculiarities of adaptation of their cardiovascular system remain unclear; there are no sensitive markers for accurate prediction of the development of metabolic disorders, the contribution of genetic determinants to the development of these conditions, there are no algorithms for the early detection of disorders of cardio-metabolic adaptation and an algorithm for monitoring premature infants born to mothers with MS. In the current orders of the Ministry of Healthcare, the criteria for assigning a pregnant woman to the risk group for the development of MS have not been formed and, according to the monitoring plan for this patient, there are no points regarding the screening of cardiovascular and metabolic disorders in premature infants born to mothers with MS.

All of the above determined the aim of the study – to improve the monitoring of premature children born to mothers with MS by establishing the features of their cardio-metabolic adaptation during the neonatal period.

To achieve this aim, modern views on cause-and-effect relationships were studied, including the genetic ones, between the presence of MS in the mother and the state of health of prematurely born children, anthropometric data and features of the morbidity of premature infants born to women with MS were determined, the relationship between maternal MS and indicators characterizing lipid and carbohydrate metabolism and non-specific biochemical markers of the cardiovascular diseases (CVD) development in their children in the early neonatal period was established, the features of cardiovascular adaptation were evaluated, maternal metabolic and neonatal risk factors that most affect cardio-metabolic adaptation were identified, an algorithm for prediction and early detection of cardiometabolic disorders was developed, as well as an observation algorithm of such children.

The study included 125 mother-child pairs: in the main group – 68 mothers with MS and 68 infants, and in the comparison group – 57 mothers without MS and 57 infants (GA 35.61 ± 3.07 weeks; weight – 2633 ± 723.2 g). The main group was divided into the first subgroup, which included 40 mothers and 40 premature infants (gestational age (GA) 34.25 ± 1.70 weeks and birth weight – 2788 ± 809.5 g), and the second subgroup, which included 28 full-term infants (GA 38.25 ± 1.32 weeks; birth weight – $3,917.1 \pm 603.2$ g). The criteria for assigning mothers to the MS group were single-child pregnancy and the presence of three or more of the following criteria: obesity during the first half of pregnancy, hypertriglyceridemia >1.7 mmol/l, low level of high-density lipoprotein (HDL): <1.3 mmol/l, high blood pressure > 130 per 85 mm Hg, high fasting blood glucose > 5.5 mmol/l. The criteria for excluding children from the study were the presence of congenital anomalies of development, significant and confirmed manifestations of the infectious process.

The data of a defined cohort of infants who underwent treatment in the neonatology departments of M.V. Sklifosovskyi Poltava Regional Clinical Hospital during 2018-2020 was processed. In mothers and their children, the following parameters were studied: characteristics of the lipid profile (total cholesterol, HDL, low-density lipoprotein (LDL), triglycerides, atherogenicity ratio) and polymorphism of the LEPR (rs1137101) and GR (BCII) genes.

The clinical and anthropometric data of children (condition of infants at birth, morbidity during the neonatal period), metabolic adaptation, in particular the peculiarities of lipid and carbohydrate profiles (according to the dynamics of changes in glucose in the blood serum during the first three days of life), changes in non-specific biochemical markers of CVD (according to the level of alanine aminotransferase, aspartate aminotransferase, lactate dehydrogenase and lactate) were studied, as well as the peculiarities of the adaptation of the cardiovascular system (according to the monitoring data of blood pressure (BP), heart rate and ECG syndrome).

Statistical processing of the obtained data was carried out using standard methods of descriptive statistics and simple and multiple logistic regression analyses, including Poisson (we calculated Coef. and its 95% CI). All results were considered reliable if $p < 0.05$. The prognostic value of anamnestic, metabolic, and other indicators was evaluated using the ROC curve, determining the area under it using the STATA 14.0 application software package.

According to the results of the study, it was shown that women with MS were more likely to have children who were too large for GA (75% of infants in the group of full-term children and 55.0% of children in the group of premature infants born to mothers with MS – against 21.05% of children in the group of premature infants born to mothers without MS ($p = 0.001$). The birth of such children was significantly associated with the presence of MS in the mother (OR 3.66, $p = 0.009$), as well as with pregnancy weight gain (OR 1.4, $p = 0.0189$) in the multiple logistic regression analysis (after correction for GA). Premature infants born to mothers with MS significantly more often than premature infants born to

mothers without MS had respiratory disorders syndrome (77.5% vs. 35.1% infants, $p<0.001$), including those requiring mechanical ventilation (37.8% vs. 8.77%, $p<0.001$) and hypoxic-ischemic encephalopathy (27.5% vs. 0%, $p=0.003$).

Differences in the metabolic adaptation of premature infants born to mothers with MS compared to the adaptation of premature infants born to mothers without MS have been proven, in particular:

- in lipid metabolism, a higher value of the coefficient of atherogenicity (respectively, 2.47 ± 0.85 c.u. vs. 1.91 ± 0.73 c.u., $p=0.001$), whose value was reliably associated with MS in the mother (Coef. 0.465, $p=0.007$), against the background of almost identical values of other indicators of the lipidogram;

- in carbohydrate metabolism, there was a higher percentage of infants who had episodes of hypoglycemia (40.0% vs. 3.51%), $p<0.001$), whose occurrence was associated with the presence of dyslipidemia in the mother (adjusted OR 3.37; 95% CI 1.41-8.07, $p=0.006$) and diabetes (adjusted OR 11.03; 95% CI 4.07-29.83, $p<0.001$ after correction for GA), thereby proving the important role of maternal lipid metabolism disorders on the formation of the child's carbohydrate metabolism.

- in the changes in non-specific biochemical markers of CVD development – a higher level of AST activity (56.52 ± 26.49 Units/l vs. 35.18 ± 25.49 Units/l, respectively, $p<0.001$), whose increase was reliably associated with MS in the mother (adjusted Coef. 0.41; 95% CI 0.34-0.48; <0.001 after correction for GA) against the background of almost identical ALT values.

- in the tension of the glycolysis system – higher levels of LDH (845.71 ± 542.4 vs. 342.5 ± 346.15 Units/l, respectively, $p<0.001$), whose activity was reliably associated with MS in the mother (adjusted Coef. 0.33; 95% CI 0.30-0.36; $p<0.001$ after correction for GA, Apgar score, and hypoxic-ischemic encephalopathy), which gives reason to believe that the mother's MS affects adaptation processes in hypoxia in her premature infant.

The results of the study proved the influence of the mother's MS on the adaptation of the cardiovascular system in premature infants, in particular in the

children of the main group, compared to the infants of the comparison group, a significantly higher percentage of children with blood pressure higher than the normative value was found (17.5% vs. 1.75% of infants, $p=0.006$), whose increased value was reliably associated both with MS in the mother (adjusted OR 14.71; 95% CI 4.14-52.22; $p<0.001$ after correction for GA) and with metabolic factors of the child – with the birth of a child too large for GA (adjusted Coef. 0.168; 95% CI 0.119-0.22; $p<0.001$), total cholesterol content (adjusted Coef. 0.073; 95% CI 0.022-0.123; $p=0.005$), AST level (adjusted Coef. 0.001; 95% CI 0.0002-0.0019; $p=0.012$) and glucose level (adjusted Coef. -0.037 ; 95% CI -0.07 - (-0.005) ; $p=0.023$). The regression coefficients of maternal metabolic factors in the studied regression models were higher than the child's indicators, which indicates the determining role of maternal factors in the development of elevated blood pressure in their infants. Using stepwise multiple logistic regression analysis, significant prognostic variables regarding increased blood pressure in a cohort of preterm infants were identified, in particular, the presence of hypertension/preeclampsia and impaired lipid metabolism in the mother. The area under the ROC curve of this model was 0.7958.

Differences in the number of ECG syndrome were determined in premature newborns of the main group, compared to children of the comparison group, in particular, a longer duration of the PQ interval ($p<0.001$), widening of the QRS complex ($p<0.001$), prolongation of the QT interval ($p=0.003$). The study detected a significantly higher percentage of infants:

- with a pronounced decrease in voltage (60.0% vs. 26.32% of infants, $p=0.009$), which indicates the presence of metabolic disorders in the myocardium;
- with a prolonged QT interval (40% vs. 0% of infants, $p<0.001$), which indicates a disruption of the functional reserve of the myocardium due to the influence of metabolic disorders;
- with T-wave changes (60% vs. 0% of infants, $p<0.001$), which indicates disruption of repolarization processes due to ischemic changes in the myocardium or cardiomyopathy;

– with impaired conduction (20% vs. 0% of infants, $p=0.004$).

In other words, changes in ECG phenomena in premature children born to mothers with MS are similar to changes in adults with MS. The obtained results give reason to believe that the formation of MS begins in utero and without the action of corrective factors can continue even in adult life.

Among the children of the main group, cardiopathy was diagnosed significantly more often (12.5% vs. 0% of infants, $p=0.010$), the development of which was associated with both maternal MS (OR 26.3, (95% CI 2.91-238.05; $p=0.004$, after correction for GA), and with children's metabolic RF: increased blood pressure (OR 8.91; 95% CI 1.61-49.19, $p=0.012$), glucose level (OR 1.88; 95% CI 1.039-3.41, $p=0.037$) and LDH activity (OR 1.00; 95% CI 1.000-1.002, $p=0.035$).

The research results confirm the hypothesis of a disruption in the differentiation and development of the child's cardiovascular system, even at premature birth, as a result of impaired metabolic processes in the pregnant woman at different levels (molecular, cellular and organ).

Examination of genotypes of the LEPR and GR genes showed that the distribution of all three genotype variants among overweight and obese mothers and their children was approximately the same. No links between polymorphic variants of genes with obesity in mothers and features of the distribution of variants of polymorphism among their children were found, thus supporting the opinion of other scientists about the defining role of epigenetic processes in programming the child's health.

The obtained results made it possible to expand the scientific understanding of the influence of MS on the cardiometabolic adaptation of premature infants and to determine the profile of key risk factors and pathophysiological mechanisms of its disorders, emphasizing the unity and consistency in the development of the specified pathology, namely the comprehensive action of ante-/intranatal and postnatal factors, among which the most significant is the presence of MS in the mother. Therefore, the presence of this syndrome in the mother is the basis for

assigning her child to the risk group for the occurrence of disorders of cardio-metabolic adaptation.

The strategy for optimizing care for premature infants born to mothers with MS should be comprehensive and rely on the results of detailed clinical, metabolic, and electrocardiographic monitoring in dynamics. Therefore, in the algorithm for monitoring the child's condition immediately after birth and throughout the neonatal period, it is proposed to include monitoring of the cardiovascular system (control of heart rate, blood pressure, ECG on the 3rd and 7th day of life) and individual metabolic indicators (measuring glucose, AST, LDH and lipidograms) for timely detection, correction and treatment of pathological conditions.

Key words: premature babies, pregnant women, metabolic syndrome, obesity, morbidity, ECG syndrome, lipid metabolism, biochemical markers, polymorphism of the *LEPR* and *GR* genes, prognosis, observation, treatment

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Климчук Ю. Ю., Артёмова Н. С., Белорус А. І., Ковальова О. М., Фастовець М. М. Модель предикції та попередження розвитку внутрішньошлункових крововиливів та їх наслідків у передчасно народжених дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. №1 (61). С. 62–68. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

2. Климчук Ю. Ю. Частота та ризики виникнення несприятливих наслідків, асоційованих з гестаційним цукровим діабетом у новонароджених. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019. Т.19, №2 (66). С. 30–34. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

3. Похилько В. І., Чернявська Ю. І., Цвіренко С. М., Россоха З. І., Климчук Ю. Ю. Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Т.20, №3 (71). С. 20–25. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

4. Похилько В. І., Ковальова О. М., Чернявська Ю. І., Климчук Ю. Ю., Яковенко О. В. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021. Т.ХІ, №4(42). С. 9-14. (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

Статті, що надруковані у виданнях науково-метричної бази Scopus, Web of Science:

5. Соловійова Г. О., Похилько В. І., Цвіренко С. М., Гасюк Н. І., Климчук Ю. Ю. Особливості кардіо-респіраторної адаптації пізніх передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді. *Світ медицини та біології*. 2018. № 4 (66). С. 100–103. (Web of Science). (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

6. Pokhylko V., Kovalova O., Cherniavska Y., Tsvirenko S., Klymchuk Y. Development of arterial hypotension in premature infants with early onset bacterial infections: tools of clinical predication. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019. tom LXXII, cz II. P. 1068-1073. (Scopus). (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

7. Pokhylko V., Cherniavska Y., Adamchuk N., Tsvirenko S., Klymchuk Y. Clinical prediction of early onset sepsis in preterm neonates. *Wiadomosci Lekarskie*. 2020;73(10):2219-2223. (Scopus). (Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку.)

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Муратова О. В., Климчук Ю. Ю., Слюсарєва Н. В. Ефективність застосування системи інфекційного контролю з опцією електронного епідеміологічного моніторингу в зниженні катетер-асоційованих інфекцій серед новонароджених. *Медична наука-2018*. Матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції молодих учених. 16 лист. 2018 р. Полтава. С. 22-23. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку.)*

9. Климчук Ю. Ю. Вплив гестаційного цукрового діабету на новонароджених. *Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей присвячені 215-річчю заснування медичного факультету Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна*. 26-27 бер. 2020 р. Харків. С. 125-126. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено тези до друку.)*

10. Похилько В. І., Чернявська Ю. І., Цвіренко С. М., Жук Л. А., Климчук Ю. Ю. Клініко-прогностичне значення рівнів кальцію та фосфору як можливих маркерів ендотеліальної дисфункції у передчасно народжених дітей з раннім неонатальним сепсисом. *Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією*. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. 17-18 бер. 2021 р. Харків. С.161-162. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено матеріали до друку.)*

Наукові праці, які додатково розкривають зміст дисертації:

11. Знаменська Т. К., Шкурупій Д. А., Похилько В. І., Ковальова О. М., Соловійова Г. О., Климчук Ю. Ю., Полторапавлов В. А. Спосіб профілактики вентилятор-асоційованої пневмонії у новонароджених. *Інформаційний лист*. 20.02.18. №100-2018. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено інформаційний лист до друку.)*

12. Знаменська Т. К., Шкурупій Д. А., Похилько В. І., Ковальова О. М., Соловйова Г. О., Климчук Ю. Ю., Полторапавлов В. А. Спосіб санації трахеї з використанням екстратубажної системи. *Інформаційний лист*. 20.02.18. №101-2018. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено інформаційний лист до друку.)*

13. Знаменська Т. К., Похилько В. І., Ковальова О. М., Соловйова Г. О., Цвіренко С. М., Чернявська Ю. І., Климчук Ю. Ю. Спосіб диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією. *Інформаційний лист*. 26.02.19. №99-2019. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено інформаційний лист до друку.)*

14. Похилько В. І., Ковальова О. М., Климчук Ю. Ю., Муратова О. В., Артёмова Н. С., Соловйова Г.А. Предиктори розвитку критичного стану у дітей із захворюваннями органів дихання при проведенні їм інтенсивної терапії. *Свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір*. 03 черв. 2020 р. *(Здобувачем проведено дослідження, проаналізовано результати, підготовлено науковий твір до друку.)*

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ, ТЕРМІНІВ	23
ВСТУП	26
РОЗДІЛ 1. СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВІ ЗВ'ЯЗКИ МАТЕРИНСЬКИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЗІ СТАНОМ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ (АНАЛІТИЧНИЙ ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	36
1.1. Визначення метаболічного синдрому та епідеміологічні дані щодо поширеності метаболічних факторів ризику серед вагітних.....	36
1.2. Роль материнських метаболічних факторів ризику у програмуванні розвитку плода.....	39
1.3. Вплив материнських метаболічних факторів ризику на передчасне народження та захворюваність новонароджених.....	44
1.4. Вплив материнських метаболічних факторів ризику на розвиток кардіометаболічних захворювань у дітей.....	48
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 1.....	54
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	55
2.1. Загальна організація і дизайн дослідження.....	55
2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження.....	61
2.3. Спеціальні дослідження. Вивчення поліморфізму генів <i>LEPR</i> та <i>GR</i>	64
2.4. Статистичні методи та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження.....	67
2.5. Дотримання вимог біоетики.....	68

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-АНТРОПОМЕТРИЧНІ ДАНІ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	70
3.1. Клінічна характеристика матерів дітей, які включені у дослідження.....	70
3.2. Медико-демографічні показники немовлят обстежених груп.....	76
3.3. Особливості ранньої адаптації та захворюваність передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом.....	78
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 3.....	81
РОЗДІЛ 4. ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	84
4.1. Зв'язки між порушенням ліпідного обміну у матерів та особливостями ліпідного профілю в їх дітей.....	84
4.2. Зв'язки між порушенням вуглеводного обміну у матерів та особливостями вуглеводного профілю їх дітей.....	93
4.3. Аналіз неспецифічних біохімічних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань у немовлят обстежених груп.....	98
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 4.....	105
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	109
5.1. Особливості артеріального тиску у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, та його зв'язки з материнськими та дитячими метаболічними факторами ризику.....	109
5.2. Частота кардіопатій у передчасно народжених дітей та метаболічні фактори ризику, що з нею асоціюються.....	115
5.3. Особливості адаптації серцево-судинної системи передчасно	

народжених дітей, які народилися від матерів з МС за ЕКГ-синдромами.....	117
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 5.....	123
РОЗДІЛ 6. ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	127
6.1. Вплив поліморфізму генів <i>LEPR</i> та <i>GR</i> на стан здоров'я новонароджених дітей, які народилися від матерів з метаболічними порушеннями.....	127
6.2. Інтегрована модель порушень кардіометаболічної адаптації у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, та алгоритм спостереження за ними.....	130
6.3. Прогнозування розвитку порушень ранньої кардіометаболічної адаптації передчасно народжених немовлят.....	137
ВИСНОВКИ ДО РОЗДІЛУ 6.....	140
ВИСНОВКИ.....	142
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	146
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	148
ДОДАТОК. ВПРОВАДЖЕННЯ В ПРАКТИКУ.....	190

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
ТЕРМІНІВ**

АГ	—	артеріальна гіпотензія
АлТ	—	аланінамінотрансфераза
АсТ	—	аспартатамінотрансфераза
АТ	—	артеріальний тиск
ВООЗ	—	Всесвітня організація охорони здоров'я
ВШ	—	відношення шансів
ВШК	—	внутрішньошлуночковий крововилив
ГВ	—	гестаційний вік
ГЕБ	—	гематоенцефалічний бар'єр
ГЦД	—	гестаційний цукровий діабет
ДІ	—	довірчі інтервали
ДМ	—	доплерометрія
ДН	—	дихальна недостатність
ДНК	—	дезоксирибонуклеїнова кислота
ДНМТ	—	дуже низька маса тіла
ГЦД	—	гестаційний цукровий діабет
ЕКГ	—	електрокардіограма
ЗХС	—	загальний холестерин сироватки
ІР	—	інсулінорезистентність
ІМТ	—	індекс маси тіла
ІХС	—	ішемічна хвороба серця
КА	—	коефіцієнт атерогенності
ЛДГ	—	лактатдегідрогеназа
ЛПВЩ	—	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	—	ліпопротеїди низької щільності

ЛПДНЩ	—	ліпопротеїни дуже низької щільності
МКХ	—	міжнародна класифікація хвороб
МС	—	метаболічний синдром
НАЖХП	—	неалкогольна жирова хвороба печінки
ПМА	—	передня мозкова артерія
РДС	—	респіраторний дистрес-синдром
РНК	—	рибонуклеїнова кислота
САТ	—	сistolічний артеріальний тиск
СДР	—	синдром дихальних розладів
СМА	—	середня мозкова артерія
СРБ	—	С-реактивний білок
ССЗ	—	серцево-судинні захворювання
ССС	—	серцево-судинна система
ТГ	—	тригліцериди
ФР	—	фактори ризику
ЦД	—	цукровий діабет
ЦНС	—	центральна нервова система
УЗД	—	ультразвукова діагностика
ЧСС	—	частота серцевих скорочень
ШВЛ	—	штучна вентиляція легень
$F_i O_2$	—	фракція кисню, яка вдихається
М	—	середнє значення
Me	—	медіана
O_2	—	кисень
p	—	ймовірність похибки при відхиленні від нульової гіпотези
AUROC	—	площа під ROC-кривою
GR	—	ген греліну
HbA1c	—	глікований гемоглобін

LEPR — ген рецептору лептину

ВСТУП

Обґрунтування вибору теми дослідження

Метаболічний синдром (МС) є глобальною медико-соціальною проблемою, оскільки його поширеність зростає у всьому світі і вражає до 23% населення західних країнах [1]. Не винятком є й вагітні, серед яких поширеність МС становить від 3% до 42% [2,3], при цьому даний стан діагностується у третини вагітних з гіпертонією та у 10% жінок з гестаційним діабетом [4].

Вважається, що метаболічні розлади матері створюють внутрішньоутробне метаболічне середовище, яке негативно впливає на розвиток плода і, ймовірно, відіграє важливу роль у програмуванні МС у дорослому житті [5,6]. Реалізація таких ризиків відбувається через епігенетичний імпринтинг [7-10]. Хоча точні механізми внутрішньоутробного програмування ще остаточно не з'ясовані, кореляцію між внутрішньоутробним стресом та несприятливими ефектами у нащадків підтверджено для метаболічної дисфункції та серцево-судинних захворювань (ССЗ) [11-14]. Посилює цей вплив й передчасне народження дитини, що доведено в останньому мета-аналізі [15] та роботах інших науковців [16].

Адаптація передчасно народжених дітей до позаутробного існування складна і характеризується особливою напругою гомеостатичних механізмів і встановленням нових форм їх регуляції [17,18,19]. Загальна незрілість новонародженого в поєднанні з перенесеними метаболічними й гіпоксичними порушеннями «залишає лише вузький коридор» його компенсаторних можливостей, що вимагає ретельного контролю за всіма життєво важливими параметрами передчасно народженої дитини в ранньому неонатальному періоді.

Є переконливі дані щодо впливу МС на ранню захворюваність новонароджених. На сьогодні проведені чисельні багатопланові дослідження, які доводять зв'язок між МС та несприятливими наслідками для немовлят,

зокрема макросомією [20-22], гіпоглікемією, жовтяницею, гіпокальціємією [23], респіраторним дистрес-синдромом [24] та гіпертрофічною кардіоміопатією [25]. Проте ці наслідки добре вивчені в когорті доношених немовлят, і не вивчені в когорті передчасно народжених немовлят.

Показано, що гіперглікемія матері не тільки змінює розвиток і дозрівання кардіоміоцитів плода на генетичному, структурному та функціональному рівнях, що призводить до розвитку у нього кардіоміопатії [26], а й підвищує ризики розвитку артеріальної гіпертензії у подальшому житті [27], а гіпертензія матері впливає на метаболізм новонародженого [28]. У той же час, є дуже мало досліджень, в яких оцінено комплексну дію метаболічних факторів ризику на метаболізм новонародженого, зокрема на ліпідний та вуглеводний профілі у нащадків, на кардіометаболічну адаптацію передчасно народжених дітей. Відомо про вплив МС на електрокардіографічні показники у старших дітей та дорослих [29], і остаточно нез'ясованим залишається такий вплив у передчасно народжених немовлят.

Отже, знання основних кардіометаболічних змін, які відбуваються у передчасно народжених немовлят під дією материнських метаболічних факторів ризику, дозволять удосконалити алгоритм спостереження за даною когортою осіб, який буде зосереджений на ранньому виявленні та стратифікації ризику з використанням індивідуальних показників, що дозволить покращити метаболічне здоров'я немовлят, які перебувають у групі найвищого ризику.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри педіатрії №1 із неонатологією Полтавського державного медичного університету МОЗ України: Розробити клініко-лабораторні критерії, методи прогнозування та запобігання метаболічних порушень у дітей раннього віку. Державний реєстраційний номер 0120U102856, роки виконання 2020-2024 рр.

Мета дослідження: покращити спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, шляхом встановлення особливостей їх кардіометаболічної адаптації упродовж неонатального періоду.

Завдання дослідження.

1. Встановити сучасні погляди на причинно-наслідкові зв'язки у т.ч. генетичні, між наявністю МС у матері та станом здоров'я дітей, а також на підходи до раннього виявлення та прогнозування розвитку кардіометаболічних порушень.

2. З'ясувати антропометричні дані та особливості ранньої адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від жінок з МС.

3. Встановити особливості ліпідного профілю у передчасно народжених немовлят та їх матерів з МС.

4. Ідентифікувати зв'язки материнського МС з показниками, що характеризують вуглеводний обмін, а також з неспецифічними біохімічними маркерами розвитку ССЗ за рівнем АСТ, АЛТ, ЛДГ та лактату у їх дітей в ранньому неонатальному періоді.

5. Встановити особливості серцево-судинної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, та ідентифікувати метаболічні материнські та дитячі фактори ризику, які найбільше асоціюються з підвищенням артеріального тиску, кардіопатією та ЕКГ-синдромами (подовженням інтервалу QT).

6. З'ясувати частоту поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у парі мати-дитина та оцінити стан здоров'я дітей залежно від генотипу визначених генів.

7. Обґрунтувати та розробити комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженим дітям, які народилися від матерів з МС.

Об'єкт дослідження: кардіометаболічна адаптація передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС.

Предмет дослідження: метаболічний синдром, зaveliki до гестаційного віку, клініко-антропометричні дані, захворюваність, ліпідний, вуглеводний обмін, неспецифічні біохімічні маркери ССЗ, прогнозування, раннє виявлення та спостереження, поліморфізм генів (LEPR та GR).

Методи дослідження:

- системний аналіз – для аналізу причин розвитку порушень кардіометаболічної адаптації, а також прогнозування їх розвитку;
- клінічні – для клінічного обстеження дітей;
- лабораторні – для вивчення порушень ліпідного та вуглеводного профілю, а також змін неспецифічних біохімічних маркерів;
- генетичний – для вивчення впливу поліморфізму генів (LEPR та GR) у матерів на стан здоров'я їх дітей;
- інструментальні – для аналізу ЕКГ-синдромів та діагностики захворювань ССС;
- медико-статистичний – для аналізу результатів дослідження.

Наукова новизна отриманих результатів.

Вперше в Україні доведено відмінності метаболічної адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з адаптацією передчасно народжених дітей, які народилися від матерів без МС, що полягають:

- у ліпідному обміні – вищим коефіцієнтом атерогенності ($2,47 \pm 0,85$ ум. од. проти $1,91 \pm 0,73$ ум. од., $p=0,001$), рівень якого достовірно асоціюється з наявністю у матері діабету (Coef. 0,464, $p=0,021$), ожиріння (Coef. 0,432, $p=0,010$), поєднання трьох метаболічних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, ожиріння та діабету) (Coef. 0,496, $p=0,005$), або 4 метаболічних факторів ризику (артеріальної гіпертензії, ожиріння, діабету та порушень ліпідного обміну) (Coef. 0,465, $p=0,007$);
- у вуглеводному обміні – у більшій кількості немовлят констатовано епізоди гіпоглікемії (40,0% проти 3,51%), $p<0,001$), виникнення якої

асоціюється з наявністю у матері дисліпідемії (ВШ 3,37) та діабету (ВШ 11,03) при застосуванні множинного логістичного регресійного аналізу, доводячи тим самим важливу роль порушень ліпідного обміну матері у формуванні вуглеводного обміну дитини;

- у змінах неспецифічних біохімічних біомаркерів ССЗ, що підтверджується достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння рівнем активності АСТ ($56,52 \pm 26,49$ Од/л проти $35,18 \pm 25,49$ Од/л, $p < 0,001$) та ЛДГ ($845,71 \pm 542,4$ проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $p < 0,001$), активність яких достовірно асоціюється з наявністю у матері МС при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на дію інших чинників.

Встановлено особливості серцево-судинної адаптації передчасно народжених немовлят під комплексною дією як материнських, так і дитячих метаболічних чинників, зокрема:

- більшу відсоткову кількість передчасно народжених немовлят з артеріальним тиском вищим за нормативний (17,5% проти 1,75%, $p = 0,006$), підвищення якого достовірно асоціюється з МС матері (ВШ 14,71), завеликою до ГВ віку масою при народженні (Coef. 0,168), вмістом холестерину загального (Coef. 0,073), рівнем АСТ та рівнем глюкози (Coef. - 0,037) у дитини;

- вищу відсоткову частоту кардіопатії, на розвиток якої впливає МС у матері (ВШ 26,3, $p = 0,004$) та дитячі метаболічні ФР (підвищений АТ – (ВШ 8,91, $p = 0,012$) і рівень ЛДГ (ВШ 1,00, $p = 0,035$);

- зміни ЕКГ-синдромів, які є схожими на зміни у дорослих з МС, що дає підстави вважати, що формування МС розпочинається ще внутрішньоутробно, при цьому подовження інтервалу QT у немовлят достовірно асоціювалося з наявністю у матері захворювань ССС (ВШ 2,92, $p = 0,043$) та дисліпідемії (ВШ 24,3, $p = 0,002$), а також з дитячими клініко-анамнестичними факторами ризику: низькою оцінкою за шкалою Апгар, завеликою до гестаційного віку масою та з

підвищенням АТ.

Показано, що розподіл всіх трьох варіантів генотипів генів *LEPR* і *GR* серед матерів з надлишковою вагою і ожирінням та їх дітей був приблизно однаковим, жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей не виявлено, підтримуючи тим самим думку інших науковців про визначальну роль саме епігенетичних процесів у програмуванні здоров'я дитини.

Обґрунтовано комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, що ґрунтується на результатах детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного обстеження і включає: ідентифікацію новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень та їх несприятливих наслідків і спостереження за станом дитини відразу після народження.

Набули подальшого розвитку знання щодо частки передчасно народжених дітей, які народжуються завеликими до гестаційного віку, та метаболічні фактори ризику, які найбільше впливають на цей процес.

Практичне значення одержаних результатів полягає в тому, що вони стали підґрунтям для:

- розроблення алгоритму визначення новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень кардіометаболічної адаптації,
- розроблення міждисциплінарного комунікаційного чек-листа з метою передачі ключової інформації від акушера до неонатолога;
- розроблення алгоритму спостереження за станом дитини одразу після народження та упродовж усього неонатального періоду за визначеними показниками для обов'язкового моніторингу за ними;
- обґрунтування алгоритму генетичних досліджень з метою визначення поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у передчасно народжених немовлят.

Впровадження отриманих результатів здійснено:

на галузевому рівні:

– у діяльність акушерських стаціонарів та дитячих лікарень: Комунальне некомерційне медичне підприємство «Кременчуцький перинатальний центр II рівня» (акти впровадження від 11.02.2020 р.), Комунальне некомерційне підприємство «Вінницька міська клінічна лікарня «Центр матері і дитини» (акти впровадження від 15.12.2020 р.), Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна клінічна лікарня» (акти впровадження від 17.12.2020 р.), Комунальне некомерційне підприємство Харківської обласної ради «Обласна дитяча клінічна лікарня» (акти впровадження від 22.12.2020 р.), Комунальне некомерційне підприємство «Тернопільська обласна дитяча клінічна лікарня» Тернопільської обласної ради (акти впровадження від 23.12.2020 р.), Комунальне підприємство «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М.Ф. Руднева» Дніпропетровської обласної ради» (акти впровадження від 28.12.2020 р.), Комунальне некомерційне підприємство «Чернівецький обласний перинатальний центр» (акти впровадження від 04.02.2021 р.), Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології ім. акад. О.М. Лук'янової НАМН України» (акти впровадження від 24.02.2021 р.), Комунальне некомерційне підприємство «Запорізька обласна клінічна дитяча лікарня» (акти впровадження від 18.03.2021 р.).

– при внесенні змін до навчальних програм з підготовки спеціалістів на до- та післядипломному етапах на кафедрі педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (витяг з протоколу № 9 від 21.01.2021 р.), кафедра педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (витяг з протоколу № 13 від 04.03.2021 р.).

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням та особисто виконаною науковою працею автора. Автором самостійно проведено літературний пошук та опрацьовано дані

іноземної та вітчизняної літератури з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, визначено мету та задачі дослідження, розроблено його програму, обрано адекватні методи дослідження, визначено предмет дослідження, розроблено спеціальні анкети для збору інформації, здійснено вкопіювання первинної документації, сформовано групи дітей, забезпечено організацію та проведення клінічного, лабораторного та генетичного обстеження немовлят, проведено статистичну обробку одержаних даних з використанням пакету ліцензованих прикладних програм STATA версії 14 для Windows (StataCorp, Техас, США) та MSExcelXP, проведено їх систематизацію та аналіз, написано усі розділи дисертації, сформульовано висновки та практичні рекомендації. У дисертації використано власні наукові публікації, у т.ч. написані у співавторстві, в яких дисертанту належить ідея публікації, отримання та обробка результатів, підготовка публікації до друку. Співавтори робіт (науковий керівник, співпрацівники кафедри педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Вищого державного навчального закладу України «Українська медична стоматологічна академія», завідувач та лікарі неонатальних відділень Перинатального центру Полтавської обласної клінічної лікарні імені М. В. Скліфосовського) забезпечували консультативну, методологічну та організаційну допомогу у виконанні дослідження.

Апробація результатів дисертації. Результати досліджень та основні положення роботи оприлюднені на науково-практичних конференціях: Міжрегіональна науково-практична конференція, присвячена міжнародному дню передчасно народженої дитини «Здорове харчування – метаболічне здоров'я – здорове життя (Полтава, 15 листопада 2018 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука 2018» (Полтава, 16 листопада 2018 р.); 4-й Балтійський педіатричний конгрес (Вільнюс 19 травня, 2019 р.); XXI Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання педіатрії (Сідельниковські читання)» (Львів 18-20 вересень, 2019 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні педіатричні питання громадського

здоров'я» (Полтава, 31 жовтня -1 листопада, 2019 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 22 листопада, 2019 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена Міжнародному дню передчасно народженої дитини, Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Реалії надання перинатальної допомоги в умовах реформування галузі охорони здоров'я України» (Полтава, 29-30 листопада, 2019 р.); конференції з міжнародною участю «Перинатальна медицина в Україні: проблеми, досягнення, пріоритети» (Чернівці, 21-22 лютого, 2019 р.); XVII Міжнародна наукова конференція студентів, молодих вчених та фахівців «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 26-27 березня, 2020 р.); Всеукраїнська науково-практична конференція з міжнародною участю, присвячена 100-річчю УМСА (Полтава, 27-28 листопада, 2020 р.), II Полтавські перинатальні читання ім. Н.М. Максимовича-Амбодика «Перинатальна допомога в умовах реформування системи охорони здоров'я України: проблеми і перспективи» (Полтава, 27-28 листопада, 2020 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією» (Харків, 17-18 березня, 2021 р.); Науково-практична онлайн конференція «Сучасні підходи до медичної допомоги новонародженим груп високого ризику» (Київ, 1 липня, 2021 р.); Науково-практична конференція з міжнародною участю «Новітні технології в педіатричній науці, практиці та освіті» (Одеса, 28-29 жовтня, 2021 р.); В рамках міжнародної академічної мобільності пройдено стажування «Невідкладні стани в педіатрії» (Литва, 18-21 лютого, 2023 р.).

Публікації. Результати дисертаційної роботи відображені в 7 наукових працях, з них 4 статті у фахових виданнях України, 2 – у виданні, що індексується в Scopus, 1 – у виданні, що входить до наукометричної бази Web of Science, 1 - у авторському праві на твір, 3 – у інформаційних листах, 2 - публікації у матеріалах наукових конференцій в Україні, 1 тези доповіді.

Обсяг та структура дисертації. Дисертаційна робота викладена українською мовою на 200 сторінках друкованого тексту, з яких 122 сторінки займає основний текст. Робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел літератури, що містить 307 найменувань (42 сторінки), з яких 14 – кирилицею, 293 – латиницею та додатків. Роботу ілюстровано 53 таблицями і 8 рисунками.

РОЗДІЛ 1

СУЧАСНІ ПОГЛЯДИ НА ПРИЧИННО-НАСЛІДКОВІ ЗВ'ЯЗКИ МАТЕРИНСЬКИХ МЕТАБОЛІЧНИХ ФАКТОРІВ РИЗИКУ ЗІ СТАНОМ ЗДОРОВ'Я ДІТЕЙ

1.1. Визначення метаболічного синдрому та епідеміологічні дані щодо поширеності метаболічних факторів ризику серед вагітних

Метаболічний синдром являє собою групу факторів ризику серцево-судинних захворювань [30]. Даний синдром діагностують, коли у особи є принаймні три із таких станів: гіпертонія, підвищення глюкози натще (або порушення толерантності до глюкози або резистентності до інсуліну), центральне ожиріння, системне запалення, зниження ліпопротеїдів високої щільності та підвищений рівень тригліцеридів [7].

В останнє десятиріччя все більше з'являється робіт, які свідчать про підвищення поширеності МС серед дітей та молодих людей в усьому світі [1]. Такі тенденції притаманні і вагітним. У дослідженні Grieger J.A зі співавтор. показано, що захворюваність МС у жінок на 4 місяці вагітності становила близько 3,0% [20], а в іншому дослідженні цього вченого вказується поширеність МС вже на рівні 12,3% у жінок на терміні вагітності 14-16 тижнів [21].

Ожиріння ($IMT > 30 \text{ кг/м}^2$) – це хронічне комплексне захворювання, яке призводить безпосередньо до розвитку МС. Ожиріння під час вагітності та його наслідки представляють великий виклик громадському здоров'ю [32]. Вчені свідчать, що до двох третин жінок репродуктивного віку в європейських країнах та США мають надмірну вагу або страждають ожирінням [33,34]. У Німеччині поширеність надмірної ваги та ожиріння серед жінок фертильного віку становить 38,1% (ожиріння: 15,4%) та серед вагітних жінки – 35,8% (ожиріння: 14,2%) [35]. Більш новітні дані (2019 рік)

свідчать про те, що 17% дорослих жінок, які живуть у європейських країнах, мають ІМТ > 30 кг/м², а 46% - надлишкову вагу (ІМТ > 25 кг/м²) [36]. Поширеність ожиріння серед жінок під час їх першого звертання за медичною допомогою при вагітності зросла більше, ніж удвічі за десятиліття [37]. Наразі до 22% вагітних жінок мають ожиріння, зафіксоване під час першого такого огляду [38].

Ожиріння у матері в поєднанні зі збільшенням гестаційної прибавки ваги створює підвищений ризик для несприятливих наслідків вагітності та здоров'я їх дітей [39,40].

Попередні дослідження розглядали ожиріння у жінок як окремий фактор ризику ускладнень вагітності [41,42], однак в останні роки з'являється все більше робіт, які свідчать, що метаболічні порушення у жінок з ожирінням сильно варіюють [43]. На сьогодні визначають два фенотипи ожиріння – метаболічно здорове ожиріння, коли метаболічна супутня патологія відсутня та метаболічно нездорове ожиріння, коли у жінки з ожирінням наявні гіпертензія, гіперліпідемія та гіперглікемія [44]. Тому вчені запропонували виключати наявність ожиріння в особи, як необхідну умову встановлення МС [30].

Також вчені відмічають і збільшення поширеності іншого компоненту МС серед жінок з надмірною вагою – гестаційного цукрового діабету. Так, у загально європейському дослідженні показано, що поширеність гестаційного цукрового діабету (ГЦД) серед жінок із надмірною вагою/ожирінням становить до 39% [45]. Подібні дані отримані й науковцями з США. Зокрема вони свідчать, що вагітні жінки з ожирінням мають майже в чотири рази більший ризик розвитку ГЦД, порівняно з вагітними жінками з нормальною вагою, а у вагітних жінок з ІМТ > 40 кг/м² цей ризик зростає до восьми разів [46]. У цілому, у жінок, які страждають ожирінням, у 3-5,5 разів частіше, ніж у жінок із нормальною вагою, виникає ГЦД [47]. Зростання за останні два десятиліття поширеності ГЦД вчені пояснюють як епідемією ожиріння, так і змінами в діагностичних критеріях [48].

Зростання ГЦД призводить до приблизно 3-10-кратного підвищення ризиків розвитку цукрового діабету 2 типу (ЦД 2 типу) в подальшому житті [49,50]. Але спеціалістів з громадського здоров'я хвилює зростання частоти вже існуючого ЦД 2 типу у вагітних. Національний аудит в Англії та Уельсі в 2019 році продемонстрував збільшення за 5 років захворюваності на ЦД 2 типу у матерів на 28% [51], вчені з Канади наводять дані щодо подвоєння за останні 20 років поширеності ЦД 2 типу, а вчені з США вказують на 4-кратне збільшення даного захворювання протягом 1994-2014 років [52]. Науковці відмічають, що прегестаційний діабет пов'язаний з більш частими ускладненнями вагітності, ніж ГЦД [53].

У жінок з наявним МС або його компонентами, вагітність сама по собі може погіршити процеси обміну та призвести до посилення гіперглікемії, дисліпідемії та гіпертонії [54-58]. Вагітні жінки з ожирінням та наявними метаболічними порушеннями в більшості випадків не в змозі адекватно адаптуватися до метаболічних потреб вагітності, тому у них ще більше посилюється прегравідна гіперглікемія та гіперліпідемія [59-61], що призводить до несприятливого перебігу вагітності [62].

Вище наведені дані свідчать про вплив компонентів МС на порушення обміну у вагітних, що актуалізує потребу вивчення кардіометаболічної адаптації у їх немовлят. Але важливим підґрунтям для нашого дослідження були дані про поширеність порушень ліпідного обміну у дітей, першопричина виникнення яких може бути саме у розвитку плода в несприятливому внутрішньоматковому середовищі. Дані Національного обстеження на охорону здоров'я та харчування (США) показали, що з 2011 по 2012 рік приблизно кожна п'ята дитина у віці 8–17 років мала зміни в ліпідному профілі [63]. Подібні дані наводять і китайські вчені [64]. Висока поширеність дисліпідемії у дітей, ймовірно, буде важливим предиктором подальшого ризику ССЗ у дорослих [65,66]. Таким чином, розуміння причин та часу виникнення дисліпідемії в ранньому дитинстві, своєчасне

запровадження профілактичних заходів може запобігти формуванню ССЗ у дорослих.

На сьогодні доведено вплив МС батьків, а також його компонентів (ожиріння, діабету, дисліпідемії, гіпертензії) на розвиток у їх дітей МС [67,68], діабету [69-74] та захворювань ССС [75]. При цьому деякі ускладнення під час вагітності пов'язані з підвищеним ризиком розвитку ССЗ у майбутньому [76-81].

Але результати досліджень, спрямованих на вивчення ефективності різних оздоровчих та лікувальних технологій у вагітних, є суперечливими. В ряді обстежень показано, що такі втручання впливають тільки на прибавку ваги під час вагітності та незначне зменшення маси тіла дитини при народженні [82,83]. У низці інших систематичних оглядів або мета-аналізів також було показано, що ефективність різних стратегій втручання обмежується тільки прибавкою ваги під час вагітності, і мало впливає на масу при народженні [84-91].

Отже, значне збільшення ожиріння, діабету та МС серед вагітних, відсутність ефективних втручань щодо зменшення проявів компонентів МС під час вагітності, вимагає проведення наукових досліджень, спрямованих на встановлення зв'язків між окремими компонентами МС у матерів та порушенням кардіометаболічної адаптації у їх дітей.

1.2. Роль материнських метаболічних факторів ризику у програмуванні розвитку плода

Драматичні зміни навколишнього середовища та способу життя в сучасну еру становлять значну загрозу здоров'ю людей. Існуючі виклики та сучасні наукові дослідження стали підґрунтям для розроблення у 90-х роках концепції щодо розвитку хвороб дорослих ще під час внутрішньоутробного розвитку (Fetal Origins of Adult Disease), яку пізніше було розширено і трансформовано в концепцію щодо причин виникнення хвороб під час

розвитку «Розвиткові причини здоров'я та хвороб» (Developmental Origins of Health and Disease (DOHaD) [92]. Багато доказів, на яких базується дана концепція, було отримано експериментальними та обсерваційними дослідженнями. Вони свідчать, що період від зачаття до раннього дитинства, коли відбуваються органогенез та швидке зростання – є критичним для безпосереднього та майбутнього здоров'я немовляти [93,94].

Про програмування плоду вперше згадано понад 20 років тому. Цей термін використав британський епідеміолог Девід Баркер, який досліджував зв'язок між низькою вагою при народженні та підвищеним ризиком розвитку ішемічної хвороби у дорослому житті [95]. Пізніші дослідження довели, що саме епігенетичні зміни певних генів сприяють пристосувальній реакції організму на несприятливе внутрішньоутробне середовище [10]. Як тільки такі зміни відбулися, фенотип стає постійним, що й визначає початок майбутніх проблем зі здоров'ям [96].

Хоча точні механізми внутрішньоутробного програмування ще не вивчені, кореляція між внутрішньоутробним стресом та несприятливими ефектами у нащадків підтверджено для таких захворювань, як atopічні синдроми, підвищена сприйнятливість до інфекцій, метаболічна дисфункція, серцево-судинні захворювання та рак [13].

Протягом останніх трьох десятиліть накопичення доказів підтверджує гіпотезу розвитку здоров'я та хвороби шляхом програмування фетального фенотипу без зміни генотипу як такого. Спадкові модифікації експресії генів або епігенетичні модифікації, здатні змінити організацію та функціональність хроматину. Вони включають: модифікації основного гістону, посттрансляційне метилювання молекули ДНК та регуляторний вплив некодуючих молекул РНК (мікро РНК, довго некодуюча РНК) [97-99].

У роботі Smith CJ зі співавтор. виявлено кореляцію між вище зазначеними змінами та високою вразливістю до ССЗ у дорослому житті [100], а у роботі Xu J зі співавтор. підтверджено механізм внутрішньоутробного програмування, ініційованого гестаційним ЦД, через

зниження довжини теломера в ДНК організму, що розвивається [101]. Вчені стверджують, що ці асоціації між ожирінням матері та нащадків відображають відповідні гени, а не внутрішньоутробне середовище. Деякі дослідження справді показали подібні ефекти [102]. Так, у дослідженнях показано, що ІМТ матері більш тісно пов'язаний із ІМТ нащадків, ніж ІМТ батька [103,104]. Крім того було показано, що бариатричні операції та пов'язана з ними втрата ваги у жінки зменшує масу дитини при народженні та покращує кардіометаболічний профіль у нащадків [105-106]. Роль впливу родинних факторів (спадковість, традиції харчування), навколишнього середовища на розвиток МС доведено й іншими науковцями [1,107,108].

В експериментальних дослідженнях на моделях тварин доведені асоціації між внутрішньоутробним переїданням тварин та епігенетичними змінами у їх нащадків [109]. Механізми цих програмних ефектів не повністю зрозумілі, але вважається, що вони стосуються постійних змін контролю апетиту, метаболізму та функції нейроендокринної системи, можливо через епігенетичні процеси, що призводять до зміни спадкової експресії та функції генів [110,111]. Нові дані підтверджують вплив харчових продуктів, навколишнього середовища під час ембріогенезу, внутрішньоутробного розвитку та раннього неонатального періоду на епігенетичні альтерації [112]. Спостереження на моделях тварин показали, що потомство матерів, які під час вагітності піддавалися дієті з високим вмістом жиру, незважаючи на належне харчування після народження, має несприятливий метаболічний профіль [113].

Гестаційний цукровий діабет та супутня гіперглікемія, навіть коли вони ізольовані від ожиріння матері, є важливими факторами, що визначають на внутрішньоутробне програмування. Фактори транскрипції в клітинах підшлункової залози є надзвичайно чутливими до неоптимального внутрішньоутробного середовища. Помічено, що внутрішньоутробна гіперглікемія є головним агентом у встановленні епігенетичних модифікацій та підвищеного ризику розвитку непереносимості глюкози у нащадків [114].

Зв'язок між ГЦД та ожирінням у дітей вчені пояснюють альтернативними шляхами, зокрема прямими внутрішньоутробними ефектами або спільним постнатальним середовищем [115,116]. Альтернативними шляхами, які можуть спричинити програмування розвитку плода, можуть бути шкідливі звички, зокрема куріння, фізична неактивність, психосоціальний стрес, неврологічні розлади матері, депресія, тривога, інфекції, ендокринні захворювання, включаючи діабет, ускладнення, такі як гестоз, гіпоксія плода, нітрозативний та окислювальний стрес, або будь-які відхилення від нормального внутрішньоутробного середовища [117].

Ожиріння та його ускладнення є результатом поєднання способу життя, генетичних та психологічних чинників. Генетичні фактори включають гени однонуклеотидного поліморфізму, які кодують регулюючі білки, прозапальні цитокіни, що беруть участь у регуляції складу тіла [118,119].

Існують численні медіатори, які беруть участь у регуляції апетиту, такі як інсулін, шлунково-кишкові пептиди (пептид Y, холецистокінін, глюкагоноподібний пептид-1), грелін, який стимулює апетит, лептин, який знижує апетит і збільшує енерговитрати [120].

Лептин, один із найбільш детально охарактеризованих адипокінів, що виробляється в основному з білої жирової тканини, переміщається по всьому тілу через кровотік і запускає сигналізацію, пов'язану з рецептором лептину, тим самим регулюючи широкий спектр фізіологічного гомеостазу всього організму, включаючи метаболічний гомеостаз та серцево-судинну систему. Важливо, що циркулюючий лептин може отримати прямий доступ до цільових областей центральної нервової системи (ЦНС), проходячи через гематоенцефалічний бар'єр (ГЕБ) [121]. Лептин модулює молекулярні, клітинні та синаптичні мережі в ЦНС для регулювання метаболічних параметрів, включаючи поведінку апетиту, витрати енергії, периферичний метаболізм жирової тканини та глюкози, а також серцево-судинний тонус, [122-124]. Отже лептин є ключовою молекулою, яка з'єднує периферичну та центральну системи в регуляції кардіометаболічної фізіології.

Порушення сигналізації лептину в ранньому віці призводить до розвитку стійких кардіометаболічних аномалій [125]. І тварини, і люди з генетичними делеціями або мутаціями лептину або рецептора лептину розвивають резистентність до інсуліну та серйозний фенотип ожиріння в постнатальному житті [126,127]. Крім того, відновлення сигналізації лептину в постнатальному періоді у тварин з дефіцитом сигналу лептину не спромоглося повернути назад більшість метаболічних аномалій, що вказує на існування чутливого до часу та залежного від розвитку програмування кардіометаболічного функціонування в подальшому житті [125]. Сучасні дослідження вказали на критичну роль лептину у визначенні майбутніх кардіометаболічних процесів [128-132].

Під час вагітності лептин виробляється жировою тканиною матері та плоду, а також плацентою. При цьому рівень лептину в сироватці пуповидної крові позитивно корелює з вагою при народженні, порівняно з рівнем лептину у матері [133]. У гені *LEPR* є декілька поліморфізмів, які беруть участь у механізмі ожиріння, серед найбільш досліджених є однонуклеотидний поліморфізм Q223R [133].

Жодне дослідження не вивчило, чи вага дитини при народженні пов'язана з маркерами експресії генів ожиріння. У роботі Reynolds LJ зі співавтор. показано, що ген рецептору лептину (*LEPR*) був значно активований у новонароджених із великою вагою при народженні, а експресія генів, пов'язаних з глікемічним контролем, апетитом/енергетичним балансом, ожирінням і запаленням, була змінена в тканинах немовлят із підвищеною вагою при народженні [134]. При цьому взаємодія між гестаційним збільшенням ваги і активністю *LEPR* пояснює на 32% варіабельність ваги новонародженого [135]. Проте в інших дослідженнях вказано, що поліморфізм *LEPR* rs1137101 не асоціюється з вагою при народженні [136]. У роботі Allbrand M зі співавтор. було виявлено зворотний U-подібний зв'язок між експресією плацентарного *LEP* і z-показниками маси тіла при народженні потомства разом із статевим диморфізмом експресії

LEPRb, що вказує на складну регуляцію росту плода за допомогою плацентарного сигналу лептину при ожирінні у матері [137].

Тому аналіз поліморфізму генів *LEPR* та *GR* серед матерів та їх новонароджених дітей може бути важливою складовою предикції порушень метаболізму і ожиріння.

1.3. Вплив материнських метаболічних факторів ризику на передчасне народження та захворюваність новонароджених

На сьогодні проведено багато досліджень, в яких наводяться дані щодо впливу МС та його компонентів на наближені та віддалені наслідки для здоров'я окремої дитини [138]. Проте досліджень щодо впливу МС на передчасне народження немовлят обмаль. Так, у роботі Niyatu S зі співор. показано, що низькі рівні холестерину ЛПВЩ та артеріальна гіпертензія у другому триместрі вагітності пов'язані з частотою спонтанних передчасних пологів, що вказує на необхідність ретельного відстеження МС у вагітних [139]. Передчасне народження може бути зумовлено ускладненнями, які виникають у жінки внаслідок МС, зокрема артеріальною гіпертензією, преєклампсією [62]. Отже слід очікувати збільшення кількості немовлят, які народились передчасно саме від жінок, які мають МС. Вважається, що передчасні пологи асоціюються з віком жінки [61], на сьогодні немає достатніх доказів щодо зв'язку між більш старшим віком матері з МС та ризиком передчасних пологів [140, 141], що актуалізує важливість саме МС у передчасному народженні немовлят.

Досліджено, що макросомія плода виникає у 7% усіх новонароджених у США [142], при цьому частота даного стану упродовж 1979-2010 років зросла майже у 24 рази [143]. Макросомія пов'язана зі збільшенням частоти ускладнень у плода [144-146], а також зі збільшенням ризиків ожиріння, діабету 2 типу та інших захворювань у дорослому віці [149]. Проте є лише поодинокі роботи, які вивчали вплив МС на розвиток макросомії [25].

Слід відміти, що в останні роки з'являється все більше досліджень, в яких роль діабету у розвитку макросомії виявилася неоднозначною [150]. Вчені свідчать про більший внесок у надлишкову вагу дитини материнського ожиріння, ніж ЦД [151].

Все більше і більше з'являється досліджень, які свідчать про підвищені ризики у нащадків матерів з діабетом народитися завеликими до гестаційного віку [21], з макросомією та мати ожиріння під час дитинства [22]. За оцінками Камана Кс зі співавтор. від 15 до 45% новонароджених від матерів з ГД є макросомними порівняно з 12% дітей, які народилися від матерів без ГД [152].

Вплив ожиріння матері на плід аналізували у кількох популяційних дослідженнях шляхом вивчення частоти виникнення несприятливих наслідків, таких як: завеликий до гестаційного віку та макросомія [153-155]. У мета-аналізі щодо впливу ожиріння на народження немовлят завеликих до гестаційного віку, з надмірною вагою при народженні та з макросомією, показано, що співвідношення шансів для розвитку вказаних станів становить відповідно 2,08, 2,00 та 3,06 [154]. У дослідженні Vulut AN зі співавтор. показано, що макросомний розвиток плоду можна передбачити за аномальними результатами аланінамінотрансферази в першому триместрі вагітності [156].

Вагому роль, крім ожиріння, на розвиток надмірної ваги у нащадків, відіграє і прибавка ваги матері під час вагітності. У значній кількості досліджень доведено зв'язок між прибавкою ваги матері під час вагітності та надмірною масою дитини при народженні [157-161]. При цьому вчені відмічають, що ожиріння матері пов'язане саме з жировою масою новонароджених, незалежно від того, чи оцінюється вона за показниками товщини шкірних складок [162], загальної електропровідності тіла [163], денситометрії [164], магнітного резонансу [165] або плетизмографії [166].

Є суперечливі дані щодо прибавки ваги упродовж першого року життя дітей, які народилися від жінок з ГД. Так, серед цих дітей спостерігалася як

надмірна [167,168], так і повільніша [169] прибавка ваги упродовж першого року життя порівняно з дітьми, народженими від матерів без ГЦД. Автори припускають, що надлишок рівня лептину та гормонів пуповинної крові у внутрішньоутробному середовищі міг змінити рівень інсуліну в крові, знизити апетит та посилити метаболізм під час раннього дитинства, що привело до повільнішої прибавки ваги [169]. Поєднання материнської гіперглікемії та високого ІМТ матері може потенційно пояснити більшу прибавку ваги у їх дітей [168]. Враховуючи вплив темпу збільшення ваги немовлят у перші кілька місяців життя на подальші результати здоров'я, вчені закликають ретельно моніторувати прибавку ваги упродовж раннього віку у немовлят, народжених жінками з ожирінням та діабетом [170].

Вивченню стану здоров'я новонароджених завжди приділялася значна увага [171,172]. У сучасних наукових дослідженнях наводяться дані щодо впливу МС матері на захворюваність у ранньому неонатальному періоді. Так, у дослідженні Zong-Jie L зі співавтор. показано, що частота гіпербілірубінемії, дистресу плода та синдрому аспірації меконію була вищою у дітей групи жінок з МС відносно жінок без МС ($p < 0,05$) [25]. На сьогодні доведено вплив ожиріння та надмірної ваги вагітної на виникнення дистрофії плечиків [153], вроджених вад [173] та мертвонародження [174].

Гіперглікемія також має великий вплив на розвиток плода і стан новонародженого, зокрема на пологові травми, ризик важкого респіраторного дистрес-синдрому і неонатальних метаболічних розладів, таких як гіпоглікемія, гіпербілірубінемія, гіпокальціємія [23,24,175,176]. Вчені звертають увагу, що у новонароджених від матерів з діабетом, завеликих до ГВ, із респіраторним дистрес-синдромом (РДС) частіше спостерігалися внутрішньочерепні крововиливи II ступеня та ретинопатія недоношених II ступеня [177]. Також доведено наявність асоціацій між материнським діабетом та неонатальною смертністю [178,179]. Науковці звертають увагу, що наслідки у передчасно народжених дітей будуть залежати від якості догляду [17,180].

Було проведено декілька досліджень, в яких доведено зв'язок між батьківським МС та розвитком МС у нащадків [7, 9]. Тим не менше, чи залежить ця асоціація від статі дітей, все ще залишається суперечливим [181,182]. У науковій спільноті точаться дискусії щодо того, чи існує МС у дітей і як його визначити [183].

У великій кількості досліджень доведено зв'язок між збільшенням ІМТ матері та ожирінням нащадків, як упродовж дитинства, так і в дорослому віці [160, 161, 184, 185]. Мета-аналіз 79 обсерваційних досліджень, що вивчали зв'язок між ожирінням матері та ожирінням у нащадків, повідомив про збільшення ймовірності дитячого ожиріння на 89%, якщо матері мають надлишкову вагу до зачаття, і збільшення на 264%, коли матері страждають ожирінням [186]. На виникнення ожиріння у дітей впливає і надмірне збільшення ваги матері під час вагітності [187].

Гіперглікемія у матері пов'язана із ожирінням та порушенням толерантності до глюкози у нащадків [151]. При цьому дівчатка мають більшу схильність до розвитку цього стану, ніж хлопчики [185,188], що свідчить про статево-специфічний програмний вплив ожиріння матері на інсулінорезистентність у потомства. Хоча ці дані є суперечливими, оскільки є повідомлення щодо більш стійкого ожиріння у хлопчиків, ніж у дівчат [189].

У роботі Gaillard R показано, що ожиріння у матері пов'язане з підвищенням артеріального тиску у дітей без прямого впливу на маркери резистентності до інсуліну або дисліпідемії [190]. За даними науковців артеріальна гіпертензія, у тому числі індукована вагітністю, та пов'язані з нею серцево-судинні захворювання, підвищують ризик ожиріння у дітей на 50% [191].

Цікаво, що підвищений ризик алергічних захворювань [192,193], когнітивні проблеми з нейророзвитком та дефіцит уваги [194-196], аутизм [197] також були пов'язані з ожирінням матері.

Діабет матері під час вагітності пов'язаний зі значно підвищеним ризиком розвитку основних вроджених вад розвитку. Так, у національному

дослідженні США, Tinker et al. виявили статистично значуще збільшення відношення шансів (від 2,5 до 80,2) для дітей, народжених від матерів з діабетом, мати вроджені вади за 46 з 50 оцінених вад [198]. Найпоширенішими вродженими вадами розвитку були серцеві аномалії, які становили близько 40% від загальної кількості вад [199]. У французькому дослідженні виявлено підвищені ризики вроджених вад розвитку та несприятливих перинатальних результатів у нащадків жінок з ГЦД на інсуліні, але не у жінок з ГЦД, які корегували глюкозу дієтою [179]. Про зв'язок діабету з вродженими вадами розвитку свідчать й інші науковці [200, 201]. Хоча генетичні фактори відіграють значну роль у розвитку захворювань вроджених вад, сучасні геномні технології, включаючи секвенування екзомів і масиви SNP, забезпечили генетичний діагноз лише для 11% пробандів, підкреслюючи вирішальну роль саме негенетичних факторів [202]. Про актуальність вивчення причин розвитку вроджених вад в Україні свідчать й вітчизняні вчені [203].

1.4. Вплив материнських метаболічних факторів ризику на розвиток кардіометаболічних захворювань у дітей

Наявність МС у матері може «програмувати» серцево-метаболічний стан здоров'я у нащадків [1, 204, 205]. Повідомляється про дослідження, які демонструють асоціації між ІМТ матері та підвищенням артеріального тиску [206], інсулінорезистентністю та дисліпідемією в дитячому віці [207], а також компонентами МС [208] або ЦД 2-го типу [209] у молодому та зрілому віці. У жінок з ожиріння частіше виявляється надмірне гестаційне збільшення ваги [210,211], що посилює зв'язок між ожирінням матері та несприятливими кардіометаболічними наслідками у їх нащадків [212,213] зі статевими відмінностями [214].

Серед негенетичних факторів, які впливають на серце плода, гіперглікемія у матері є найпоширенішим медичним станом, пов'язаним із 2-

5-кратним збільшенням ішемічної хвороби серця (ІХС) незалежно від генетичних факторів [215].

У роботі Laog A зі співавтор. наводяться дані щодо позитивного зв'язку ІМТ матері як з діастолічним, так і з систолічним артеріальним тиском нащадків у віці 17 років, незалежно від прибавки ваги за вагітність або ІМТ нащадків [216]. Нещодавнє дослідження виявило докази деяких судинних змін, включаючи збільшення медіальної товщини сонної артерії у 6-річних дітей від жінок із ожирінням, але не у дітей такого ж віку від жінок, хворих на цукровий діабет [217]. Ригідність сонної артерії у нащадків була незалежно пов'язана з рівнем глюкози матері натще у другому триместрі, що свідчить про те, що навіть субклінічна резистентність до інсуліну під час вагітності може мати тривалий вплив на розвиток серцево-судинної системи нащадків.

У дослідженні Mog G. показано, що дитяче ожиріння пов'язане з атеросклеротичними ураженнями аорти та коронарних артерій, гіпертрофією лівого шлуночка, збільшенням товщини інтими-медіа сонної артерії та ендотеліальною дисфункцією [218].

Дієта з високим вмістом жиру під час вагітності відіграє певну роль у неадекватній судинорозширювальній реакції на ацетилхолін у нащадків. Це призводить до значного порушення основного функціонування ендотелію та схильності до розвитку гіпертонії та важких серцево-судинних захворювань [219]. Удосконаленню діагностики метаболічних порушень присвячено роботи вітчизняних вчених [202,221,222].

Недоношені новонароджені характеризуються низькою масою тіла та меншою масою жиру при народженні порівняно з доношеними новонародженими. Тому можна припустити, що у передчасно народжених немовлят кардіометаболічна адаптація може відбуватися іншим шляхом, ніж у доношених немовлят. Відомо, що в скоригованому віці жирова маса вже більше представлена у недоношених новонароджених, що спричиняє схильність до розвитку метаболічного синдрому та серцево-судинних

захворювань у подальшому житті з іншим профілем ризику у чоловіків порівняно з жінками [223].

Достатня кількість досліджень зосереджувалася на впливі материнського ГД на ліпідні профілі нащадків. Однак результати попередніх досліджень були суперечливими [224-226]. Показано, що ГД пов'язаний з підвищеним ризиком гіперліпідемії у нащадків віком від 3 до 9 років [227]. Але ці дослідження стосувалися дітей більш старшого віку, а не новонароджених.

Про особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, вказано і в інших роботах [228].

Моделі ожиріння у матері на тваринах дали чітке уявлення про механізми, що лежать в основі кардіометаболічного ризику у потомства при материнському ожирінні [229-231]. Статеві відмінності були чітко визначені в плацентарному програмуванні [232,233] та ризику розвитку нервової системи у нащадків в умовах ожиріння у матері, що також є обґрунтуванням для вивчення статевих відмінностей у кардіометаболічному програмуванні.

Дослідження на тваринах дозволяють з'ясувати основні патофізіологічні механізми порушень ліпідного обміну у нащадків. В експериментальних дослідженнях показано, що надмірне харчування матері викликає постійні зміни метаболізму у нащадків, навіть коли потомство піддається нормальному харчуванню після народження, або відлучається від стандартної дієти [234,235]. Ожиріння у матері призводить до збільшення відкладення ліпідів у печінці нащадків, вивільнення ліпотоксичних проміжних продуктів і порушення регуляції циклу тригліцеридів в печінці, гліколізу та передачі сигналів Wnt/ β -катеніну у потомства [236,237].

Було показано, що нащадки тварин, які спеціально перегодовувалися під час вагітності та лактації, мають підвищений систолічний артеріальний тиск і ендотеліальну дисфункцію судин [238,239]. Автори роблять висновок, що гіперліпідемія та судинна дисфункція можуть бути значущим

посередником кардіометаболічної захворюваності, що спостерігається у нащадків, які страждають від ожиріння у матері.

Два недавніх мета-аналізи досліджували вплив ожиріння у матері на конкретні аспекти метаболічного програмування потомства на тваринних моделях. Автори дійшли висновку, що материнське ожиріння пов'язане зі збільшенням маси тіла нащадків і відсотком жиру в організмі, підвищенням систолічного артеріального тиску, резистентністю до інсуліну та/або непереносимістю глюкози та гіперліпідемії [240,241].

Про зв'язок ожиріння матері та вуглеводного обміну у матері свідчать інші автори, в дослідженнях яких продемонстровано високий рівень глікованого гемоглобіну (HbA1c) (5,7%) при пологах майже у третини вагітних жінок із ожирінням [242,243], незважаючи на негативні тести на ЦД за критеріями Міжнародної асоціації дослідницьких груп з діабету та вагітності (IADPSG) наприкінці другого триместру [244]. Ця знахідка припустила наявність відповідної дисглікемії на пізніх термінах вагітності, що, в свою чергу, було пов'язано зі стійкістю аномального метаболізму глюкози у жінок з ожирінням після пологів та більш високим рівнем макросомії у їхніх нащадків при народженні [243]. Однак оцінювання дисглікемії в останньому триместрі вагітності на сьогоднішній день не є частиною звичайного медичного обслуговування жінок, що страждають ожирінням, і доступними рекомендаціями щодо ожиріння під час вагітності зосереджувались лише на ранньому скринінгу глюкози, а не на визначенні факторів, що стосуються останньої третини вагітності [245,246].

У свою чергу гіперліпідемія, гіперглікемія та гіперінсулінемія негативно впливають на розвиток та функцію плаценти [247,248]. Відповідно, оскільки плацента відповідає за забезпечення плода поживними речовинами, виявляється, що побічні ефекти перекриваються, маючи несприятливий синергетичний ефект на потомство і призводить до розвитку посилення несприятливих епігенетичних моделей [249,250].

Гіперглікемія також призводить і до функціональних змін клітин плаценти, які викликають прозапальну реакцію, зменшення кровотоку та звуження судин. Вважається, що саме ці зміни відповідають за підвищений ризик артеріальної гіпертензії, а також за схильність нащадків до серцево-судинних захворювань та гіперглікемії в подальшому розвитку [96].

У нащадків матерів із ожирінням підвищена резистентність до інсуліну вже при народженні [162], що вказує на дуже ранні наслідки для життя, насамперед формування метаболічного профілю потомства.

Відмічено потенційне збільшення показників НОМА-IR, ожиріння та метаболічного синдрому у нащадків з вищим показником глюкози [251].

Вчені припускають, що поглинання та метаболізм глюкози жировою тканиною буде збільшеним, а відкладення жиру буде полегшеним в умовах гіперінсулінемії плода, як це має місце при ГЦД або ожирінні у матері [252]. Крім того, гіперінсулінемія у плодів жінок із ГЦД збільшує використання ЖК, що може сприяти підвищенню ожиріння [253].

У дослідженні Berger E зі співавтор. доведено диференціальні механізми, пов'язані з проадипогенним ефектом інсуліну залежно від особливостей поглинання олеїнової кислоти [254]. Одним із шляхів, що веде до інсулінорезистентності є синтез жировою тканиною величезної кількості прозапальних цитокінів, які активують імунологічні реакції [255].

Незважаючи на те, що більша частина досліджень зосереджена на глюкоцентричній концепції зростання плоду, все більше усвідомлюється, що не тільки материнська глюкоза сприяє зростанню жиру плоду, а також і те, що тригліцериди (ТГ) і вільні жирні кислоти також відіграють значну роль у цьому процесі [256-261].

У новонароджених ЛПВЩ є основним класом ліпопротеїнів, присутніх у кровообігу, тоді як ЛПНЩ та ліпопротеїни дуже низької щільності (ЛПДНЩ) присутні в дуже низьких концентраціях [262].

Окрім генетичного походження та факторів способу життя, пов'язаних з материнським ожирінням, внутрішньоутробний метаболічний вплив

адипогенного внутрішньоутробного середовища, можливо, відіграє важливу роль, що видно із більш високих показників збільшення жирових відкладень у нащадків [73]. Потенційний взаємозв'язок між ожирінням матері та надмірною вагою їх дітей може бути пов'язаний з механізмами внутрішньоутробної ліпотоксичності, в тому числі запальними змінами та окислювальним стресом та/або глюкометаболічними змінами, які можуть ініціюватись під час чутливих гестаційних періодів.

Незважаючи на встановлений зв'язок між материнською гіперглікемією та вадою розвитку серця плода, мало відомо про те, як рівень глюкози впливає на розвиток кардіоміоцитів і як гіперглікемія впливає на формування серця під час вагітності з діабетом [263].

Метаболічне середовище є однією з потенційних негенетичних детермінант проліферації та диференціювання клітин, які демонструють чіткі метаболічні характеристики залежно від їхньої стадії диференціації [264,265], а тип енергетичного субстрату, який використовують клітини, служить не лише джерелом енергії, але є критичним регулятором самовідновлення та диференціювання стовбурових клітин або клітин-попередників [266,267].

У роботі Nakano H зі співавтор. показано, що глюкоза не лише індукує проліферацію кардіоміоцитів, але й пригнічує дозрівання кардіоміоцитів. А поглинання глюкози різко пригнічується на пізніх гестаційних і ранніх постнатальних стадіях. Вплив високого рівня глюкози в крові на мишачій моделі діабетичної вагітності призводив до більшого мітозу та затримки дозрівання кардіоміоцитів плода *in vivo*, тобто динаміка метаболізму глюкози впливає на пізній ембріональний кардіогенез [27].

На проліферацію кардіоміоцитів впливає інсуліноподібний фактор росту-1 (IGF-1), синтез якого пригнічується при плацентарній недостатності, що призводить до меншої проліферації та дозрівання кардіоміоцитів [268,269]. Також показано, що гіпертрофію шлуночків і фіброз міокарда, ймовірно, спричиняє активація протеїнкінази B, ліпотоксичність та/або підвищене механічне систолічне навантаження на серце плода [270].

Поєднання вище згаданої гіпертрофії та незрілості сприяє розвитку серцевої дисфункції та передчасної серцевої недостатності у нащадків [271].

Існує чіткий патофізіологічний зв'язок між інсулінорезистентністю матері та порушенням розвитку і диференціації серцевого м'язу у плода [272]. Механізми виникнення кардіопатії, опосередковані гіперглікемією, включають численні шляхи розвитку [273]: охоплюють ліво-праве моделювання, зміни в міграції та формуванні клітин нервового гребеня [274], посилення апоптозу, а також зміни впливу оксиду азоту та порушення аутофагії [275].

Інсулінорезистентність, підвищений рівень лептину, хронічний запальний стан, порушення симпатичного тону та епігенетичні модифікації сприяють неоптимальному поживному середовищу та змінній гемодинаміці плода. Наступний аномальний розвиток кардіоміоцитів, порушення релаксації ендотеліальних клітин і атерогенний ліпідний профіль піддають цих дітей ризику розвитку дисфункції ендотеліальних клітин [276].

Висновки до розділу 1

Хоча великі епідеміологічні дослідження дозволяють ідентифікувати ці асоціації протягом життя нащадків і охоплюють майже століття, слід визнати обмеженість цих даних. Епідеміологічні дослідження включають гетерогенні групи нащадків, яких оцінювали в різні моменти часу, починаючи від неонатального та періоду раннього дитинства до підліткового та дорослого віку. Хоча епідеміологічні дослідження можуть виявити зв'язок між впливом і наслідками, вони не можуть встановити прямі причинно-наслідкові зв'язки. Позитивний зв'язок між МС матері та серцево-судинними наслідками у нащадків може бути змішаний генетичними, соціально-економічними та пренатальними та постнатальними факторами навколишнього середовища, які часто супроводжуються ожирінням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна організація і дизайн дослідження

Метаболічний синдром – це стан, який характеризується комплексом порушень, які пов’язані з вуглеводним, ліпідним обмінами та порушенням функціонування ССС. Тому з’ясування основних проблем клінікометаболічної адаптації немовлят, які народилися від матерів з МС, та запобігання розвитку у них ускладнень є комплексним завданням, для вирішення якого необхідне застосування сучасних різнопланових методичних підходів.

Для досягнення головної мети дослідження розроблено спеціальну програму, складену з використанням системного аналізу, системного підходу та комплексу лабораторно-інструментальних та генетичних досліджень, якою передбачалося виконання поставлених завдань із застосуванням відповідного методологічного інструментарію, що забезпечило можливість отримання достатньо повної інформації для оцінювання стану об’єкта дослідження.

Методологія та методика дослідження будувалися на засадах Консенсусу з біо- та медичної етики [277] та принципах доказової медицини.

Методики клінічних та генетичних досліджень доповідалися на засіданні біоетичної комісії ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (Протокол №115 від 18.03.2014 р.). Батьки усіх дітей дали згоду на проведення обстеження.

Дослідження проводилося на базі Полтавської обласної клінічної лікарні імені М.В. Скліфосовського. Термін виконання дослідження 2016-2020 рр.

Для досягнення мети проведено мультицентрове дослідження, в яке включено 125 пар мати-дитина. Критеріями відбору дітей до групи дослідження стали: наявність у матері дитини МС та одноплідна вагітність. Факторами виключення стали: наявність у дитини вроджених аномалій розвитку, значні та підтвержені набуті прояви інфекційного процесу. Серед немовлят, які

народились від матерів з МС досліджували: особливості метаболічної адаптації, ліпідного профілю, неспецифічні біохімічні маркери розвитку ССЗ за активністю АЛТ, АСТ, ЛДГ та лактату, а також функціонування ССС упродовж першого місяця життя.

Дослідження складалося з п'яти основних етапів (рис. 2.1).

Перший етап дослідження передбачав вивчення сучасного погляду на вплив МС, наявного у вагітної, на ранню клініко-метаболічну адаптацію та стан здоров'я їх дітей, з акцентом на вже відомі анаместичні, клінічні, лабораторно-інструментальні фактори ризику. Ключовими словами для пошуку необхідної літератури були обрані такі слова: метаболічний синдром, вуглеводний профіль, ліпідний профіль, біохімічні маркери, ЛДГ, лактат, кардіопатія, електрокардіологічні зміни.

Другий етап програми включав вибір напрямку, визначення мети та завдання, об'єкту та предмету дослідження, обґрунтування його методів та обсягу. При виборі напрямку дослідження та визначенні мети за основу взято результати аналізу медичної літератури та наукових розробок останніх років з біомедичної статистики.

Інформаційну базу дослідження сформовано зі спеціально розроблених анкет, які заповнювали шляхом вкопіювання даних з первинних документів: «Історії пологів» (ф. № 96/о), «Обмінної карти пологового будинку, пологового відділення лікарні» (ф. № 113/о), «Карти розвитку новонародженого» (ф. № 097/о), «Історії розвитку дитини» (ф. 112/о).

Метою *третього етапу* дослідження стало з'ясування особливостей клініко-антропометричних даних немовлят, народжених жінками з метаболічним синдромом (МС), відносно немовлят, які народилися від жінок без МС.

Для досягнення мети було сформовано дві групи: основну, в яку увійшли діти від матерів з МС, та групу порівняння, в яку увійшли діти від матерів без МС. У свою чергу, основна група була розподілена на 2 підгрупи.

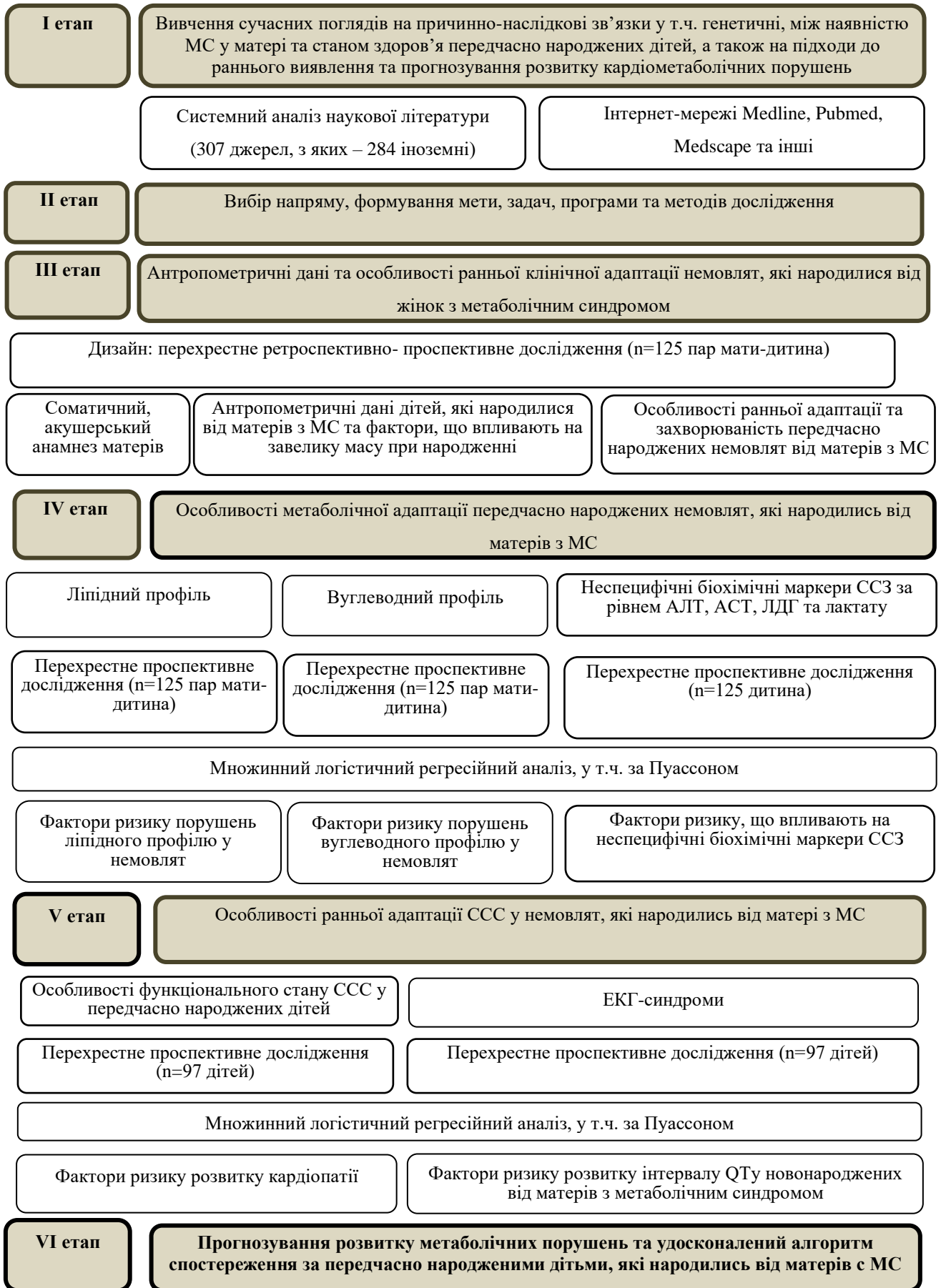


Рисунок 2.1. Програма, матеріали та обсяги дослідження

Першу підгрупу склали передчасно народжені діти, а другу підгрупу – доношені новонароджені.

Критеріями віднесення матерів до групи з МС стали наявність трьох або більше з наступних критеріїв: ожиріння, гіпертригліцеридемія $>1,7$ ммоль/л, низький рівень ЛПВЩ: $<1,3$ ммоль/л, високий кров'яний тиск > 130 на 85 мм рт.ст., висока глюкоза в крові натще $> 5,5$ ммоль/л [278]. У матерів проведено детальний аналіз анамнестичних показників, що характеризують соматичний, репродуктивний та акушерський статус матері. Ми аналізували метаболічний профіль матерів або стани, які його обумовлюють, до вагітності, під час вагітності та після народження дитини. Зокрема, оцінювали ІМТ до вагітності, щомісячну прибавку під час вагітності та загальну прибавку ваги за вагітність, а також досліджували наявність у матері артеріальної гіпертензії, преєклампсії, гестаційного та цукрового діабету.

З антенатальних чинників аналізували паритет вагітності та пологів, стаціонарне лікування під час вагітності, частоту абортів, самовільних викиднів, загрозу переривання вагітності, фетоплацентарну недостатність, багатоводдя, маловоддя, кольпіт, передчасний розрив навколоплідних оболонок та кесарів розтин.

У немовлят досліджували медико-демографічні показники – стать, гестаційний вік, масу при народженні, індекс маси тіла, а також визначали відсоткову кількість дітей, народжених завеликими до ГВ. Особливості ранньої клінічної адаптації визначали за такими показниками: оцінкою за шкалою Апгар на 1-5 хвиликах, наявністю жовтяниці, яка потребувала фототерапії, синдрому дихальних розладів (СДР), у тому числі із застосуванням штучної вентиляції легень (ШВЛ), гіпоксично-ішемічної енцефалопатії та внутрішньоутробного інфікування. Визначали фактори ризику народження дитини завеликої до ГВ.

На *четвертому етапі* досліджувалась роль порушень ліпідного та вуглеводного обмінів матерів на метаболічну адаптацію їх новонароджених

дітей, насамперед зміни ліпідного, вуглеводного профілів, активність аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та лактату.

Досліджувалися зв'язки між показниками, що характеризують ліпідний профіль матері та дитини, визначалися фактори ризику розвитку гіпоглікемії (рівень глюкози $<2,8$ ммоль/л) у немовлят у перші 3 доби життя, чинники, що асоціюються з підвищеною активністю АСТ, АЛТ та ЛДГ. Кількість обстежених дітей та спектр досліджень, які проводилися на цьому етапі дослідження представлено у табл. 2.1.

Таблиця 2.1 – Кількість обстежених пар (мати-дитина) та спектр метаболітів, які досліджувалися під час виконання 4 етапу дослідження

Показники	Мати (осіб)	Дитина (осіб)
Ліпідний профіль:		
Холестерин загальний	125	125
ЛПНЩ, ммоль/л, $M \pm m$	125	125
ЛПВГ, ммоль/л, $M \pm m$	125	125
Тригліцериди, ммоль/л, $M \pm m$	125	125
Коефіцієнт атерогенності, ум. од., $M \pm m$	125	125
Вуглеводний профіль:		
Анамнестичні показники	125	
Рівень глюкози у перші 12 годин життя		125
Рівень глюкози на 3 добу життя життя		125
Епізоди гіпоглікемії		125
Неспецифічні біохімічні маркери розвитку ССЗ:		
АЛТ		125
АСТ		125
ЛДГ		125
Лактат		125

На *n'ятому етапі* для вивчення особливостей кардіологічної адаптації передчасно народжених немовлят, народжених матерями з МС, проведено вивчення частоти розвитку кардіопатії, проаналізовано вплив материнських та дитячих факторів ризику на розвиток кардіопатії, а також особливості ЕКГ-синдромів у дітей, які народилися від матерів з МС та порівняно їх з дітьми, які народилися від матерів без МС. Для цього було сформовано 2 групи: в основну групу увійшли передчасно народжені діти, які народилися від матерів з МС, а в групу порівняння – передчасно народжені діти, які народилися від матерів без МС. Досліджували частоту серцевих скорочень, АТ та ЕКГ показники (PQ, QRS, QT, Alfa angle), окремі ЕКГ-синдроми, а також асоціації подовження інтервалу QT з материнськими та дитячими метаболічними факторами ризику.

На шостому етапі дослідження:

- узагальнено основні механізми метаболічної та серцево-судинної адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, та визначити основні клінічні стани, які можуть виникнути у них;
- досліджено вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей;
- розроблено прогностичні моделі виникнення підвищеного АТ у передчасно народжених дітей – як маркерів порушень кардіометаболічної адаптації для формування відповідної групи ризику немовлят.

Для аналізу розподілу дітей за поліморфізмом генів LEPR та GR проведено перехресне дослідження 42 пар матерів та новонароджених, що знаходилися на лікуванні у Перинатальному центрі Полтавської обласної клінічної лікарні, що включало вивчення 2 видів генетичних поліморфізмів: LEPR - поліморфізм rs1137101 та GR - поліморфізм BCII. Основну групу склали 15 пар мати-дитина, де жінка мала клінічно виражене ожиріння (ІМТ більше 30), до групи порівняння увійшли 27 пар мати-дитина, де жінка мала надлишкову вагу (ІМТ більше 25).

2.2. Стандартні клінічні, інструментальні та лабораторні методи дослідження

Методичною основою наукової роботи був комплекс сучасних методів дослідження, адекватних меті та поставленим завданням: системного аналізу, бібліосемантичний, епідеміологічний, статистичний, клінічний, генетичний, лабораторно-інструментальний (рисунок 2.2).



Рисунок 2.2 – Методична база дослідження

Системний аналіз, як метод системного підходу, застосовувався на всіх етапах дослідження і використовувався під час виконання роботи для розв’язання прикладних, практичних завдань, для вивчення наукових джерел, розробки програми та її етапів, вибору методів дослідження, аналізу усіх аспектів впливу метаболічних материнських чинників на клінічну, кардіометаболічну адаптацію передчасно народжених дітей.

Бібліосемантичний метод використовувався для дослідження сучасного погляду на причини, патогенез, прогнозування та попередження розвитку

метаболических порушень у немовлят шляхом вивчення наукових літературних джерел та електронних баз даних.

Епідеміологічний метод використовувався для вивчення зв'язку між метаболическими факторами ризику та порушеннями ліпідного, вуглеводного обміну, неспецифічними біохімічними маркерами у передчасно народжених дітей.

Клінічні методи використовувалися при обстеженні дітей для з'ясування клінічної адаптації передчасно народжених дітей.

Артеріальний тиск вимірювали тричі, для аналізу використовували його середнє значення.

Антропометричні дослідження проводили у всіх дітей через дві години після народження згідно з наказом МОЗ України 04.04.2005 № 152 «Протокол медичного догляду за здоровою новонародженою дитиною», зокрема, вимірювали вагу дитини, довжину, окружність голови та грудної клітки. Завеликими до ГВ (код за МКХ-10 P08.1) вважалися діти, які мали масу більше за 90 перцентиль відповідно до таблиць ВООЗ [279]. Нормальною масою вважалися діти з масою, яка відповідала 10-90 перцентилі. Індекс маси тіла розраховували за формулою $\frac{\text{Вага(кг)}}{\text{Зріст} + 0,7\text{см}^2}$. Нормою вважали індекс 12,2 – 14,8 [280]. Ожирінням матері вважали, якщо її індекс маси тіла становив більше 35.

Індекс маси тіла обчислювали за формулою: маса тіла (кг) / зріст ²(м²).

Оцінка загального ожиріння проводилася за ІМТ згідно рекомендацій ВООЗ (1997) та Міжнародної діабетичної федерації (2005). Нормальним ІМТ вважали від 18,5 до 24,9 кг/м². Ожиріння I ступеня діагностувалося при значеннях ІМТ від 30,0 до 34,9 кг/м², II ступеня – від 35,0 до 39,9 кг/м², III ступеня або морбідного - більше 40,0 кг/м².

Біохімічні аналізи: на 3 добу у новонароджених брали кров у кількості 3 мл для визначення досліджуваних показників. Ліпідограма включала визначення наступних показників: 1) загальний холестерин (ЗХ); 2)

ліпопротеїди високої щільності (ЛПВГ); 3) ліпопротеїди низької щільності (ЛПНГ); 4) тригліцериди (ТГ); 5) коефіцієнт атерогенності (КА).

Рівні загального холестерину, ліпопротеїнів дуже низької щільності і тригліцеридів визначали ферментативним методом на аналізаторі «Humareader» (фірми «Human», Німеччина). Вміст ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ) обчислювали за формулою W.T. Friedewald в ммоль / л:

$$\text{ЛПНЩ} = \text{ЗХС} - (\text{ЛПВЩ} + \text{ТГ} / 2,22).$$

Концентрацію холестерину в складі ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) визначали за значенням співвідношення ТГ / 2,22.

Коефіцієнт атерогенності (КА) розраховували за формулою А.М. Клімова:

$$\text{КА} = (\text{ЗХС} - \text{ХС ЛПВЩ}) / \text{ХС ЛПВЩ}.$$

Активність АЛТ та АСТ визначали УФ кінетичним методом, рівень загального білірубину та загального білка – колориметричним методом («ERBA Lachema», Чехія).

Загальну активність лактатдегідрогенази визначали в сироватці крові дітей за допомогою набору реагентів «Філіт-діагностика» кінетичним ультрафіолетовим методом, що базується на оптимізованому стандартному методі відповідно до вимог DGKS (Німецького Товариства Клінічної Хімії) і модифікований відповідно до рекомендацій SCE (Скандинавського комітету по ензимам).

Визначення концентрації лактату здійснювали аналізатором АГКМ-01 електрохімічним методом рН-метрії, при якому залежність молярної концентрації лактату в розчині описується формулою: $G = (dI/dt)_{\max} * k$, де G – концентрація лактату в розчині, ммоль/л; I – ток, що створюється сенсором, пА; $(dI/dt)_{\max}$ – максимальне значення швидкості зміни току, пА/с; k – чутливість сенсора, ммоль/*с/л*пА.

2.3. Спеціальні дослідження. Вивчення поліморфізму генів *LEPR* та *GR*

Генетичні методи включали дослідження поліморфізму генів *LEPR* Q223R (668A/G), rs1137101 та *GR(NR3C1)* *VclI* (C+647G), rs41423247. Матеріалом для проведення цього дослідження слугувала периферична кров новонароджених. Забір крові проводився в об'ємі 0,25 мл, зразки крові у новонароджених відбирали у стерильні пробірки закритої системи «Моноветт». Після отримання матеріал зберігали при температурі -20° С до початку проведення генетичного дослідження.

Виділення ДНК з сухих плям крові проводили за допомогою комерційного набору «Quick-DNA Mini Prep Plus Kit» (Zymo Research, США) за протоколом «Solid Tissues». Для визначення поліморфних варіантів *LEPR* Q223R (668A/G), rs1137101 та *GR(NR3C1)* *VclI* (C+647G), rs41423247 проводили ПЛР (полімеразну ланцюгову реакцію) за допомогою специфічних олігонуклеотидних праймерів (Metabion, Німеччина), (таблиця 2.2) з наступною постановкою реакції ПДРФ (поліморфізму довжин рестрикційних фрагментів).

Таблиця 2.2 – Послідовність олігонуклеотидних праймерів

Ген (варіанти генів)	Послідовність праймерів (5'– 3')
<i>LEPR</i> Q223R (668 A/G)	Forward: ACCSTTTAAGCTGGGTGTCCCAAATAG
	Reverse: AGCTAGCAAATATTTTTGTAAGCAATT
<i>GR(NR3C1)</i> <i>VclI</i> (C+ 647G)	Forward: AAATTGAAGCTTAACAATTTTGGC
	Reverse: GCAGTGAACAGTGTACCAGACC

Реакцію ампліфікації проводили з використанням комерційного набору «Dream Taq Green PCR Master Mix» (Thermo Scientific, США). Відповідний температурний режим забезпечували за допомогою ампліфікатора «Flex Cycler BU» (Analytik Jena, Німеччина).

Продукти ампліфікації генів *GR (NR3C1)* та *LEPR* підлягали гідролітичному розщепленню за допомогою ендонуклеаз рестрикції «*VclI*» та «*MspI*» (Thermo Scientific, США) відповідно. Реакцію рестрикції проводили в

мікротермостаті «TDB-120» (Biosan, Латвія) протягом 16 годин при температурі 37°C для варіанту *LEPR* Q223R (668A/G) та при 55°C для варіанту *GR* (*NR3C1*) *VclI* (C+647G). Зупинку рестрикції проводили протягом 20 хвилин при температурі 80°C для обох досліджуваних поліморфних варіантів.

Візуалізацію рестрикційних фрагментів здійснювали в 2% агарозному гелі (агароза «CSL-AG500», Cleaver Scientific Ltd, Великобританія, буфер «10xTBE Electrophoresis Buffer», Thermo Scientific, США) з додаванням етидію броміду в якості барвника. Оцінку довжин рестрикційних фрагментів проводили за допомогою порівняння з маркером молекулярної ваги «Gene Ruler 100 bp DNA Ladder» (Thermo Scientific, США).

Зображення гелів фіксували за допомогою системи гель-документації «Micro DOC System with UV Transilluminator Clear View» (Cleaver Scientific Ltd, Велика Британія). Інтерпретацію результатів проводили шляхом візуальної оцінки наявності або відсутності фрагментів з відповідною молекулярною вагою (таблиця 2.3).

Таблиця 2.3 – Молекулярна вага рестрикційних фрагментів

Ген (варіант гену)	Розмір рестрикційних фрагментів
<i>LEPR</i> Q223R (668 A/G)	<i>Генотип AA</i> : 416 п.н. <i>Генотип AG</i> : 416, 291 та 125 п.н. <i>Генотип GG</i> : 291 та 125 п.н.
<i>GR</i> (<i>NR3C1</i>) <i>VclI</i> (C+647G)	<i>Генотип CC</i> : 116 п.н., 90 п.н. <i>Генотип CG</i> : 206 п.н., 116 п.н. та 90 п.н. <i>Генотип GG</i> : 206 п.н.

На рисунках 1 та 2 відображені електрофореграми розподілу рестрикційних фрагментів поліморфних варіантів *LEPR* Q223R (668A/G) та *GR* (*NR3C1*) *VclI* (C+647G) в агарозному гелі.

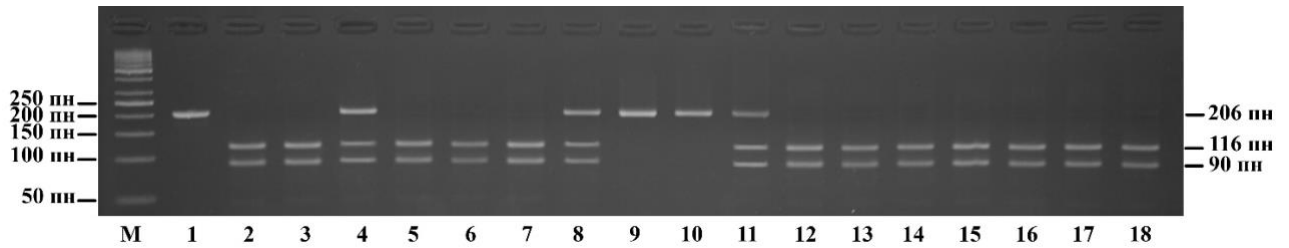


Рисунок 2.3 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму *VclI*(C+647G) гену *GR* (*NR3C1*)

Примітка: зразки 2-3, 5-7, 12-18 – генотип *CC*, зразки 4, 8, 11 – генотип *CG*, зразки 1, 9-10 – генотип *GG*, М – маркер молекулярної ваги, 100 пн.

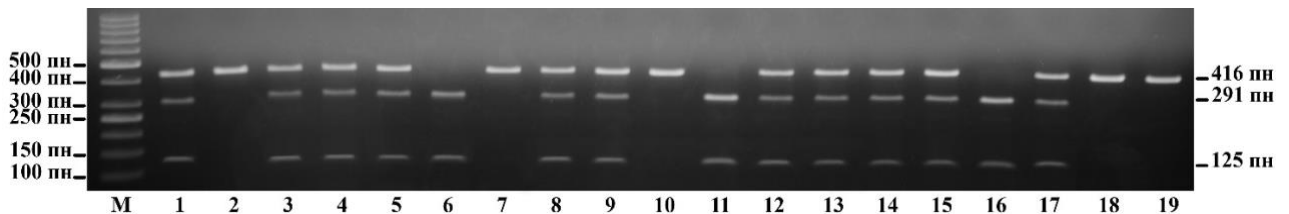


Рисунок 2.4 – Електрофореграма розподілу рестрикційних фрагментів поліморфізму Q223R (668 A/G) гену *LEPR*

Примітка: зразки 2, 7, 10, 18-19 – генотип *AA*, зразки 1, 3-5, 8-9, 12-15, 17 – генотип *AG*, зразки 6, 11, 16 – генотип *GG*, М – маркер молекулярної ваги, 100 пн.

Оцінювання стану серцевої, церебральної та регіональної ренальної гемодинаміки проводили за допомогою ультразвукового апарата "LOGIQ Book XP" в режимі «сірої шкали», кольорової та спектральної доплерометрії за загально прийнятою методикою [117]. У режимі імпульсно-хвильової (ДМ) проводили послідовну локацію магістральних судин мозку: передньої та середньої мозкових артерій (ПМА, СМА).

Електрокардіограму спокою реєстрували на одноканальному електрокардіографі «МІДАС ЕК-1Т» (Україна) у 12 загальноприйнятих відведеннях (стандартних, посилених від кінцівок та грудних V1-V6) за

класичною методикою через 1,5 години після годування. Оцінювали рівень водія ритму серця, ЧСС, ритмічність діяльності серця, збудливість і провідність міокарду, процеси реполяризації міокарду, наявність ознак гіпертрофії різних відділів серця. За нормативи електрокардіографічних показників використовували дані Л. М. Макарова (2002).

2.4. Статистичні методи та статистичний аналіз отриманих результатів дослідження

Для обробки кількісних величин використовували традиційні методи параметричної та непараметричної статистики; для аналізу якісних ознак, що виражалися в основному у відсотках, були застосовані непараметричні методи. За допомогою методів параметричної статистики здійснювали: перевірку нормальності розподілу кількісних ознак з використанням критерію Колмогорова-Смірнова; перевірку рівності генеральних дисперсій з використанням критерію Фішера.

При нормальному розподілі даних використовували основні статистичні характеристики, а саме: середнє значення (M) для визначення центральної тенденції; стандартну похибку середнього значення (m) для точності оцінки середньої, довірчий інтервал (ДІ) – для визначення 95% інтервалу середньої.

Перевірка гіпотез щодо рівності генеральних середніх проводилася з використанням t-критерію Стюдента. Визначення t-критерію дозволило знайти ймовірність того, що середні значення кількісних ознак, розраховані для різних груп, належать до однієї й тієї ж сукупності. Якщо ця вірогідність становить $p < 0,05$, то ці вибірки належать до двох різних сукупностей, оскільки їх середні значення достовірно відрізняються. Навпаки, якщо знайдена ймовірність є вищою за 0,05, то ці вибірки належать до однієї сукупності, оскільки немає достовірної різниці між їх середніми значеннями.

При ненормальному розподілі центральну тенденцію визначали за допомогою медіани (Me) та квартилі (Q).

Порівняння відносних, або виражених у відсотках, величин здійснювалося за допомогою критерію χ^2 (хі-квадрат), порівняння кількісних показників з ненормальним розподіленням при непов'язаних вибірках – за допомогою критерію Манна-Уїтні (критерій U).

Для ідентифікації факторів ризику, що достовірно асоціюються з розвитком порушень ліпідного обміну, гіпогікемії, кардіопатії у передчасно народжених, спочатку був проведений простий логістичний регресійний аналіз. Після ідентифікації достовірних факторів ризику розроблялися прогностичні моделі за допомогою множинного логістичного аналізу з подальшим оцінюванням операційних характеристик зазначених моделей та виявлення із них моделі з найбільшим коефіцієнтом C (площею над ROC кривою) за допомогою пакету прикладних програм STATA 14.0. Вивчення зв'язків між лічильними перемінними визначали за допомогою множинного регресійного аналізу за Пуассоном.

Аналіз операційних характеристик прогностичних моделей включав: розрахунки чутливості, специфічності, позитивного предикативного значення, негативного предикативного значення та побудови ROC-кривої з розрахунками площі над нею.

Таким чином, розроблена програма дослідження, обраний методичний інструментарій й обсяги забезпечили розв'язання поставлених завдань, отримання достовірних результатів, покладених в основу наукового дослідження щодо з'ясування особливостей клінічної та кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС.

2.5 Дотримання вимог біоетики

Усі дослідження виконано з дотриманням прав безпеки пацієнтів, збереженням морально-етичних норм, прав і канонів людської гідності

відповідно до основних положень GCP (1996 р.) Конвенції Ради Європи про права людини і біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи виконання наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України від 23.09.2009 р. № 690, що підтверджено біоетичною комісією ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія» (Протокол №115 від 18.03.2014 р.).

РОЗДІЛ 3

КЛІНІКО-АНТРОПОМЕТРИЧНІ ДАНІ ТА ЗАХВОРЮВАНІСТЬ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЬ ВІД ЖІНОК З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Метою даного розділу стало з'ясування клінічного стану та антропометричних даних немовлят, які народилися від жінок з метаболічним синдромом (МС).

Метаболічний синдром традиційно діагностується лише в осіб із надмірною вагою або ожирінням [281]. За останні кілька років дослідження з різних країн навели докази того, що існує значна частка людей із нормальною вагою, але в яких є підвищення рівня глюкози, артеріального тиску (АТ) або дисліпідемія, і в яких можна діагностувати МС [282].

Завелика для ГВ маса при народженні пов'язана з несприятливими наближеними та віддаленими результатами. Немовлята, народжені завеликими до ГВ, мають підвищені ризики госпіталізації у відділення інтенсивної терапії новонароджених, розвитку респіраторного дистресу, неонатальних метаболічних аномалій, включаючи гіпоглікемію, родову травму та навіть мертвонародження або неонатальну смерть [24,176, 283]. Ризик багатьох із цих ускладнень зростає з більшою масою при народженні. Особи із завеликою до ГВ масою при народженні також мають подальші підвищені ризики надмірної ваги/ожиріння, діабету, серцево-судинних захворювань і, навіть, деяких дитячих онкологічних захворювань [284]. Ці дані підкреслюють необхідність ефективних втручань щодо раннього виявлення метаболічних факторів ризику.

3.1. Клінічна характеристика матерів дітей, які включені у дослідження

Для вивчення впливу материнського МС та його компонентів на ранню адаптацію їх дітей, нами було проведено детальний аналіз анамнестичних показників, що характеризують соматичний, репродуктивний та акушерський анамнез матері. Ми аналізували метаболічний профіль матерів або стани, які його обумовлюють, до вагітності, під час вагітності та після народження дитини.

Аналіз демографічних показників матерів показав, що у 2 підгрупі основної групи вік жінок на час пологів був достовірно вищим, ніж у матерів дітей 1-ї підгрупи основної групи та у матерів дітей з групи порівняння (таблиця. 3.1).

Таблиця 3.1 – Медико-демографічні показники матерів обстежених дітей

Показники	Основна група		Група порівняння ³ (n=57)	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа ¹ (n=40)	друга підгрупа ² (n=28)		
Вік, (роки) ¹	29 (24-32)	33,5 (29-35,5)	28 (24-32)	0,011; 0,735 0,022
ІМТ до вагітності, Me (Q ₁ -Q ₃)	30.1 (28,28-32,1)	29.7 (26,94-39,65)	23.8 (22-27,09)	0,817; <0,001 <0,001
Надмірна вага та ожиріння, n (%)	30 (75,0%)	21 (75,0%)	11 (19,3)	1,00; <0,001 <0,001
Щомісячна прибавка, (кг); Me (Q ₁ -Q ₃)	1,5 (1,15-1,8)	1,25 (1-1,75)	1,2 (1-1,4)	0,259; 0,004 0,9246
Прибавка за вагітність, (кг); Me (Q ₁ -Q ₃)	12 (9-13,5)	10,5 (8,5-12,5)	9 (8-9)	0,842; 0,029 0,132

Індекс маси тіла до вагітності у матерів основної групи був достовірно вищим, ніж у матерів без МС. Так, у жінок з МС, які народили передчасно, ІМТ становив 30,1, у жінок, які народили своєчасно – 29,7 проти ІМТ 23,8 у жінок групи порівняння ($p < 0,001$). При цьому надмірну вагу та ожиріння мали 75 % жінок основної групи та лише 19,3 % жінок групи порівняння.

З'ясувалося, що матері дітей першої підгрупи основної групи щомісячно за вагітність прибавляли 1,5 кг, а жінки групи порівняння – 1,2 кг ($p = 0,004$). У матерів другої підгрупи основної групи відповідна прибавка становила 1,25 кг – більше, ніж у матерів групи порівняння, але ця різниця не мала статистичної значущості.

Аналіз прибавки ваги за вагітність у цілому показав, що у жінок першої підгрупи основної групи медіанне значення прибавки у вазі становило 12 кг, та у жінок без МС лише 9 кг ($p = 0,029$). Порівняно з жінками з МС, але які народили вчасно, таких відмінностей нами не отримано.

Жінок з артеріальною гіпертензією в підгрупах основної групи було достовірно більше, ніж серед жінок групи порівняння (таблиця 3.2). Що стосується серцево-судинних захворювань, то у жінок з МС, які народили своїх дітей вчасно, ці захворювання виявлялись достовірно частіше, ніж у жінок з МС, які народили передчасно, та ніж у жінок без МС.

Прееклампсія, як ускладнення вагітності, найчастіше мале місце у жінок першої підгрупи, що у багатьох випадках було безпосереднім показанням для завершення вагітності. Так, якщо у жінок першої підгрупи дану патологію діагностовано у 37,5 % жінок, у жінок другої підгрупи – у 17,9 % жінок, то у жінок групи порівняння лише у 5,3 % жінок, що підтверджує думку багатьох авторів, що прееклампсія частіше маніфестує у жінок з МС [285].

Що стосується цукрового діабету, то ми вивчали частоту виявлення прегестаційного цукрового діабету 1 типу, прегестаційного цукрового діабету 2 типу та гестаційного діабету, оскільки загальним для цих трьох

станів є ризик дії внутрішньо-маткової гіперглікемії на плід та розвиток пов'язаних з цим несприятливих наслідків.

Гестаційний діабет діагностовано майже в однаковій кількості жінок першої та другої підгруп основної групи, проте цукровий діабет, який був діагностований у жінок до вагітності виявлявся дещо частіше у жінок першої підгрупи основної групи. У жінок групи порівняння такої патології не виявлено.

Таблиця 3.2. – Супутні захворювання у жінок обстежених груп, n (%)

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57)	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40)	друга підгрупа (n=28)		
Артеріальна гіпертензія	10 (25,0)	11 (39,3)	2 (3,5)	0,287; 0,003 <0,001
Серцево-судинні захворювання	8 (20,0)	15 (53,6)	8 (14,0)	0,008; 0,580 <0,001
Прееклампсія	15 (37,5)	5 (17,9)	3 (5,3)	0,08; <0,001 0,056
Гестаційний діабет	12 (30,0)	8 (28,57)	0	0,537; <0,001 <0,001
Цукровий діабет	11 (27,5)	6 (21,4)	0	0,869; <0,001 <0,001

Нами виявлено відсутність достовірних відмінностей у паритеті вагітності та пологів, а також частоті абортів (таблиця 3.3). Натомість відсоткова кількість жінок, які мали самовільні викидні, була достовірно більшою серед жінок з МС, ніж серед жінок без МС, при чому це стосується і жінок, які народили передчасно, і жінок, які народили вчасно. Що стосується фето-плацентарної недостатності, то відсоткова кількість жінок із зазначеною

патологією в обстежених групах була майже однаковою. Слід відмітити, що у жінок з МС, які народили передчасно, багатоводдя та кольпіт виявлялися достовірно частіше, ніж у жінок групи порівняння. Ці дві патології досить часто відбуваються паралельно з передчасними пологами, тому одержані нами дані є цілком логічними. Отже, перебіг вагітності жінок з МС частіше ускладнювали багатоводдя та кольпіт. А анамнезі у цих жінок частіше були самовільні викидні.

Таблиця 3.3 – Особливості перебігу вагітності у жінок обстежених груп, n (%)

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		P ²⁻³
Паритет вагітності:				
перші	17 (42,5)	7 (25,0)	24 (42,1)	0,507
другі	12 (30,0)	8 (28,6)	21 (36,8)	0,776
три та більше	11 (27,5)	13 (46,4)	12 (21,1)	0,159
Аборти	6 (15,0)	11 (39,3)	15 (26,3)	0,330; 0,334 0,193
Самовільний викидень	7 (17,5)	6 (21,4)	2 (3,5)	0,687; 0,051 0,020
Загроза переривання вагітності	10 (25,0)	6 (21,4)	13 (22,8)	0,733; 0,813 0,866
Фето-плацентарна недостатність	4 (10,0)	2 (7,14)	5 (8,8)	0,683; 0,837 0,797
Багатоводдя	9 (22,5)	5 (17,9)	4 (7,0)	0,641; 0,028 0,126
Маловоддя	4 (10,0)	2 (7,1)	3 (5,3)	0,683; 0,375

				0,729
Кольпіт	4 (10,0)	4 (14,3)	16 (28,1)	0,589; 0,041 0,159
Стаціонарне лікування під час вагітності	14 (35,0)	12 (42,9)	21 (36,8)	0,512; 0,852 0,593

Аналіз перебігу пологів показав, що відсоткова кількість жінок з передчасним розривом навколоплідних вод в обстежених групах була майже однаковою, проте операція кесаревого розтину виконувалась достовірно частіше жінкам з МС, які народили передчасно, ніж жінкам без МС (76,32% проти 45,61%). Слід відмітити, що кесарів розтин частіше робився жінкам з МС, які народили передчасно, ніж жінкам, які народили вчасно, але ця різниця не мала статистичної значущості (таблиця 3.4).

Таблиця 3.4. – Особливості перебігу пологів у жінок обстежених груп, n (%)

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		
Паритет пологів:				
перші	20 (50,0)	9 (32,1)	28 (49,1)	0,564; 0,647
другі	13 (32,5)	10 (35,7)	23 (40,3)	0,201
треті та більше	7 (17,5)	9 (32,1)	6 (10,5)	
Кесарів розтин	29 (76,3)	16 (59,3)	26 (45,6)	0,177; 0,003 0,350
Передчасний розрив навколоплідних оболонок	5 (12,5)	3 (10,7)	1 (1,7)	0,822; 0,079 0,102

Отже, серед жінок з МС достовірно частіше, ніж серед жінок групи порівняння, констатовано ускладнення як вагітності, так і пологів, які можуть негативно вплинути на плід та адаптацію новонародженої дитини в ранньому неонатальному періоді.

3.2. Медико-демографічні показники немовлят обстежених груп

За нашими даними хлопчиків у першій підгрупі основної групи було достовірно більше, ніж у групі порівняння (77,5 % проти 49,1 %). При цьому ми відмічаємо й нижчу відсоткову кількість хлопчиків у другій підгрупі, порівняно з першою підгрупою (57,1 % проти 77,5 %), хоча ця різниця знаходилася на межі статистичної значущості (таблиця 3.5).

Таблиця 3.5. – Медико-демографічні показники немовлят обстежених груп

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		
Стать чоловіча, n (%)	31 (77,5)	16 (57,1)	28 (49,1)	0,074; 0,005 0,487
ГВ (тижні), M±m	34,2±1,70	38,2±1,32	35,6±3,07	<0,001; 0,0064 <0,001
Маса (г), M±m	2788±809,5	3917,1±603,2	2633±723,2	<0,001; 0,334 <0,001
Індекс маси тіла, M±m	11,95±1,81	13,78±1,13	11,58±1,67	<0,001; 0,308 <0,001
Завеликі до ГВ, n (%)	22 (55,0)	21 (75,0)	12 (21,05)	0,127; 0,001 <0,001

Що стосується ГВ при народженні, то його середнє значення у немовлят першої підгрупи становило $34,2 \pm 1,7$ тижні, у немовлят другої підгрупи – $38,2 \pm 1,32$ тижнів ($p=0,006$) та $35,6 \pm 3,07$ тижнів у групі порівняння ($p<0,001$). Маса при народженні цілком логічно була вищою у немовлят, які народилися своєчасно. Що стосується передчасно народжених дітей, то їх маса між групами достовірно не відрізнялась ($p=0,334$), хоча гестаційний вік при народженні у немовлят першої підгрупи був достовірно нижчим, ніж у немовлят групи порівняння ($34,2$ тижні проти $35,6$ тижні, $p<0,001$).

Індекс маси тіла був достовірно більшим у доношених дітей основної групи, ніж у немовлят інших груп. Але завеликих до гестаційного віку немовлят в основній групі було більше, ніж у групі порівняння. У групі доношених дітей ця відсоткова кількість становила 75 %, і в групі передчасно народжених – 55,0 %, проти 21,05 % у групі порівняння. Отже, у жінок з МС достовірно частіше народжуються передчасно народжені діти, які є завеликими до ГВ. Слід відмітити, що результати наших досліджень щодо більшої частки дітей, які народжуються завеликими до ГВ, від жінок з МС співпадають з даними іншими вчених [21]. На сьогодні доведено, що діабет вагітної через механізми гіперглікемії асоціюється з народженням немовлят, завеликих до ГВ та з макросомією [286]. Проте внесок ожиріння в ці процеси досі остаточно залишається не з'ясовним. Тому ми проаналізували зв'язки між народженням дитини завеликої до ГВ та материнськими метаболічними факторами ризику (таблиця 3.6).

За нашими даними при множинному логістичному регресійному аналізі, після корекції та ГВ, доведено достовірний зв'язок між народженням дитини, завеликої до ГВ та діабетом (ВШ 8,47), ожирінням (ВШ 2,29), одночасним поєднанням 3 компонентів МС (ВШ 6,43) та 4 компонентів МС (ВШ 3,66) у матері.

Також нами отримано достовірний зв'язок між прибавкою ваги за вагітність у матері та народженням дитини завеликою до ГВ (ВШ 1,14) після корекції на ГВ.

Таблиця 3.6. – Зв’язок між народженням дитини, завеликою до ГВ та компонентами МС у матерів (за множинним логістичним регресійним аналізом, після корекції на гестаційний вік)

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
Порушення ліпідного обміну (так, ні)	1,49	0,71	0,58-3,82	0,402
Діабет (так, ні)	8,47	3,98	3,36-21,32	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	1,02	0,44	0,44-2,38	0,950
Ожиріння, (так, ні)	2,25	0,89	1,04-4,89	0,039
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	6,43	2,8	2,73-15,12	<0,001
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	3,66	1,83	1,38-9,75	0,009
Прибавка ваги за вагітність (кг)	1,14	0,67	1,02-1,28	0,018

3.3. Особливості ранньої адаптації та захворюваність передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з метаболічним синдромом

Наступним кроком нашого дослідження стало вивчення особливостей ранньої адаптації новонароджених немовлят, які народились від матерів з МС, порівняно з дітьми, які народилися від жінок без МС. Як свідчать результати дослідження, оцінка за шкалою Апгар на 1 хвилині у немовлят обстежених груп була майже однаковою і достовірно не відрізнялася (таблиця 3.7).

Натомість на 5 хв. оцінка за шкалою Апгар була достовірно вищою у доношених немовлят основної групи, ніж у недоношених немовлят основної групи (8,3 бали проти 7,7 бали, $p=0,008$) та немовлят групи порівняння (8,3 бали проти 7,68 бали, $p=0,003$).

Таблиця 3.7. – Оцінка за шкалою Апгар у немовлят обстежених груп, $M \pm m$

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		P ²⁻³
Оцінка за шкалою Апгар (1 хв.), бали	6,95±0,17	7,32±1,05	6,91±1,52	0,167; 0,882 0,154
Оцінка за шкалою Апгар (5 хв.), бали	7,7±0,79	8,36±0,73	7,68±1,31	0,008; 0,941 0,003

Синдром дихальних розладів, який притаманний передчасно народженим дітям, діагностувався у 77,5 % передчасно народжених немовлят першої підгрупи проти 35,1 % немовлят групи порівняння ($p < 0,001$) (таблиця 3.8). Відповідно немовлята першої підгрупи достовірно частіше потребували застосування ШВЛ, ніж діти групи порівняння (37,8 % проти 8,77 %).

Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія також достовірно частіше розвивалась у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, ніж у немовлят, які народилися від матерів без МС. Так, серед дітей першої підгрупи даний стан діагностувався у 27,5 % немовлят, серед дітей другої підгрупи – у 17,9 %, проте як у дітей групи порівняння, які народилися від матерів без МС, даний стан не діагностувався в жодної дитини ($p = 0,003$).

Що стосується жовтяниці, то у немовлят основної групи даний стан виявлявся частіше, ніж у немовлят групи порівняння, хоча ця різниця не мала статистичної різниці. Але ми звертаємо увагу на ці відмінності і вважаємо, що вони потребують подальшого дослідження.

Також нами не отримано достовірних відмінностей між дітьми обстежених груп у частоті розвитку такого стану, які внутрішньоутробне інфікування, хоча ця патологія є актуальною для передчасно народжених дітей [287]. У той же час інші науковці наводять дані щодо збільшення

частоти госпіталізацій з приводу сепсису немовлят, які народилися завеликими до ГВ [288].

Таблиця 3.8. – Показники, що характеризують ранню адаптацію немовлят, які народилися від жінок з метаболічним синдромом, n (%)

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		P ²⁻³
Синдром дихальних розладів	31 (77,5)	4 (14,3)	20 (35,1)	<0,001; <0,001 <0,001
Застосування ШВЛ	15 (37,5)	1 (3,6)	5 (8,8)	0,001; 0,001 0,659
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія	11 (27,5)	5 (17,9)	0	0,400; <0,001 0,003
Внутрішньоутробне інфікування	2 (5,0)	2 (7,1)	0	0,712; 0,168 0,106
Жовтяниця	12 (30,0)	9 (32,1)	10 (17,5)	0,851; 0,218 0,168

Отже, матері з МС достовірно частіше, ніж жінки без МС, народжують передчасно народжених дітей, завеликих до ГВ (55,0 % проти 21,05 %, $p < 0,001$) та з більшим ІМТ (11,9 % у немовлят основної групи проти 11,6 % немовлят групи порівняння). Подібні тенденції притаманні і для доношених немовлят – більша частка дітей завеликих до ГВ в групі матерів з МС, ніж у групі матерів без МС (75,0 % проти 21,05 % дітей, які народилися від матерів без МС, $p < 0,001$).

За нашими даними народження дитини завеликої до ГВ асоціюється з діабетом та ожирінням у матері, а також прибавкою ваги за вагітність. Набір ваги матері під час вагітності називають гестаційним збільшення ваги і воно

включає вагу плода, матки, навколоплідних вод, плаценти, збільшення об'єму материнської крові та збільшення материнських часток жирної та нежирної маси. Хоча гестаційне збільшення ваги є природним і необхідним явищем, але в даний час воно розглядається як ще одне джерело надмірного харчування плода. Асоціації між гестаційним збільшення ваги та масою при народженні або ожирінням немовлят знайдено в багатьох обсерваційних дослідженнях [289-291], але вони стосуються когорти доношених немовлят. За даними науковців вплив надмірного набору ваги посилюється у матерів з підвищеним ІМТ і пов'язано із ще більшим ризиком для потомства бути завеликим при народженні, а також у подальшому житті [292-294].

Висновки до розділу 3

1. Середній вік жінок з МС, які народили своїх дітей у строк, був достовірно вищим за вік як матерів з МС, так і без МС, які народили передчасно – 33,5 (29-35,5) роки проти 29 (24-32) років, $p=0,011$ та 28 (24-32) років $p=0,022$.

2. Індекс маси тіла до вагітності у матерів основної групи був достовірно вищим, ніж у матерів без МС. Так, у жінок з МС, які народили передчасно він становив 30,1, у жінок, які народили своєчасно – 29,7 проти 23,8 жінок групи порівняння ($p<0,001$).

3. Медіанне значення прибавки у вазі за весь період вагітності у жінок з МС, які народили передчасно становило 12 кг, то у жінок без МС лише 9 кг ($p=0,029$), при цьому щомісячна прибавка у вазі в цей становила відповідно 1,5 кг та 1,2 кг ($p=0,004$).

4. Серед жінок з МС достовірно частіше, ніж серед жінок групи порівняння, виникають ускладнення як вагітності, так і пологів, які також мають негативний вплив на розвиток плода та адаптацію новонародженої дитини в ранній неонатальний період, зокрема перебіг вагітності у жінок з МС, які народили передчасно, характеризувався достовірно частішим виникненням, ніж у жінок без МС, прееклампсії (37,5 % проти 5,3 %, $p=0,001$).

$p < 0,001$), самовільних викиднів (18,5 % проти 3,5 %, $p = 0,051$), багатоводдя (22,5 % проти 7,0 %, $p = 0,028$), а також достовірно частішим виконанням операції кесаревого розтину (76,3 % проти 45,6 %, $p = 0,003$).

5. У жінок з МС достовірно частіше народжуються діти, які є завеликими до ГВ, зокрема в групі доношених дітей ця частка становила 75 %, а групі передчасно народжених від матерів з МС – 55,0 % проти 21,05 % в групі передчасно народжених від матерів без МС ($p = 0,001$).

6. Народження дитини завеликої до ГВ достовірно асоціюється при множинному логістичному регресійному аналізі (після корекції на ГВ) з наявним у матері діабетом (ВШ 8,47, $p < 0,001$), ожирінням (ВШ 2,29, $p = 0,039$), одночасним поєднанням 3 компонентів (АГ + ожиріння + діабет) МС (ВШ 6,43, $p < 0,001$) або 4 компонентів (АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія) МС (ВШ 3,66, $p = 0,009$), а також з прибавкою ваги за вагітність (ВШ 1,4, $p = 0,0189$).

7. У передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС достовірно частіше, ніж у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів без МС виникають синдром дихальних розладів (77,5 % проти 35,1 %, $p < 0,001$), застосування ШВЛ (37,5 % проти 8,8 %, $p < 0,001$) та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (27,5 % проти 0 %, $p = 0,003$).

Матеріали розділу опубліковано у наукових працях:

1. Соловійова Г.О., Похилько В. І., Цвіренко С. М., Гасюк Н. І., Климчук Ю. Ю. Особливості кардіо-респіраторної адаптації пізніх передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді. *Світ медицини та біології*. 2018. № 4 (66). С. 100–103.
2. Pokhylko V., Kovalova O., Cherniavska Y., Tsvirenko S., Klymchuk Y. Development of arterial hypotension in premature infants with early

onset bacterial infections: tools of clinical predication. *Wiadomosci Lekarskie*. 2019. tom LXXII, cz II. P. 1068-1073.

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ НЕМОВЛЯТ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

У розділі 3 показано, що жінки з метаболічним синдромом народжують дітей завеликих до гестаційного віку. Досі залишаються нез'ясованими питання щодо впливу порушень ліпідного та вуглеводного обмінів у матерів на метаболічну адаптацію їх новонароджених дітей, насамперед на зміни ліпідного, вуглеводного профілів та неспецифічних біохімічних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань.

4.1. Зв'язки між порушенням ліпідного обміну у матерів та особливостями ліпідного профілю в їх дітей

Для визначення впливу порушень ліпідного обміну у жінок з МС на ліпідний профіль їх дітей, ми дослідили основні показники, що характеризують ліпідний профіль у матерів на 3-5 добу після пологів (таблиця 4.1). Дослідження показало, рівень загального холестерину сироватки у жінок з МС був достовірно вищим, ніж у жінок без МС. Слід відмітити, що такі зміни стосувались як жінок, які народили передчасно, так і жінок, які народили своєчасно.

Також виявлено достовірно вищий рівень ЛПНЩ у матерів з МС, оскільки у жінок першої підгрупи середнє значення становило 1,49 ммоль, у матерів дітей другої підгрупи – 1,47 ммоль проти 1,07 ммоль у матерів дітей групи порівняння (відповідно $p < 0,001$).

Що стосується ЛПВЩ, то найменше середнє значення констатовано у матерів з МС, які народили своєчасно. При цьому даний показник був достовірно нижчим за жінок групи порівняння (2,89 ммоль/л проти 3,49 ммоль/л). У жінок з МС, які народили передчасно, рівень ЛПВЩ також був

нижчим за жінок без МС, але ця різниця була на межі статистичної значущості.

Таблиця 4.1. – Середні значення показників, що характеризують ліпідний профіль матерів немовлят обстежених груп

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57)	P ¹⁻² ; P ¹⁻³
	перша підгрупа (n=40)	друга підгрупа (n=28)		P ²⁻³
Холестерин загальний (ммоль/л), M±m	5,6±1,59	5,5±1,06	4,33±0,46	0,813; 0,018 <0,001
Холестерин загальний > 5,5 ммоль/л, n (%)	27 (67,5)	13 (46,4)	0	0,297; <0,001 <0,001
ЛПНЩ (ммоль/л), M±m	1,49±0,3	1,47±0,61	1,07±0,14	0,852; <0,001 <0,001
ЛПНЩ < 1,2 ммоль/л, M±m	3 (7,5)	9 (32,1)	44 (77,2)	0,646; <0,001 <0,001
ЛПВЩ (ммоль/л), M±m	3,02±0,84	2,89±0,66	3,49±0,49	0,653; 0,090 0,001
Тригліцериди (ммоль/л), M±m	2,76±0,95	2,5±0,77	0,96±0,17	0,426; <0,001 <0,001
Тригліцериди > 1,7 ммоль/л, n (%)	37 (92,5)	24 (85,71)	0	0,646; <0,001 <0,001
Коефіцієнт атерогенності (ум. од.), M±m	2,91±0,78	2,89±1,02	3,11±0,74	0,965; 0,451 0,403

Достовірні відмінності між групами жінок отримані нами і з рівнем тригліцеридів (ТГ). Якщо середнє значення ТГ у жінок без МС становило 0,96 ммоль/л, то у жінок з МС першої підгрупи – 2,76 ммоль/л (p<0,001) та жінок другої підгрупи – 2,5 ммоль/л (p<0,001).

Достовірних відмінностей у рівнях коефіцієнту атерогенності нами не отримано.

Подальше дослідження показало, що частка жінок з рівнем загального холестерину (ЗХС) $> 5,5$ ммоль/л серед жінок з МС, які народили передчасно, становила 67,5 %, а частка жінок, які народили своєчасно – 46,4 % ($p=0,297$). У групі порівняння жінок з відхиленням ЗХС не виявлено. Звертаємо увагу на дещо більшу частку жінок з рівнем холестерину загального $> 5,5$ ммоль/л серед жінок, які народили передчасно і хоча ця різниця не мала статистичної значущості, вважаємо, що потрібні подальші дослідження в цьому плані на більшій когорті жінок.

З'ясовано, що частка матерів з рівнем ЛПНЩ $< 1,2$ ммоль/л, була достовірно більшою серед жінок без МС (77,2 %), ніж серед жінок з МС, які народили передчасно (7,5 %, $p<0,001$), та у строк (32,1 %, $p<0,001$).

Відповідно, й частки жінок з рівнем тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л були вищими у жінок основної групи, ніж у жінок групи порівняння. Так, якщо серед жінок першої підгрупи частка з таким рівнем тригліцеридів становила 92,5 %, у другій підгрупі 85,7 %, то у жінок групи порівняння 0 % (відповідно до обох груп $p<0,001$).

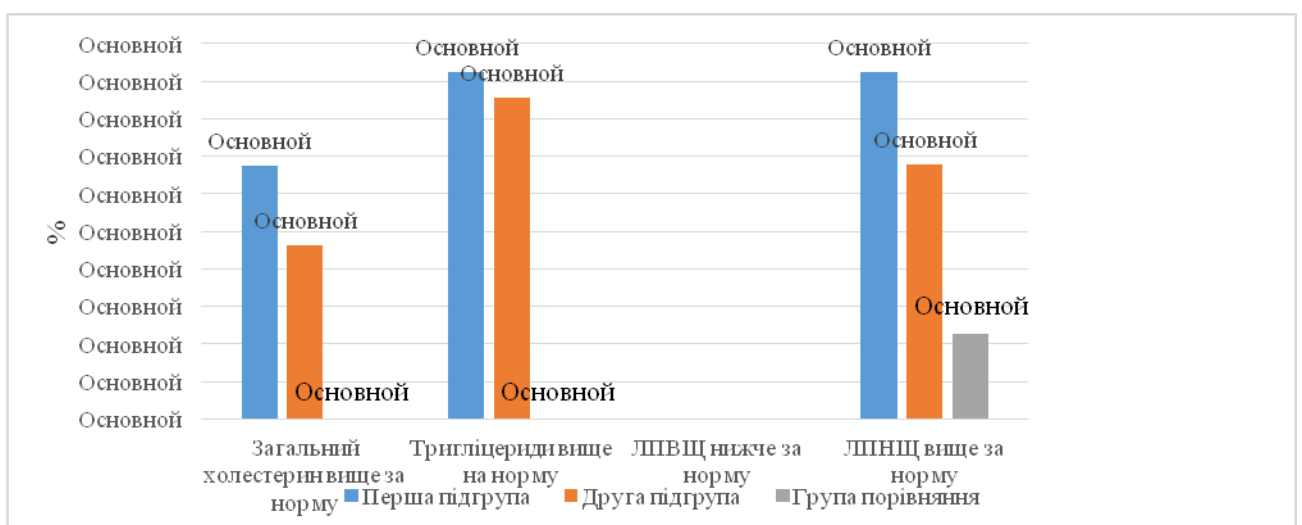


Рисунок 4.1. – Відсоткова кількість жінок в обстежених групах з порушенням ліпідного профілю.

Отже у матерів виявлено значні порушення ліпідного профілю, що підтверджується достовірно вищими рівнями холестерину, тригліцеридів та ЛПНЩ.

Наступним нашим етапом стало дослідження та аналіз ліпідного профілю серед немовлят, які народились від жінок з МС. Як свідчать результати дослідження, представлені у таблиця 4.2 відсутні достовірні відмінності у середніх значеннях рівнів холестерину загального, ЛПНЩ, ЛПВЩ та тригліцеридів. Проте середнє значення коефіцієнту атерогенності було достовірно вищим у немовлят, які народилися від жінок з МС. Так, коефіцієнт атерогенності у немовлят, які народилися передчасно, становив 2,47 ум.од., а у доношених немовлят – 2,99 ум.од. проти 1,91 ум.од. у немовлят групи порівняння (відповідно, $p=0,001$ та $p=0,021$).

Таблиця 4.2. – Особливості показників, що характеризують ліпідний профіль немовлят обстежених груп, $M \pm m$

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57)	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ ; P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40)	друга підгрупа (n=28)		
Холестерин загальний (ммоль/л), $M \pm m$	2,77 \pm 0,64	2,93 \pm 0,72	2,7 \pm 0,63	0,349; 0,595 0,156
ЛПНЩ (ммоль/л), $M \pm m$	1,38 \pm 0,50	1,45 \pm 0,64	1,36 \pm 0,53	0,630; 0,850 0,523
ЛПВГ (ммоль/л), $M \pm m$	1,13 \pm 0,55	1,011 \pm 0,53	0,99 \pm 0,39	0,373; 0,171 0,853
Тригліцериди (ммоль/л), $M \pm m$	1,44 \pm 0,77	1,43 \pm 0,62	1,27 \pm 0,47	0,953; 0,218 0,234
Коефіцієнт атерогенності (ум. од.), $M \pm m$	2,47 \pm 0,85	2,99 \pm 2,3	1,91 \pm 0,73	0,261; 0,001 0,021

Для з'ясування зв'язку між показниками, що характеризують ліпідний профіль у матерів та їх дітей, проведено бінарний регресійний аналіз за Пуассоном. Аналізом встановлено відсутність достовірного зв'язку між рівнем загального холестерину у дитини та таким показниками у матері, як холестерин загальний, ЛПНЩ, ЛПВГ, ТГ та коефіцієнт атерогенності (таблиця 4.3).

Таблиця 4.3. – Зв'язок між рівнем загального холестерину дитини та показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів (за бінарною регресією Пуассону)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	0,0001	0,662	-0,12-0,129	0,998
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,03	0,110	-0,24-0,186	0,785
ЛПВГ, ммоль/л	0,002	0,244	-0,477-0,48	0,993
Тригліцериди, ммоль/л	0,03	0,072	-0,11-0,172	0,675
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	-0,0086	0,891	-0,183-0,166	0,923

Також нами не отримано достовірного зв'язку між середнім значенням ЛПНЩ дитини та показниками, що характеризують ліпідний профіль матері – холестерином загальним, ЛПНЩ, ЛПВГ, тригліцеридами та коефіцієнтом атерогенності (таблиця 4.4).

Таблиця 4.4. – Зв'язок між рівнем ЛПНЩ дитини та показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів (за бінарною регресією Пуассону)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	-0,016	0,093	-0,200-0,167	0,860
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,007	0,156	-0,319-0,298	0,961
ЛПВЩ, ммоль/л	-0,136	0,347	-0,816-0,544	0,695
Тригліцериди, ммоль/л	0,036	0,102	-0,163-0,236	0,721
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	0,025	0,124	-0,218-0,269	0,839

Про відсутність достовірного зв'язку між рівнем ЛПВЩ та рівнем холестерину загального, ЛПНЩ, ЛПВГ, тригліцеридів та коефіцієнту атерогенності свідчать і результати регресійного аналізу, представлені в таблиці 4.5.

Таблиця 4.5. – Зв'язок між рівнем ЛПВЩ дитини та показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів (за бінарною регресією Пуассону)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	-0,494	0,110	-0,266-0,167	0,655
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,095	0,181	-0,451-0,260	0,599
ЛПВГ, ммоль/л	-0,145	0,406	-0,942-0,651	0,720
Тригліцериди, ммоль/л	-0,292	0,122	-0,269-0,211	0,811
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	0,0007	0,146	-0,286-0,288	0,996

Моделі зв'язку рівня тригліцеридів дитини з показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів за бінарною регресією Пуассону демонструють відсутність впливу материнських показників ліпідного профілю на рівень тригліцеридів дитини (таблиця 4.6).

Таблиця 4.6. – Зв'язок між рівнем тригліцеридів дитини та показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів (за бінарною регресією Пуассону)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	-0,963	0,097	-0,286-0,094	0,321
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,181	0,156	-0,489-0,125	0,247
ЛПВГ, ммоль/л	0,082	0,350	-0,603-0,768	0,814
Тригліцериди, ммоль/л	0,057	0,102	-0,143-0,258	0,575
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	-0,152	0,133	-0,414-0,11	0,255

Нами не виявлено зв'язку між рівнем ТГ у дитини та низкою компонентів МС у матері після корекції на ГВ дитини при множинному регресійному аналізі за Пуассоном (таблиця 4.7).

Таблиця 4.7. – Зв'язок між рівнем тригліцеридів дитини та компонентами МС у матерів (за множинною регресією Пуассону після корекції на ГВ дитини)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Дисліпідемія матері (так, ні)	-0,171	0,459	-1,07-0,75	0,709
Діабет ((так, ні)	-0,067	0,292	-0,64-0,51	0,817
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	0,266	0,252	-0,22-0,76	0,292
Ожиріння, (так, ні)	0,275	0,226	-0,17-0,72	0,224
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	0,177	0,248	-0,31-0,66	0,475
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	0,133	0,235	-0,32-0,59	0,572

Вивчення зв'язку між рівнем коефіцієнту атерогенності та показниками, що характеризують ліпідний профіль матері, виявило достовірний зворотний зв'язок з рівнем ЛПНЩ та прямий зв'язок з рівнем тригліцеридів (таблиця. 4.8).

Таблиця 4.8. – Зв'язок між рівнем коефіцієнту атерогенності дитини та показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів (за бінарною регресією Пуассону)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Холестерин загальний, ммоль/л	0,016	0,071	-0,123-0,156	0,818
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,275	0,117	-0,506- -0,044	0,019
ЛПВЩ, ммоль/л	0,087	0,263	-0,429-0,604	0,740
Тригліцериди, ммоль/л	0,261	0,072	0,12-0,403	<0,001
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	0,012	0,905	-0,175	0,200

Для визначення ключового показника, який найбільше пов'язаний з коефіцієнтом атерогенності дитини, проведено множинний регресійний аналіз. Як свідчать результати дослідження, представлені у таблиці 4.9 з індексом атерогенності дитини достовірно асоціюється рівень тригліцеридів матері (Coef. 0,326; $p=0,001$).

Таблиця 4.9. – Зв'язок між рівнем коефіцієнту атерогенності дитини та показниками, що характеризують ліпідний обмін у матерів (за множинною регресією за Пуассоном)

Показники у матері	Coef.	m	95 % ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	0,031	0,176	-0,315-0,378	0,859
ЛПНЩ, ммоль/л	-0,166	0,153	-0,466-0,134	0,279
ЛПВГ, ммоль/л	-0,802	0,780	-2,331-0,726	0,304
Тригліцериди, ммоль/л	0,326	0,096	0,136-0,516	0,001
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	-0,168	0,257	-0,673-0,336	0,513
_cons	2,137	1,142	-0,102-4,377	0,061

Безперечно цікавим є вплив інших компонентів МС матері на рівень коефіцієнту атерогенності у її дитини. Як свідчать дані, представлені у таблиці 4.10, з коефіцієнтом атерогенності дитини після корекції на гестаційний вік дитини пов'язано: наявність діабету у матері, ожиріння, а також поєднання цих станів, при яких регресійні коефіцієнти є вищими. Також нашими дослідженнями доведено достовірні асоціації між коефіцієнтом атерогенності дитини та народженням дитини завеликою до ГВ (Coef. 0,345, $p=0,039$).

У низці досліджень показано, що рівень ТГ та глюкози натще сприяють зростанню жиру у плода [256]. У проспективному дослідженні, яке характеризувало метаболічне середовище у матерів, які страждали на ожиріння як на ранніх стадіях (~ 16 тижнів), так і пізніше під час вагітності

(28 тижнів), продемонстровано, що материнські ТГ як натошак, так і після їжі були сильнішим предиктором ожиріння у нащадків, ніж глюкоза [295].

Таблиця 4.10. – Зв'язок коефіцієнту атерогенності у дитини з компонентами метаболічного синдрому у матері (за множинною регресією за Пуассоном)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Діабет (так, ні)	0,464	0,201	0,06-0,86	0,021
АГ та/або прееклампсія (так, ні)	0,139	0,194	-0,24-0,51	0,474
Ожиріння (так, ні)	0,432	0,167	0,10-0,76	0,010
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	0,496	0,177	0,14-0,84	0,005
АГ+ожиріння+діабет+ дисліпідемія (так, ні)	0,465	0,172	0,12-0,80	0,007
Народження дитини завеликою до ГВ (так, ні)	0,345	0,167	0,01-0,67	0,039

Дослідження показало, що у матерів з МС наявний значний спектр порушень ліпідного профілю – вищі, ніж у жінок без МС, рівні холестерину, ЛПНЩ, ТГ та нижчі – ЛПВЩ та коефіцієнт атерогенності, проте у дітей матерів з МС виявлено майже однакові, порівняно з матерями групи порівняння, середні значення холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ та достовірно вищі рівні як у передчасно народжених дітей, так і у доношених немовлят, середнього значення коефіцієнту атерогенності. При цьому доведено зв'язок між рівнем ТГ у матері та рівнем коефіцієнту атерогенності у дитини за множинною регресією Пуасона після корекції на дію інших показників ліпідного профілю, які найбільше могли вплинути на рівень даного метаболіту. Крім того з коефіцієнтом атерогенності дитини достовірно асоціюються наявність у матері діабету, ожиріння, та їх поєднання.

Отже, ліпідний профіль передчасно народжених немовлят, народжених від матерів з МС, потребує постійної оцінки під час подальшого

спостереження через підвищений серцево-судинний ризик у подальшому житті.

4.2. Зв'язки між порушенням вуглеводного обміну у матерів та особливостями вуглеводного профілю їх дітей

Для коректного аналізу метаболічної адаптації у новонароджених від матерів з МС ми проаналізували анамнез матерів обстежених груп щодо порушень вуглеводного обміну.

Серед жінок основної групи частки матерів з гестаційним діабетом були майже однаковими (таблиця 4.11). Так, у першій підгрупі частка матерів з гестаційним діабетом становила 30 %, а в другій підгрупі – 28,6 % ($p=0,537$).

Таблиця 4.11. – Анамнестичні дані щодо порушень вуглеводного обміну у матерів, n (%)

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		P ²⁻³
Гестаційний діабет	12 (30,0)	8 (28,6)	0	0,537; <0,001 <0,001
Цукровий діабет до вагітності	11 (27,5)	6 (21,4)	0	0,869; <0,001 <0,001
Сімейна історія діабету	8 (20,0)	3 (10,7)	0	0,306; <0,001 <0,001

Подібні пропорції виявлено і для цукрового діабету, який існував у жінок до вагітності: 27,5 % для жінок з МС, які народили передчасно, та 21,4 % – для жінок з МС, які народили своєчасно. Слід відмітити, що у 20 % жінок першої

підгрупи та у 10,7 % жінок другої підгрупи виявлено обтяжений анамнез щодо наявності діабету у родичів.

Що стосується новонароджених дітей, то рівень глюкози в перші 12 годин життя у передчасно народжених дітей основної групи був достовірно меншим, ніж у немовлят групи порівняння (3,02 ммоль/л проти 3,72 ммоль/л, $p=0,0001$) (таблиця 4.12). У доношених немовлят основної групи рівень глюкози був також достовірно меншим, ніж у дітей групи порівняння ($p=0,0001$).

Упродовж перших трьох діб рівень глюкози у дітей основної групи дещо підвищувався, але не досягав значень дітей групи порівняння. І якщо у передчасно народжених дітей основної групи ця різниця не є суттєвою, то у доношених немовлят основної групи рівень глюкози на 3 добу життя все ж таки залишався меншим, ніж у дітей групи порівняння.

Таблиця 4.12. – Показники, що характеризують вуглеводний обмін у немовлят обстежених груп

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		
Глюкоза в перші 12 год. життя (ммоль/л), M±m	3,02±0,15	2,75±0,16	3,72±0,089	0,245; <0,001 <0,001
Глюкоза на 3 добу життя (ммоль/л), M±m	3,54±0,21	2,90±0,29	3,89±0,095	0,073; 0,103 <0,001
Епізоди гіпоглікемії; n (%)	16 (40,0)	11 (39,3)	2 (3,51)	0,953; <0,001 <0,001

Що стосується вуглеводного обміну їх дітей, то епізоди гіпоглікемії виявлялися дещо частіше, ніж була частка жінок з діабетом як в першій, так і

в другій підгрупі, зокрема частка немовлят з такими епізодами становила 40,0 % у першій підгрупі та 39,3 % – у другій підгрупі. Одержані дані свідчать про наявність інших механізмів розвитку гіпоглікемії, ніж тільки наявність діабету у матері.

Зважаючи на це, ми проаналізували зв'язки між рівнем гіпоглікемії у немовлят та показниками, що характеризують ліпідний профіль у їх матерів (таблиця 4.13). За нашими даними рівень загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів, коефіцієнт атерогенності матерів не асоціюються з наявністю гіпоглікемії в їх дітей. Проте дисліпідемія у жінки на рівні статистичної значущості $p < 0,1$ асоціюється з гіпоглікемією у її дитини. Вважаємо, що потрібні подальші дослідження в цьому аспекті для з'ясування остаточної ролі порушень ліпідного обміну у матері в розвитку гіпоглікемії у дитини.

Таблиця 4.13. – Зв'язок гіпоглікемії у дитини з показниками, що характеризують ліпідний профіль у матері (за бінарним логістичним регресійним аналізом)

Показники	ВШ	m	95% ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	0,097	0,127	0,007-1,271	0,076
ЛПНЩ, ммоль/л	0,055	0,091	0,002-1,411	0,080
ЛПВЩ, ммоль/л	0,329	0,830	0,002-45,95	0,660
Тригліцериди, ммоль/л	1,03	0,718	0,26-4,03	0,964
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.,	1,156	0,95	0,231-5,78	0,859
Дисліпідемія (так, ні)	1,96	0,71	0,96-4,02	0,064

Вивчення впливу інших материнських чинників на розвиток гіпоглікемії у її дитини показав, що наявність у матері ожиріння достовірно не асоціюється з розвитком гіпоглікемії у її дитини (таблиця 4.14). Також нами не виявлено достовірного зв'язку між наявністю у матері АГ та/або преєклампсії ($p=0,933$). Натомість нами отримано достовірний вплив на

розвиток гіпоглікемії у дитини наявності у матері діабету (ВШ 7,85), а також одночасної наявності трьох компонентів МС (АГ + ожиріння + діабет) або 4 компонентів (АГ + ожиріння + діабет + порушення ліпідного обміну), визначаючи тим самим ключову роль у виникненні гіпоглікемії у передчасно народженої дитини наявності у її матері діабету.

Таблиця 4.14. – Зв'язок гіпоглікемії у дитини з компонентами метаболічного синдрому у матері (за бінарним логістичним регресійним аналізом)

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
Діабет (так, ні)	7,85	3,61	3,19-19,34	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	0,96	0,41	0,42-2,21	0,933
Ожиріння, (так, ні)	1,75	0,64	0,85-3,59	0,124
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	5,98	2,54	2,59-13,76	<0,001
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	4,02	1,98	1,52-10,59	0,005

При застосуванні покрокового множинного логістичного регресійного аналізу з'ясувалося, що існує достовірний зв'язок між гіпоглікемією у дитини і дисліпідемією (ВШ 3,37) та діабетом у матері (ВШ 11,03) (таблиця 4.15).

Таблиця 4.15. – Зв'язок гіпоглікемії у дитини з компонентами метаболічного синдрому у матері (за множинним логістичним регресійним аналізом)

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
Порушення ліпідного обміну (так, ні)	3,37	1,5	1,41-8,07	0,006
Діабет, (так, ні)	11,03	5,59	4,07-29,83	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	0,81	0,40	0,31-2,14	0,678

Отримані дані свідчать про комплексний вплив як діабету, так і порушень ліпідного обміну матерів на наявність гіпоглікемії у дитини.

Отже, за умови відсутності у матері діабету, у тому числі гестаційного діабету, наявність ожиріння повинна бути в зоні уваги акушерів-гінекологів з метою усвідомлення ризиків, які може мати ожиріння на плід та дитину.

Наступним етапом нашого дослідження стало вивчення асоціацій між гіпоглікемією та порушенням ліпідного обміну у дитини. Як свідчать результати (таблиця 4.16) дослідження, відсутній зв'язок між гіпоглікемією та такими показниками, як рівень холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридів та коефіцієнт атерогенності.

Таблиця 4.16. – Зв'язок гіпоглікемії та порушень ліпідного профілю у дитини (за бінарним логістичним регресійним аналізом)

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
Холестерин загальний (ммоль/л)	2,36	2,33	0,338-16,47	0,386
ЛПНЩ, ммоль/л	2,87	3,41	0,280-29,38	0,374
ЛПВГ, ммоль/л	1,44	2,137	0,078-26,38	0,806
Тригліцериди, ммоль/л	1,50	1,76	0,15-14,97	0,729
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	1,196	0,321	0,706-2,027	0,505

Отже, у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, рівень глюкози в перші 12 годин життя був достовірно нижчим, ніж у дітей, які народилися від матерів без МС, а епізоди гіпоглікемії констатувались також частіше у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, ніж у дітей, які народилися від матерів без МС. При цьому гіпоглікемія у дитини достовірно асоціюється з наявністю у матері діабету та дисліпідемії при множинному логістичному регресійному аналізі.

4.3. Аналіз неспецифічних біохімічних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань у немовлят обстежених груп

Лактатдегідрогеназа, АЛТ та АСТ відносяться до неспецифічних біохімічних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань [296].

Дослідження показало, що рівень АЛТ у немовлят другої підгрупи був достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння – $35,0 \pm 28,65$ Од/л проти $20,46 \pm 19,4$ Од/л, $p = 0,019$ (таблиця 4.17). Що стосується передчасно народжених дітей, то нами не отримано достовірних відмінностей між дітьми першої підгрупи та дітьми групи порівняння, що зумовлено, на нашу думку, незрілою функцією печінки у даного контингенту немовлят. Натомість виявлено відмінності у рівнях АСТ. Так, рівень АСТ у передчасно народжених дітей був достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння ($56,52 \pm 26,49$ Од/л проти $35,18 \pm 25,49$ Од/л, $p = 0,001$) і достовірно нижчим, ніж у доношених немовлят, які народилися від матерів з МС ($56,52 \pm 26,49$ Од/л проти $98,83 \pm 14,72$ Од/л, $< 0,001$).

Таблиця 4.17. – Рівні АЛТ та АСТ у немовлят обстежених груп, $M \pm m$

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		
АЛТ (Од/л), M±m	16,99±10,07	35,0±28,65	20,46±19,4	0,003; 0,254 0,019
АСТ (Од/л), M±m	56,52±26,49	98,83±14,72	35,18±25,49	<0,001; 0,001 <0,001

Отримавши такі відмінності, ми проаналізували зв'язки між концентрацією АЛТ та материнськими чинниками за бінарною регресією Пуассона (таблиця 4.18). За нашими даними концентрація АЛТ достовірно асоціювалася з дисліпідемією (Coef. 0,401) та ожирінням (Coef. 0,21) у

матерів, що свідчить про вплив ліпідного обміну матері на функціональний стан печінки її дитини. Слід відмітити, що при дослідженні зв'язку між наявністю у матері одночасно чотирьох компонентів МС (АГ, ожиріння, діабету, дисліпідемії) та рівнем АЛТ у її дитини, регресійний коефіцієнт виявився вищим, ніж при дослідженні зв'язку між окремими компонентами МС та рівнем АЛТ, що свідчить про посилення дії кожного окремого чинника.

Таблиця 4.18. – Зв'язок між концентрацією АЛТ у немовлят та компонентами метаболічного синдрому у матерів (за бінарною регресією Пуассона)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
Дисліпідемія (так, ні)	0,401	0,055	0,29-0,51	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	-0,08	0,06	-0,21-0,02	0,143
Ожиріння, (так, ні)	0,21	0,05	0,10-0,33	<0,001
Діабет, (так, ні)	0,15	0,05	-0,08-0,11	0,763
АГ+ожиріння+діабет+дисліпідемія (так, ні)	0,499	0,05	0,39-0,61	<0,001

Що стосується зв'язків між компонентами МС у матерів та рівнем АСТ у їх дітей, то нами отримано достовірний зв'язок з такими дихотомічними перемінними, як дисліпідемія, АГ та/або прееклампсія, діабет, наявність у матері одночасно трьох або чотирьох компонентів МС (таблиця 4.19). При цьому, як і у випадку АЛТ, при дослідженні зв'язку між наявністю у матері одночасно чотирьох компонентів МС (АГ, ожиріння, діабет, дисліпідемія) та рівнем АСТ у її дитини, регресійний коефіцієнт виявився вищим, ніж при дослідженні зв'язку між окремими компонентами метаболічного синдрому та рівнем АСТ.

Таблиця 4.19. – Зв'язок між концентрацією АСТ у немовлят та компонентами метаболічного синдрому у матерів (за бінарною регресією Пуассона)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
Дисліпідемія (так, ні)	0,546	0,032	0,48-0,61	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	0,083	0,034	0,01-0,15	0,015
Ожиріння, (так, ні)	-0,03	0,033	-0,09-0,03	0,359
Діабет, (так, ні)	0,25	0,029	0,19-0,31	<0,001
АГ + ожиріння + діабет	0,21	0,032	0,14-0,27	<0,001
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	0,58	0,032	0,52-0,64	<0,001

При множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на гестаційний вік, як чинника, який найбільше може вплинути на результати, нами отримано достовірні асоціації між рівнем АСТ та компонентами метаболічного синдрому у матері (таблиця 4.20). При дослідженні зв'язку між наявністю у матері одночасно чотирьох компонентів МС (АГ, ожиріння, діабет, дисліпідемія) та рівнем АСТ у її дитини, регресійний коефіцієнт виявився вищим, ніж при дослідженні зв'язку між окремими компонентами МС та рівнем АСТ.

Слід відзначити, що серед окремих компонентів МС найбільший зв'язок виявився між дисліпідемією та рівнем АСТ, що свідчить про вагому роль саме порушень ліпідного обміну матері на функціональний стан печінки у її дитини, і ці зв'язки є притаманними як для доношених, так і передчасно народжених дітей. Зважаючи на те, що обстеження дітей проводилося в перші дні життя дитини, слід вважати, що такі зміни формуються ще внутрішньоутробно.

Таблиця 4.20. – Зв'язок між концентрацією АСТ у немовлят та компонентами метаболічного синдрому у матерів (за множинною регресією Пуассона після корекції на гестаційний вік)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Дисліпідемія (так, ні)	0,273	0,039	0,19-0,35	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	0,085	0,034	0,018-0,15	0,013
Діабет, (так, ні)	0,295	0,029	0,23-0,35	<0,001
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	0,165	0,032	0,10-0,22	<0,001
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	0,41	0,034	0,34-0,48	<0,001

Таким чином, наявність у матері МС достовірно асоціюється з підвищенням неспецифічних біохімічних маркерів їх дітей, що свідчить про ймовірне програмування метаболізму ще внутрішньоутробно.

З інших показників метаболічної адаптації немовлят відразу після народження ми досліджували рівень ЛДГ та лактату у дітей залежно від наявності метаболічного синдрому у їх матерів.

Лактатдегідрогеназа – це фермент, який є майже в усіх клітинах організму людини і який бере участь у процесах гліколізу, каталізуючи перетворення лактату в піровиноградну кислоту. Оскільки процес утворення енергії може відбуватися без кисню, слід вважати, що у дитини при підвищенні ЛДГ переважають механізми гліколізу, що свідчить про значну гіпоксію тканин.

Виявлено достовірні відмінності у рівнях ЛДГ серед дітей обстежених груп (таблиця 4.21). Так, у передчасно народжених немовлят, які народилися від жінок с МС, рівень ЛДГ був достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння ($845,71 \pm 542,4$ Од/л проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $<0,001$). Ще вищим виявилось середнє значення ЛДГ у дітей, які народилися вчасно, порівняно з дітьми групи порівняння ($1271,1 \pm 1148,6$ Од/л проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л).

Що стосується лактату, то нами не отримано достовірних відмінностей у середніх значеннях вказаного показника між дітьми обстежених груп.

Таблиця 4.21. – Рівень ЛДГ та лактату у немовлят обстежених груп, $M \pm m$

Показники	Основна група		Група порівняння (n=57) ³	P ¹⁻² ; P ¹⁻³ P ²⁻³
	перша підгрупа (n=40) ¹	друга підгрупа (n=28) ²		
ЛДГ (Од/л), M±m	845,71±542,4	1271,1±1148,6	342,5±346,15	0,077; <0,001 <0,001
Лактат (ммоль/л), M±m	0,964±0,48	0,958±0,324	1,03±0,32	0,951; 0,450 0,338

Подальший аналіз зв'язку між рівнем ЛДГ та компонентами метаболічного синдрому у матері виявив наявність прямого достовірного зв'язку (при застосуванні бінарного регресійного аналізу за Пуассоном) між рівнем ЛДГ та такими компонентами метаболічного синдрому, як АГ та/або преєклампсія (Coef. 0,48), ожиріння (Coef. 0,81), діабет (Coef. 0,53), а також при наявності у матері трьох компонентів МС (Coef. 0,76) або чотирьох компонентів МС (Coef. 0,59). У той же час слід відмітити наявність зворотного достовірного зв'язку між рівнем ЛДГ дитини та дисліпідемією у матері (Coef. -0,74) (таблиця 4.22). З огляду на те, що рівень ЛДГ поряд з АЛТ та АСТ відносяться до неспецифічних біохімічних маркерів розвитку серцево-судинних захворювань [296], результати наших досліджень є цікавими та перспективними з точки зору прогнозування маніфестації цих захворювань у дітей більш старшого віку.

Таблиця 4.22. – Зв'язок між концентрацією ЛДГ у немовлят та компонентами метаболічного синдрому у матерів (за бінарною регресією Пуассона)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
Дисліпідемія (так, ні)	-0,74	0,011	-0,77- (-0,72)	<0,001
АГ та/або прееклампсія, (так, ні)	0,48	0,014	0,45-0,51	<0,001
Ожиріння, (так, ні)	0,81	0,11	0,79-0,84	<0,001
Діабет, (так, ні)	0,53	0,009	0,51-0,55	<0,001
АГ + ожиріння + діабет, (так, ні)	0,76	0,01	0,73-0,78	<0,001
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	0,59	0,013	0,56-0,62	<0,001

Для остаточного з'ясування впливу окремих материнських метаболічних факторів ризику на рівень ЛДГ у дитини ми застосували множинний аналіз, а в якості конфаундингів обрали гестаційний вік дитини, оцінку за шкалою Апгар та гіпоксично-ішемічну енцефалопатію, оскільки саме при гіпоксії може підвищуватися рівень ЛДГ. Дослідження показало, що існує достовірний зв'язок між концентрацією ЛДГ у дитини та дисліпідемією, АГ та/або прееклампсією, ожирінням та діабетом у матері (таблиця 4.23). При цьому найбільший регресійний коефіцієнт був між концентрацією ЛДГ та наявністю ожиріння у матері (Coef. 0,569, $p < 0,001$).

Таблиця 4.23. – Зв'язок між концентрацією ЛДГ у немовлят та окремими компонентами метаболічного синдрому у матерів (за множенною регресією Пуассона)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Дисліпідемія (так, ні)	-0,63	0,015	-0,66-(-0,60)	<0,001
АГ та/або прееклампсія (так, ні)	0,240	0,016	0,21-0,27	<0,001
Діабет (так, ні)	0,31	0,011	0,29-0,33	<0,001
Ожиріння (так, ні)	0,569	0,014	0,54-0,59	<0,001

Цілком логічно, що існує достовірний зв'язок між наявністю у матері усіх компонентів МС та концентрацією ЛДГ у їх дітей після корекції на дію інших чинників (ГВ, оцінка за шкалою Апгар та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія) (таблиця 4.24). Звертає увагу дещо нижче значення регресійного коефіцієнту при аналізі впливу поєднання усіх компонентів МС, що зумовлено, на нашу думку, отриманим зворотним зв'язком між ожирінням та рівнем ЛДГ, наявність якого зменшує вплив інших чинників.

Таблиця 4.24. – Зв'язок між концентрацією ЛДГ у немовлят та наявністю метаболічного синдрому в їх матерів (за множеною регресією Пуассона)

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	0,33	0,014	0,30-0,36	<0,001
Гестаційний вік (тижні)	-0,00007	0,002	-0,0045-(-0,0044)	0,972
Оцінка за шкалою Апгар на 5 хв. (бали)	-0,27	0,006	-0,28-(-0,26)	<0,001
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС (так, ні)	0,46	0,015	0,43-0,49	<0,001
_cons	8,403	0,091	8,22-8,58	<0,001

Отже, результати дослідження показали достовірний вплив компонентів МС у матері на підвищену активність ферментів, які є неспецифічними біохімічними маркерами розвитку ССЗ у її дитини.

Загалом наші дані свідчать про те, що МС матері може по різному впливати на метаболічну адаптацію її передчасно народженої дитини, що актуалізує потребу у застосуванні більш спеціалізованого терапевтичного підходу для оцінювання стану новонародженої дитини у ранньому неонатальному періоді.

Висновки до розділу 4

1. У жінок з МС, які народили своїх дітей передчасно, порівняно з матерями без МС, констатовано вищі рівні загального холестерину сироватки ($5,6 \pm 1,59$ ммоль/л проти $4,33 \pm 0,46$ ммоль/л, $p=0,018$), ЛПНЩ ($1,49 \pm 0,3$ ммоль/л проти $1,07 \pm 0,14$ ммоль/л, $p < 0,001$) та тригліцеридів ($2,76 \pm 0,95$ ммоль/л проти $0,96 \pm 0,17$ ммоль/л $p < 0,001$), при цьому достовірно більшою була відсоткова кількість матерів з рівнями загального холестерину $> 5,5$ ммоль/л (67,5 % проти 0 %, $p < 0,001$), тригліцеридів $> 1,7$ ммоль/л (92,5 % проти 0 %, $p < 0,001$) та достовірно меншою відсоткова кількість жінок з рівнем ЛПНЩ $< 1,2$ ммоль/л (7,5 % проти 77,2 %, $p < 0,001$).

2. У передчасно народжених немовлят, які народилися від жінок з МС, виявлено вищу атерогенність, що підтверджується достовірно вищим рівнем коефіцієнту атерогенності, порівняно з такими дітьми, але які народилися від матерів без МС ($2,47 \pm 0,85$ ум. од. проти $1,91 \pm 0,73$ ум. од., $p=0,001$), на тлі майже однакових середніх значень рівнів загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ та тригліцеридів.

3. Рівні загального холестерину, ЛПНЩ, ЛПВЩ та тригліцеридів передчасно народженої дитини не асоціюються з показниками, що характеризують ліпідний профіль матері, у той же час індекс атерогенності дитини достовірно асоціюється з рівнем ЛПНЩ ($-0,275$, $p=0,019$) та тригліцеридів (Coef. $0,261$, $p < 0,001$) матері за бінарним регресійним аналізом за Пуассону та з рівнем тригліцеридів (Coef. $0,326$; $p=0,001$).

4. Індекс атерогенності дитини достовірно асоціюється з наявністю у матері діабету (Coef. $0,464$, $p=0,021$), ожиріння (Coef. $0,432$, $p=0,010$), поєднання трьох метаболічних факторів ризику (АГ + ожиріння + діабет) (Coef. $0,496$, $p=0,005$), поєднанні 4 метаболічних факторів ризику (АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія) (Coef. $0,465$, $p=0,007$).

5. Індекс атерогенності дитини достовірно асоціюється з народженням дитини завеликою до ГВ (Coef. $0,345$, $p=0,039$) при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на ГВ.

6. Рівень глюкози в перші 12 годин життя у передчасно народжених дітей від матерів з МС був достовірно меншим, ніж у немовлят групи порівняння (3,02 ммоль/л проти 3,72 ммоль/л, $p=0,0001$), упродовж перших трьох діб рівень глюкози у дітей основної групи дещо підвищувався, але все ж таки не досягав значень дітей груп порівняння. І якщо у передчасно народжених дітей основної групи ця різниця є не суттєвою, то у доношених немовлят основної групи рівень глюкози на 3 добу життя все ж таки залишався меншим, ніж у дітей групи порівняння. При цьому епізоди гіпоглікемії достовірно частіше виникали у передчасно народжених дітей від матерів з МС, ніж у таких дітей від матерів без МС (40,0 % проти 3,5 %), $p<0,001$.

7. Виникнення епізодів гіпоглікемії у передчасно народжених дітей асоціюється з наявністю у матері діабету (ВШ 7,85), а також одночасною наявністю трьох компонентів МС – АГ + ожиріння + діабет – (ВШ 5,98) або 4 компонентів – АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія – (ВШ 4,02) при застосуванні бінарного логістичного регресійного аналізу, та між гіпоглікемією у дитини та порушенням ліпідного обміну (ВШ 3,37) та діабетом у матері (ВШ 11,03) при покроковому множинному логістичному регресійному аналізі.

8. У передчасно народжених дітей відсутній зв'язок між гіпоглікемією та такими показниками, що характеризують ліпідний профіль дитини – холестерином, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцеридами та коефіцієнтом атерогенності.

9. У передчасно народжених дітей від матерів з МС, порівняно з дітьми народженими від матерів без МС, виявлено достовірно вищий рівень активності АСТ ($56,52\pm 26,49$ Од/л проти $35,18\pm 25,49$ Од/л, $p<0,001$), при цьому при множинному логістичному регресійному аналізі за Пуассоном концентрація АСТ достовірно асоціювалася з наявністю у матері дисліпідемії (Coef. 0,273), АГ та/або прееклампсії (Coef. 0,085), діабету (Coef. 0,295), одночасно 3 компонентів МС – АГ + ожиріння + діабет (Coef. 0,165), при

цьому найвищий регресійний коефіцієнт виявлено при наявності у матері одночасно 4 компонентів МС – АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (Coef. 0,41).

10. Рівень активності АЛТ у дитини достовірно асоціювався з дисліпідемією (Coef. 0,401) та ожирінням (Coef. 0,21) матері, що свідчить про вплив ліпідного обміну матері на функціональний стан печінки, при поєднанні цих станів у матері регресійний коефіцієнт щодо підвищення рівня АЛТ є вищим (Coef. 0,499).

11. У передчасно народжених немовлят, які народилися від жінок з МС, відмічено достовірно вищу активність ЛДГ, ніж у дітей групи порівняння ($845,71 \pm 542,4$ Од/л проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $p < 0,001$), хоча середнє значення рівня ЛДГ знаходиться в межах норми. Середні значення вмісту лактату у дітей обстежених груп були майже однаковими.

12. Вміст ЛДГ у дитини достовірно асоціюється з наявністю у матері дисліпідемії (Coef. -0,63, $p < 0,001$), АГ та/або прееклампсії (Coef. 0,240, $p < 0,001$), ожиріння (Coef. 0,569, $p < 0,001$) та діабету (Coef. 0,31, $p < 0,001$) при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на дію конфаундінгів – гестаційного віку дитини, оцінки за шкалою Апгар та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії, що підтверджує вплив МС матері на порушення адаптаційних процесів дитини при дії гіпоксії.

Матеріали розділу опубліковано у статті

1. Климчук Ю.Ю. Частота та ризику виникнення несприятливих наслідків, асоційованих з гестаційним цукровим діабетом у новонароджених. Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019. Т.19, №2 (66). С. 30–34.

2. Климчук Ю.Ю. Вплив гестаційного цукрового діабету на новонароджених. Актуальні питання сучасної медицини: тези доповідей присвячені 215-річчю заснування медичного факультету Харківського

національного університету імені В. Н. Каразіна. 26-27 бер. 2020 р. Харків. С. 125-126.

3. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Жук Л.А., Климчук Ю.Ю. Клініко-прогностичне значення рівнів кальцію та фосфору як можливих маркерів ендотеліальної дисфункції у передчасно народжених дітей з раннім неонатальним сепсисом. Проблемні питання діагностики та лікування дітей з соматичною патологією. Матеріали Української науково-практичної конференції лікарів-педіатрів з міжнародною участю. 17-18 бер. 2021 р. Харків. С.161-162.

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ АДАПТАЦІЇ СЕРЦЕВО-СУДИННОЇ СИСТЕМИ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Для визначення клініко-кардіологічної адаптації передчасно народжених немовлят досліджено системну гемодинаміку, ЕКГ-синдроми та ідентифіковано найбільш значущі метаболічні материнські та дитячі фактори ризику, які найбільше асоціюються з порушеннями серцево-судинної адаптації новонароджених дітей.

5.1. Особливості артеріального тиску у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, та його зв'язки з материнськими та дитячими метаболічними факторами ризику

Дослідження системної гемодинаміки показало, що у немовлят, які народилися від матерів з МС, артеріальний тиск був достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння ($45,5 \pm 0,13$ мм рт.ст. проти $42,56 \pm 0,13$ мм рт.ст., $p < 0,001$). Цілком логічно, що частка таких дітей в основній групі була достовірно вищою, ніж у дітей групи порівняння (17,5% проти 1,7%, $p = 0,006$).

Таблиця 5.1. – Особливості артеріального тиску у немовлят обстежених груп

Показники	Основна група n=40	Група порівняння n=57	p
АТ сер. (мм рт.ст.); M±m	45,5±0,13	42,56±0,13	<0,001
АТ вище за норму; n (%)	7 (17,5)	1 (1,75)	0,006

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування факторів, які найбільше асоціюються з підвищеним АТ за множинним логістичним регресійним аналізом (таблиця 5.2). Показано, що підвищений артеріальний тиск у немовлят достовірно асоціюється з дисліпідемією (ВШ 30,9, $p < 0,001$) та АГ (ВШ 4,8; $p = 0,007$) у матері. І якщо зв'язок між підвищеним АТ дитини та АГ у матері є обґрунтованим, то наявність достовірного зв'язку між підвищеним артеріальним тиском у немовлят та дисліпідемією у матері свідчить про комплексний вплив окремих складових МС на підвищення АТ дитини. Слід відмітити, що наявність у матері чотирьох компонентів МС (АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія) майже в 15 разів збільшує шанси дитини мати підвищений АТ упродовж раннього неонатального періоду.

Таблиця 5.2. – Зв'язок між підвищеним артеріальним тиском дитини та компонентами МС у матері (за множинним логістичним регресійним аналізом після корекції на гестаційний вік)

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
Дисліпідемія (так, ні)	30,97	31,61	4,19-228,3	<0,001
Діабет (так, ні)	1,21	0,679	0,401-3,63	0,737
АГ та/або прееклампсія (так, ні)	4,80	2,77	1,54-14,9	0,007
Ожиріння (так, ні)	1,74	0,99	0,57-5,35	0,329
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	2,81	1,57	0,93-8,4	0,065
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	14,71	9,51	4,14-52,22	<0,001

Безперечно, цікавим було і з'ясування ролі дитячих метаболічних ФР у виникненні АГ, насамперед, таких чинників, які характеризують вуглеводний та ліпідний профіль дитини, а також неспецифічних біохімічних маркерів розвитку ССЗ.

Дослідженням виявлено достовірний позитивний зв'язок між АТ та завеликою до ГВ масою тіла при народженні (Coef. 0,168), а також

достовірний негативний зв'язок між АТ та рівнем глюкози, тобто чим нижчий рівень глюкози у дитини, тим вищий у неї артеріальний тиск. Наші дані свідчать про роль порушень вуглеводного обміну дитини на підвищення АТ (таблиця 5.3).

Таблиця 5.3. – Зв'язок між артеріальним тиском та показниками, що характеризують вуглеводний профіль у дитини (за множинним регресійним аналізом за Пуассоном після корекції на гестаційний вік дитини)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
Маса завелика до ГВ (так, ні)	0,168	0,02	0,119-0,22	0,000
Рівень глюкози (ммоль/л)	-0,037	0,016	-0,07-(-0,005)	0,023

Подальший аналіз зв'язку між АТ дитини та показниками, що характеризують ліпідний профіль дитини, засвідчив наявний достовірний зв'язок між АТ та вмістом загального холестерину (Coef. 0,073, p=0,005), а також коефіцієнтом атерогенності (Coef. 0,032, p=0,001) при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на ГВ дитини (таблиця 5.4).

Таблиця 5.4. – Зв'язок між артеріальним тиском дитини та дитячими факторами ризику, що характеризують ліпідний профіль дитини (за множинним регресійним аналізом після корекції на гестаційний вік)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
Холестерин загальний, ммоль/л	0,073	0,025	0,022-0,123	0,005
ЛПНГ, ммоль/л	0,031	0,03	-0,028-0,09	0,297
ЛПВГ, ммоль/л	0,021	0,038	-0,54-0,09	0,575
Тригліцериди, ммоль/л	0,018	0,03	-0,041-0,78	0,545
Коефіцієнт атерогенності, ум. од.	0,032	0,010	0,012-0,052	0,001

Для остаточного доведення такого зв'язку ми проаналізували вплив на АТ дитини вище вказаних факторів з корекцією на дію материнських

метаболічних факторів ризику, вплив яких на АТ дитини був доведений, зокрема наявності у матері артеріальної гіпертензії/пreeклампсії та порушень ліпідного обміну. Як свідчать результати дослідження, представлені у таблиці 5.5., існує достовірний зв'язок між АТ та рівнем холестерину у дитини, навіть після корекції на дію таких факторів, як ВУІ у дитини та її ГВ, а також на дію дисліпідемії у матері (перша модель) та наявність артеріальної гіпертензії/пreeклампсії у матері (друга модель).

Таблиця 5.5. – Регресійні моделі зв'язку артеріального тиску дитини та холестерином дитини при множинному регресійному аналізі за Пуассоном

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
<i>Перша модель</i>				
Гестаційний вік (тижн.)	-0,002	0,009	-0,02-0,015	0,779
ВУІ (так, ні)	0,086	0,096	-0,10-0,27	0,366
Холестерин, ммоль/л	0,071	0,025	0,02-0,122	0,005
Дисліпідемія (так, ні)	0,203	0,089	0,027-0,37	0,023
_cons	3,67	0,366	2,95-4,39	<0,001
<i>Друга модель</i>				
Термін вагітності (тижн.)	-0,0008	0,009	-0,018-0,017	0,930
ВУІ, (так, ні)	0,11	0,096	-0,074-0,302	0,235
Холестерин, ммоль/л	0,065	0,026	0,014-0,117	0,012
Артеріальна гіпертензія/ пreeклампсія матері, (так, ні)	0,079	0,041	-0,0015-0,159	0,054
_cons	3,80	0,35	3,09-4,50	<0,001

Що стосується коефіцієнту атерогенності дитини, то з'ясовано, що існує достовірний зв'язок з АТ дитини навіть після корекції на дію таких чинників, як ВУІ у дитини та її ГВ, а також дисліпідемія (перша модель) та артеріальна гіпертензія/пreeклампсія матері (друга модель) (таблиця 5.6).

Таблиця 5.6. – Регресійні моделі зв'язку артеріального тиску дитини з коефіцієнтом атерогенності дитини при множинному регресійному аналізі за Пуассоном

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
<i>Перша модель</i>				
Гестаційний вік (тижні)	-0,005	0,009	-0,023-0,011	0,516
ВУІ (так, ні)	0,096	0,095	-0,09-0,28	0,311
Коефіцієнт атерогенності (ум.од.)	0,032	0,101	0,012-0,052	0,001
Дисліпідемія матері (так, ні)	0,02	0,089	0,026-0,377	0,024
_cons	3,92	0,36	3,22-4,62	0,000
<i>Друга модель</i>				
Гестаційний вік (тижн.)	-0,004	0,009	-0,022-0,014	0,668
ВУІ, (так, ні)	0,122	0,095	-0,065-0,310	0,200
Коефіцієнт атерогенності (ум.од.)	0,030	0,010	0,010-0,051	0,003
Артеріальна гіпертензія/ пreekлампсія матері (так, ні)	0,078	0,041	-0,001-0,159	0,055
_cons	4,03	0,35	3,34-4,71	0,000

Також дослідженням доведено достовірні асоціації між АТ та біохімічними маркерами розвитку ССЗ. Так, як свідчать дані представлені у таблиці 5.7, існує достовірний прямий зв'язок між АТ та активністю АСТ при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на гестаційний вік дитини (таблиця 5.7). У той же час нами не отримано зв'язку АТ з активністю АЛТ та ЛДГ. У новому мета-аналізі (2021 р.) сказано, що незважаючи на широкі дослідження в області гіпертензивних розладів під час вагітності, все ще бракує доказів щодо діагностичної ефективності визначення ЛДГ для прогнозування несприятливих наслідків як у жінки, так і у її дитини [297].

Таблиця 5.7. – Зв’язок між артеріальним тиском дитини та біохімічними маркерами (за множинним регресійним аналізом за Пуассоном після корекції на гестаційний вік)

Показники	Coef.	m	95 % ДІ	p
АЛТ (Од./л)	0,001	0,00009	-0,0003-0,003	0,118
АСТ (Од./л)	0,001	0,0004	0,0002-0,0019	0,012
ЛДГ (Од./л)	-0,00001	0,00003	-0,00008-0,00005	0,650

Для мінімізації дії материнських чинників при вивченні зв’язку між АТ дитини та рівнем АСТ було побудовано регресійну модель, в яку включено артеріальну гіпертензію/пreeклампсію матері, а також чинник, який потенційно може вплинути на активність АСТ – це наявність у передчасно народженої дитини внутрішньоутробного інфікування (таблиця 5.8). За нашими даними навіть при включенні в модель артеріальної гіпертензії/пreeклампсії матері рівень АСТ дитини достовірно асоціювався з її АТ, що свідчить також про роль материнських метаболічних чинників у підвищенні АТ у її дитини.

Таблиця 5.8. – Регресійна модель зв’язку артеріального тиску дитини з активністю АСТ дитини при множинному регресійному аналізі за Пуассоном

Показники	Coef.	m	95% ДІ	p
Гестаційний вік (тижн.)	0,054	0,008	0,037-0,071	0,000
ВУІ, (так, ні)	-0,005	0,101	-0,204-0,194	0,960
АСТ (Од/л)	0,001	0,0004	0,0002-0,0019	0,011
Артеріальна гіпертензія/ пreeклампсія матері, (так, ні)	0,138	0,045	0,049-0,227	0,002
_cons	1,79	0,305	1,19-2,39	0,000

Отже, середнє значення АТ дітей, народжених від матерів з МС є достовірно вищим за АТ дітей, народжених від матерів без МС. При цьому

підвищення АГ асоціюється як з материнськими, так і дитячими метаболічними факторами ризику, проте вагоміша роль у цьому процесі належить материнським метаболічним факторам ризику.

5.2. Частота кардіопатій у передчасно народжених дітей та метаболічні фактори ризику, що з нею асоціюються

Для вивчення особливостей кардіологічної адаптації передчасно народжених немовлят, як народилися від матерів з МС, проведено аналіз частоти розвитку кардіопатії у їх дітей. Дослідження показало, що кардіопатію діагностовано у 5 дітей (12,5 %) основної групи, проте як у дітей групи порівняння таких випадків не діагностовано $p=0,010$.

Тому ми проаналізували зв'язок між розвитком кардіопатії у передчасно народжених дітей та материнськими метаболічними чинниками. Дослідження показало, що розвиток кардіопатії у немовлят асоціюється наявністю діабету в матері (ВШ 7,57), а також наявністю у матері МС (таблиця 5.9).

Таблиця 5.9. – Зв'язки між наявністю кардіопатії у дитини та материнськими метаболічними чинниками (за бінарним регресійним логістичним аналізом)

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
АГ та/або прееклампсія (так, ні)	3,41	2,88	0,64-17,86	0,147
Ожиріння (так, ні)	2,76	2,44	0,48-15,66	0,252
Дисліпідемія (так, ні)	5,62	6,24	0,63-49,61	0,120
Діабет (так, ні)	7,57	6,31	1,47-38,84	0,015
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	12,0	13,36	1,35-106,4	0,026
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	26,3	29,5	2,91-238,05	0,004

Слід відмітити, що наявність у матері трьох компонентів МС (АГ + ожиріння + діабет) збільшує шанси дитини мати кардіопатію до 12 разів, а наявність чотирьох компонентів МС – до 26,3 разів.

Наступним кроком нашого дослідження стало з'ясування зв'язку між кардіопатією та дитячими метаболічними чинниками, насамперед показниками, що характеризують ліпідний профіль, та біохімічними маркерами розвитку ССЗ (таблиця 5.10). Так, за нашими даними, з розвитком кардіопатії у передчасно народжених дітей достовірно асоціюються підвищений артеріальний тиск та рівень глюкози (відповідні ВШ 8,91 та ВШ 1,88).

Таблиця 5.10. – Зв'язок між кардіопатією та дитячими метаболічними факторами ризику за бінарним логістичним регресійним аналізом

Показники	ВШ	m	95 % ДІ	p
Підвищений АТ (так, ні)	8,91	7,77	1,61-49,19	0,012
Рівень глюкози (ммоль/л)	0,59	0,26	0,24-1,44	0,249
Повторний аналіз глюкози, (ммоль/л)	1,88	0,57	1,039-3,41	0,037
Холестерин, (ммоль/л)	3,64	2,51	0,94-14,09	0,061
ЛПНГ, (ммоль/л)	4,21	3,43	0,85-20,82	0,078
ЛПВГ, (ммоль/л)	0,99	1,06	0,122-8,08	0,995
Тригліцериди, (ммоль/л)	1,41	1,08	0,311-6,35	0,657
ІА (ум.од.)	2,10	1,03	0,802-5,15	0,130
Лактат (ммоль/л)	1,98	2,32	0,20-19,56	0,555
ЛДГ (Од/л)	1,00	0,0006	1,000-1,002	0,035
АСТ (Од/л)	1,01	0,007	0,99-1,02	0,070
АЛТ (Од/л)	1,03	0,018	0,99-1,06	0,076
ГІУ (так, ні)	3,75	3,41	0,62-22,38	0,147
Завеликі до ГВ (так, ні)	6,89	7,66	0,78-60,89	0,082

Слід відмітити також наявність достовірного зв'язку між кардіопатією та рівнем ЛДГ (ВШ 1,00, $p=0,035$). Ми звертаємо увагу на наявність зв'язку на рівні $p<0,1$ кардіопатії з показниками, що характеризують ліпідний профіль дитини (холестерином, ЛПНГ) та біохімічними маркерами (АЛТ та АСТ). Отримані дані свідчать про поліорганний вплив материнських компонентів МС та порушень ліпідного обміну на адаптацію ССС дитини.

Отже, материнський МС достовірно асоціюється з розвитком кардіопатії у передчасно народжених немовлят.

5.3. Особливості адаптації серцево-судинної системи передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, за ЕКГ-синдромами

Наступним кроком нашого дослідження стало дослідження ЕКГ-синдромів, які є критеріями виявлення порушень адаптації передчасно народженої дитини до позаутробного життя, а також з'ясування факторів, які найбільше впливають на виникнення цих синдромів.

Під час аналізу основних показників ЕКГ було з'ясовано, що у дітей від матерів з МС, достовірно більшими, відносно дітей групи порівняння, були показники максимальної частоти серцевих скорочень ($p=0,043$) та значення кута альфа ($p=0,0001$), що свідчить про більш різке відхилення вісі серця праворуч. Причиною даного явища може бути затримка перебудови серцево-судинної системи, персистенція фетальних комунікацій. Також виявлено меншу мінімальну та середню тривалість інтервалу R-R, порівняно з новонародженими групи порівняння (відповідно $p=0,052$ та $p=0,045$), що пояснюється більшою частотою серцевих скорочень у новонароджених основної групи. Серед значимих відхилень у новонароджених основної групи слід відмітити більшу тривалість інтервалу PQ ($p<0,001$), розширення комплексу QRS ($p<0,001$), подовження інтервалу QT ($p=0,003$) (таблиця 5.11).

Таблиця 5.11. – Аналіз основних електрокардіографічних показників у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом та у новонароджених групи порівняння

Показники	Основна група n=40	Групи порівняння n=57	p
ЧСС мін. (уд.за хв.), M±m	123,4±17,4	123,3±17,06	0,978
ЧСС серед. (уд.за хв.), M±m	142,6±15,68	137,1±14,27	0,082
ЧСС макс. (уд.за хв.), M±m	165,6±17,7	152,7±16,59	0,043
Інтервал RR мін. (сек.), M±m	0,368±0,041	0,387±0,054	0,052
Інтервал RR макс. (сек.), M±m	0,494±0,06	0,51±0,09	0,296
Інтервал RR серед. (сек.), M±m	0,426±0,05	0,45±0,066	0,045
Кут альфа (град.) M±m	163,4±8,5	131,6±22,39	<0,001
Інтервал PQ (сек.), M±m	0,104±0,009	0,09±0,006	<0,001
Комплекс QRS (сек.), M±m	0,06±0,001	0,059±0,0018	<0,001
Інтервал QT (сек.), M±m	0,266±0,016	0,254±0,022	0,003

Наступним етапом було з'ясування частоти виявлення окремих ЕКГ-синдромів у новонароджених з наявністю метаболічного синдрому у матері (таблиця 5.12). Проаналізувавши окремі патологічні змін на ЕКГ у новонароджених з досліджуваних груп, ми з'ясували, що в когорті дітей від матерів з метаболічним синдромом, порівняно з дітьми групи порівняння, достовірно більшою була відсоткова кількість немовлят з вираженим зниженням вольтажу ($p=0,009$), що вказує на наявність порушень обмінних процесів у міокарді та відсоткова кількість немовлят з подовженим інтервалом QT ($p<0,001$), що як і в дорослих з метаболічним синдромом, є найбільш характерним показником порушення функціонального резерву міокарду внаслідок впливу розладів метаболізму. Характерними для дітей від матерів з МС були зміни зубця Т, оскільки 60 % немовлят в цій групі проти 0

випадків в групі порівняння, мали такі зміни ($p < 0,001$), що свідчить про порушення процесів реполяризації внаслідок ішемічних змін міокарду та виникнення кардіопатії. Слід особливо відзначити, що у новонароджених основної групи відсоткова кількість немовлят з патологічними змінами провідності також була достовірно більшою, ніж у новонароджених групи порівняння ($p = 0,004$). Це є відображенням альтерації електрофізіологічних процесів у провідній системі серця, що можуть бути зумовлено наявністю структурних змін у провідній системі серця (ішемія, запалення), вегетативними, ендокринними, електролітними та метаболічними порушеннями.

Таблиця 5.12. – Частота окремих ЕКГ-синдромів серед немовлят обстежених груп, n (%)

ЕКГ-синдроми	Основна група, n=40	Групи порівняння, n=57	p
Синусова аритмія	40 (100,0)	49 (86,0)	0,202
Відхилення осі серця праворуч	40 (100,0)	49 (86,0)	0,202
Зниження вольтажу	24 (60,0)	15 (26,3)	0,009
Подовження QT	16 (40,0)	0	<0,001
Зміни сегменту T	24 (60,0)	0	<0,001
Зміни сегменту T в грудних відведеннях	32 (80,0)	8 (14,04)	<0,001
Зміни провідності	8 (20)	0	0,004

Вимірювання інтервалу QT має значне клінічне значення, головним чином тому, що його подовження може асоціюватися з підвищеним ризиком смерті, в тому числі раптової серцевої смерті, внаслідок розвитку фатальних шлуночкових аритмій [298,299]. Відомо, що низка причин може призводити до подовження інтервалу QT, серед яких ті, що характеризують спосіб життя

та харчування, антропометричні показники, біохімічні відхилення внаслідок метаболічного синдрому. У нашому дослідженні було проаналізовано материнські метаболічні фактори ризику та фактори ризику з боку новонародженого (антропометричні, біохімічні, нутритивні та ін.).

Вивчення материнських факторів показало, що існує достовірний зв'язок між подовження інтервалу QT у новонароджених та наявністю у матері захворювань ССС (ВШ 2,92; $p=0,043$) та порушенням ліпідного обміну (ВШ 24,3; $p=0,002$) (таблиця 5.13). Слід відмітити, що саме дисліпідемія матері у 24 рази підвищує шанси дитини мати подовження інтервалу QT.

Таблиця 5.13. – Асоціації між материнськими метаболічними факторами ризику та подовженням інтервалу QT у їх немовлят

Фактори ризику	ВШ	95 % ДІ	P
Захворювання ССС (так, ні)	2,92	1,03-8,24	0,043
АГ та/або прееклампсія (так, ні)	1,32	0,39-4,46	0,652
Дисліпідемія (так, ні)	24,3	3,12-189,68	0,002
Діабет (так, ні)	0,27	0,05-1,23	0,091
АГ + ожиріння + діабет (так, ні)	0,23	0,05-1,04	0,056
АГ + ожиріння + діабет + дисліпідемія (так, ні)	1,24	0,36-4,18	0,725

Що стосується дитячих клініко-анамнестичних факторів ризику, то нами отримано достовірний зв'язок низької оцінки за шкалою Апгар у новонародженого на першій та п'ятій хвилинах з подовженням інтервалу QT (відповідно ВШ 2,77; $p=0,004$ та ВШ 2,31; $p=0,011$), народженням дитини з масою завеликою до гестаційного віку (ВШ 2,97; $p=0,042$), індексом маси тіла (ВШ 1,81; $p=0,001$) та з підвищенням артеріального тиску у новонародженого (ВШ 1,07; $p=0,002$) (таблиця 5.14). При цьому наявність у дитини гіпоксично-ішемічної енцефалопатії не асоціюється з подовженням

інтервалу QT.

Таблиця 5.14. – Асоціації між подовженням інтервалу QT та медико-демографічними показниками у немовлят

Фактори ризику	ВШ	95 % ДІ	P
Апгар, перша хвилина (бали)	2,77	1,39-5,51	0,004
Апгар, п'ята хвилина (бали)	2,31	1,21-4,43	0,011
Маса завелика до ГВ (так, ні)	2,97	1,04-8,53	0,042
ІМТ (од.)	1,81	1,26-2,59	0,001
АТ (мм рт ст)	1,066	1,02-1,111	0,002
Гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (так, ні)	0,3	0,04-2,91	0,339

Аналіз зв'язку подовження інтервалу QT у немовлят з метаболічними чинниками та біохімічними маркерами продемонстрував відсутність асоціацій з показниками, що характеризують ліпідний обмін дитини (загальним холестеринном, ЛПНЩ, ЛПВЩ, ТГ, коефіцієнт атерогенності), та з неспецифічними біохімічними маркерами розвитку ССЗ – активністю АЛТ, АСТ та ЛДГ (таблиця 5.15). Проте нами виявлено зв'язок на рівні достовірності $p < 0,1$ з показниками, що характеризують вуглеводний обмін. Так, з подовженням інтервалу QT зворотно асоціюється рівень глюкози на третю добу життя, тобто чим нижчий рівень глюкози у дитини, тим довший у неї інтервал QT. І цілком логічно, що тривалість інтервалу QT мала прямий достовірний зв'язок з наявністю у дитини епізодів гіпоглікемії. Отже, нами виявлено ряд електрокардіографічних змін у новонароджених від матерів з метаболічним синдромом, що є підтвердженням гіпотези про порушення диференціації і розвитку серцево-судинної системи плода внаслідок порушень обмінних процесів у вагітної на молекулярному, клітинному, органному рівнях. Відомо декілька варіантів впливу метаболічного синдрому на електрокардіографічні показники у старших дітей та дорослих, тоді, як це питання мало досліджене у новонароджених. Наявність метаболічного

синдрому у матері асоціювалася з більшою ЧСС у новонародженого, розширенням комплексу QRS, подовженням інтервалу QT та аномаліями зубця T, що відображає схожі зміни у дорослих внаслідок порушень метаболізму та підвищеної ригідності судин [298].

Таблиця 5.15. – Асоціації між метаболічними лабораторними факторами ризику та тривалістю інтервалу QT у немовлят за регресією Пуассона

Фактори ризику	Coef.	m	95 % ДІ	P
Холестерин (ммоль/л)	0,429	0,334	-0,22-1,08	0,199
ЛПНЩ, (ммоль/л)	0,34	0,404	-0,45-1,13	0,397
ЛПВЩ, (ммоль/л)	-0,009	0,54	-1,07-1,05	0,986
ТГ, (ммоль/л)	0,223	0,386	-0,43-1,08	0,403
Коефіцієнт атерогенності (ум.од.)	0,071	0,119	-0,16-0,305	0,549
Глюкоза в перші 12 годин життя, (ммоль/л)	-0,26	0,255	-0,76-0,23	0,296
Глюкоза на 3 добу життя, (ммоль/л)	-0,306	0,138	-0,63-0,02	0,069
Епізоди гіпоглікемії (так, ні)	1,33	1,77	-0,13-2,8	0,076
АЛТ (Од/л)	0,003	0,014	-0,025-0,032	0,800
АСТ (Од/л)	0,005	0,0055	-0,005-0,015	0,358
ЛДГ (Од/л)	-0,0002	0,0005	-0,001-0,0008	0,672

Аналіз факторів ризику подовження інтервалу QT у новонародженого показав, що не лише показники стану здоров'я дитини впливають на результати ЕКГ дослідження, а й порушення метаболізму у її матері під час вагітності.

Висновки до розділу 5:

1. У немовлят, які народилися від матерів з МС, середнє значення середнього артеріального тиску було достовірно вищим за немовлят, які народилися від матерів без МС ($45,5 \pm 0,13$ мм рт.ст. проти $42,56 \pm 0,13$ мм рт.ст., $p < 0,001$), що є вищим за нормативне значення для немовлят даного ГВ, при цьому частка передчасно народжених немовлят з вищим за нормативне значення артеріальним тиском дітей в основній групі була достовірно вищою, ніж в групі порівняння (17,5 % проти 1,75 %, $p = 0,006$).

2. Підвищений артеріальний тиск у передчасно народжених немовлят достовірно асоціюється, як з материнськими метаболічними факторами ризику, а саме дисліпідемією (ВШ 30,9, $p < 0,001$), артеріальною гіпертензією та/або прееклампсією (ВШ 4,8, $p = 0,007$), так і з МС (наявність одночасно артеріальної гіпертензії та/або прееклампсії, ожиріння, діабету та дисліпідемії) у матері (ВШ 14,71, $p < 0,001$) після корекції на ГВ при множинному регресійному аналізі за Пуассоном.

3. Продемонстровано роль порушень вуглеводного обміну у дитини в розвитку у неї підвищеного АТ, зокрема, виявлено достовірний позитивний зв'язок між АТ та наявністю у дитини надмірної ваги (Coef. 0,168), а також достовірний негативний зв'язок між АТ та рівнем глюкози (Coef. - 0,037).

4. Доведено достовірний зв'язок між АТ та порушенням ліпідного обміну у дитини, зокрема вмістом холестерину загального (Coef. 0,073) і коефіцієнтом атерогенності (Coef. - 0,073) при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на ГВ дитини, при цьому виявлено достовірний зв'язок між АТ та рівнем холестерину у дитини, навіть після корекції на дію таких факторів, як дисліпідемія (Coef. 0,071, $p = 0,005$) та артеріальна гіпертензія/прееклампсія (Coef. 0,079, $p = 0,012$) у матері, а також достовірний зв'язок між АТ та коефіцієнтом атерогенності у дитини після корекції на дію вище вказаних материнських чинників (відповідно (Coef. 0,032, $p = 0,001$ та Coef. 0,030, $p = 0,003$).

5. Виявлено достовірний зв'язок між АТ та рівнем АСТ у дитини при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на дію гестаційного віку дитини, ВУІ в дитини та артеріальної гіпертензії/пreeклампсії в матері (Coef. 0,079, $p=0,011$).

6. Кардіопатію діагностовано у 5 (12,5 %) передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, проте як у дітей групи порівняння таких випадків не діагностовано ($p=0,010$), розвиток кардіопатії у немовлят асоціюється з наявністю діабету в матері (ВШ 7,57, $p=0,015$), при цьому наявність у матері одночасно при трьох компонентів МС (артеріальної гіпертензії та/або пreeклампсії, ожиріння, діабету) збільшує шанси дитини мати даний стан до 12 ($p=0,026$), а наявність 4 материнських метаболічних факторів ризику (артеріальної гіпертензії та/або пreeклампсії, ожиріння, діабету та порушення ліпідного обміну у матері) – до 26,3 ($p=0,004$).

7. З розвитком кардіопатії у передчасно народжених дітей достовірно асоціюються такі дитячі метаболічні ФР, як підвищений артеріальний тиск, рівень глюкози (відповідні ВШ 8,91, $p=0,012$ та ВШ 1,88, $p=0,037$) та ЛДГ (ВШ 1,00, $p=0,035$), при цьому констатовано зв'язок на рівні $p<0,1$ кардіопатії з показниками, що характеризують ліпідний профіль дитини (холестерином, ЛПНГ) та з неспецифічними біохімічними маркерами розвитку ССЗ (АЛТ та АСТ), що свідчить про комплексний вплив метаболічних чинників на адаптацію ССС дитини.

8. У передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, порівняно з дітьми, які народилися від матерів без МС, виявлено більшу тривалість інтервалу PQ ($0,104\pm 0,009$ сек. проти $0,09\pm 0,006$ сек., $p<0,001$), розширення комплексу QRS ($0,06\pm 0,001$ сек. проти $0,059\pm 0,0018$ сек., $p<0,001$), подовження інтервалу QT ($0,266\pm 0,016$ сек. проти $0,254\pm 0,022$ сек., $p=0,003$).

9. У когорті передчасно народжених дітей від матерів з метаболічним синдромом виявлено:

- порушення обмінних процесів у міокарді, що підтверджується достовірно більшою відсотковою кількістю немовлят з вираженим зниженням вольтажу в когорті передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з такими дітьми, але які народилися від матерів без МС (60,0 % проти 26,3 %, $p=0,009$) та достовірно більшою відсотковою кількістю немовлят з подовженим інтервалом QT, який є найбільш характерним показником порушення функціонального резерву міокарду внаслідок впливу розладів метаболізму в когорті передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з такими дітьми, але які народилися від матерів без МС (40,0% проти 0 %, $p < 0,001$).
- порушення процесів реполяризації внаслідок ішемічних змін міокарду або кардіоміопатії, оскільки у немовлят від матерів з метаболічним синдромом частіше виявляли зміни зубця T, ніж у дітей групи порівняння (60 % проти 0 випадків, $p < 0,001$).
- патологічними змінами провідності – 20 % у немовлят основної групи проти 0 випадків дітей групи порівняння ($p=0,004$).

10. Подовження інтервалу QT у немовлят достовірно асоціюється з наявністю у матері захворювань ССС (ВШ 2,92, $p=0,043$) та дисліпідемії (ВШ 24,3, $p=0,002$).

11. Подовження інтервалу QT у немовлят достовірно асоціюється дитячими клініко-анамнестичними факторами ризику: низькою оцінкою за шкалою Апгар у новонародженого на 1 та 5 хвилинах (відповідно ВШ 2,77, $p=0,004$ та ВШ 2,31, $p=0,011$), народженням дитини з масою завеликою до гестаційного віку (ВШ 2,97, $p=0,042$), індексом маси тіла (ВШ 1,81, $p=0,001$) та з підвищенням артеріального тиску у новонародженого (ВШ 1,07, $p=0,002$).

12. Подовженням інтервалу QT у немовлят не асоціюється з показниками, що характеризують її ліпідний обмін, а також з

неспецифічними біохімічними маркерами, проте виявлено зворотній зв'язок на рівні достовірності $p < 0,1$ з рівнем глюкози та прямий зв'язок – з розвитком епізодів гіпоглікемії.

Матеріали розділу опубліковано у статті

1. Знаменська Т.К., Похилько В.І., Ковальова О.М., Соловійова Г.О., Цвіренко С.М., Чернявська Ю.І., Климчук Ю.Ю. Спосіб диференціальної діагностики порушень серцевого ритму та провідності у доношених новонароджених з асфіксією. *Інформаційний лист*. 26.02.19. №99-2019.

2. Соловійова ГО, Похилько ВІ, Цвіренко СМ, Гасюк НІ, Климчук ЮЮ. Особливості кардіо-респіраторної адаптації пізніх передчасно народжених дітей в ранньому неонатальному періоді. *Світ медицини та біології*. 2018;4 (66):100-3.

3. Похилько В. І., Ковальова О. М., Чернявська Ю. І., Климчук Ю. Ю., Яковенко О. В. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2021. Т.ХІ;4(42):9-14.

РОЗДІЛ 6

ІНТЕГРОВАНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ПОРУШЕНЬ КАРДІОМЕТАБОЛІЧНОЇ АДАПТАЦІЇ У НОВОНАРОДЖЕНИХ, ЯКІ НАРОДИЛИСЯ ВІД МАТЕРІВ З МЕТАБОЛІЧНИМ СИНДРОМОМ

Ідентифікація та персоналізація ризику, ймовірно, буде ключовим компонентом майбутньої медичної допомоги. Щоб краще ідентифікувати дітей із групи ризику, потрібно розробити надійні індивідуальні комплексні оцінки ризику, які повинні включати періоди до зачаття, перебіг вагітності, неонатальний період, а також враховувати особисті, сімейні та специфічні фактори ризику.

Скринінг встановлених факторів ризику та прогнозне моделювання стану здоров'я новонародженої дитини дозволять розробити алгоритм цілеспрямованого інтенсивного моніторингу немовлят групи ризику та визначити профілактичні заходи.

6.1. Вплив поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на стан здоров'я новонароджених дітей, які народилися від матерів з метаболічними порушеннями

У розділах 3-5 показано основні порушення ліпідного, вуглеводного обміну, визначено неспецифічні біохімічні маркери розвитку ССЗ, а також особливості кардіометаболічної адаптації ССС немовлят, які народилися від матерів з МС. За даними багатьох наукових джерел відомо, що саме генетична схильність відіграє ключову роль у розвитку МС у дорослих [131,132, 300]. У той же час, досліджень, які б вивчали поліморфізм генів у парі мати-дитина обмаль.

Ми дослідили вплив поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей.

Метою даного етапу дослідження став аналіз наявності клінічних та генетичних детермінант метаболічного синдрому у матерів та їх новонароджених.

Основну групу склали 15 пар мати-дитина, де жінка мала клінічно виражене ожиріння (ІМТ більше 30), в групу порівняння увійшли 27 пар мати-дитина, де жінка мала надлишкову вагу (ІМТ більше 25).

Для мінімізації системних помилок спочатку ми проаналізували анамнез матерів, включених у дослідження. Достовірних відмінностей у соматичному статусі (наявність шкідливих звичок, алергічних, спадкових, ендокринологічних, онкологічних, серцево-судинних, шкірних захворювань) серед жінок досліджуваних груп виявлено не було, окрім старшого віку жінок з ожирінням порівняно з жінками з надлишковою вагою ($30,3 \pm 1,0$ р. та $26,4 \pm 0,9$ р. відповідно, ВШ 5,1 95% ДІ (26,2-29,3), $p=0,008$). Вивчення стану новонароджених показало, що діти від матерів з ожирінням мали достовірно більші центилі ваги при народженні порівняно з дітьми групи порівняння ($60,9 \pm 7,7$ та $49,75 \pm 4,5$ відповідно, $p=0,05$).

Наступним етапом було визначення частоти окремих варіантів генетичного поліморфізму серед 42 жінок та їх дітей (таблиця 6.1). Розподіл всіх трьох варіантів генотипів генів *LEPR* та *GR* серед матерів з надлишковою вагою та ожирінням та їх дітей був приблизно однаковим. Жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей виявлено у нашому дослідженні не було. Згідно з літературними даними, новонароджені, носії *GG* та *GA* генотипів *LEPR*, мають достовірно більший індекс маси тіла і вплив поліморфізму *LEPR* rs1137101 на ІМТ та масу тіла при народженні залежить від наявності/відсутності домінуючого алеля *LEPR* у матерів [301].

Таблиця 6.1. Стратифікація матерів з метаболічними порушеннями та їх дітей за поліморфними варіантами гену *LEPR*, n (%)

Вид генотипу	Матері з ІМТ ≥ 30 (n=15)	Матері з ІМТ <30 (n=27)	p	Діти від матерів з ІМТ ≥ 30 (n=15)	Діти від матерів з ІМТ <30 (n=27)	p
Ген <i>LEPR</i>						
GG	3 (20,0)	5 (18,5)	0,911	3 (20,0)	6 (22,2)	0,596
AG	7 (46,7)	12 (44,4)	0,572	8 (53,3)	11 (40,7)	0,322
AA	5 (33,3)	10 (37,0)	0,542	4 (26,7)	10 (37,0)	0,467
Ген <i>GR</i>						
CC	10 (66,7)	10 (37,0)	0,064	8 (53,3)	13 (48,1)	0,500
CG	4 (26,7)	11 (40,7)	0,285	4 (26,7)	12 (44,4)	0,466
GG	1 (6,7)	5 (18,5)	0,287	3 (20,0)	2 (7,4)	0,235

Коли ми продовжили вивчення факторів ризику щодо можливого впливу поліморфізму генів *LEPR* та *GR* на перебіг вагітності і пологів у жінок досліджуваних груп, то з'ясували, що *GG* генотип гену *GR* асоціювався з необхідністю вагітних у госпіталізації (ВШ 0,35, 95 % ДІ (0,04-0,3) $p=0,012$), стрімкими пологами (ВШ 0,35, 95 % ДІ (0,03-0,25) $p=0,01$), обвиттям пуповини навколо шиї плода (ВШ 0,35; 95 % ДІ (0,03-0,25) $p=0,012$). Виявлені зв'язки можна пояснити спотвореною чутливістю глюкокортикоїдних рецепторів до дії кортикостероїдів, що є прогностично несприятливим у процесі підготовки гормональної системи жінки до пологів.

При дослідженні репродуктивного статусу жінок, з'ясовано, що при генотипі *GG LEPR* достовірно частіше зустрічається ерозія шийки матки (ВШ 0,39; 95 % ДІ (0,06-0,31) $p=0,003$). Відомо, що лептин є прозапальним цитокіном, який регулює дозрівання імункомпетентних клітин і складні внутрішньоклітинні сигнальні системи, пов'язані з запаленням, особи з

ожирінням мають більшу концентрацію лептину в сироватці крові. Цей факт потребує подальшого вивчення на більшій групі пацієнтів [302].

У дітей носіїв генотипу *GG* *VcII* *GR* достовірно частіше були виявлені кардіометаболічні порушення у вигляді змін при аускультації серця (аритмії, функціональні шуми) (ВШ 0,39, 95 %ДІ (0,06-0,31), $p=0,003$), що можна пояснити зниженими адаптивними можливостями серцево-судинної системи у гомозиготних носіїв алелю *G* гену *GR* [303].

Отже, за результатами проведеного дослідження не виявлено асоціацій поліморфізму генів *LEPR* та *GR* з ожирінням у матерів та надлишком ваги у їх дітей, але виявлено несприятливий вплив поліморфних варіантів на адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення факторів ризику виникнення ожиріння та генетичної складової у розвитку кардіометаболічних порушень з метою подальшого впровадження в практику персоналізованих методик лікування дітей та розробки більш ефективних реабілітаційних програм.

6.2. Інтегрована модель порушень кардіометаболічної адаптації у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом, та алгоритм спостереження за ними

Результати наших досліджень та інших науковців показали, що спроможність ідентифікувати вагітну, яка перебуває у групі ризику, щодо коротко- та довгострокових несприятливих наслідків для матері та нащадків, шляхом використання лише ІМТ матері або ЦД є обмеженою [304]. Тому потрібно використовувати додаткові інструменти, у т.ч. генетичні, які краще визначають матерів з високим ризиком, нові метаболічні біомаркери матері, застосування більш точних характеристик дієти та способу життя, що, у свою чергу, може суттєво покращити визначення матерів, що перебувають у групі ризику. Питання персоналізованої медицини стосуються і немовлят.

Потрібно своєчасно визначати специфічні метаболічні відхилення та оцінювати їх потенційні наслідки для довгострокового програмування здоров'я або хвороб у більш дорослому житті.

Наші дослідження дозволили виявити основні механізми метаболічної та серцево-судинної адаптації передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, та визначити основні клінічні стани, які можуть виникнути у них (рис. 6.1).

Основними метаболічними порушеннями, які виникають у зазначеної когорти дітей є народження завеликими до ГВ та гіпоглікемія, при цьому отримано нами достовірний вплив на народження немовлят завеликих до ГВ, діабету (ВШ 8,47), та ожиріння (ВШ 2,29) матері, одночасним поєднанням 3 компонентів МС (ВШ 6,43; $p < 0,001$) або 4 компонентів МС (ВШ 3,66; $p = 0,009$), а також з прибавкою ваги за вагітність (ВШ 1,4; $p = 0,0189$).

Механізми асоціацій між материнськими ожиріння/надмірною вагою та ожирінням нащадків і несприятливим метаболічним профілем недостатньо чітко визначені. За оригінальною гіпотезою Педерсена гіперглікемія матері спричиняє розвиток у плода гіперглікемії, що призводить до гіперплазії та гіпертрофії тканини острівців підшлункової залози плода. Це, в свою чергу, призводить до гіперінсулінемії плода та надмірного росту жиру, м'язів та печінки плода, що часто призводить до народження макросомічного немовляти з непропорційними ознаками. Незважаючи на те, що спочатку гіпотеза Педерсена описувала вплив лише діабету, з'явилися дослідження щодо асоціацій материнської глікемії нижче референтних значень з народженням немовлят завеликих до ГВ. Прикладом цього є велике дослідження щодо несприятливих наслідків вагітності (НАРО), в якому показано, що маса тіла при народженні у новонароджених лінійно збільшується з концентрацією глюкози у матері [305].

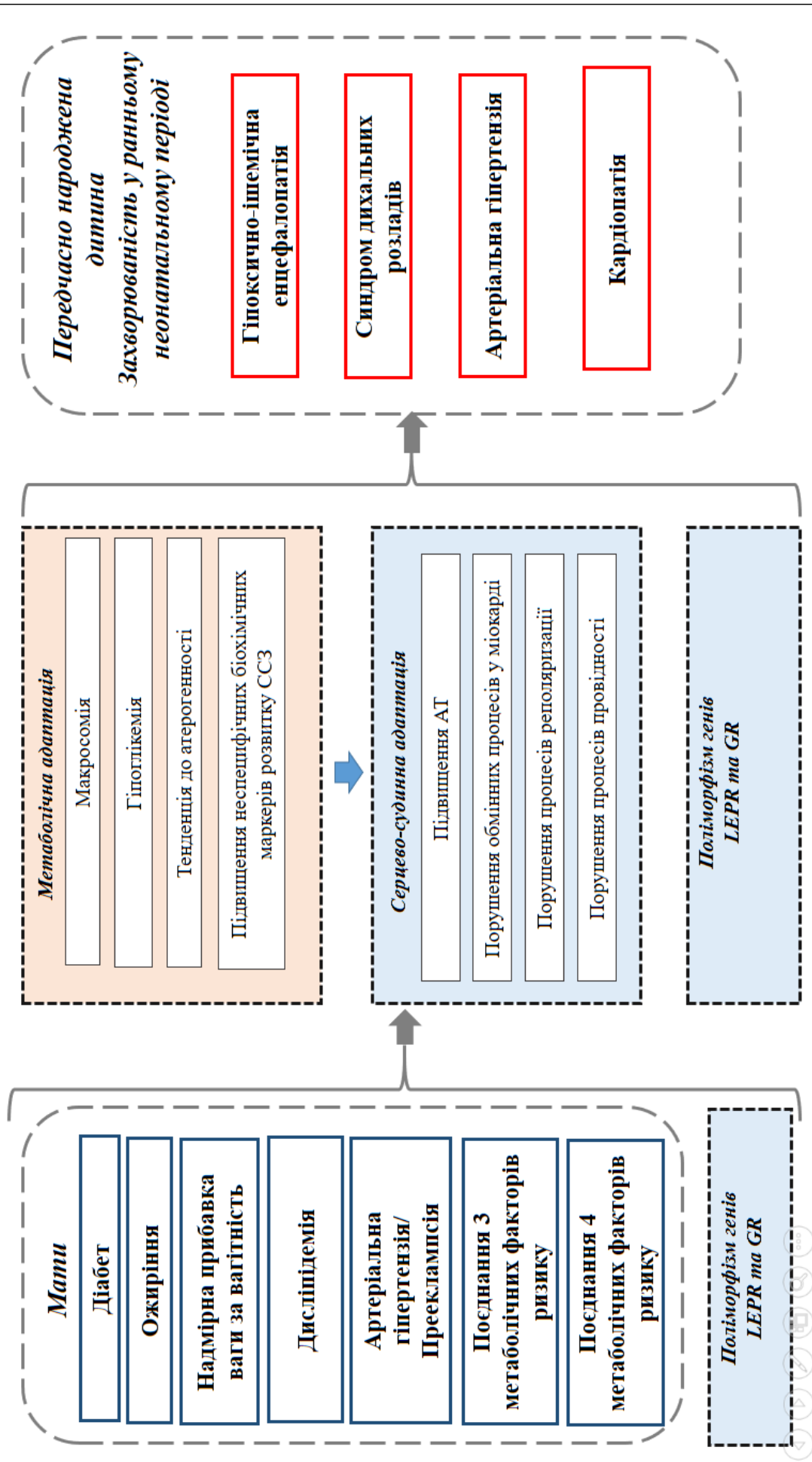


Рис. 6.1. Інтегрована модель порушень кардіометаболічної адаптації у новонароджених, які народилися від матерів з метаболічним синдромом

На додаток до інсулінорезистентності, вагітність також викликає значні зміни концентрації та функції ліпідів [306,307]. У сукупності ці дані свідчать про те, що у жінок із ожирінням та/або пов'язаною з цим інсулінорезистентністю, як наслідок підвищені рівні глюкози та ліпідів можуть впливати на ожиріння плода.

Результати наших досліджень свідчать про вплив материнського МС на порушення вуглеводного обміну, зокрема на рівень глюкози та епізоди гіпоглікемії. Так, рівень глюкози в перші 12 годин життя у передчасно народжених дітей від матерів з МС був достовірно меншим, ніж у немовлят групи порівняння (3,02 ммоль/л проти 3,72 ммоль/л, $p=0,0001$). Упродовж перших трьох діб рівень глюкози у дітей основної групи дещо підвищувався, але не досягав значень дітей груп порівняння. І якщо у передчасно народжених дітей основної групи ця різниця є не суттєвою, то у доношених немовлят основної групи рівень глюкози на 3 добу життя все ж таки залишався меншим, ніж у дітей групи порівняння, при цьому епізоди гіпоглікемії достовірно частіше виникали у передчасно народжених дітей від матерів з МС, ніж у таких дітей від матерів без МС (40,0 % проти 3,5 %), $p<0,001$. Виникнення епізодів гіпоглікемії у передчасно народжених дітей асоціюється з наявністю у матері дисліпідемії (ВШ 3,37) та діабетом у матері (ВШ 11,03) при покроковому множинному логістичному регресійному аналізі після корекції на дію інших чинників.

У передчасно народжених дітей від матерів з МС виявлено підвищення неспецифічних біохімічних маркерів розвитку ССЗ, що підтверджується достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння, рівнем активності АСТ ($56,52\pm 26,49$ Од/л проти $35,18\pm 25,49$ Од/л, $p<0,001$), при цьому при множинному логістичному регресійному аналізі за Пуассоном концентрація АСТ достовірно асоціювалася з дисліпідемією (Coef. 0,273), АГ та/або преєклампсія (Coef. 0,085), діабетом (Coef.0,295), наявністю у матері одночасно трьох компонентів метаболічного синдрому – АГ + ожиріння + діабет (Coef. 0,165), проте найвищий регресійний коефіцієнт виявлено при

поєднанні чотирьох компонентів метаболічного синдрому у матері – АГ + жиріння + діабет + дисліпідемія (Coef. 0,41), що підтверджує причинно-наслідкові зв'язки між МС у матері та підвищенням ризику розвитку ССЗ.

Також у передчасно народжених немовлят від матерів з МС рівень ЛДГ був достовірно вищим, ніж у дітей групи порівняння ($845,71 \pm 542,4$ проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $p < 0,001$). Вміст ЛДГ у дитини достовірно асоціювався з дисліпідемією (Coef. -0,63; $p < 0,001$), наявністю АГ та/або преєклампсії (Coef. 0,240; $p < 0,001$), ожирінням (Coef. 0,569; $p < 0,001$) та діабетом (Coef. 0,31; $p < 0,001$) у матері при множинному регресійному аналізі за Пуассоном після корекції на дію конфаундінгів – гестаційного віку дитини, оцінки за шкалою Апгар та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії.

Отже, можна припустити, що у деяких немовлят формування ССЗ може буде запрограмоване ще внутрішньоутробно.

Що стосується серцево-судинної адаптації немовлят, то результати наших досліджень показали, що МС матері може діяти як прямо, так і опосередковано, змінюючи метаболічний профіль дитини. Так, за нашими даними, у немовлят, які народилися від матерів з МС, середній АТ був достовірно вищим за немовлят, які народилися від матерів без МС ($45,5 \pm 0,13$ мм рт.ст. проти $42,56 \pm 0,13$ мм рт.ст., $p < 0,001$), і був вищим за нормативне значення для немовлят даного ГВ, при цьому відсоткова кількість передчасно народжених немовлят з вищим на нормативне значення АТ в основній групі була достовірно більшою, ніж в групі порівняння (17,5 % проти 1,7 %, $p = 0,006$). При цьому на підвищення АТ немовляти з боку матері безпосередньо впливали: дисліпідемія (ВШ 30,9; $p < 0,001$), артеріальна гіпертензія та/або преєклампсія (ВШ 4,8; $p = 0,007$), а також наявність у матері одночасно чотирьох компонентів МС (артеріальної гіпертензії та/або преєклампсії, ожиріння, діабету та дисліпідемії) (ВШ 14,71; $p < 0,001$) після корекції на ГВ при множинному регресійному аналізі за Пуассоном. А з боку дитини на підвищення АТ впливали завелика до ГВ маса при народженні, нижчий рівень глюкози, вищі рівні загального холестерину та АСТ.

Цілком логічно, що такі зміни зумовлюють й більшу частоту виникнення кардіопатії у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, ніж у дітей групи порівняння. Кардіопатію діагностовано у 5 (12,5 %) передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, проте як у дітей групи порівняння таких випадків не діагностовано ($p=0,010$). Розвиток кардіопатії у немовлят асоціювався як з материнськими факторами (з наявністю діабету (ВШ 7,57; $p=0,015$), одночасно трьох (ВШ 12,0; $p=0,026$) або чотирьох компонентів МС у матері (ВШ 26,3; ($p=0,004$), так і з дитячими метаболічними факторами ризику, зокрема з рівнем глюкози та ЛДГ.

У передчасно народжених дітей нами констатовано й відмінні від дітей групи порівняння ЕКГ-синдроми. Так, у когорті дітей від матерів з метаболічним синдромом виявлено:

- порушення обмінних процесів у міокарді, що підтверджується достовірно більшою відсотковою кількістю немовлят з вираженим зниженням вольтажу в когорті передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з такими дітьми, але які народилися від матерів без МС (60,0 % проти 26,3 %, $p=0,009$) та достовірно більшою відсотковою кількістю немовлят з подовженим інтервалом QT, який є найбільш характерним показником порушення функціонального резерву міокарду, внаслідок впливу розладів метаболізму, в когорті передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з такими дітьми, але які народилися від матерів без МС (40,0 % проти 0 %, $p < 0,001$).

- порушення процесів реполяризації внаслідок ішемічних змін міокарду або кардіоміопатії, оскільки у немовлят від матерів з метаболічним синдромом частіше виявляли зміни зубця T, ніж у дітей групи порівняння (60 % проти 0 випадків, $p < 0,001$).

- патологічні зміни провідності – у 20 % немовлят основної групи проти 0 випадків дітей групи порівняння ($p=0,004$).

Подовження інтервалу QT у немовлят достовірно асоціювалося з

дисліпідемією (ВШ 24,3; $p=0,002$) матері, підвищенням артеріального тиску у новонародженого та народженням дитини із завеликою до гестаційного віку масою.

Таким чином, наявність материнських метаболічних факторів ризику призводить до зміни метаболічної адаптації передчасно народжених дітей, яка відрізняється від такої у дітей, народжених від матерів без МС. Метаболічні порушення, що виникли у дітей, сприяють виникненню у них таких станів, як гіпоглікемія, гіпоксичні стани, синдром дихальних розладів, артеріальна гіпертензія та кардіопатія (див. рис. 6.3).

Слід вважати, що метаболічні зміни починають формуватися ще у плода під впливом материнських чинників. Дитина при цьому народжується вже з певною стадією цих порушень.

Отже, нами визначено профіль ключових факторів ризику та патофізіологічних механізмів порушення кардіометаболічної адаптації передчасно народжених дітей від матерів з МС, який демонструє єдність та послідовність у розвитку зазначеної патології саме комплексної дії анте-/інтранатальних та постнатальних чинників, серед яких найбільш вагомими є: наявність одночасно трьох або чотирьох метаболічних факторів у матері, реалізація яких відбувається, насамперед, у новонароджених з поліморфними генотипами: LEPR та GR.

6.3. Прогнозування розвитку порушень ранньої кардіометаболічної адаптації передчасно народжених немовлят

Результати наших досліджень, а також напрацювання інших вчених, дають підстави вважати, що метаболічні зміни починають формуватися під впливом материнських чинників ще внутрішньоутробно. Залежно від внутрішньоутробного середовища та від генетичної схильності дитина народжується з певними проявами МС, що характеризують ступінь її компенсаторних адаптаційних механізмів.

Аналізуючи одержані результати дослідження, а також чинні накази МОЗ щодо догляду за передчасно народженою дитиною, ми прийшли до висновку, що скринінг новонароджених немовлят щодо раннього виявлення у них серцево-судинних та метаболічних порушень не проводиться, оскільки на сьогодні не сформовані критерії віднесення вагітної до групи ризику щодо розвитку МС або посилення його проявів під час вагітності. Відповідно не визначено й скринінгові методи обстеження, які дозволили б ідентифікувати у вагітних МС, а у їх дітей – відхилення метаболічного та серцево-судинного профілю.

Основними ранніми відхиленнями від нормальної адаптації немовлят нами обрано підвищений АТ та підвищений рівень АСТ, як основний передвісник, що вказує про ступінь порушень кардіометаболічної адаптації.

Отже, ми розробили прогностичну модель щодо ймовірного розвитку артеріальної гіпертензії для формування відповідної групи ризику немовлят. Шляхом покрокового множинного логістичного регресійного аналізу з'ясовано значущі прогностичні змінні щодо підвищення АТ в когорті передчасно народжених немовлят. Як свідчать дані з таблиці, достовірними прогностичними змінними є наявність АГ/пreeклампсії та дисліпідемії у матері (таблиця 6.2).

Таблиця 6.2. Клінічна прогностична модель щодо розвитку артеріальної гіпертензії у передчасно народжених дітей

Показники	β	m	95 % ДІ	p
АГ/пreeклампсія	1,66	0,661	0,46-2,87	0,007
Дисліпідемія матері	2,24	0,81	0,66-3,82	0,005
_cons	-4,10	0,81	-5,69—2,51	<0,001

Операційні характеристики прогностичної моделі, що включає АГ/пreeклампсію та дисліпідемію матері є досить високими (рис.6.2), що свідчить про обґрунтованість включення цих факторів у прогностичний

алгоритм.

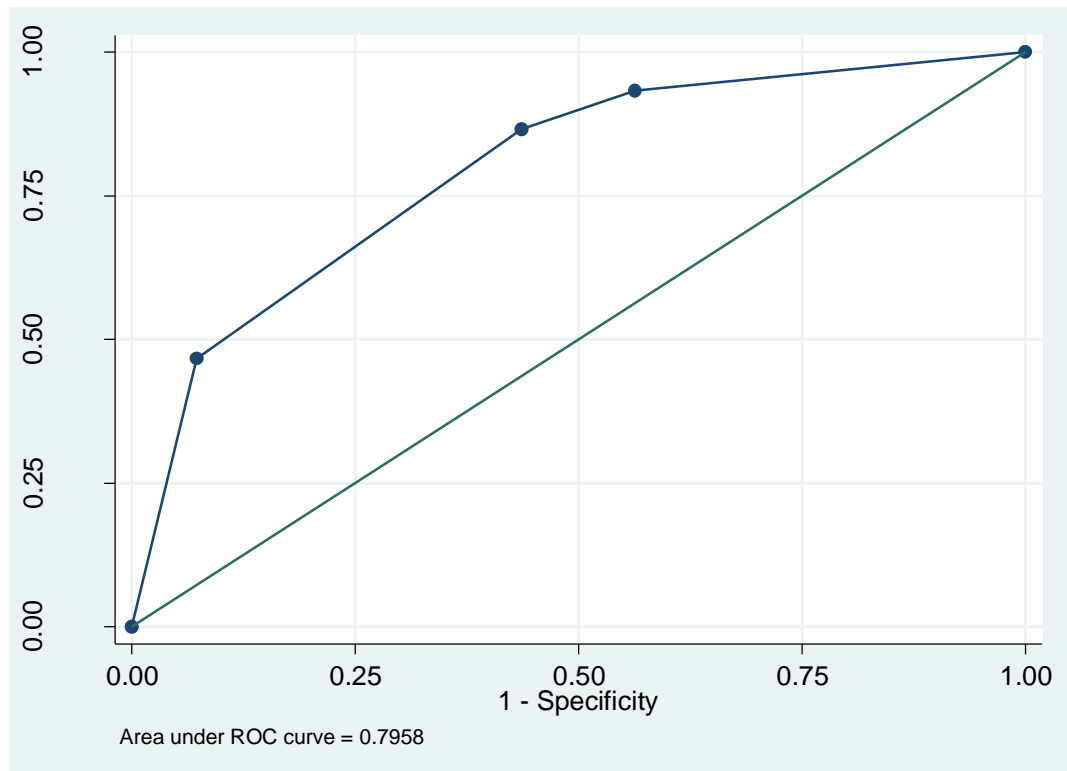


Рис.6.2 Площа під ROC-кривою прогностичної моделі розвитку підвищеного артеріального тиску у дитини при включенні АГ/пreeклампсії та дисліпідемії у матері

Що стосується немовлят з підвищеним рівнем АСТ, то достовірними прогностичними змінними при покроковому регресійному логістичному аналізу виявилися АГ/пreeклампсія та індекс маси тіла при народженні (табл.6.3).

Таблиця 6.3 Клінічна прогностична модель щодо підвищення АСТ у передчасно народжених дітей

Показники	β	m	95% ДІ	p
АГ/пreeклампсія	2,62	1,12	0,41-4,82	0,020
ІМТ дитини	0,55	0,21	0,12-0,98	0,011
_cons	-6,27	2,63	-11,42—1,12	0,017

Площа під ROC-кривою прогностичної моделі розвитку підвищених рівнів АСТ у дитини при включенні АГ/пreeклампсії та ІМТ дитини становить 0,8285.

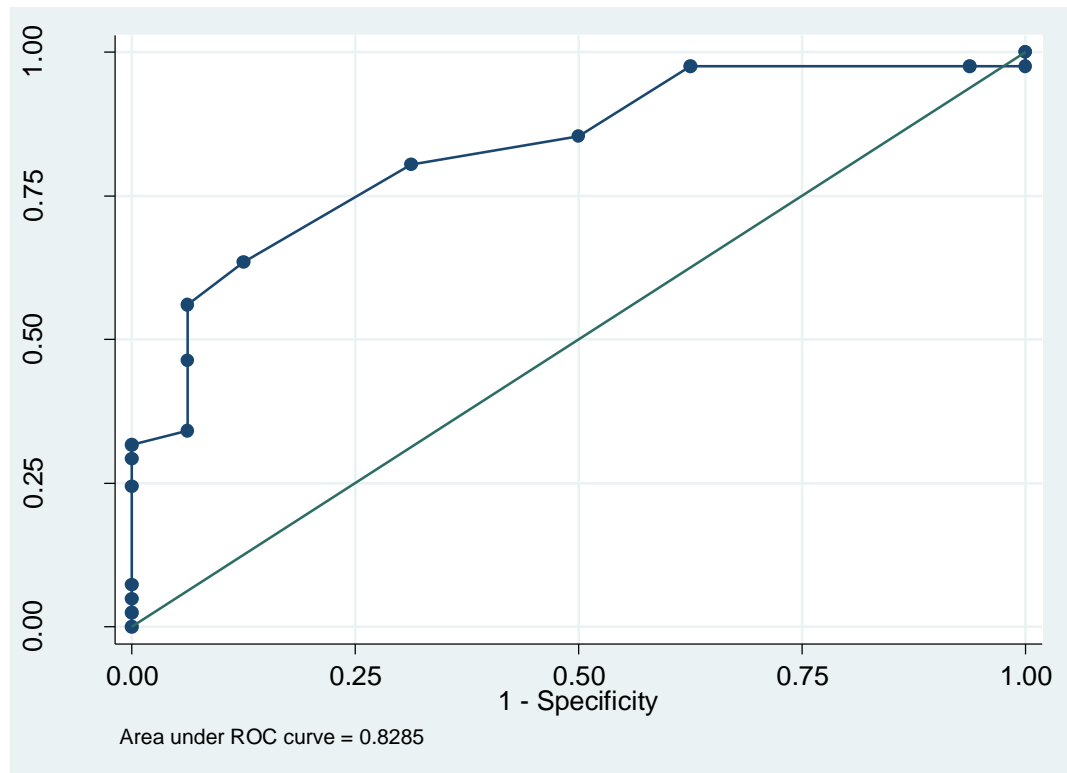


Рис.6.3 Площа під ROC-кривою прогностичної моделі розвитку підвищених рівнів АСТ у дитини при включенні АГ/пreeклампсії та ІМТ дитини

Отже результати наших досліджень свідчать про важливість АГ та/або пreeклампсії у розвитку порушень ранньої кардіометаболічної адаптації немовлят – як перших проявів формування МС у дитини, що в майбутньому може трансформуватися у ССЗ, діабет, неалкогольну жирову хворобу печінки та інші захворювання, пов’язані з порушенням метаболізму.

Зважаючи на вище наведене пропонуємо:

1. На етапі вагітності у жінок проводити активне виявлення метаболічних факторів ризику, які самі по собі, або в поєднанні можуть вплинути на кардіометаболічну адаптацію передчасно народжених немовлят.
2. Усім новонародженим проводити оцінювання щодо виявлення дітей

з надмірною вагою за перцентилями та індексом маси тіла.

3. Дітям, народженим від матерів з преєклампсією, АГ, дисліпідемією та при їх поєднанні з іншими компонентами МС, моніторувати середній АТ та проводити визначення ЕКГ-феноменів.
4. Дітям, народженим від матерів з преєклампсією, АГ та при їх поєднанні з іншими компонентами МС, визначати активність АЛТ, АСТ.
5. Дітям, народженим від матерів з надмірною вагою/ожирінням та поєднанні з іншими чинниками, визначати ліпідний профіль.
6. У немовлят, народжених від матерів з МС, визначати вміст ЛДГ.

Таким чином, скринінг новонароджених із нездоровим метаболічним фенотипом дозволить застосувати індивідуалізовані профілактичні стратегії для тих, хто має найвищий ризик порушень кардіометаболічної адаптації.

Висновки до розділу 6

1. Не виявлено асоціацій поліморфізму генів *LEPR* та *GR* з ожирінням у матерів та надлишком ваги у їх дітей, але виявлено несприятливий вплив поліморфних варіантів на адаптацію новонароджених у ранньому неонатальному періоді. Необхідним є проведення подальших досліджень для визначення факторів ризику виникнення ожиріння та генетичної складової у розвитку кардіометаболічних порушень з метою подальшого впровадження в практику персоналізованих методик лікування дітей та розробки більш ефективних реабілітаційних програм.

2. Доведено, що ключовими патофізіологічними механізмами порушень метаболічної адаптації є макросомія, гіпоглікемія, тенденція до підвищеної атерогенності, порушення функціонального стану печінки, підвищення гліколізу; а серцево-судинної адаптації – підвищення АТ, порушення обмінних процесів, процесів реполяризації та провідності, що призводить до розвитку у новонароджених таких станів як гіпоглікемія,

гіпоксичні стани, синдром дихальних розладів, артеріальна гіпертензія, кардіопатія.

3. Прогностична модель розвитку підвищення АТ у передчасно народженої дитини, що включає АГ/пreeклампсію та дисліпідемію у матері, має високі діагностичні характеристики – площу під ROC-кривою 0,7958, а прогностична модель розвитку підвищення АСТ у передчасно народженої дитини, що включає АГ/пreeклампсію у матері та ІМТ у дитини – площу під ROC-кривою 0,8285.

4. Обґрунтовано та розроблено комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, що ґрунтується на результатах детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного обстеження і включає моніторинг за станом серцево-судинної системи (контроль ЧСС, АТ, ЕКГ на 3 та 7 добу життя) та окремими метаболічними показниками (визначення глюкози, АСТ, ЛДГ та ліпідограми) з метою своєчасного виявлення, корекції та лікування патологічних станів.

Матеріали розділу опубліковано у статті:

1. Климчук Ю.Ю., Артёмова Н.С., Белорус А.І., Ковальова О.М., Фастовець М.М. Модель предикції та попередження розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів та їх наслідків у передчасно народжених дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. №1 (61). С. 62–68.
2. Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю. Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей. *Вісник ВДНЗУ УМСА Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2020. Т.20, №3 (71). С. 20–25.

ВИСНОВКИ

1. Показано, що у жінок з МС порівняно з жінками без МС достовірно частіше народжуються діти, які є завеликими до ГВ (75 % у групі доношених дітей та 55,0 % у групі передчасно народжених від матерів з МС проти 21,05 % дітей, народжених від матерів без МС, $p=0,001$). Народження дитини, завеликої до ГВ, достовірно асоціювалося при множинному логістичному регресійному аналізі (після корекції на ГВ) з МС у матері (ВШ 3,66, $p=0,009$) та прибавкою ваги за вагітність (ВШ 1,4, $p=0,0189$).

2. Встановлено, що у передчасно народжених немовлят від матерів з МС достовірно частіше, ніж у передчасно народжених дітей від матерів без МС, виникають: синдром дихальних розладів (77,5 % проти 35,1 % немовлят, $p<0,001$), у т.ч. який потребував застосування ШВЛ (37,8 % проти 8,8 %, $p<0,001$) та гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (27,5 % проти 0 %, $p=0,003$).

3. Доведено вплив МС матері на метаболічну адаптацію передчасно народжених дітей, що включає:

- зміни ліпідного обміну, що підтверджується вищим коефіцієнтом атерогенності у дітей, які народилися від матерів з МС ($2,47\pm 0,85$ ум. од., проти $1,91\pm 0,73$ ум. од., $p=0,001$), на тлі майже однакових середніх значень ЗХС, ТГ, ЛПНЩ та ЛПВЩ, при цьому на значення показника впливає наявність у матері МС (Coef.=0,465, $p=0,007$ при множинному регресійному аналізі за Пуассоном);
- зміни вуглеводного обміну, що підтверджується нижчим рівнем глюкози ($3,02\pm 0,15$ ммоль/л проти $3,72\pm 0,089$ ммоль/л, $p<0,001$) в перші 12 годин життя у передчасно народжених немовлят, які народилися від матерів з МС, порівняно з дітьми, які народилися від матерів без МС, вищою відсотковою часткою немовлят з епізодами гіпоглікемії (40,0 % проти 3,5 %, $p<0,001$), яка достовірно асоціювалася з наявністю у матері діабету (ВШ 11,03; $p<0,001$) та дисліпідемії (ВШ 3,37; $p=0,006$) при множинному логістичному регресійному аналізі;

- зміни неспецифічних біомаркерів розвитку ССЗ, що підтверджується достовірно вищими рівнями у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, ніж у дітей групи порівняння, концентрації АСТ ($56,52 \pm 26,49$ Од/л проти $35,18 \pm 25,49$ Од/л, $p < 0,001$), підвищення якої асоціювалося з наявністю у матері МС (після корекції на ГВ Coef. 0,41, $p < 0,001$), та концентрації ЛДГ ($845,71 \pm 542,4$ Од/л проти $342,5 \pm 346,15$ Од/л, $p < 0,001$), підвищення якої асоціювалось з наявністю МС у матері (Coef. 0,33, $p < 0,001$) після корекції на дію факторів (ГВ, оцінки за шкалою Апгар та гіпоксично-ішемічної енцефалопатії у дитини) при множинному регресійному аналізі за Пуассоном.

4. Виявлено комплексну дію як материнських, так і дитячих метаболічних чинників на адаптацію ССС дитини, що підтверджується більш вираженими змінами досліджуваних показників у передчасно народжених дітей від матерів з МС, порівняно з дітьми групи порівняння, зокрема:

- вищим значенням АТ (17,5 % проти 1,75 %, $p = 0,006$), на рівень якого впливали як наявність МС матері (ВШ 14,71, $p < 0,001$), так і дитячі метаболічні фактори ризику: зavelика до ГВ маса при народженні (Coef. 0,168), нижчий рівень глюкози (Coef. - 0,037), порушення ліпідного профілю за рівнем холестерину загального та коефіцієнту атерогенності, а також рівень АСТ після корекції на дію інших чинників при множинному регресійному аналізі за Пуассоном;
- більшою відсотковою часткою кардіопатії (12,5 % проти 0 %, $p = 0,010$), при цьому наявність у матері одночасно при трьох компонентів МС збільшувала шанси дитини мати даний стан до 12 ($p = 0,026$), а наявність 4 материнських метаболічних факторів ризику – до 26,3 ($p = 0,004$); з розвитком кардіопатії у передчасно народжених дітей достовірно асоціювалися й дитячі метаболічні ФР,

такі як підвищений АТ (ВШ 8,91, $p=0,012$) та рівень ЛДГ (ВШ 1,00, $p=0,035$).

5. Виявлено, що зміни ЕКГ-синдромів у передчасно народжених дітей, які народилися від матерів з МС, є схожими до змін у дорослих з МС, що дає підстави вважати, що формування МС розпочинається ще внутрішньоутробно, зокрема зазначено порушення обмінних процесів у міокарді (зниження вольтажу у 60,0 % дітей проти 26,3 % дітей, $p=0,009$), порушення функціонального резерву міокарду (подовження інтервалу QT 40,0 % дітей проти 0 % дітей, $p < 0,001$), порушення процесів реполяризації внаслідок ішемічних змін міокарду або кардіоміопатії (зміни зубця Т 60 % проти 0 випадків, $p < 0,001$); а також патологічні зміни провідності (20,0 % проти 0 %, $p < 0,001$), при цьому подовження інтервалу QT у немовлят достовірно асоціювалося з наявністю у матері захворювань ССС (ВШ 2,92, $p=0,043$) та дисліпідемії (ВШ 24,3, $p=0,002$), а також з дитячими клініко-анамнестичними факторами ризику: низькою оцінкою за шкалою Апгар у новонародженого на 1 та 5 хвилині (відповідно ВШ 2,77, $p=0,004$ та ВШ 2,31, $p=0,011$), завеликою до гестаційного віку масою (ВШ 2,97, $p=0,042$) та з підвищенням АТ (ВШ 1,07, $p=0,002$).

6. Показано, що розподіл всіх трьох варіантів генотипів генів LEPR і GR серед матерів з надлишковою вагою і ожирінням та їх дітей був приблизно однаковим, жодних зв'язків поліморфних варіантів генів з ожирінням у матерів та особливостей розподілу варіантів поліморфізму серед їх дітей не виявлено, підтримуючи тим самим думку інших науковців про визначальну роль саме епігенетичних процесів у програмуванні здоров'я дитини.

7. Прогностична модель розвитку підвищення АТ у передчасно народженої дитини, що включає АГ/пreeклампсію та дисліпідемію у матері, має високі діагностичні характеристики – площу під ROC-кривою 0,7958, а прогностична модель розвитку підвищення АСТ у передчасно народженої дитини, що включає АГ/пreeклампсію у матері та ІМТ у дитини – площу під ROC-кривою 0,8285.

8. Обґрунтовано та розроблено комплексний алгоритм спостереження за передчасно народженими дітьми, які народилися від матерів з МС, що ґрунтується на результатах детального клінічного, метаболічного та електрокардіографічного обстеження і включає моніторинг за станом серцево-судинної системи (контроль ЧСС, АТ, ЕКГ на 3 та 7 добу життя) та окремими метаболічними показниками (визначення глюкози, АСТ, ЛДГ та ліпідограми) з метою своєчасного виявлення, корекції та лікування патологічних станів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для попередження розвитку порушень кардіометаболічної адаптації у передчасно народжених немовлят з материнськими факторами ризику використовувати пакет рішень, що включає:
 - 1.1. **Алгоритм визначення новонароджених підвищеного ризику щодо розвитку порушень кардіометаболічної адаптації** за такими достовірними прогностичними змінними: наявність у жінки надмірної ваги/ожиріння, надмірної прибавки ваги за вагітність, діабет або підвищені рівні глюкози, підвищений АТ, дисліпідемія, народження дитини зовеликої до ГВ.
 - 1.2. **Міждисциплінарний комунікаційний чек-лист щодо передачі ключової інформації від акушера до неонатолога** про стан матері, насамперед, попередні репродуктивні втрати породіллі, метаболічний профіль, застосування профілактичних заходів (відповідної дієти, фізичної активності), застосування цукрознижуючих та інших препаратів.
 - 1.3. **Алгоритм спостереження за станом дитини одразу після народження** та упродовж усього неонатального періоду за визначеними показниками для обов'язкового їх моніторингу та аналізу: в пологовій залі (пульсоксиметрія під час проведення стабілізації та проведення реанімаційних заходів, додаткові заходи з метою збереження тепла, проведення стабілізації стану дитини з максимальним дотриманням бар'єрних стерильних заходів); під час транспортування (дотримання теплового ланцюга); моніторинг (контроль ЧСС та АТ та ЕКГ на 3 та 7 добу життя), а також визначення метаболічного профілю, що включає: визначення глюкози, АЛТ, АСТ, ЛДГ та ліпідограми.
2. Запроваджувати генетичне дослідження з метою встановлення поліморфізму генів *LEPR* та *GR* у передчасно народжених немовлят, що

дозволить визначати групу ризику з розвитку несприятливих наслідків та індивідуалізовано підходити до призначення відповідної терапії.

Список використаних джерел

1. Naseri P, Khodakarim S, Guity K, Daneshpour MS. Familial aggregation and linkage analysis with covariates for metabolic syndrome risk factors. *Gene*. 2018 Jun 15;659:118-22. doi: 10.1016/j.gene.2018.03.033.
2. Tavares HP, Arantes MA, Tavares SBMP, Abbade JF, dos Santos DCDM, de Mattos Pa-ranhos Calderon I, et al. Metabolic syndrome and pregnancy, its prevalence, obstetrical and newborns complications. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;05(11):618-25. doi:10.4236/ojog.2015.511087.
3. Dabou S, Ongbayokolak NS, Fonkeng Sama L, Matene Foking E, Kamdom NM, Telefo PB. Metabolic Syndrome During Pregnancy: Prevalence and Determinants Among Pregnant Women Followed-Up at the Dschang District Hospital, West Region of Cameroon. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2022 Mar 5;15:743-53. doi: 10.2147/DMSO.S348040.
4. Bartha JL, Gonzalez-Bugatto F, Fernandez-Macias R, González-González NL, Comino-Delgado R, Hervías-Vivancos B. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2008 Apr;137(2):178-84. doi: 10.1016/j.ejogrb.2007.06.011.
5. Scheidl TB, Brightwell AL, Easson SH, Thompson JA. Maternal obesity and programming of metabolic syndrome in the offspring: searching for mechanisms in the adipocyte progenitor pool. *BMC Med*. 2023 Feb 13;21(1):50. doi: 10.1186/s12916-023-02730-z.
6. Gao H, Zhang C, Tao FB. Association between prenatal phthalate exposure and gestational metabolic syndrome parameters: a systematic review of epidemiological studies. *Environ Sci Pollut Res Int*. 2021 May;28(17):20921-38. doi: 10.1007/s11356-021-13120-4.
7. Dunford AR, Sangster JM. Maternal and paternal periconceptional nutrition as an indicator of offspring metabolic syndrome risk in later life through epigenetic imprinting: A systematic review. *Diabetes Metab Syndr*. 2017 Dec;11 Suppl 2:S655-S662. doi: 10.1016/j.dsx.2017.04.021.

8. Agarwal P, Morriseau TS, Kereliuk SM, Doucette CA, Wicklow BA, Dolinsky VW. Maternal obesity, diabetes during pregnancy and epigenetic mechanisms that influence the developmental origins of cardiometabolic disease in the offspring. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2018 Mar;55(2):71-101. doi: 10.1080/10408363.2017.1422109.
9. Miranda-Lora AL, Vilchis-Gil J, Molina-Díaz M, Flores-Huerta S, Klünder-Klünder M. Heritability, parental transmission and environment correlation of pediatric-onset type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome-related traits. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017 Apr;126:151-9. doi: 10.1016/j.diabres.2017.02.005.
10. Salam RA, Das JK, Bhutta ZA. Impact of intrauterine growth restriction on long-term health. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2014 May;17(3):249-54. doi: 10.1097/MCO.0000000000000051.
11. Ellerbrock J, Hubers E, Ghossein-Doha C, Schiffer V, Alers RJ, Jorissen L, et al. Second-Trimester Constituents of the Metabolic Syndrome and Pregnancy Outcome: An Observational Cohort Study. *Nutrients*. 2022 Jul 18;14(14):2933. doi: 10.3390/nu14142933.
12. Francisco FA, Saavedra LPJ, Junior MDF, Barra C, Matafome P, Mathias PCF, et al. Early AGEing and metabolic diseases: is perinatal exposure to glycotoxins programming for adult-life metabolic syndrome? *Nutr Rev*. 2021 Jan 1;79(1):13-24. doi: 10.1093/nutrit/nuaa074.
13. Solano ME, Holmes MC, Mittelstadt PR, Chapman KE, Tolosa E. Antenatal endogenous and exogenous glucocorticoids and their impact on immune ontogeny and long-term immunity. *Semin Immunopathol*. 2016 Nov;38(6):739-63. doi: 10.1007/s00281-016-0575-z.
14. Hoffman DJ, Powell TL, Barrett ES, Hardy DB. Developmental origins of metabolic diseases. *Physiol Rev*. 2021 Jul 1;101(3):739-95. doi: 10.1152/physrev.00002.2020.
15. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahianidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and

- Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019 Jul;210:69-80.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.041.
16. Piccoli GB, Torreggiani M, Crochette R, Cabiddu G, Masturzo B, Attini R, et al. ; Kidney and Pregnancy Study Group of the Italian Society of Nephrology (Gernone G, Santoro D, Moroni G, Gammaro L). What a paediatric nephrologist should know about preeclampsia and why it matters. *Pediatr Nephrol.* 2022 Aug;37(8):1733-45. doi: 10.1007/s00467-021-05235-0.
17. Pavlyshyn H, Bokiniac R, Borszewska-Kornacka MK, Sarapuk I, Horishna I. Neonatal outcomes of preterm infants depending on the care approaches. *Archives of the Balkan Medical Union.* 2021;56(1):43-50. doi: 10.31688/ABMU.2021.56.1.05.
18. Сарапук ІМ, Павлишин ГА, Боршевська-Корнацка МК, Кліщ ОВ. Проблеми виходжування передчасно народжених немовлят та можливості їх вирішення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2020;1:23-30. doi: 10.11603/24116-4944.2020.1.11479.
19. Shunko YeYe, Sirenko OI, Starenkaya SYa. Osobennosti adaptatsii prezhdvremenno rozhdennykh detey s gestatsionnym vozrastom 34 (0/7) – 36 (6/7) nedel v usloviyakh vysokogo perinatalnogo riska. *Sovremennaya pediatriya.* 2018; 1(89): 103 – 109. [in Russian]
20. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med.* 2018 Dec 4;15(12):e1002710. doi: 10.1371/journal.pmed.1002710.
21. Kaul P, Savu A, Yeung RO, Ryan EA. Association between maternal glucose and large for gestational outcomes: Real-world evidence to support Hyperglycaemia and Adverse Pregnancy Outcomes (HAPO) study findings. *Diabet Med.* 2022 Jun;39(6):e14786. doi: 10.1111/dme.14786.

22. Punnose J, Malhotra RK, Sukhija K, M RR, Choudhary N, Sharma A, Vij P, Bahl P. Gestational diabetes mellitus in early pregnancy amongst Asian Indian women: Evidence for poor pregnancy outcomes despite treatment. *Diabet Med.* 2023 Jan;40(1):e14993. doi: 10.1111/dme.14993.
23. Li Y, Wang W, Zhang D. Maternal diabetes mellitus and risk of neonatal respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *Acta Diabetologica.* 2019; 56(7): 729–740
24. Zong-Jie L, Zhen C. Effects of Metabolic Syndrome on Intestinal Flora, Inflammatory Factors, and Infants of Pregnant Patients. *Clin Lab.* 2020 Oct 1;66(10). doi: 10.7754/Clin.Lab.2020.200226.
25. Grieger JA, Bianco-Miotto T, Grzeskowiak LE, Leemaqz SY, Poston L, McCowan LM, et al. Metabolic syndrome in pregnancy and risk for adverse pregnancy outcomes: A prospective cohort of nulliparous women. *PLoS Med.* 2018 Dec 4;15(12):e1002710. doi: 10.1371/journal.pmed.1002710.
26. Nakano H, Minami I, Braas D, Pappoe H, Wu X, Sagadevan A, et al. Glucose inhibits cardiac muscle maturation through nucleotide biosynthesis. *Elife.* 2017 Dec 12;6:e29330. doi: 10.7554/eLife.29330.
27. Hokke S, Arias N, Armitage JA, Puelles VG, Fong K, Geraci S, et al. Maternal glucose intolerance reduces offspring nephron endowment and increases glomerular volume in adult offspring. *Diabetes Metab Res Rev.* 2016 Nov;32(8):816-26. doi: 10.1002/dmrr.2805.
28. Hao H, Gu X, Cai Y, Xiong H, Huang L, Shen W, et al. The influence of pregnancy-induced hypertension syndrome on the metabolism of newborns. *Transl Pediatr.* 2021 Feb;10(2):296-305. doi: 10.21037/tp-20-211.
29. Ma Y, Tseng PH, Ahn A, Wu MS, Ho YL, Chen MF, Peng CK. Cardiac Autonomic Alteration and Metabolic Syndrome: An Ambulatory ECG-based Study in A General Population. *Sci Rep.* 2017 Mar 14;7:44363. doi: 10.1038/srep44363.

30. Martin-Iguacel R, Negredo E, Peck R, Friis-Møller N. Review Hypertension Is a Key Feature of the Metabolic Syndrome in Subjects Aging with HIV. *Curr Hypertens Rep.* 2016 Jun;18(6):46. doi: 10.1007/s11906-016-0656-3.
31. Grieger JA, Grzeskowiak LE, Smithers LG, Bianco-Miotto T, Leemaqz SY, Andraweera P, et al. Metabolic syndrome and time to pregnancy: a retrospective study of nulliparous women. *BJOG.* 2019 Jun;126(7):852-62. doi: 10.1111/1471-0528.15647.
32. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, Corvalán C, Uauy R, Herring S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016; 4 (12):1025–36. [https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(16\)30217-0](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(16)30217-0) PMID: 27743975.
33. Devlieger R, Benhalima K, Damm P, Van Assche A, Mathieu C, Mahmood T, et al. Maternal obesity in Europe: where do we stand and how to move forward?: A scientific paper commissioned by the European Board and College of Obstetrics and Gynaecology (EBCOG). *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2016 Jun;201:203-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2016.04.005.
34. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999–2010. *JAMA.* 2012; 307(5):491–97. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.39> PMID: 22253363.
35. Perinatalmedizin (PERI) [Internet]. Berlin: Institut für Qualitäts-sicherung und Transparenz im Gesundheitswesen (IQTIG). [cited 2018 July 27]. Available from: <https://iqtig.org/qs-verfahren/gebh/>
36. An official website of the European Union (Eurostat) [Internet]. Europe: Overweight and obesity - BMI statistics Obesity in the EU: gender differences. [cited 2022 January 29]. Available from: <https://ec.europa.eu/eurostat/en/web/products-flagship-publications/-/ks-09-22-019>

37. McLennan NM, Hazlehurst J, Thangaratinam S, Reynolds RM. Endocrinology in Pregnancy: Targeting metabolic health promotion to optimise maternal and offspring health. *Eur J Endocrinol*. 2022 Apr 29;186(6):R113-R126. doi: 10.1530/EJE-21-1046.
38. Public Health England. Health of women before and during pregnancy: health behaviours, risk factors and inequalities: An updated analysis of the maternity services dataset antenatal booking data [Internet]. National Grey Literature Collection's [posted 5 Nov 2019; cited 2022 Mar 12]; [File Size 2.0 MiB]. Available from: https://allcatsrgrey.org.uk/wp/wpfb-file/health_of_women_before_and_during_pregnancy_2019-pdf/
39. LifeCycle Project-Maternal Obesity and Childhood Outcomes Study Group; Voerman E, Santos S, Inskip H, Amiano P, Barros H, Charles MA, et al. Association of Gestational Weight Gain With Adverse Maternal and Infant Outcomes. *JAMA*. 2019 May 7;321(17):1702-15. doi: 10.1001/jama.2019.3820.
40. Moore BF, Harrall KK, Sauder KA, Glueck DH, Dabelea D. Neonatal adiposity and childhood obesity. *Pediatrics*. 2020;146(3):e20200737. doi: 10.1542/peds.2020-0737.
41. Зелінка-Хобзей ММ, Тарасенко КВ. Ендотеліальна дисфункція, як патогенетична основа акушерських ускладнень у вагітних з ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;1(2):34-40. DOI: 10.29254/2077-4214-2019-1-2-149-34-40.
42. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH, et al. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017 Jun 6;317(21):2207-25. doi: 10.1001/jama.2017.3635.
43. Тарасенко КВ. Взаємозв'язок акушерських ускладнень з метаболічними порушеннями у жінок з ожирінням різного ступеня. *Вісник проблем біології і медицини*. 2019;2(2):172-6. doi: [10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-172-176](https://doi.org/10.29254/2077-4214-2019-2-2-151-172-176).

44. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: facts and fantasies. *J Clin Invest.* 2019 Oct 1;129(10):3978-89. doi: 10.1172/JCI129186.
45. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R, et al.; DALI Core Investigator group. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia.* 2017 Oct;60(10):1913-21. doi: 10.1007/s00125-017-4353-9.
46. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet: Diabetes and Endocrinology* 2016;41037–1049. (10.1016/S2213-8587(1630278-9)
47. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, Hinkle SN, Chen Z, Wallace ME, et al. Obstetric and Neonatal Risks Among Obese Women Without Chronic Disease. *Obstet Gynecol.* 2016 Jul;128(1):104-12. doi: 10.1097/AOG.0000000000001465.
48. Murray SR, Reynolds RM. Short- and long-term outcomes of gestational diabetes and its treatment on fetal development. *Prenat Diagn.* 2020 Aug;40(9):1085-91. doi: 10.1002/pd.5768.
49. Rayanagoudar G, Hashi AA, Zamora J, Khan KS, Hitman GA, Thangaratinam S. Quantification of the type 2 diabetes risk in women with gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis of 95,750 women. *Diabetologia.* 2016 Jul;59(7):1403-11. doi: 10.1007/s00125-016-3927-2.
50. Bellamy L, Casas JP, Hingorani AD, Williams D. Type 2 diabetes mellitus after gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 2009 May 23;373(9677):1773-9. doi: 10.1016/S0140-6736(09)60731-5.
51. Murphy HR, Howgate C, O'Keefe J, Myers J, Morgan M, Coleman MA, et al.; National Pregnancy in Diabetes (NPID) advisory group. Characteristics and outcomes of pregnant women with type 1 or type 2

- diabetes: a 5-year national population-based cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Mar;9(3):153-64. doi: 10.1016/S2213-8587(20)30406-X.
52. Feig DS, Hwee J, Shah BR, Booth GL, Bierman AS, Lipscombe LL. Trends in incidence of diabetes in pregnancy and serious perinatal outcomes: a large, population-based study in Ontario, Canada, 1996-2010. *Diabetes Care.* 2014 Jun;37(6):1590-6. doi: 10.2337/dc13-2717.
53. Malaza N, Masete M, Adam S, Dias S, Nyawo T, Pheiffer C. A Systematic Review to Compare Adverse Pregnancy Outcomes in Women with Pregestational Diabetes and Gestational Diabetes. *Int J Environ Res Public Health.* 2022 Aug 31;19(17):10846. doi: 10.3390/ijerph191710846.
54. Rudge MVC, Barbosa AMP, Sobrevia L, Gelaleti RB, Hallur RLS, Marcondes JPC, et al.; Perinatal Diabetes Research Group. Altered maternal metabolism during mild gestational hyperglycemia as a predictor of adverse perinatal outcomes: A comprehensive analysis. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165478. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.05.014.
55. Horvath B, Bodecs T, Boncz I, Bodis J. Metabolic syndrome in normal and complicated pregnancies. *Metab Syndr Relat Disord.* 2013 Jun;11(3):185-8. doi: 10.1089/met.2012.0086.
56. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2009 Apr;14(2):77-84. doi: 10.1016/j.siny.2008.09.002.
57. Mann JR, McDermott SW, Hardin J, Pan C, Zhang Z. Pre-pregnancy body mass index, weight change during pregnancy, and risk of intellectual disability in children. *BJOG.* 2013 Feb;120(3):309-19. doi: 10.1111/1471-0528.12052.
58. Тарасенко КВ. Особливості перебігу вагітності та характеристика акушерської патології у жінок з ожирінням різного ступеня та

- фізіологічною масою тіла. Український журнал медицини, біології та спорту. 2020;5(6):182-7. DOI: 10.26693/jmbs05.06.182.
- 59.Тарасенко КВ, Ліхачов ВК, Громова АМ, Тарановська ОО. Патогенетичне значення інсулінорезистентності та ендотеліальної дисфункції у розвитку ускладнень вагітності у жінок з ожирінням та преєклампсією. Український журнал медицини, біології та спорту. 2021;6(2):108-14. DOI: 10.26693/jmbs06.02.108.
- 60.Catalano P, de Mouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond)*. 2015;39(4):642–649.
- 61.Yang X, Jiang R, Yin X, Wang G. Pre-BMI and Lipid Profiles in Association with the Metabolic Syndrome in Pregnancy with Advanced Maternal Age. *Contrast Media Mol Imaging*. 2022 Jul 9;2022:4332006. doi: 10.1155/2022/4332006.
- 62.Lei Q, Niu J, Lv L, Duan D, Wen J, Lin X, et al. Clustering of metabolic risk factors and adverse pregnancy outcomes: a prospective cohort study. *Diabetes Metab Res Rev*. 2016 Nov;32(8):835-42. doi: 10.1002/dmrr.2803.
- 63.Kit BK, Kuklina E, Carroll MD, Ostchega Y, Freedman DS, Ogden CL. Prevalence of and trends in dyslipidemia and blood pressure among US children and adolescents, 1999-2012. *JAMA Pediatr*. 2015 Mar;169(3):272-9. doi: 10.1001/jamapediatrics.2014.3216.
- 64.Ding W, Dong H, Mi J. Prevalence of dyslipidemia in Chinese children and adolescents: a Meta-analysis. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi*. 2015 Jan;36(1):71-7.
- 65.Lumsden RH, Pagidipati N. Management of cardiovascular risk factors during pregnancy. *Heart*. 2022 Aug 25;108(18):1438-44. doi: 10.1136/heartjnl-2021-319606.

- 66.Arts J, Fernandez ML, Lofgren IE. Coronary heart disease risk factors in college students. *Adv Nutr.* 2014 Mar 1;5(2):177-87. doi: 10.3945/an.113.005447.
- 67.Zhu BB, Gao H, Geng ML, Wu X, Tong J, Deng F, et al. Sex Discrepancy Observed for Gestational Metabolic Syndrome Parameters and Polygenic Risk Associated With Preschoolers' BMI Growth Trajectory: The Ma'anshan Birth Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022 Jul 1;13:857711. doi: 10.3389/fendo.2022.857711.
- 68.Irakoze L, Manirakiza A, Zhang Y, Liu J, Li J, Nkengurutse L, et al. Metabolic Syndrome in Offspring of Parents with Metabolic Syndrome: A Meta-Analysis. *Obes Facts.* 2021;14(1):148-62. doi: 10.1159/000513370.
- 69.Patro Golab B, Santos S, Voerman E, Lawlor DA, Jaddoe VWV, Gaillard R; MOCO Study Group Authors. Influence of maternal obesity on the association between common pregnancy complications and risk of childhood obesity: an individual participant data meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health.* 2018 Nov;2(11):812-21. doi: 10.1016/S2352-4642(18)30273-6.
- 70.Tam WH, Ma RCW, Ozaki R, Li AM, Chan MHM, Yuen LY, et al. In Utero Exposure to Maternal Hyperglycemia Increases Childhood Cardiometabolic Risk in Offspring. *Diabetes Care.* 2017 May;40(5):679-86. doi: 10.2337/dc16-2397.
- 71.Schoonejans JM, Ozanne SE. Developmental programming by maternal obesity: Lessons from animal models. *Diabet Med.* 2021 Dec;38(12):e14694. doi: 10.1111/dme.14694.
- 72.Mennitti LV, Carpenter AAM, Loche E, Pantaleão LC, Fernandez-Twinn DS, Schoonejans JM, et al. Effects of maternal diet-induced obesity on metabolic disorders and age-associated miRNA expression in the liver of male mouse offspring. *Int J Obes (Lond).* 2022 Feb;46(2):269-78. doi: 10.1038/s41366-021-00985-1.

73. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ*. 2017 Feb 8;356:j1. doi: 10.1136/bmj.j1.
74. Silva CM, Arnegard ME, Maric-Bilkan C. Dysglycemia in Pregnancy and Maternal/Fetal Outcomes. *J Womens Health (Larchmt)*. 2021 Feb;30(2):187-93. doi: 10.1089/jwh.2020.8853.
75. Yu Y, Arah OA, Liew Z, Cnattingius S, Olsen J, Sørensen HT, et al. Maternal diabetes during pregnancy and early onset of cardiovascular disease in offspring: population based cohort study with 40 years of follow-up. *BMJ*. 2019 Dec 4;367:l6398. doi: 10.1136/bmj.l6398.
76. Ju DH, Lee H, Ha SJ. The presence of hypertension during pregnancy determines the future risk of metabolic syndrome: An observational study. *Medicine (Baltimore)*. 2022 Oct 21;101(42):e31272. doi: 10.1097/MD.00000000000031272.
77. Brewster S, Zinman B, Retnakaran R, Floras JS. Cardiometabolic consequences of gestational dysglycemia. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug 20;62(8):677-84. doi: 10.1016/j.jacc.2013.01.080.
78. Zelinka-Khobzey MM, Tarasenko KV. Severity of endothelial dysfunction manifestations in response to therapeutic and prophylactic complex aimed at preventing preeclampsia in women with concomitant obesity. *Med Perspekt*. 2022;27(2):125-30. DOI: 10.26641/2307-0404.2022.2.260286.
79. Brown HL, Smith GN. Pregnancy Complications, Cardiovascular Risk Factors, and Future Heart Disease. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020 Sep;47(3):487-95. doi: 10.1016/j.ogc.2020.04.009.
80. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022 Sep 21;378:e070244. doi: 10.1136/bmj-2022-070244.
81. Goueslard K, Cottenet J, Mariet AS, Giroud M, Cottin Y, Petit JM, et al. Early cardiovascular events in women with a history of gestational

- diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2016 Jan 27;15:15. doi: 10.1186/s12933-016-0338-0.
82. Thangaratinam S, Rogozinska E, Jolly K, Glinkowski S, Roseboom T, Tomlinson JW, et al. Effects of interventions in pregnancy on maternal weight and obstetric outcomes: meta-analysis of randomised evidence. *BMJ*. 2012 May 16;344:e2088. doi: 10.1136/bmj.e2088.
83. Mohsenzadeh-Ledari F, Taghizadeh Z, Keramat A, Moosazadeh M, Yazdani S, Najafi A, et al. The effect of caring intervention (physical activity, diet and counseling) on gestational diabetes for pregnant women with metabolic syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Nov;35(21):4168-74. doi: 10.1080/14767058.2020.1849088.
84. Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, Hofmann H, Schulz T, von Kries R. Physical activity and gestational weight gain: a meta-analysis of intervention trials. *BJOG*. 2011 Feb;118(3):278-84. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02801.x.
85. Skouteris H, Hartley-Clark L, McCabe M, Milgrom J, Kent B, Herring SJ, et al. Preventing excessive gestational weight gain: a systematic review of interventions. *Obes Rev*. 2010 Nov;11(11):757-68. doi: 10.1111/j.1467-789X.2010.00806.x.
86. Streuling I, Beyerlein A, Rosenfeld E, Schukat B, von Kries R. Weight gain and dietary intake during pregnancy in industrialized countries--a systematic review of observational studies. *J Perinat Med*. 2011 Mar;39(2):123-9. doi: 10.1515/jpm.2010.127.
87. Quinlivan JA, Julania S, Lam L. Antenatal dietary interventions in obese pregnant women to restrict gestational weight gain to Institute of Medicine recommendations: a meta-analysis. *Obstet Gynecol*. 2011 Dec;118(6):1395-401. doi: 10.1097/AOG.0b013e3182396bc6.
88. Tanentsapf I, Heitmann BL, Adegboye AR. Systematic review of clinical trials on dietary interventions to prevent excessive weight gain during

- pregnancy among normal weight, overweight and obese women. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2011 Oct 26;11:81. doi: 10.1186/1471-2393-11-81.
89. Shepherd E, Gomersall JC, Tieu J, Han S, Crowther CA, Middleton P. Combined diet and exercise interventions for preventing gestational diabetes mellitus. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Nov 13;11(11):CD010443. doi: 10.1002/14651858.CD010443.pub3.
90. Oteng-Ntim E, Varma R, Croker H, Poston L, Doyle P. Lifestyle interventions for overweight and obese pregnant women to improve pregnancy outcome: systematic review and meta-analysis. *BMC Med*. 2012 May 10;10:47. doi: 10.1186/1741-7015-10-47.
91. García-Patterson A, Balsells M, Solà I, Gich I, Corcoy R. Impact of gestational diabetes mellitus treatment on medium/long-term outcomes after pregnancy: A systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2023 Jan;40(1):e14998. doi: 10.1111/dme.14998.
92. Barker DJ. The origins of the developmental origins theory. *J Intern Med*. 2007 May;261(5):412-7. doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01809.x.
93. Carolan-Olah M, Duarte-Gardea M, Lechuga J. A critical review: early life nutrition and prenatal programming for adult disease. *J Clin Nurs*. 2015 Dec;24(23-24):3716-29. doi: 10.1111/jocn.12951.
94. Painter RC, Roseboom TJ, van Montfrans GA, Bossuyt PM, Krediet RT, Osmond C, et al. Microalbuminuria in adults after prenatal exposure to the Dutch famine. *J Am Soc Nephrol*. 2005 Jan;16(1):189-94. doi: 10.1681/ASN.2004060474.
95. Hales CN, Barker DJ. Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Int J Epidemiol*. 2013 Oct;42(5):1215-22. doi: 10.1093/ije/dyt133.
96. Perrone S, Santacroce A, Picardi A, Buonocore G. Fetal programming and early identification of newborns at high risk of free radical-mediated diseases. *World J Clin Pediatr*. 2016 May 8;5(2):172-81. doi: 10.5409/wjcp.v5.i2.172.

97. Heindel JJ, Vandenberg LN. Developmental origins of health and disease: a paradigm for understanding disease cause and prevention. *Curr Opin Pediatr*. 2015 Apr;27(2):248-53. doi: 10.1097/MOP.0000000000000191.
98. Van den Bergh BRH, van den Heuvel MI, Lahti M, Braeken M, de Rooij SR, Entringer S, et al. Prenatal developmental origins of behavior and mental health: The influence of maternal stress in pregnancy. *Neurosci Biobehav Rev*. 2020 Oct;117:26-64. doi: 10.1016/j.neubiorev.2017.07.003.
99. Wen KC, Sung PL, Yen MS, Chuang CM, Liou WS, Wang PH. MicroRNAs regulate several functions of normal tissues and malignancies. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2013 Dec;52(4):465-9. doi: 10.1016/j.tjog.2013.10.002.
100. Smith CJ, Ryckman KK. Epigenetic and developmental influences on the risk of obesity, diabetes, and metabolic syndrome. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2015 Jun 29;8:295-302. doi: 10.2147/DMSO.S61296.
101. Xu J, Ye J, Wu Y, Zhang H, Luo Q, Han C, et al. Reduced fetal telomere length in gestational diabetes. *PLoS One*. 2014 Jan 22;9(1):e86161. doi: 10.1371/journal.pone.0086161.
102. Labayen I, Ruiz JR, Ortega FB, Loit HM, Harro J, Veidebaum T, et al. Intergenerational cardiovascular disease risk factors involve both maternal and paternal BMI. *Diabetes Care*. 2010 Apr;33(4):894-900. doi: 10.2337/dc09-1878.
103. Whitaker KL, Jarvis MJ, Beeken RJ, Boniface D, Wardle J. Comparing maternal and paternal intergenerational transmission of obesity risk in a large population-based sample. *Am J Clin Nutr*. 2010 Jun;91(6):1560-7. doi: 10.3945/ajcn.2009.28838.
104. Linabery AM, Nahhas RW, Johnson W, Choh AC, Towne B, Odegaard AO, et al. Stronger influence of maternal than paternal obesity on infant and early childhood body mass index: the Fels Longitudinal

- Study. *Pediatr Obes.* 2013 Jun;8(3):159-69. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00100.x.
105. Kral JG, Biron S, Simard S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Large maternal weight loss from obesity surgery prevents transmission of obesity to children who were followed for 2 to 18 years. *Pediatrics.* 2006 Dec;118(6):e1644-9. doi: 10.1542/peds.2006-1379.
106. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4275-83. doi: 10.1210/jc.2009-0709.
107. Barbosa JP, Basso L, Bartholomeu T, Rezende JA, Oliveira JA, Prista A, et al. Familial aggregation and heritability of markers of metabolic risk, physical activity, and physical fitness in nuclear families from Muzambinho (Minas Gerais, Brazil). *Arch Endocrinol Metab.* 2019 May-Jun;63(3):215-21. doi: 10.20945/2359-3997000000137.
108. Nolan PB, Carrick-Ranson G, Stinear JW, Reading SA, Dalleck LC. Parent's Cardiorespiratory Fitness, Body Mass, and Chronic Disease Status Is Associated with Metabolic Syndrome in Young Adults: A Preliminary Study. *Int J Environ Res Public Health.* 2019 May 19;16(10):1768. doi: 10.3390/ijerph16101768.
109. Vucetic Z, Kimmel J, Totoki K, Hollenbeck E, Reyes TM. Maternal high-fat diet alters methylation and gene expression of dopamine and opioid-related genes. *Endocrinology.* 2010 Oct;151(10):4756-64. doi: 10.1210/en.2010-0505.
110. Pankey CL, Odhiambo JF, Smith AM, Ford SP. Effects of maternal obesity in an ovine model on metabolic outcomes in F2 adults and F3 neonates. *Domest Anim Endocrinol.* 2021 Jul;76:106628. doi: 10.1016/j.domaniend.2021.106628.
111. Cai S, Quan S, Yang G, Chen M, Ye Q, Wang G, et al. Nutritional Status Impacts Epigenetic Regulation in Early Embryo Development: A

- Scoping Review. *Adv Nutr.* 2021 Oct 1;12(5):1877-92. doi: 10.1093/advances/nmab038.
112. Arima Y, Fukuoka H. Developmental origins of health and disease theory in cardiology. *J Cardiol.* 2020 Jul;76(1):14-7. doi: 10.1016/j.jjcc.2020.02.003.
113. Marco A, Kisliouk T, Tabachnik T, Meiri N, Weller A. Overweight and CpG methylation of the *Pomc* promoter in offspring of high-fat-diet-fed dams are not "reprogrammed" by regular chow diet in rats. *FASEB J.* 2014 Sep;28(9):4148-57. doi: 10.1096/fj.14-255620.
114. Joyce BT, Liu H, Wang L, Wang J, Zheng Y, Nannini D, et al. Novel epigenetic link between gestational diabetes mellitus and macrosomia. *Epigenomics.* 2021 Aug;13(15):1221-30. doi: 10.2217/epi-2021-0096.
115. Kryuchko T, Poda O, Nesina I, Kolenko I, Cherevko I. The state of the intestinal microbiota as one of the pathogenetic factors in the development of metabolic disorders and a therapeutic target in children with obesity (literature review, own research). *Modern Pediatrics. Ukraine.* 2022;5(125):93-102. doi: 10.15574/SP.2022.125.93.
116. Raghavan S, Zhang W, Yang IV, Lange LA, Lange EM, Fingerlin TE, et al. Association between gestational diabetes mellitus exposure and childhood adiposity is not substantially explained by offspring genetic risk of obesity. *Diabet Med.* 2017 Dec;34(12):1696-700. doi: 10.1111/dme.13529.
117. Berry DC, Boggess K, Johnson QB. Management of Pregnant Women with Type 2 Diabetes Mellitus and the Consequences of Fetal Programming in Their Offspring. *Curr Diab Rep.* 2016 May;16(5):36. doi: 10.1007/s11892-016-0733-7.
118. Sahoo K, Sahoo B, Choudhury AK, Sofi NY, Kumar R, Bhadoria AS. Childhood obesity: causes and consequences. *J family Med Prim Care.* 2015; 4(2):187-92. doi: 10.4103 / 22494863.154628.

119. Pokhylko VI, Tsvirenko SM, Soloviova GO, Cherniavska YI. Vplyv zabezpechennia nutriyentamy v prenatal`nomu u grudnomu vitsi na rozvytok ozhyrinn`a u ditey. [Influence of nutrient supply in prenatal and infant age on the development of obesity in children] *Sovremennaya pediatria*. 2016; 7(79):106-11.(Ukrainian).
120. Miller GD. Appetite Regulation: Hormones, Peptides, and Neurotransmitters and Their Role in Obesity. *Am J Lifestyle Med*. 2017; 13(6): 586-601. doi: 10.1177 / 1559827617716376
121. Di Spiezio A., Sandin E.S., Dore R., Muller-Fielitz H., Storck S.E., Bernau M., Mier W., Oster H., Jöhren O., Pietrzik C.U., et al. The LepR-mediated leptin transport across brain barriers controls food reward. *Mol. Metab*. 2018;8:13–22. doi: 10.1016/j.molmet.2017.12.001.
122. Simonds S.E., Pryor J.T., Cowley M.A. Does leptin cause an increase in blood pressure in animals and humans? *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens*. 2017;26:20–25. doi: 10.1097/MNH.0000000000000287.
123. Young C.N., Morgan D.A., Butler S.D., Rahmouni K., Gurley S.B., Coffman T.M., Mark A.L., Davisson R.L. Angiotensin type 1a receptors in the forebrain subfornical organ facilitate leptin-induced weight loss through brown adipose tissue thermogenesis. *Mol. Metab*. 2015;4:337–343. doi: 10.1016/j.molmet.2015.01.007.
124. Jeong J.K., Kim J.G., Lee B.J. Participation of the central melanocortin system in metabolic regulation and energy homeostasis. *Cell Mol. Life Sci*. 2014;71:3799–3809. doi: 10.1007/s00018-014-1650-z.
125. Ramos-Lobo A.M., Teixeira P.D., Furigo I.C., Melo H.M., Silva N.D.M.L.E., De Felice F.G., Donato J., Jr. Long-term consequences of the absence of leptin signaling in early life. *Elife*. 2019;8:8. doi: 10.7554/eLife.40970.
126. Zhang L., Qin Y., Liang D., Li L., Liang Y., Chen L., Tong L., Zhou J., Li H., Zhang H. Association of polymorphisms in LEPR with type 2

- diabetes and related metabolic traits in a Chinese population. *Lipids Health Dis.* 2018;17:2. doi: 10.1186/s12944-017-0644-x.
127. Nesrine Z., Haithem H., Imen B., Fadoua N., Asma O., Fadhel N.M., Ali B. Leptin and Leptin receptor polymorphisms, plasma Leptin levels and obesity in Tunisian volunteers. *Int. J. Exp. Pathol.* 2018;99:121–130. doi: 10.1111/iep.12271.
128. Neville C.E., Patterson C.C., Linden G., Love K., McKinley M.C., Kee F., Blankenberg S., Evans A., Yarnell J.W.G., Woodside J.V. The relationship between adipokines and the onset of type 2 diabetes in middle-aged men: The PRIME study. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 2016;120:24–30. doi: 10.1016/j.diabres.2016.07.010.
129. Montagnana M., Fava C., Targher G., Franchini M., Danese E., Bonafini S., De Cata A., Salvagno G.L., Ruzzenente O., Guidi G.C., et al. Plasma Leptin in Patients at Intermediate to High Cardiovascular Risk With and Without Type 2 Diabetes Mellitus. *J. Clin. Lab. Anal.* 2016;31:e22031. doi: 10.1002/jcla.22031.
130. Pérez C.M., Ortiz A.P., Fuentes-Mattei E., Velazquez-Torres G., Santiago D., Giovannetti K., Bernabe R., Lee M.-H., Yeung S.-C.J. High prevalence of cardiometabolic risk factors in Hispanic adolescents: Correlations with adipocytokines and markers of inflammation. *J. Immigr. Minor. Health.* 2014;16:865–873. doi: 10.1007/s10903-013-9866-9.
131. Siegrist M., Hanssen H., Neidig M., Fuchs M., Lechner F., Stetten M., Blume K., Lammel C., Haller B., Vogeser M., et al. Association of leptin and insulin with childhood obesity and retinal vessel diameters. *Int. J. Obes.* 2014;38:1241–1247. doi: 10.1038/ijo.2013.226.
132. Agostinis-Sobrinho C.A., Mendes E.L., Moreira C., Abreu S., Lopes L., Oliveira-Santos J., Skurvydas A., Mota J., Santos R. Association between Leptin, Adiponectin, and Leptin/Adiponectin Ratio with Clustered Metabolic Risk Factors in Portuguese Adolescents: The LabMed

- Physical Activity Study. *Ann. Nutr. Metab.* 2017;70:321–328. doi: 10.1159/000477328.
133. Souren NY, Paulussen AD, Steyls A, et al. Common SNPs in LEP and LEPR associated with birth weight and type 2 diabetes-related metabolic risk factors in twins. *Int J Obes (Lond)* 2008; 32:1233-9
134. Reynolds LJ, Pollack RI, Charnigo RJ, Rashid CS, Stromberg AJ, Shen S, O'Brien JM, Pearson KJ. Increased birth weight is associated with altered gene expression in neonatal foreskin. *J Dev Orig Health Dis.* 2017 Oct;8(5):575-583. doi: 10.1017/S2040174417000290.
135. Galindo-Cáceres MA, Parra-Unda R, Murillo-Llanes J, Morgan-Ortiz F, Rendón-Maldonado JG, Osuna-Espinoza KY, Osuna-Ramírez I. Association of leptin receptor expression in placenta and peripheral blood mononuclear cell with maternal weight in birth outcomes. *Cytokine.* 2021 Feb;138:155362. doi: 10.1016/j.cyto.2020.155362.
136. Alves LNR, Pereira M, Dos Santos JA, Dos Santos EVW, Carvalho GQ, Santana JDM, Tavares EA, Fernandes MDB, Dos Santos DB, Louro ID. Investigation of maternal polymorphisms in genes related to glucose homeostasis and the influence on birth weight: a cohort study. *J Pediatr (Rio J).* 2022 May-Jun;98(3):296-302. doi: 10.1016/j.jpmed.2021.06.007.
137. Allbrand M, Eklund D, Cao Y, Nilsson K, Lodefalk M. Gene expression of leptin, leptin receptor isoforms and inflammatory cytokines in placentas of obese women - Associations to birth weight and fetal sex. *Placenta.* 2022 Jan;117:64-71. doi: 10.1016/j.placenta.2021.10.002.
138. Bodnar LM, Khodyakov D, Parisi SM, Himes KP, Burke JG, Hutcheon JA. Rating the seriousness of maternal and child health outcomes linked with pregnancy weight gain. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2021 Jul;35(4):459-68. doi: 10.1111/ppe.12741.
139. Niyaty S, Moghaddam-Banaem L, Sourinejad H, Mokhlesi S. Are maternal metabolic syndrome and lipid profile associated with preterm

- delivery and preterm premature rupture of membranes? *Arch Gynecol Obstet.* 2021 Jan;303(1):113-9. doi: 10.1007/s00404-020-05738-5.
140. Chen Z, Xiong L, Jin H, Yu J, Li X, Fu H, et al. Advanced maternal age causes premature placental senescence and malformation via dysregulated α -Klotho expression in trophoblasts. *Aging Cell.* 2021 Jul;20(7):e13417. doi: 10.1111/acel.13417.
141. Triunfo S, Petrillo F, Lofoco F, Volpe M, Lanzone A. Cost analysis for deliveries according to maternal age classes for moving to a personalized approach in the health care. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2021 Jan;34(2):223-30. doi: 10.1080/14767058.2019.1605592.
142. Martin JA, Hamilton BE, Osterman MJK, Driscoll AK, Drake P. Births: Final Data for 2016. *Natl Vital Stat Rep.* 2018 Jan;67(1):1-55.
143. Lavery JA, Friedman AM, Keyes KM, Wright JD, Ananth CV. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010. *BJOG.* 2017 Apr;124(5):804-13. doi: 10.1111/1471-0528.14236.
144. Mendez-Figueroa H, Truong VTT, Pedroza C, Chauhan SP. Large for Gestational Age Infants and Adverse Outcomes among Uncomplicated Pregnancies at Term. *Am J Perinatol.* 2017 Jun;34(7):655-62. doi: 10.1055/s-0036-1597325.
145. Yamamoto JM, Kallas-Koeman MM, Butalia S, Lodha AK, Donovan LE. Large-for-gestational-age (LGA) neonate predicts a 2.5-fold increased odds of neonatal hypoglycaemia in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev.* 2017 Jan;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2824.
146. Cordero L, Paetow P, Landon MB, Nankervis CA. Neonatal outcomes of macrosomic infants of diabetic and non-diabetic mothers. *J Neonatal Perinatal Med.* 2015;8(2):105-12. doi: 10.3233/NPM-15814102.
147. Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson J. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Obes.* 2015 Apr;10(2):77-83. doi: 10.1111/ijpo.230.

148. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2011 Jul;12(7):525-42. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00867.x.
149. Vaiserman AM. Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis. *Mech Ageing Dev.* 2018 Jul;173:61-70. doi: 10.1016/j.mad.2018.04.003.
150. Collier A, Abraham EC, Armstrong J, Godwin J, Monteath K, Lindsay R. Reported prevalence of gestational diabetes in Scotland: The relationship with obesity, age, socioeconomic status, smoking and macrosomia, and how many are we missing? *J Diabetes Investig.* 2017 Mar;8(2):161-7. doi: 10.1111/jdi.12552.
151. Kawasaki M, Arata N, Miyazaki C, Mori R, Kikuchi T, Ogawa Y, et al. Obesity and abnormal glucose tolerance in offspring of diabetic mothers: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2018 Jan 12;13(1):e0190676. doi: 10.1371/journal.pone.0190676.
152. Kamana Kc, Sumisti Shakya, Hua Zhang. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann. Nutr. Metab.* 66(Suppl. 2), 14–20 (2015).
153. Owens LA, O'Sullivan EP, Kirwan B, Avalos G, Gaffney G, Dunne F; ATLANTIC DIP Collaborators. ATLANTIC DIP: the impact of obesity on pregnancy outcome in glucose-tolerant women. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):577-9. doi: 10.2337/dc09-0911.
154. Yu Z, Han S, Zhu J, Sun X, Ji C, Guo X. Pre-pregnancy body mass index in relation to infant birth weight and offspring overweight/obesity: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2013 Apr 16;8(4):e61627. doi: 10.1371/journal.pone.0061627.
155. Flores G, Lin H. Factors predicting overweight in US kindergartners. *Am J Clin Nutr.* 2013; 97(6): 1178- 87.

156. Bulut AN, Ceyhan V, Dolanbay M. Can alanine aminotransferase measured in early pregnancy predict macrosomia? *J Obstet Gynaecol.* 2022 Aug;42(6):1799-802. doi: 10.1080/01443615.2022.2039905.
157. Meyer DM, Stecher L, Brei C, Hauner H. Mid-pregnancy weight gain is associated with offspring adiposity outcomes in early childhood. *Pediatr Res.* 2021 Aug;90(2):390-6. doi: 10.1038/s41390-020-01202-x.
158. Liu Q, Xia W, Xiong X, Li JX, Li Y, Xu SQ, Li YY. Associations of Gestational Diabetes Mellitus and Excessive Gestational Weight Gain with Offspring Obesity Risk. *Curr Med Sci.* 2022 Jun;42(3):520-9. doi: 10.1007/s11596-022-2547-y.
159. Akinkugbe AA, Brickhouse TH, Bandyopadhyay D, Nascimento MM, Slade GD. Prepregnancy BMI, gestational weight gain and offspring caries experience: Avon longitudinal study of parents and children. *PLoS One.* 2022 Mar 31;17(3):e0266247. doi: 10.1371/journal.pone.0266247.
160. Xu H, Wu L, Lu H, Sun Y, Wu D, He Y, et al. Relationship between Gestational Weight Gain Rate Trajectory and Overweight in Offspring at Three Years of Age. *Child Obes.* 2022 Dec;18(8):540-7. doi: 10.1089/chi.2021.0288
161. Kac G, Carilho TRB, Rasmussen KM, Reichenheim ME, Farias DR, et al.; Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. Gestational weight gain charts: results from the Brazilian Maternal and Child Nutrition Consortium. *Am J Clin Nutr.* 2021 May 8;113(5):1351-60. doi: 10.1093/ajcn/nqaa402.
162. Catalano PM, Presley L, Minium J, Hauguel-de Mouzon S. Fetuses of obese mothers develop insulin resistance in utero. *Diabetes Care.* 2009 Jun;32(6):1076-80. doi: 10.2337/dc08-2077.
163. Sewell MF, Huston-Presley L, Super DM, Catalano P. Increased neonatal fat mass, not lean body mass, is associated with maternal obesity. *Am J Obstet Gynecol.* 2006 Oct;195(4):1100-3. doi: 10.1016/j.ajog.2006.06.014.

164. Harvey NC, Poole JR, Javaid MK, Dennison EM, Robinson S, Inskip HM, et al.; SWS Study Group. Parental determinants of neonatal body composition. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007 Feb;92(2):523-6. doi: 10.1210/jc.2006-0456.
165. Modi N, Murgasova D, Ruager-Martin R, Thomas EL, Hyde MJ, Gale C, et al. The influence of maternal body mass index on infant adiposity and hepatic lipid content. *Pediatr Res.* 2011 Sep;70(3):287-91. doi: 10.1203/PDR.0b013e318225f9b1.
166. Hull HR, Dinger MK, Knehans AW, Thompson DM, Fields DA. Impact of maternal body mass index on neonate birthweight and body composition. *Am J Obstet Gynecol*, 2008; 198(4): 416 e1-6.
167. Logan KM, Emsley RJ, Jeffries S, Andrzejewska I, Hyde MJ, Gale C, et al. Development of Early Adiposity in Infants of Mothers With Gestational Diabetes Mellitus. *Diabetes Care.* 2016 Jun;39(6):1045-51. doi: 10.2337/dc16-0030.
168. Uebel K, Pusch K, Gedrich K, Schneider KT, Hauner H, Bader BL. Effect of maternal obesity with and without gestational diabetes on offspring subcutaneous and preperitoneal adipose tissue development from birth up to year-1. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2014 Apr 11;14:138. doi: 10.1186/1471-2393-14-138.
169. Parker M, Rifas-Shiman SL, Belfort MB, Taveras EM, Oken E, Mantzoros C, et al. Gestational glucose tolerance and cord blood leptin levels predict slower weight gain in early infancy. *J Pediatr.* 2011 Feb;158(2):227-33. doi: 10.1016/j.jpeds.2010.07.052.
170. Wang G, Johnson S, Gong Y, Polk S, Divall S, Radovick S, et al. Weight Gain in Infancy and Overweight or Obesity in Childhood across the Gestational Spectrum: a Prospective Birth Cohort Study. *Sci Rep.* 2016 Jul 15;6:29867. doi: 10.1038/srep29867.

171. Знаменська ТК, Марушко РВ, Дудіна ОО, Воробйова ОВ. Основні тенденції стану здоров'я новонароджених України. Сучасна педіатрія. Україна. 2022;2(122):5-14. doi: 10.15574/SP.2022.122.5.
172. Kozakevych EB, Kozakevych VK, Ziuzina LS, Fesenko MYe, Melashchenko OI. Prediction of recurrent course of respiratory infections in premature infants. *Modern Pediatrics. Ukraine.* (2022). 7(127): 53-58. doi: 10.15574/SP.2022.127.53.
173. Stothard KJ, Tennant PW, Bell R, Rankin J. Maternal overweight and obesity and the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2009 Feb 11;301(6):636-50. doi: 10.1001/jama.2009.113.
174. Cedergren MI. Maternal morbid obesity and the risk of adverse pregnancy outcome. *Obstet Gynecol.* 2004 Feb;103(2):219-24. doi: 10.1097/01.AOG.0000107291.46159.00.
175. Климчук ЮЮ. Частота та ризику виникнення несприятливих наслідків, асоційованих з гестаційним цукровим діабетом у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2019;Т.19, 2(66):30-4.
176. Wender-Ożegowska E, Bomba-Opoń D, Brażert J. Standardy Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników postępowania u kobiet z cukrzycą. *Ginekologia i Perinatologia Praktyczna.* 2017; 2(5): 215–229
177. Myszkowski B, Stawska A, Glogiewicz M, Sekielska-Domanowska MI, Wisniewska-Cymbaluk S, Adamczak R, et al. Influence of gestational diabetes in twin pregnancy on the condition of newborns and early neonatal complications. *Ginekol Pol.* 2023;94(2):129-34. doi: 10.5603/GP.a2022.0037.
178. Battarbee AN, Venkatesh KK, Aliaga S, Boggess KA. The association of pregestational and gestational diabetes with severe neonatal morbidity and mortality. *J Perinatol.* 2020 Feb;40(2):232-9. doi: 10.1038/s41372-019-0516-5.

179. Billionnet C, Mitanchez D, Weill A, Nizard J, Alla F, Hartemann A, et al. Gestational diabetes and adverse perinatal outcomes from 716,152 births in France in 2012. *Diabetologia*. 2017 Apr;60(4):636-44. doi: 10.1007/s00125-017-4206-6.
180. Климчук ЮЮ, Артџомова НС, Белорус АІ, Ковальова ОМ, Фастовець ММ. Модель предикції та попередження розвитку внутрішньошлуночкових крововиливів та їх наслідків у передчасно народжених дітей з низькою та екстремально низькою масою тіла при народженні. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018;1(61):62-8.
181. Klijs B, Angelini V, Mierau JO, Smidt N. The role of life-course socioeconomic and lifestyle factors in the intergenerational transmission of the metabolic syndrome: results from the LifeLines Cohort Study. *Int J Epidemiol*. 2016 Aug;45(4):1236-46. doi: 10.1093/ije/dyw076.
182. Lee K. Metabolic syndrome in Korean adolescents and young adult offspring and their parents. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(4):713-8. doi: 10.6133/apjcn.082016.02.
183. Magge SN, Goodman E, Armstrong SC; Committee on nutrition; Section on endocrinology; Section on obesity. The Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Shifting the Focus to Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Pediatrics*. 2017 Aug;140(2):e20171603. doi: 10.1542/peds.2017-1603.
184. Liu Q, Xia W, Xiong X, Li JX, Li Y, Xu SQ, Li YY. Associations of Gestational Diabetes Mellitus and Excessive Gestational Weight Gain with Offspring Obesity Risk. *Curr Med Sci*. 2022 Jun;42(3):520-9. doi: 10.1007/s11596-022-2547-y.
185. Daraki V, Georgiou V, Papavasiliou S, Chalkiadaki G, Karahaliou M, Koinaki S, et al. Metabolic profile in early pregnancy is associated with offspring adiposity at 4 years of age: the Rhea pregnancy cohort Crete, Greece. *PLoS One*. 2015 May 13;10(5):e0126327. doi: 10.1371/journal.pone.0126327.

186. Heslehurst N, Vieira R, Akhter Z, Bailey H, Slack E, Ngongalah L, et al. The association between maternal body mass index and child obesity: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med.* 2019 Jun 11;16(6):e1002817. doi: 10.1371/journal.pmed.1002817.
187. Mamun AA, Mannan M, Doi SA. Gestational weight gain in relation to offspring obesity over the life course: a systematic review and bias-adjusted meta-analysis. *Obes Rev.* 2014 Apr;15(4):338-47. doi: 10.1111/obr.12132.
188. Ayonrinde OT, Adams LA, Mori TA, Beilin LJ, de Klerk N, Pennell CE, et al. Sex differences between parental pregnancy characteristics and nonalcoholic fatty liver disease in adolescents. *Hepatology.* 2018 Jan;67(1):108-22. doi: 10.1002/hep.29347.
189. Andres A, Hull HR, Shankar K, Casey PH, Cleves MA, Badger TM. Longitudinal body composition of children born to mothers with normal weight, overweight, and obesity. *Obesity (Silver Spring).* 2015 Jun;23(6):1252-8. doi: 10.1002/oby.21078.
190. Gaillard R, Steegers EA, Duijts L, Felix JF, Hofman A, Franco OH, et al. Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension.* 2014 Apr;63(4):683-91. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.113.02671.
191. Skrypnik D, Bogdański P, Zawiejska A, Wender-Ożegowska E. Role of gestational weight gain, gestational diabetes, breastfeeding, and hypertension in mother-to-child obesity transmission. *Pol Arch Intern Med.* 2019 Apr 30;129(4):267-75. doi: 10.20452/pamw.4426.
192. Sruogo SA, Gaudet L, Corsi D, Fakhraei R, Guo Y, Fell DB. Examining the effects of pre-pregnancy weight and gestational weight gain on allergic disease development in offspring: a protocol for a population-based study using health administrative databases in Ontario, Canada. *BMJ Paediatr Open.* 2021 Jan 5;5(1):e000893. doi: 10.1136/bmjpo-2020-000893

193. Pike KC, Inskip HM, Robinson SM, Cooper C, Godfrey KM, Roberts G, et al.; Southampton Women's Survey Study Group. The relationship between maternal adiposity and infant weight gain, and childhood wheeze and atopy. *Thorax*. 2013 Apr;68(4):372-9. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-202556.
194. Rodriguez A. Maternal pre-pregnancy obesity and risk for inattention and negative emotionality in children. *J Child Psychol Psychiatry*. 2010 Feb;51(2):134-43. doi: 10.1111/j.1469-7610.2009.02133.x.
195. Lee P, Tse LA, László KD, Wei D, Yu Y, Li J. Association of maternal gestational weight gain with intellectual developmental disorder in the offspring: a nationwide follow-up study in Sweden. *BJOG*. 2022 Mar;129(4):540-9. doi: 10.1111/1471-0528.16887.
196. Huang L, Chen Y, Dai Y, Xiao L, Zhao P, Ben X. Prepregnancy body mass index and gestational weight gain affect the offspring neurobehavioral development at one year of age. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Dec;35(25):6140-49. doi: 10.1080/14767058.2021.1907336.
197. Su L, Chen C, Lu L, Xiang AH, Dodds L, He K. Association Between Gestational Weight Gain and Autism Spectrum Disorder in Offspring: A Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2020 Nov;28(11):2224-31. doi: 10.1002/oby.22966.
198. Tinker SC, Gilboa SM, Moore CA, Waller DK, Simeone RM, Kim SY, et al.; National Birth Defects Prevention Study. Specific birth defects in pregnancies of women with diabetes: National Birth Defects Prevention Study, 1997-2011. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Feb;222(2):176.e1-.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2019.08.028.
199. Engineer A, Saiyin T, Greco ER, Feng Q. Say NO to ROS: Their Roles in Embryonic Heart Development and Pathogenesis of Congenital Heart Defects in Maternal Diabetes. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Oct 1;8(10):436. doi: 10.3390/antiox8100436.

200. Zawiejska A, Wróblewska-Seniuk K, Gutaj P, Mantaj U, Gomulska A, Kippen J, et al. Early Screening for Gestational Diabetes Using IADPSG Criteria May Be a Useful Predictor for Congenital Anomalies: Preliminary Data from a High-Risk Population. *J Clin Med*. 2020 Nov 4;9(11):3553. doi: 10.3390/jcm9113553.
201. Wu Y, Liu B, Sun Y, Du Y, Santillan MK, Santillan DA, et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*. 2020 Dec;43(12):2983-90. doi: 10.2337/dc20-0261.
202. Gelb B, Brueckner M, Chung W, Goldmuntz E, Kaltman J, Kaski JP, et al. Pediatric Cardiac Genomics Consortium The Congenital Heart Disease Genetic Network Study: rationale, design, and early results. *Circulation Research*. 2013;112:698-706. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.111.300297.
203. Volosovets OP, Kryuchko TO, Veselskyi VL, Kryvopustov SP, Volosovets TM, Shatilo VY, et al. Congenital anomalies in children of Ukraine: 25-year monitoring of morbidity and prevalence. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2193-2197. doi:10.36740/WLek202010116.
204. Poston L. Maternal obesity, gestational weight gain and diet as determinants of offspring long term health. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2012 Oct;26(5):627-39. doi: 10.1016/j.beem.2012.03.010.
205. Eriksson JG, Sandboge S, Salonen M, Kajantie E, Osmond C. Maternal weight in pregnancy and offspring body composition in late adulthood: findings from the Helsinki Birth Cohort Study (HBCS). *Ann Med*. 2015 Mar;47(2):94-9. doi: 10.3109/07853890.2015.1004360.
206. Fraser A, Tilling K, Macdonald-Wallis C, Sattar N, Brion MJ, Benfield L, et al. Association of maternal weight gain in pregnancy with offspring obesity and metabolic and vascular traits in childhood. *Circulation*. 2010 Jun 15;121(23):2557-64. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.906081.

207. Bekkers MB, Brunekreef B, Smit HA, Kerkhof M, Koppelman GH, Oldenwening M, et al. Early-life determinants of total and HDL cholesterol concentrations in 8-year-old children; the PIAMA birth cohort study. *PLoS One*. 2011;6(9):e25533. doi: 10.1371/journal.pone.0025533.
208. Hochner H, Friedlander Y, Calderon-Margalit R, Meiner V, Sagy Y, Avgil-Tsadok M, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with adult offspring cardiometabolic risk factors: the Jerusalem Perinatal Family Follow-up Study. *Circulation*. 2012 Mar 20;125(11):1381-9. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070060.
209. Juonala M, Jääskeläinen P, Sabin MA, Viikari JS, Kähönen M, Lehtimäki T, et al. Higher maternal body mass index is associated with an increased risk for later type 2 diabetes in offspring. *J Pediatr*. 2013 May;162(5):918-23.e1. doi: 10.1016/j.jpeds.2012.10.062.
210. Campbell EE, Dworatzek PD, Penava D, de Vrijer B, Gilliland J, Matthews JJ, et al. Factors that influence excessive gestational weight gain: moving beyond assessment and counselling. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2016 Nov;29(21):3527-31. doi: 10.3109/14767058.2015.1137894.
211. Nunnery D, Ammerman A, Dharod J. Predictors and outcomes of excess gestational weight gain among low-income pregnant women. *Health Care Women Int*. 2018 Jan;39(1):19-33. doi: 10.1080/07399332.2017.1391263.
212. Kaar JL, Crume T, Brinton JT, Bischoff KJ, McDuffie R, Dabelea D. Maternal obesity, gestational weight gain, and offspring adiposity: the exploring perinatal outcomes among children study. *J Pediatr*. 2014 Sep;165(3):509-15. doi: 10.1016/j.jpeds.2014.05.050.
213. Josey MJ, McCullough LE, Hoyo C, Williams-DeVane C. Overall gestational weight gain mediates the relationship between maternal and child obesity. *BMC Public Health*. 2019 Aug 7;19(1):1062. doi: 10.1186/s12889-019-7349-1.

214. Goldstein JM, Handa RJ, Tobet SA. Disruption of fetal hormonal programming (prenatal stress) implicates shared risk for sex differences in depression and cardiovascular disease. *Front Neuroendocrinol.* 2014 Jan;35(1):140-58. doi: 10.1016/j.yfrne.2013.12.001.
215. Simeone RM, Devine OJ, Marcinkevage JA, Gilboa SM, Razzaghi H, Bardenheier BH, et al. Diabetes and congenital heart defects: a systematic review, meta-analysis, and modeling project. *Am J Prev Med.* 2015 Feb;48(2):195-204. doi: 10.1016/j.amepre.2014.09.002.
216. Laor A, Stevenson DK, Shemer J, Gale R, Seidman DS. Size at birth, maternal nutritional status in pregnancy, and blood pressure at age 17: population based analysis. *BMJ.* 1997 Aug 23;315(7106):449-53. doi: 10.1136/bmj.315.7106.449.
217. Sundholm JKM, Litwin L, Rönö K, Koivusalo SB, Eriksson JG, Sarkola T. Maternal obesity and gestational diabetes: Impact on arterial wall layer thickness and stiffness in early childhood - RADIEL study six-year follow-up. *Atherosclerosis.* 2019 May;284:237-44. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2019.01.037.
218. Mor G. Inflammation and pregnancy: the role of toll-like receptors in trophoblast-immune interaction. *Ann N Y Acad Sci.* 2008 Apr;1127:121-8. doi: 10.1196/annals.1434.006.
219. Fan L, Lindsley SR, Comstock SM, Takahashi DL, Evans AE, He GW, et al. Maternal high-fat diet impacts endothelial function in nonhuman primate offspring. *Int J Obes (Lond).* 2013 Feb;37(2):254-62. doi: 10.1038/ijo.2012.42.
220. Антіпкін ЮГ, Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Кузнецов ІЕ, Дженчако ОО. Практичні кроки щодо удосконалення діагностики спадкових хвороб обміну речовин у новонароджених та дітей старшого віку в Україні. *Neonatal. h̄r. perinat. med.* 2019;9(1):5-15. DOI: 10.24061/2413-4260.IX.1.31.2019.1.

221. Знаменська ТК, Воробйова ОВ, Антіпкін ЮГ, Кузнецов ІЕ, Голота ТВ, Кривошеєва ВВ, та ін. Сучасні підходи до діагностики та лікування гострих метаболічних декомпенсованих станів у новонароджених зі спадковими хворобами обміну. *Neonatal. hir. perinat. med.* 2019;9(3):64-73. doi: 10.24061/2413-4260.IX.3.33.2019.2.
222. Козакевич ОБ, Козакевич ВК, Деміденкова ГГ, Мартиненко НВ, Кащенко АЮ. Психо-емоційний розвиток передчасно народжених дітей та детермінанти, що його визначають. *Вісник проблем біології і медицини.* 2019;2(1):139-44. doi: 10.29254/2077-4214-2019-2-1-150-139-144.
223. Markopoulou P, Papanikolaou E, Analytis A, Zoumakis E, Siahaidou T. Preterm Birth as a Risk Factor for Metabolic Syndrome and Cardiovascular Disease in Adult Life: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Pediatr.* 2019 Jul;210:69-80.e5. doi: 10.1016/j.jpeds.2019.02.041.
224. Retnakaran R, Ye C, Hanley A, Sermer M, Connelly P, Zinman B, et al. Effect of maternal gestational diabetes on the cardiovascular risk factor profile of infants at 1 year of age. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2013 Dec;23(12):1175-81. doi: 10.1016/j.numecd.2013.03.009.
225. West NA, Crume TL, Maligie MA, Dabelea D. Cardiovascular risk factors in children exposed to maternal diabetes in utero. *Diabetologia.* 2011 Mar;54(3):504-7. doi: 10.1007/s00125-010-2008-1.
226. Wilk M, Horodnicka-Józwa A, Mołęda P, Petriczko E, Safranow K, Walczak M. Assessment of selected lipid parameters in children exposed to gestational diabetes (GDM) in utero. *Pediatr Endocrinol Diabetes Metab.* 2016;22(4):140-7. doi: 10.18544/PEDM-22.04.0062.
227. Yang X, Leng J, Liu H, Wang L, Li W, Li W, et al. Maternal gestational diabetes and childhood hyperlipidemia. *Diabet Med.* 2021 Nov;38(11):e14606. doi: 10.1111/dme.14606.

228. Похилько ВІ, Ковальова ОМ, Чернявська ЮІ, Климчук ЮЮ, Яковенко ОВ. Особливості серцево-судинної адаптації у новонароджених, які народились від матерів з метаболічним синдромом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2021;Т.XI, 4(42):9-14. doi: 10.24061/2413-4260.XI.4.42.2021.2.
229. Smith BL, Reyes TM. Offspring neuroimmune consequences of maternal malnutrition: Potential mechanism for behavioral impairments that underlie metabolic and neurodevelopmental disorders. *Front Neuroendocrinol.* 2017 Oct;47:109-22. doi: 10.1016/j.yfrne.2017.07.007.
230. Dearden L, Bouret SG, Ozanne SE. Sex and gender differences in developmental programming of metabolism. *Mol Metab.* 2018 Sep;15:8-19. doi: 10.1016/j.molmet.2018.04.007.
231. Reynolds CM, Segovia SA, Vickers MH. Experimental Models of Maternal Obesity and Neuroendocrine Programming of Metabolic Disorders in Offspring. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2017 Sep 25;8:245. doi: 10.3389/fendo.2017.00245.
232. Bronson SL, Bale TL. The Placenta as a Mediator of Stress Effects on Neurodevelopmental Reprogramming. *Neuropsychopharmacology.* 2016 Jan;41(1):207-18. doi: 10.1038/npp.2015.231.
233. Bale TL. The placenta and neurodevelopment: sex differences in prenatal vulnerability. *Dialogues Clin Neurosci.* 2016 Dec;18(4):459-64. doi: 10.31887/DCNS.2016.18.4/tbale.
234. Long NM, Ford SP, Nathanielsz PW. Maternal obesity eliminates the neonatal lamb plasma leptin peak. *J Physiol.* 2011 Mar 15;589 (Pt 6):1455-62. doi: 10.1113/jphysiol.2010.201681.
235. Sen S, Simmons RA. Maternal antioxidant supplementation prevents adiposity in the offspring of Western diet-fed rats. *Diabetes.* 2010 Dec;59(12):3058-65. doi: 10.2337/db10-0301.
236. Puppala S, Li C, Glenn JP, Saxena R, Gawrieh S, Quinn A, et al. Primate fetal hepatic responses to maternal obesity: epigenetic signalling

- pathways and lipid accumulation. *J Physiol*. 2018 Dec;596(23):5823-37. doi: 10.1113/JP275422.
237. Mouralidarane A, Soeda J, Visconti-Pugmire C, Samuelsson AM, Pombo J, Maragkoudaki X, et al. Maternal obesity programs offspring nonalcoholic fatty liver disease by innate immune dysfunction in mice. *Hepatology*. 2013 Jul;58(1):128-38. doi: 10.1002/hep.26248.
238. Desai M, Jellyman JK, Han G, Beall M, Lane RH, Ross MG. Maternal obesity and high-fat diet program offspring metabolic syndrome. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Sep;211(3):237.e1-237.e13. doi: 10.1016/j.ajog.2014.03.025.
239. Elahi MM, Cagampang FR, Mukhtar D, Anthony FW, Ohri SK, Hanson MA. Long-term maternal high-fat feeding from weaning through pregnancy and lactation predisposes offspring to hypertension, raised plasma lipids and fatty liver in mice. *Br J Nutr*. 2009 Aug;102(4):514-9. doi: 10.1017/S000711450820749X.
240. Menting MD, Mintjens S, van de Beek C, Frick CJ, Ozanne SE, Limpens J, et al. Maternal obesity in pregnancy impacts offspring cardiometabolic health: Systematic review and meta-analysis of animal studies. *Obes Rev*. 2019 May;20(5):675-85. doi: 10.1111/obr.12817.
241. Ribaroff GA, Wastnedge E, Drake AJ, Sharpe RM, Chambers TJG. Animal models of maternal high fat diet exposure and effects on metabolism in offspring: a meta-regression analysis. *Obes Rev*. 2017 Jun;18(6):673-86. doi: 10.1111/obr.12524.
242. Ensenauer R, Gmach J, Nehring I, von Kries R. Increased hemoglobin A(1c) in obese pregnant women after exclusion of gestational diabetes. *Clin Chem*. 2012 Jul;58(7):1152-4. doi: 10.1373/clinchem.2011.181446.
243. Ensenauer R, Brandlhuber L, Burgmann M, Sobotzki C, Zwafink C, Anzill S, et al. Obese Nondiabetic Pregnancies and High Maternal Glycated Hemoglobin at Delivery as an Indicator of Offspring and Maternal Postpartum Risks: The Prospective PEACHES Mother-Child

- Cohort. *Clin Chem.* 2015 Nov;61(11):1381-90. doi: 10.1373/clinchem.2015.242206.
244. Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, Damm P, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care.* 2010 Mar;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.
245. Vitner D, Harris K, Maxwell C, Farine D. Obesity in pregnancy: a comparison of four national guidelines. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019 Aug;32(15):2580-90. doi: 10.1080/14767058.2018.1440546.
246. Dodd JM, Briley AL. Managing obesity in pregnancy - An obstetric and midwifery perspective. *Midwifery.* 2017 Jun;49:7-12. doi: 10.1016/j.midw.2017.03.001.
247. Yan X, Huang Y, Zhao JX, Rogers CJ, Zhu MJ, Ford SP, et al. Maternal obesity downregulates microRNA let-7g expression, a possible mechanism for enhanced adipogenesis during ovine fetal skeletal muscle development. *Int J Obes (Lond).* 2013 Apr;37(4):568-75. doi: 10.1038/ijo.2012.69.
248. Frias AE, Grove KL. Obesity: a transgenerational problem linked to nutrition during pregnancy. *Semin Reprod Med.* 2012 Dec;30(6):472-8. doi: 10.1055/s-0032-1328875.
249. Wankhade UD, Thakali KM, Shankar K. Persistent influence of maternal obesity on offspring health: Mechanisms from animal models and clinical studies. *Mol Cell Endocrinol.* 2016 Nov 5;435:7-19. doi: 10.1016/j.mce.2016.07.001.
250. Saben J, Lindsey F, Zhong Y, Thakali K, Badger TM, Andres A, et al. Maternal obesity is associated with a lipotoxic placental environment. *Placenta.* 2014 Mar;35(3):171-7. doi: 10.1016/j.placenta.2014.01.003.
251. Maslova E, Hansen S, Grunnet LG, Strøm M, Bjerregaard AA, Hjort L, et al. Maternal glycemic index and glycemic load in pregnancy and

- offspring metabolic health in childhood and adolescence-a cohort study of 68,471 mother-offspring dyads from the Danish National Birth Cohort. *Eur J Clin Nutr.* 2019 Jul;73(7):1049-62. doi: 10.1038/s41430-018-0316-6.
252. Schaefer-Graf UM, Meitzner K, Ortega-Senovilla H, Graf K, Vetter K, Abou-Dakn M, et al. Differences in the implications of maternal lipids on fetal metabolism and growth between gestational diabetes mellitus and control pregnancies. *Diabet Med.* 2011 Sep;28(9):1053-9. doi: 10.1111/j.1464-5491.2011.03346.x.
253. Ortega-Senovilla H, Schaefer-Graf U, Herrera E. Foetal hyperinsulinaemia and increased fat mass correlate negatively with circulating fatty acid concentrations in neonates of gestational diabetic mothers with dietary-controlled glycaemia. *Pediatr Obes.* 2022 Mar;17(3):e12860. doi: 10.1111/ijpo.12860.
254. Berger E, Géloën A. Insulin prevents fatty acid induced increase of adipocyte size. *Adipocyte.* 2022 Dec;11(1):510-28. doi: 10.1080/21623945.2022.2107784.
255. Jung BC, Kang S. Epigenetic regulation of inflammatory factors in adipose tissue. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids.* 2021 Nov;1866(11):159019. doi: 10.1016/j.bbalip.2021.159019
256. Barrett HL, Dekker Nitert M, McIntyre HD, Callaway LK. Normalizing metabolism in diabetic pregnancy: is it time to target lipids? *Diabetes Care.* 2014 May;37(5):1484-93. doi: 10.2337/dc13-1934.
257. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal non-glycemic contributors to fetal growth in obesity and gestational diabetes: spotlight on lipids. *Curr Diab Rep.* 2018 May 9;18(6):37. doi: 10.1007/s11892-018-1008-2.
258. Wang J, Moore D, Subramanian A, Cheng KK, Toulis KA, Qiu X, et al. Gestational dyslipidaemia and adverse birthweight outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2018 Sep;19(9):1256-68. doi: 10.1111/obr.12693.

259. Herrera E, Ortega-Senovilla H. Implications of Lipids in Neonatal Body Weight and Fat Mass in Gestational Diabetic Mothers and Non-Diabetic Controls. *Curr Diab Rep.* 2018 Feb 5;18(2):7. doi: 10.1007/s11892-018-0978-4.
260. Barbour LA, Hernandez TL. Maternal lipids and fetal overgrowth: making fat from fat. *Clin Ther.* 2018 Oct;40(10):1638-1647. doi: 10.1016/j.clinthera.2018.08.007.
261. Heerwagen MJR, Gumina DL, Hernandez TL, Van Pelt RE, Kramer AW, Janssen RC, et al. Placental lipoprotein lipase activity is positively associated with newborn adiposity. *Placenta.* 2018 Apr;64:53-60. doi: 10.1016/j.placenta.2018.03.001.
262. Yashodha HT, Syeda KA. Cord blood lipid profile in late preterm and term neonates. *Int J Contemp Pediatr,* 5 (2) (2018), pp. 542-546. doi:10.18203/2349-3291.ijcp20180551
263. Gaspar JA, Doss MX, Hengstler JG, Cadenas C, Hescheler J, Sachinidis A. Unique metabolic features of stem cells, cardiomyocytes, and their progenitors. *Circulation Research.* 2014;114:1346-60. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.113.302021.
264. Carey BW, Finley LW, Cross JR, Allis CD, Thompson CB. Intracellular α -ketoglutarate maintains the pluripotency of embryonic stem cells. *Nature.* 2015;518:413-6. doi: 10.1038/nature13981.
265. Tohyama S, Fujita J, Hishiki T, Matsuura T, Hattori F, Ohno R, et al. Glutamine oxidation is indispensable for survival of human pluripotent stem cells. *Cell Metabolism.* 2016;23:663-74. doi: 10.1016/j.cmet.2016.03.001.
266. Oburoglu L, Tardito S, Fritz V, de Barros SC, Merida P, Craveiro M, et al. Glucose and glutamine metabolism regulate human hematopoietic stem cell lineage specification. *Cell Stem Cell.* 2014 Aug 7;15(2):169-84. doi: 10.1016/j.stem.2014.06.002.

267. Shiraki N, Shiraki Y, Tsuyama T, Obata F, Miura M, Nagae G, et al. Methionine metabolism regulates maintenance and differentiation of human pluripotent stem cells. *Cell Metabolism*. 2014;19:780-94. doi: 10.1016/j.cmet.2014.03.017.
268. Thornburg KL. The programming of cardiovascular disease. *J Dev Orig Health Dis*. 2015 Oct;6(5):366-76. doi: 10.1017/S2040174415001300.
269. Thornburg KL, O'Tierney PF, Louey S. Review: The placenta is a programming agent for cardiovascular disease. *Placenta*. 2010 Mar;31 Suppl(Suppl):S54-9. doi: 10.1016/j.placenta.2010.01.002.
270. Briffa JF, McAinch AJ, Romano T, Wlodek ME, Hryciw DH. Leptin in pregnancy and development: a contributor to adulthood disease? *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2015 Mar 1;308(5):E335-50. doi: 10.1152/ajpendo.00312.2014.
271. Roberts VH, Frias AE, Grove KL. Impact of maternal obesity on fetal programming of cardiovascular disease. *Physiology (Bethesda)*. 2015 May;30(3):224-31. doi: 10.1152/physiol.00021.2014.
272. Helle E, Priest JR. Maternal Obesity and Diabetes Mellitus as Risk Factors for Congenital Heart Disease in the Offspring. *J Am Heart Assoc*[Internet]. 2020[cited 2021 Sep 19];9(8):e011541. Available from: https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/JAHA.119.011541?rfr_dat=cr_pub++0pubmed&url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori%3Arid%3Acrossref.org doi: 10.1161/JAHA.119.011541
273. Wang XY, Li S, Wang G, Ma ZL, Chuai M, Cao L, et al. High glucose environment inhibits cranial neural crest survival by activating excessive autophagy in the chick embryo. *Sci Rep*[Internet]. 2015[cited 2021 Sep 29];5:18321. Available from: <https://www.nature.com/articles/srep18321> doi: 10.1038/srep18321

274. Wang G, Huang WQ, Cui SD, Li S, Wang XY, Li Y, et al. Autophagy is involved in high glucose-induced heart tube malformation. *Cell Cycle*. 2015;14(5):772-83. doi: 10.1080/15384101.2014.1000170
275. Godfrey KM, Barker DJ. Fetal programming and adult health. *Public Health Nutr*. 2001;4(2B):611-24. doi: 10.1079/phn2001145
276. Van De Maele K, Devlieger R, Gies I. In utero programming and early detection of cardiovascular disease in the offspring of mothers with obesity. *Atherosclerosis*. 2018 Aug;275:182-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2018.06.016.
277. Пиріг Л. Підручник з лікарської етики Переклад з 2-го англійського видання 2009 року. Українське видання БФ «Третє Тисячоліття». 2009: 140 с.
278. dos Prazeres Tavares H, Arantes MA, Tavares SBMP, et al. Metabolic syndrome and pregnancy, its prevalence, obstetrical and newborns complications. *Open J Obstet Gynecol*. 2015;05(11):618–625
279. WHO Multicentre Growth Reference Study Group. WHO Child Growth Standards: Length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: World Health Organization, 2006.
280. Styne DM, Arslanian SA, Connor EL, et al. Pediatric obesity-assessment, treatment, and prevention: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2017; 102:709–757.
281. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015;16:1–12. doi:10.1111/obr.12229
282. Buscemi S, Chiarello P, Buscemi C, Corleo D, Massenti MF, Barile AM, et al. Characterization of Metabolically Healthy Obese People and Metabolically Unhealthy Normal-Weight People in a General Population Cohort of the ABCD Study. *J Diabetes Res*. 2017;2017:9294038. doi: 10.1155/2017/9294038.

283. Климчук ЮЮ. Частота та ризику виникнення несприятливих наслідків, асоційованих з гестаційним цукровим діабетом у новонароджених. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2019;Т.19, 2(66):30-4.
284. Scifres CM. Short- and Long-Term Outcomes Associated with Large for Gestational Age Birth Weight. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2021 Jun;48(2):325-37. doi: 10.1016/j.ogc.2021.02.005.
285. Cho GJ, Park JH, Shin SA, Oh MJ, Seo HS. Metabolic syndrome in the non-pregnant state is associated with the development of preeclampsia. *Int J Cardiol*. 2016 Jan 15;203:982-6. doi: 10.1016/j.ijcard.2015.11.109.
286. Kamana Kc, Sumisti S, Hua Z. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann. Nutr. Metab*. 2015. 66(Suppl. 2), 14–20. doi: 10.1159/000371628
287. Pokhylko V, Cherniavska Y, Adamchuk N, Tsvirenko S, Klimchuk Y. Clinical prediction of early onset sepsis in preterm neonates. *Wiad Lek*. 2020;73(10):2219-23.
288. Videholm S, Kostenniemi U, Lind T, Silfverdal SA. Perinatal factors and hospitalisations for severe childhood infections: a population-based cohort study in Sweden. *BMJ Open*. 2021 Oct 7;11(10):e054083. doi: 10.1136/bmjopen-2021-054083.
289. Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, Walker M, Wen SW, Rodger M, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012 May;25(5):538-42. doi: 10.3109/14767058.2011.638953.
290. Josefson JL, Hoffmann JA, Metzger BE. Excessive weight gain in women with a normal pre-pregnancy BMI is associated with increased neonatal adiposity. *Pediatr Obes*. 2013 Apr;8(2):e33-6. doi: 10.1111/j.2047-6310.2012.00132.x.

291. Davenport MH, Ruchat SM, Giroux I, Sopper MM, Mottola MF. Timing of excessive pregnancy-related weight gain and offspring adiposity at birth. *Obstet Gynecol.* 2013 Aug;122(2 Pt 1):255-61. doi: 10.1097/AOG.0b013e31829a3b86.
292. Stamnes Køpp UM, Dahl-Jørgensen K, Stigum H, Frost Andersen L, Næss Ø, Nystad W. The associations between maternal pre-pregnancy body mass index or gestational weight change during pregnancy and body mass index of the child at 3 years of age. *Int J Obes (Lond).* 2012 Oct;36(10):1325-31. doi: 10.1038/ijo.2012.140.
293. Hull HR, Thornton JC, Ji Y, Paley C, Rosenn B, Mathews P, et al. Higher infant body fat with excessive gestational weight gain in overweight women. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Sep;205(3):211.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2011.04.004.
294. Ferraro ZM, Barrowman N, Prud'homme D, Walker M, Wen SW, Rodger M, et al. Excessive gestational weight gain predicts large for gestational age neonates independent of maternal body mass index. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012 May;25(5):538-42. doi: 10.3109/14767058.2011.638953.
295. Barbour LA, Farabi SS, Friedman JE, Hirsch NM, Reece MS, Van Pelt RE, et al. Postprandial Triglycerides Predict Newborn Fat More Strongly than Glucose in Women with Obesity in Early Pregnancy. *Obesity (Silver Spring).* 2018 Aug;26(8):1347-56. doi: 10.1002/oby.22246.
296. Parsanathan R, Jain SK. Novel Invasive and Noninvasive Cardiac-Specific Biomarkers in Obesity and Cardiovascular Diseases. *Metab Syndr Relat Disord.* 2020 Feb;18(1):10-30. doi: 10.1089/met.2019.0073.
297. Pergialiotis V, Panagiotopoulos M, Bellos I, Theodora M, Stavros S, Ntomali E, et al. Serum LDH values in hypertensive disorders of pregnancy and their association with maternal and neonatal morbidity: A

- meta-analysis. *Int J Clin Pract.* 2021 Dec;75(12):e14986. doi: 10.1111/ijcp.14986.
298. Ryckman KK, Borowski KS, Parikh NI, Saftlas AF. Pregnancy Complications and the Risk of Metabolic Syndrome for the Offspring. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2013 Jun;7(3):217-23. doi: 10.1007/s12170-013-0308-y.
299. Ebong IA, Bertoni AG, Soliman EZ, Guo M, Sibley CT, Chen YD, et al. Electrocardiographic abnormalities associated with the metabolic syndrome and its components: the multi-ethnic study of atherosclerosis. *Metab Syndr Relat Disord.* 2012 Apr;10(2):92-7. doi: 10.1089/met.2011.0090.
300. Kim JG, Lee BJ, Jeong JK. Temporal Leptin to Determine Cardiovascular and Metabolic Fate throughout the Life. *Nutrients.* 2020 Oct 24;12(11):3256. doi: 10.3390/nu12113256.
301. Mărginean C, Mărginean CO, Iancu M, Meliț LE, Tripon F, Bănescu C. The FTO rs9939609 and LEPR rs1137101 mothers-newborns gene polymorphisms and maternal fat mass index effects on anthropometric characteristics in newborns: A cross-sectional study on mothers-newborns gene polymorphisms-The FTO-LEPR Study (STROBE-compliant article). *Medicine (Baltimore).* 2016;95(49):e5551. doi:10.1097/MD.0000000000005551.
302. Fantuzzi G, Faggioni R. Leptin in the regulation of immunity, inflammation, and hematopoiesis. *J Leukoc Biol.* 2000 Oct;68(4):437-46.
303. Geelen CC, van Greevenbroek MM, van Rossum EF, Schaper NC, Nijpels G, 'Hart LM, et al. BclII glucocorticoid receptor polymorphism is associated with greater body fatness: the Hoorn and CODAM studies. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):E595-9. doi: 10.1210/jc.2012-3442.
304. McIntyre HD, Gibbons KS, Lowe J, Oats JJN. Development of a risk engine relating maternal glycemia and body mass index to pregnancy

- outcomes. *Diabetes Res Clin Pract.* 2018 May;139:331-8. doi: 10.1016/j.diabres.2018.02.036.
305. Group, H.S.C.R., Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome (HAPO) Study: associations with neonatal anthropometrics. *Diabetes*, 2009. 58(2): p. 453-9.
306. Sánchez-Vera I, Bonet B, Viana M, Quintanar A, Martín MD, Blanco P, et al. Changes in plasma lipids and increased low-density lipoprotein susceptibility to oxidation in pregnancies complicated by gestational diabetes: consequences of obesity. *Metabolism.* 2007 Nov;56(11):1527-33. doi: 10.1016/j.metabol.2007.06.020.
307. Huda SS, Brodie LE, Sattar N. Obesity in pregnancy: prevalence and metabolic consequences. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2010 Apr;15(2):70-6. doi: 10.1016/j.siny.2009.09.006.



2020р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: ВІТН ЖУМЕТ, Кременчуцький перинатальний центр П.Рівня

5. Загальна кількість обстежених хворих: 13

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 13

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

Зав. ВІТН Вересова Т.А.



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: кмпт виконати у центрі матерів і дітей у відділі інтенсивної терапії недонощених та хворих новонароджених, 09.20 – 12.20р.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 20

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 15

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 5

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

А. М. Мещеряков В. П.

«Затверджую»
Тетяна Віталіївна Врешняк
 Керівник ХРПУ
Людмила В. Д.
 «14» листопада 2020р.
 КОМУНАЛЬНЕ НЕКОМЕРЦІЙНЕ ПІДПРИЄМСТВО ХАРКІВСЬКОЇ ОБЛАСНОЇ РАДИ «ОБЛАСНА ПІНІЧНА ЛІКАРНЯ»
 Код 32003563

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: Комп'ютерне моделювання впливу порушень метаболізму Харківської обласної ради. Одеська обласна лікарня дітей до 20 років

5. Загальна кількість обстежених хворих: 24

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 24

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

Керівник ХРПУ
Кондратова І.Ю.

[Підпис]



«Затверджую»

Мухомов Т.Р.
2020р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: Голландське некомерційне підприємство «Харківська обласна дитяча клініка»

5. Загальна кількість обстежених хворих: 25

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 20

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 1

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

Гешарь М.Д.

(Handwritten signature)

«Затверджую»

194



Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: в дитинстві на допомогу новонародженим
ІІІІІІІ ТОРКА"ТОР

5. Загальна кількість обстежених хворих: 12

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 12

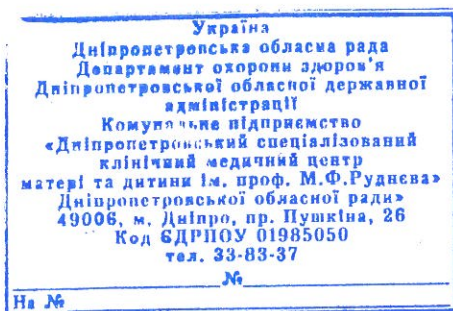
відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7.Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції:активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

Гавриш Г.А.



«Затверджую»
Генеральний директор
КП "Дніпропетровський
спеціалізований
клінічний медичний центр
матері та дитини
ім. проф. М. Ф. Руднева" ДОР
д.м.н. професор О.О.Македонський



2020р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: в КП «Дніпропетровський спеціалізований клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. М. Ф. Руднева» ДОР.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 14

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 14

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

Осц Островерхова М.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор КНП «Чернівецький
обласний перинатальний центр»

Д. Манчуленко

« 24 » _____ 20 21 р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.**3. Де і коли впроваджено:** відділення неонатального догляду, відділення інтенсивної терапії новонароджених, відділення постінтенсивного догляду та виходжування недоношених дітей.**5. Загальна кількість обстежених хворих:** __15__**6. Результати застосування методу:**

позитивний ефект (кількість спостережень) – __13__

відсутність ефекту (кількість спостережень) – __2__

7.Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.**8. Зауваження, пропозиції:**активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:

/Ілля Кошурба/

«Затверджую»

Заступник директора ДУ «ІПАГ ім.
акад. О.М. Лук'янової НАМНУ»
з перинатальної медицини, професор,
д.мед.н. Знаменська Т.К.
«*Т.К.*» 2021р.



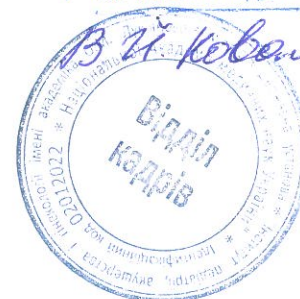
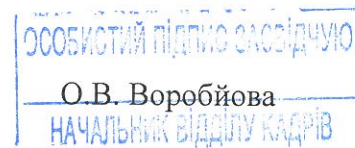
Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:**
Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.
2. **Джерело інформації:** «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.
3. **Де і коли впроваджено:** відділення неонатології, жовтень 2020 рік – січень 2021 рік
4. **Загальна кількість обстежених хворих :** 12
5. **Результати застосування методу:**
позитивний ефект (кількість спостережень) – 12
відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0
6. **Ефективність від впровадження:** визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.
7. **Зауваження, пропозиції:** активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:
Провідний науковий співробітник
відділення неонатології
ДУ «ІПАГ ім. акад. О.М. Лук'янової НАМНУ»,
д.мед.н.

В.К.





2021р.

Акт впровадження

Назва пропозиції для впровадження: Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом.

1. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.

2. Джерело інформації: «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.

3. Де і коли впроваджено: в м. Полтаві з 01.09.2021 р.
в м. Полтаві з 01.09.2021 р.
в м. Полтаві з 01.09.2021 р.

5. Загальна кількість обстежених хворих: 23

6. Результати застосування методу:

позитивний ефект (кількість спостережень) – 23

відсутність ефекту (кількість спостережень) – 0

7. Ефективність від впровадження: визначення генетичних факторів ризику виникнення ожиріння, розвитку кардіо-метаболічних порушень дозволяє здійснювати персоналізовані методики лікування дітей та розробити більш ефективні реабілітаційні програми.

8. Зауваження, пропозиції: активно впроваджувати виявлення предикторів метаболічного синдрому у вагітних з метою покращення показників здоров'я новонароджених

Відповідальний за впровадження:



В.О. Зав. відділенням
О.М. та М.А.
18.09.2021р.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

ПРОРЕКТОР
науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
проф. А.Г. Шульгай



Акт впровадження


1. **Назва пропозиції для впровадження:** Удосконалення спостереження за дітьми, які народились від матерів з метаболічним синдромом
2. **Установа, розробник, автор:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.
3. **Джерело інформації:** «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії №2 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України
5. **Форма впровадження:** Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Особливості метаболічної адаптації недоношених новонароджених Оцінка стану адаптації дитини з малою і дуже малою масою тіла при народженні.», «Діабетична фетопатія. Особливості догляду за дітьми з великою масою тіла.»
6. **Термін впровадження:** _січень 2020 - грудень 2020 рр_
7. **Зауваження, пропозиції:** Використовувати запропонований матеріал у навчальному процесі на практичних заняттях студентів V курсу і підвищувати рівень фахової підготовки з питань педіатрії та неонатології.

Відповідальні за впровадження: д.мед.н., проф. Павлишин Г.А., доц. Сарапук І.М.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №2,
протокол № 9 від 21.01.2021р.

Завідувач кафедри педіатрії №2

" 21 " 01 2021 р.

 проф. Г.А. Павлишин

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Перший проректор
Української медичної стоматологічної
академії, професор

В.М. Дворник

2021 р.

Акт впровадження

1. **Назва пропозиції для впровадження:** Оцінка впливу поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей.
2. **Установа, розробник, автор:** Українська медична стоматологічна академія, кафедра педіатрії № 1 з пропедевтикою та неонатологією; м. Полтава, вул. Шевченка 23; Похилько В.І., Чернявська Ю.І., Цвіренко С.М., Россоха З.І., Климчук Ю.Ю.
3. **Джерело інформації:** «Вплив поліморфізму генів LEPR та GR на стан здоров'я матерів з метаболічними порушеннями та їх новонароджених дітей». - Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2020. – Т.20, № 3(71). – С. 20 – 25.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра педіатрії №1 з пропедевтикою та неонатологією Української медичної стоматологічної академії
5. **Форма впровадження:** Дані авторів впроваджені під час викладання наступних тем: «Особливості метаболічної адаптації недоношених новонароджених Оцінка стану адаптації дитини з малою і дуже малою масою тіла при народженні.», «Діабетична фетопатія. Особливості догляду за дітьми з великою масою тіла.»
6. **Термін впровадження:** з жовтня 2020р. - жовтень 2021р.
7. **Зауваження, пропозиції:** Включення викладеної у джерелі інформації до матеріалів практичних та семінарських занять з лікарями-інтернами з фаху «Неонатологія» та курсантами циклів тематичного удосконалення з фаху «Неонатологія» сприяє підвищенню рівня фахової підготовки з питань неонатології.

Відповідальні за впровадження: к.мед.н. доц. Цвіренко С.М., к.мед.н. доц. Соловійова Г.О.

Обговорено і затверджено на засіданні кафедри педіатрії №1 з пропедевтичною педіатрією та неонатологією, протокол № 13 від 4 березня 2021р.

Завідувач кафедри педіатрії №1
з пропедевтикою та неонатологією

С.М.Цвіренко

" 4 " березня 2021р.