МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ´Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
імені П. Л. Шупика

ДУКА ЮЛІЯ МИХАЙЛІВНА

УДК 618.39-085:616-008

ПАТОГЕНЕТИЧНЕ ОБГРУНТУВАННЯ ДІАГНОСТИКИ, ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ВИНИКНЕННЯ СИСТЕМНИХ ПОРУШЕНЬ У ВАГІТНИХ ЖІНОК З НАДМІРНОЮ МАСОЮ ТІЛА

14.01.01 – акушерство та гінекологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Київ - 2016

Дисертацією є рукопис

Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», м. Дніпропетровськ

Науковий консультант:
доктор медичних наук, професор **Дубоссарська Зінаїда Михайлівна**, Державний заклад «Дніпропетровська медична академія МОЗ України», професор кафедри акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Жук Світлана Іванівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та медицини плода

чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор **Венцківський Борис Михайлович**, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології № 1

чл.-кор. НАМН України, доктор медичних наук, професор **Медведь Володимир Ісаакович**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства та гінекології НАМН України», керівник відділу внутрішньої патології вагітних

Захист дисертації відбудеться « *16* » *січня* 2016 р. о 12^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись в бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « *15* » *грудня* 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук, доцент О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Ожиріння – це складне нейроендокринне й метаболічне захворювання, яке спричиняє значну кількість розладів у репродуктивній системі. Проблема надмірної маси тіла, ожиріння й метаболічних порушень, притаманних їм, актуальна не лише з позиції гінекологічних проблем. Усе більшу увагу привертає ожиріння вагітних, кількість яких в економічно розвинених країнах досягає 15,5-26,9 % і постійно збільшується. Незважаючи на постійне вдосконалення системи антенатального спостереження та родопомочі досі не існують індивідуально розроблені алгоритми ведення вагітності та пологів у жінок із ожирінням та надмірною вагою, у зв'язку з чим актуальність цієї проблеми набуває особливу значущість (Challier J.C., 2010; Дубоссарська З.М., 2011; Медведь В.І., 2012).

У разі настання вагітності в жінок із надмірною масою тіла та ожирінням лікарі стикаються з рядом ускладнень: загроза переривання вагітності, нерідко синдром затримки росту плода, виникнення гіпертензивних розладів під час вагітності (Жук С.І., 2013).

У теперішній час особлива увага приділяється вивченню тромбофілічних ускладнень при ожирінні. За ожиріння та наявності метаболічних порушень має місце гіперкоагуляція (підвищення концентрації фібриногену та активності VII фактора згортання крові), знижується фібринолітична активність крові, що пов'язано з підвищенням тромбогенного потенціалу (Tincani A., Andreoli L., 2010; Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2010; Медведь В.І., 2012).

Безсумнівною є роль тромбофілії не тільки в структурі тромбозів та тромбоемболічних ускладнень, але й у патогенезі ряду захворювань та патологічних станів, до яких належать і акушерські ускладнення: звичне невиношування вагітності, пізній гестоз, синдром затримки росту плода, HELLP-синдром та інші. (Gomez-Puerto J.A., Cervera R., Espinosa C., 2007; Макацария А.Д., 2010; Венцківський Б.М., 2013; Тетруашвили Н.К., 2014).

Незважаючи на доведену роль ожиріння в патогенезі акушерських ускладнень, єдина патогенетично обгрунтована лікувальна програма дотепер не розроблена. Активно вивчаються механізми тромбофілії при різних її формах. Проте, знання про вплив ізольованих форм тромбофілії, інсулінорезистентності (ІР), ожиріння не дає повної картини патогенетичного ланцюга виникнення порушень при гестаційних процесах. Жоден з існуючих лікувальних протоколів не враховує роль поєднання найбільш поширенних тромбогенних форм тромбофілії, наявності ендотеліальних розладів, зниження природних протитромботичних ресурсів, наявність оксидативного стресу і прозапального статусу, які додатково обумовлюють активацію системи гемостазу, посилюють ендотеліопатію й протромботичний стан, замикаючи таким чином порочне коло, що призводить до гестаційних ускладнень і перинатальних втрат (Banoo E., Shnili F., Badamchizacleli Z., 2013). Тобто, жінок із надмірною масою тіла не відокремлюють із когорти вагітних, а наявна в їх організмі низка патогенетичних змін не береться до уваги під час ведення вагітності.

Складна і для діагностики, і для проведення лікування патологія репродук-

тивної системи у жінок з нормальною масою тіла є ще складнішою у пацієнток з ожирінням. У жінок з надмірною масою тіла може виникати неадекватна реакція на призначення того або іншого лікування під час вагітності (Denison F., 2010; Дубоссарська З.М., 2011; Венцківський Б.М., 2012; Жук С.І., 2014).

Зв'язок роботи з науковими програмами. Робота виконана на кафедрі акушерства, гінекології та перинатології факультету післядипломної освіти Державного закладу «Дніпропетровська медична академія МОЗ України».

Дисертація виконана в межах науково-дослідної роботи кафедри «Розробка тактики ведення пацієнток з порушеннями репродуктивного гомеостазу у віковому аспекті на підставі патофізіологічних механізмів впливу стероїдних гормонів на організм жінки з позиції доказової медицини» (державний реєстраційний номер 0106U001589; термін виконання 2006-2009 рр.), а також науково-дослідної роботи “ Збереження та покращення репродуктивного здоров’я та якості життя жінок після комплексного лікування проліферативних захворювань геніталій на підставі доказової медицини” (державний реєстраційний номер 0106U001589; термін виконання 2011-2013 рр.) та «Наукове обґрунтування шляхів подолання акушерської агресії» (державний реєстраційний номер 0114U002262; термін виконання 2014-2016 рр.).

Мета дослідження: покращити перинатальні наслідки у вагітних жінок з надмірною масою та ожирінням шляхом удосконалення ранньої діагностики формування ендокринно-метаболічних порушень, дослідження проявів ендотеліальної дисфункції, порушень обміну фолатів, генетичних поліморфізмів генів-кандидатів та цитокінового статусу для підвищення ефективності патогенетичного лікування та профілактики ускладнень перебігу гестації.

Завдання дослідження.

1. Вивчити основні закономірності становлення та порушення репродуктивної системи у вагітних жінок із надмірною масою та ожирінням.
2. Розробити вірогідні критерії формування ендокринно-метаболічних порушень для своєчасної діагностики та профілактики перинатальних ускладнень у вагітних жінок із надмірною вагою та ожирінням.
3. Виявити наявність залежності між поліморфізмом генів-кандидатів ліпідного та вуглеводного обмінів і ступенем їх порушення у вагітних жінок із надлишковою вагою та ожирінням і вивчити вплив цих факторів на процеси активації ендотеліальної дисфункції як причини несприятливих перинатальних наслідків.
4. Визначити роль генних поліморфізмів у перебігу гестаційного процесу та їх вплив на систему гемостазу вагітних жінок з ожирінням для розробки прогностичної моделі та профілактики виникнення в них акушерських ускладнень.
5. Дослідити міжгенні взаємодії генів-кандидатів тромбофілії, порушення обміну фолатів, ендотеліальної дисфункції та артеріальної гіпертензії та їх кореляцію із порушеннями вуглеводного та ліпідного обмінів у вагітних жінок із надлишковою вагою та ожирінням.
6. З’ясувати залежність рівня секреції адипоцитокінів та маркерів тромбофілії від маси тіла вагітної жінки.
7. Провести аналіз перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в

жінок із надмірною масою тіла та ожирінням із застосованими в них різними діагностичними та лікувальними алгоритмами з метою оптимізації тактики ведення цих вагітних і зниження в них частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

8. Розробити математичну модель прогнозування виникнення загрози невиношування вагітності, утворення ретрохоріальних гематом у вагітних жінок із надмірною вагою та ожирінням на підставі отриманих даних.

9. Розробити, клінічно апробувати та оцінити ефективність патогенетично обгрунтованого медичного менеджменту у вагітних жінок із надмірною вагою та ожирінням на підставі міждисциплінарного підходу.

Об'єкт дослідження – системні порушення у вагітних жінок із надмірною масою тіла та ожирінням.

Предмет дослідження – клінічний, гормональний та біохімічний статус пацієнток з ожирінням та невиношуванням вагітності, комплексні методи діагностики ускладнень та диференційована тактика лікування для корекції гемостазіологічних та метаболічних порушень залежно від маси тіла.

Методи дослідження – антропометричні, клінічні, біохімічні, ультразвукові, імуноферментні, молекулярно-генетичні, статистичні.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертаційній роботі вперше внаслідок проведеного комплексного генетичного дослідження вагітних із надмірною вагою або ожирінням на предмет носійства поліморфізму генів тромбофілії (фактора 2 (F2)-протромбін (20210 G>A), F5-Лейден (1691 G>A), F7 (10976 G>A), F13A1 (9 G>T), FGB-фібриноген (FGB: -455 G>A), Серпіну-1 (PAI-1) антагоніста тканинного активатора плазміногену (PAI: -675 5G>4G), ITGA2-α2 інтегріну-тромбоцитарного рецептора до колагену (ITGA2-α2: 807 C>T), ITGB3-β - тромбоцитарного рецептора фібриногену (ITGB3-β: 1565 T>C)); генів, що відповідальні за обмін фолатів (метилентетрагідрофолатредуктази (MTHFR:677 C>T), MTHFR:1298 A>C, MTR-B12-залежної метіонін-синтази (MTR:2756 A>G) та MTRR-метіонін-синтази-редуктази (MTRR: 66 A>G)); генів артеріальної гіпертензії та ендотеліальної дисфункції (ангіотензиногену-1 (AGT Thr174Met), ангіотензиногену-2 (AGT Met235Thr), мутації-1 синтази окису азоту 3 (NOS3 C786T), ендотеліну-1-21 (поліморфізм Lys198Asn)) визначені основні гени-кандидати, що пов'язані з індексом маси тіла. Уперше встановлені гени, поліморфізми яких сприяють виникненню аномального розташування плаценти.

Установлено специфічні зв'язки між генетичною детермінованістю та структурою виникнення гестаційних ускладнень та перинатальних втрат. Визначено основні генотипи-агресори розвитку загрози невиношування вагітності, які є важливими інформативними маркерами ризику розвитку відшарування хоріону з малих термінів гестації, що сприяє невиношуванню та недоношуванню вагітності, розвитку гестаційних ускладнень.

Доведена значущість дослідження на материнську тромбофілію на прегравідарному етапі з метою проведення своєчасного патогенетично обгрунтованного лікування з акцентом на лікуванні у фертильному циклі, що дасть змогу покращити перинатальні наслідки у цих жінок.

Уперше, встановлена залежність концентрації адипоцитокінів із наявністю ожиріння, підвищена продукція яких корелювала із виникненням загрози невиношуванням та аномальним розташуванням плаценти. Внаслідок цього створена концепція нового діагностичного алгоритму, що забезпечує попередження виникнення гестаційних ускладнень та перинатальних втрат у жінок з ожирінням.

Запропонований новий підхід до обстеження та ведення хворих з ожирінням та порушеннями функції репродуктивної системи дозволив розробити математичну модель прогнозування виникнення в таких жінок загрози невиношування вагітності, утворення ретрохоріальних гематом під час гестації, що дозволило оптимізувати тактику ведення цієї категорії вагітних.

Практичне значення отриманих результатів. Розроблена патогенетична схема корекції виявлених системних порушень у жінок, яка створена на підставі оцінки генетичної детермінованості та з урахуванням маси тіла вагітної, дозволяє не тільки знизити репродуктивні втрати, але і профілактувати розвиток венозного тромбоемболізму як однієї з причин материнської захворюваності та смертності, завдяки зменшенню проявів ендотеліальної дисфункції та нормалізації гемостазіологічних показників.

У результаті виконання роботи сформульовані напрямки оптимізації тактики ведення хворих з ожирінням та порушеннями репродуктивної функції, що містять удосконалені методологічні підходи до їх обстеження та лікування. Обґрунтована доцільність розширення спектра гормонального, біохімічного та генетичного обстеження пацієнток із надмірною вагою та залучення даних методів дослідження до алгоритму обстеження хворих із надлишковою вагою та ускладненнями гестації.

Результати проведених досліджень впроваджені в практику роботи Центру планування сім´ї та репродукції людини комунального закладу «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром «ДОР», НДІ медичних проблем сім'ї м. Донецьк, відділень КЗОЗ «Харківський міський пологовий будинок №1», а також впроваджено в навчальний процес кафедри акушерства, гінекології та перинатології ФПО ДЗ «ДМА МОЗ України».

Особистий внесок дисертанта. Дисертантом самостійно проведені інформаційно-патентний пошук і аналіз наукової літератури за темою роботи. Автором особисто здійснено визначення мети та завдань дослідження, методології його проведення. Здійснено формування груп вагітних жінок та їх клінічне обстеження, забір матеріалу для проведення імуноферментних та молекулярно-генетичних досліджень. Дисертантом особисто проведений аналіз отриманих результатів статистичної обробки матеріалів, усі розділи дисертаційної роботи написані самостійно. Опрацьовано алгоритм прогнозування та профілактики виникнення загрози невиношування вагітності на основі дослідження генотипів, цитокінового статусу та фенотипу жінки. У роботах, виконаних у співавторстві, дисертанту належить проведення клініко-лабораторного обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та висновки дисертаційної роботи доповідалися та обговорювалися на XIII з'їзді акушерів-

гінекологів України з міжнародною участю «Охорона репродуктивного здоров'я. Профілактика материнської та перинатальної захворюваності та смертності (м. Одеса, 21-23.09.2011 р.); Пленумі асоціації акушерів-гінекологів України (м. Київ, 2012 р.), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання репродуктивної медицині» (м. Дніпропетровськ, 25-26.03.2015 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» «Актуальні питання охорони материнства та дитинства в Україні» (м. Київ; 24-25.09.2015 р.); а також оприлюднено в матеріалах VIII Міжнародного конгресу з репродуктивної медицини (м. Москва, 20-23.01.2014 р.), XV Всеросійського наукового форуму «Мать и дитя» (м. Москва, 2014 р.) та XXI Всеросійського конгресу з міжнародною участю «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы» (м. Москва, 2015 р.). Матеріали дослідження систематично доповідалися на щомісячних обласних курсах для акушерів-гінекологів Дніпропетровської області (2011-2015 рр.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 33 наукові праці, із яких у фахових виданнях – 22 роботи, серед них: 7 – самостійних, 15 – у співавторстві; 6 – у збірниках наукових праць, 4 – у міжнародних наукових журналах; а також: 1 публікація в газеті «Здоров'я України», 4 тези у збірниках міжнародних конгресів, 4 тези в матеріалах щорічної наукової конференції студентів та молодих учених. Усього 11 наукометричних публікацій. Дисертант є автором 4 розділів у методичному посібнику та співавтором у методичних рекомендаціях, що затверджені МОЗ України та НАМН України.

Отримано 2 деклараційних патенти на корисну модель, 4 інформаційних листи та 3 нововведення в реєстр галузевих нововведень.

Обсяг дисертації і структура. Дисертація викладена на 339 сторінках друкованого тексту (основного тексту – 286 сторінок) і складається з: вступу, огляду наукової літератури, семи глав власних досліджень, висновків, практичних рекомендацій і списку використаних літературних джерел, що становить 279 публікацій. Робота ілюстрована 12 рисунками і 66 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Згідно з метою та завданнями, дослідження було проведено на базі акушерських відділень комунального закладу "Дніпропетровський обласний перинатальний центр із стаціонаром "ДОР" м. Дніпропетровська з урахуванням та дотриманням основних положень ICH GCP і Гельсінкської Декларації, а також із дотриманням основних положень протоколів Наказів МОЗ України № 417 «Методичні рекомендації щодо організації надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» від 15.07.2011 р. і № 624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р. Програма дослідження, яка складалася з п'яти етапів, розроблена з використанням системного підходу відповідно до поставленої мети і завдань

дисертаційної роботи.

На першому етапі дослідження був проведений відбір жінок із загрозою невиношування вагітності та різною масою тіла віком від 20 до 41 років, у термін гестації до 12 тижнів (загалом 175 жінок), які склали групи проспективного дослідження. Додатково методом випадкової вибірки з урахуванням індексу маси тіла (ІМТ) на момент взяття на облік відібрано 115 вагітних жінок з ожирінням, перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду яких був проаналізований ретроспективно.

На другому етапі дослідження із загальної кількості жінок, що спостерігалися проспективно, сформовано основну групу спостереження – 120 (68,6 %) жінок із загрозою невиношування вагітності на фоні надлишкової ваги – І клінічна група, а 55 (31,4 %) вагітних жінок із нормальної вагою (ІМТ 20-24,9 кг/м^2) та із загрозливими для виношування вагітності симптомами склали ІІ клінічну групу, у яких було проведено поглиблене вивчення стану здоров'я. Третю клінічну (ретроспективну) групу склали 115 вагітних жінок з ожирінням.

На третьому етапі дослідження всі результати обстеження жінок були занесені до статистичної бази даних, після чого проводилось математичне обрахування з оцінкою рівня їх вірогідності й значущості, виконано кореляційний аналіз усіх складових порушень гестаційного процесу (антропометричні, анамнестичні, біохімічні, ендокринні, імунологічні, генетичні, захворюваність), що дозволило виявити міжінтегральні багаторівневі взаємозв'язки перебігу гестаційного процесу залежно від ваги тіла та визначити фактори ризику, які сприяють виникненню загрози переривання вагітності та ускладнень гестації у тематичних жінок.

На четвертому етапі дослідження вагітним жінкам із загрозою переривання вагітності проводилась корекція виявлених порушень. Узагальнення результатів дослідження дозволило розробити концепцію ролі ожиріння в перебігу гестації та виникненні акушерських ускладнень та перинатальних втрат, що стало основою для розробленого діагностичного алгоритму; на її основі вдалося визначити нові підходи до профілактики виникнення ускладнень вагітності.

На п'ятому етапі дослідження проведено оцінку перебігу вагітності та пологів у жінок проспективних та ретроспективної груп, залежно від лікувальних алгоритмів, що були застосовані. Проведена математична обробка отриманих результатів, що дозволило розробити математичну модель прогнозування виникнення у вагітних жінок з ожирінням загрози невиношування вагітності та гіпертензивних ускладнень.

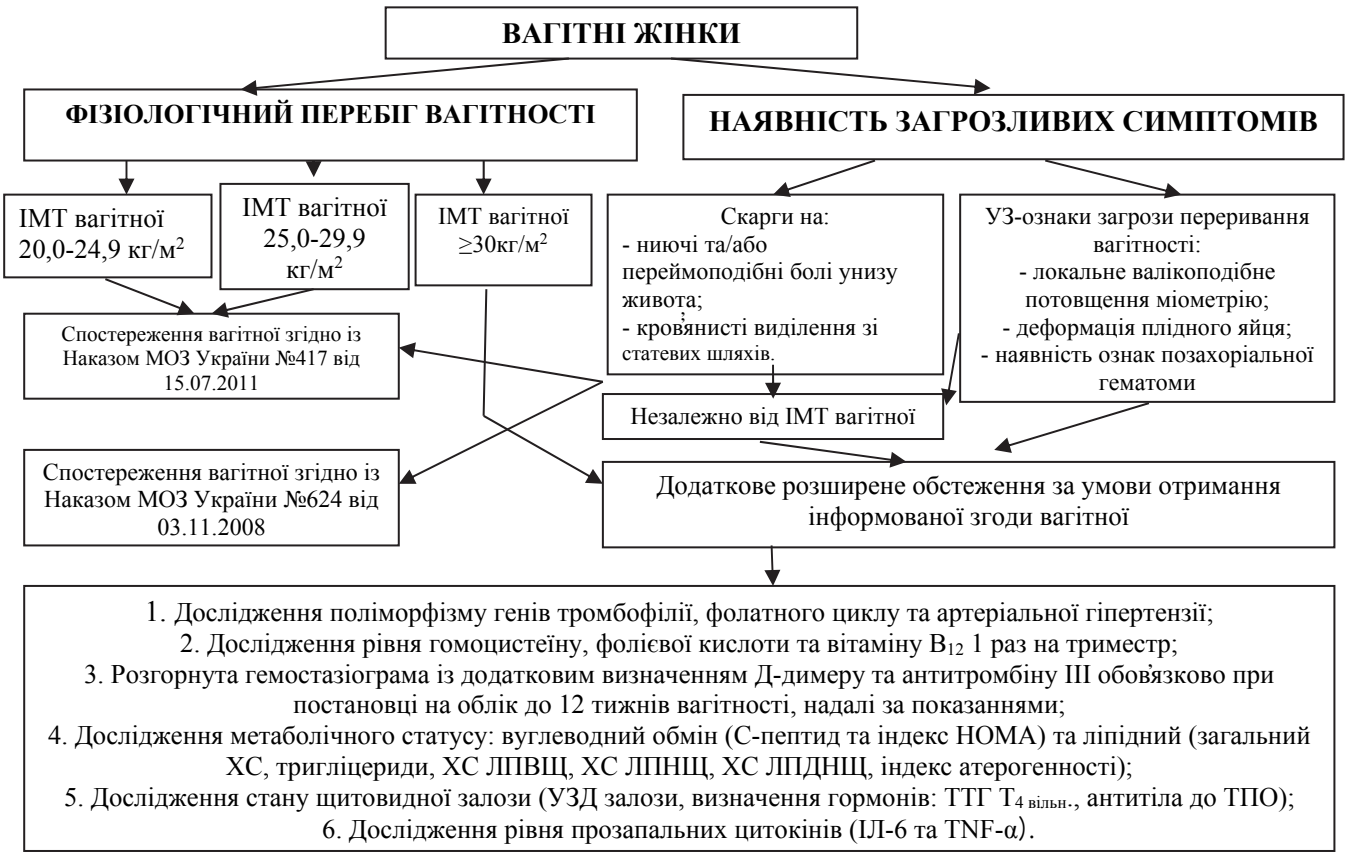

Рис. 1. Діагностичний алгоритм у вагітних жінок залежно від маси тіла.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Середній вік вагітних в І клінічній групі склав 30,9±0,4 (95% ДІ: 30,0-31,8) років, в ІІ групі – 30,3±0,6 (95% ДІ: 29,1-31,5) та в ІІІ групі – 28,4±0,5 (95% ДІ: 27,4-29,4) років ($p_{1:2}$=0,460 та $p_{1:3}$<0,001 за t-критерієм).

Нами не було виявлено достовірних відмінностей між проспективими групами як за паритетом вагітності: 2,5 [1,0; 4,0] вагітностей в І групі проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей в ІІ групі (p=0,232 за U-критерієм), так і за паритетом майбутніх пологів – 1,0 [1,0; 2,0] проти 1,0 [1,0; 1,0] відповідно (p=0,086 за U). При порівнянні анамнестичних даних жінок із надмірною масою тіла відмічено, що кількість вагітностей у жінок І клінічної групи була більше: 2,5 [1,0; 4,0] вагітності проти 2,0 [1,0; 3,0] вагітностей в ІІІ групі (p=0,003 за U-критерієм). Водночас, за паритетом майбутніх пологів достовірних відмінностей не виявлено – середня кількість пологів в обох групах складала 1,0 [1,0; 2,0] (p=0,795 за U). Це пояснювалося більш молодшим віком у жінок із ретроспективної групи.

Середній гестаційний вік на момент взяття на облік у жінок тематичних груп складав: 9,39±0,59 (95 % ДІ 8,22-10,56), 8,42±0,69 (95 % ДІ 7,03-9,81) та 9,98±0,39 (95 % ДІ 9,21-10,74) тижня відповідно в І, ІІ та ІІІ клінічній групі ($p_{1:2}$=0,327; $p_{1:3}$=0,407; $p_{2:3}$=0,035).

Середній ІМТ у жінок І клінічної групи складав 30,6±0,3 (95% ДІ: 30,1-31,2) кг/м^2, у ІІ групі - 21,3±0,2 (95% ДІ: 20,8-21,8) кг/м^2, а у ІІІ - 31,5±0,6 (95% ДІ: 30,4-32,6) кг/м^2

($p_{1:2}$<0,001; $p_{1:3}$=0,174; $p_{2:3}$<0,001). Надмірну масу тіла мали 50 (41,6 %) жінок I клінічної групи, ожиріння I ступеня – 59 (49,2 %), II-III ступеня – 11 (9,2 %) вагітних. У жінок ретроспективної III групи надмірну масу тіла мали 39 (33,9 %) пацієнток, ожиріння I ступеня – 57 (49,6 %), II - III ступеня – 19 (16,5 %) вагітних. Таким чином, за ІМТ I і III клінічні групи були статистично порівнянними (p>0,05).

Враховуючи велику роль у розвитку ожиріння позитивного енергетичного балансу (надходження з їжею енергії в організм переважає над її витратами), вважали за необхідне притримуватися рекомендацій нормативів оптимального приросту маси тіла протягом вагітності, які засновані на значеннях вихідного ІМТ та розроблені Інститутом медицини Американської академії наук (1990 р.).Саме тому, перед усім, під час взяття на облік робили акцент на питанні набору ваги під час вагітності. Оптимальним збільшенням ваги тіла у жінок із надмірною вагою або ожирінням вважали 7 кг протягом всієї вагітності, тобто 0,3 кг за тиждень. Динаміка набору маси тіла залежала від терміну вагітності. Дієта, призначена пацієнткам, враховувала можливу наявність порушення обміну метіоніну на тлі зміни фолатного циклу, мала на увазі обмеження продуктів, багатих на метіонін, і включення продуктів, збагачених кофакторами фолатного циклу (фолієва кислота, вітаміни B_6 і B_{12}, бетаїн). Дієта припускала зниження кількості споживання білків за нормального вмісту жирів і вуглеводів. Виключалися продукти і страви, що містять велику кількість метіоніну як тваринного, так і рослинного походження (крупи, м’ясо, риба, неочищені й дезодоровані олії). Виключали дуже гарячі й холодні страви. Енергоцінність денного раціону складала 1500-1800 ккал і розподілялася на 4 прийоми.

Під час вивчення спадкового анамнезу виявлені такі особливості: обтяжену спадковість щодо порушень вуглеводного обміну мали 25 (20,8 %) жінок I групи, 5 (9,1 %) – II групи та 15 (13,0 %) – III ($p_{1:2}$=0,056 та $p_{1:3}$=0,112 за χ^2); спадкову схильність до надмірної ваги тіла – 14 (11,7 %), 9 (16,4 %) та 32 (27,8 %) пацієнток, відповідно по групах (p1:2=0,393 та $p_{1:3}$=0,002 за χ^2); гіпертонічні порушення, а саме: артеріальну гіпертензію у батьків мали 11 (9,2 %), 7 (12,7 %) та (p=0,472 за χ^2). Вказівки на порушення мозкового кровотоку в родичів I лінії спорідненості відзначались у 50 (41,7 %), 27 (49,1 %) та 39 (33,9 %) вагітних жінок ($p_{1:2}$=0,358 та $p_{1:3}$=0,221за χ^2), з яких у 19 (38,0 %), 11 (40,7 %) та 16 (41,02 %) жінок, відповідно по групах, в анамнезі у родичів відзначені ішемічні інсульти; в 5 (10,0 %), 3 (11,1 %) та 4 (10,25 %) випадках – геморагічні інсульти, а у 26 (52,0 %) жінок I клінічної групи, 13 (48,2 %) пацієнток II групи та 24 (61,5 %) – III – вказівки на транзиторні ішемічні атаки в сімейному анамнезі. При цьому високий ІМТ асоціювався із спадковою обтяженістю по гіпертонічних порушеннях (r=0,136, p=0,037) і схильністю до надмірної ваги (r=0,164, p=0,012) у жінок із надмірною вагою та ожирінням I та III тематичних груп.

При аналізі соматичного анамнезу встановлена пряма кореляція між ІМТ жінок та наявністю хронічної артеріальної гіпертензії - 8 (6,7%) вагітних (r= 0,179, p=0,018).

Аналіз гінекологічного анамнезу не виявив достовірних відмінностей за віком настання менархе: 12,72±0,12 (95 % ДІ: 12,47-12,96) років у жінок із надмірною вагою проти 12,91±0,22 (95 % ДІ: 12,46-13,36) років у пацієнток із нормальним ІМТ (p=0,419 між групами за t-критерієм). Водночас у жінок з надмірною вагою термін встановлення регулярного менструального циклу коливався від 6 до 12 місяців, а 27 (22,5 %) пацієнток мали нерегулярний менструальний цикл донині. Тривалість менструальної кровотечі коливалася в середньому в межах 5-7 (5,9±0,1) днів та 3-6 (4,7±0,2) днів, відповідно по групах ($p_{1:2}$<0,001 за t-критерієм), лише в одному випадку у жінки ІІ клінічної групи цей період складав 8 днів. Порушення овариально-менструального циклу (ОМЦ) за типом опсоменореї спостерігалось у 14 (11,7 %) та 3 (5,5 %) вагітних в анамнезі відповідно по групах ($p_{1:2}$=0,198 за χ^2); в одному випадку у жінки ІІ клінічної групи відзначені скарги в анамнезі на порушення ОМЦ за типом альгоменореї, чого не спостерігалось у жінок із надмірною вагою; в 13 (10,8 %) та в одному випадках відповідно ОМЦ був порушений за типом вторинної аменореї ($p_{1:}2$=0,041 за χ^2). Був встановлений кореляційний зв'язок між наявністю надмірної ваги у жінок і порушенням менструального циклу (r= 0,205, p=0,007), його тривалістю (r= 0,149, p=0,050).

Додатково привертав увагу той факт, що у жінок з надмірною вагою частіше був встановлений діагноз синдрому полікістозних яєчників – 17,5 % проти 9,1 % випадків у жінок із нормальною вагою (p>0,10), що є пов’язаним з ожирінням захворюванням згідно з Американською асоціацією ендокринологів (2014 р.). Вищезазначена тенденція спостерігалася із виявленням лейоміоми матки - 9,2 % жінок проти 3,6 % вагітних. Це доводило пряму залежність між наростанням маси тіла і тяжкістю порушень ОМЦ функції, що супроводжувалися хронічною ановуляцією, недостатністю лютеїнової фази циклу.

Аналіз акушерського анамнезу виявив первинне невиношування вагітності (НВ) у 35 (29,2 %), 18 (32,7 %) і 17 (14,8 %) жінок трьох клінічних груп ($p_{1:2}$=0,634 та $p_{1:3}$=0,008 за χ^2), але вторинне НВ частіше реєструвалось у жінок із ожирінням із І групи – 16 (13,3 %) проти 2 (3,6 %) жінок в ІІ групі та 5 (4,3 %) - ретроспективної групи ($p_{1:2}$=0,050 та $p_{1:3}$=0,016 за χ^2). Вважаємо, що подібна різниця між показниками у жінок в групах із надмірною вагою пояснювалася більш старшим віком у пацієнток в І групі 30,9±0,4 років проти 28,4±0,5 – ІІІ групі, який сприяв реалізації клінічно існуючих ризиків акушерських втрат, пов’язаних з підвищеною масою тіла, як предиктором гестаційних ускладнень.

Вищезазначені факти доводили необхідність переходу від оцінки наслідків ожиріння з "ІМТ-орієнтованого підходу" до оцінки на підставі наявності або відсутності пов'язаних з ожирінням захворювань – "підхід, орієнтований на ускладнення" (ВООЗ, 2014 рік).

Вагітність настала самостійно за період в середньому від 1 до 4 самостійних фертильних циклів без контрацепції у 97 (80,8 %) І групи, 48 (87,3 %) жінок ІІ групи ($p_{1:2}$= 0,294 за χ^2) та 112 (97,4 %) пацієнток ІІІ клінічної групи ($p_{1:3}$<0,001 за χ^2). У 23 (19,2 %) жінок І групи, у 7 (12,7 %) пацієнток ІІ та 3 (2,6 %) – ІІІ вагітність настала

за допомогою допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ). Слід відзначити, що приводом для екстракорпорального запліднення (ЕКЗ) у жінок із надмірною вагою був не трубний фактор, відсоток якого виявився мінімальним (1 (4,3 %) жінка в першій клінічній групі та 2 (28,6 %). – в другій). Приводом для проведення ДРТ стала відсутність прохідності маткових труб внаслідок злукової хвороби, як результату розповсюдженого зовнішнього ендометріозу, частота виявлення якого у жінок II клінічної групи була у 2,4 рази вищою (p= 0,017 за χ^2). Особливою була і структура його локалізації: зовнішній ендометріоз у жінок із нормальною вагою зустрічався в 5 разів частіше ніж у жінок із надмірною вагою, а аденоміоз вдвічі частіше відзначався у жінок із надмірною вагою (r= 0,18, p=0,018).

Не було виявлено достовірних відмінностей за частотою переривань вагітності до 12 тижнів у жінок проспективних груп: 69 (57,5 %) жінок у I групі і 35 (63,6 %) пацієнток у групі II ($p_{1:2}$=0,443 за χ^2). Водночас як у жінок ретроспективної групи цей показник склав 11 (9,6 %) випадків ($p_{1:3}$<0,001). Цей факт пояснювався старшим віком пацієнток I групи. Втрати вагітності після 12 тижнів траплялися у 12 (10,0 %), 3 (5,5 %) та 6 (5,2 %) вагітних відповідно по групах ($p_{1:2}$=0,319 та $p_{1:3}$=0,168 за χ^2). Це свідчить про те, що ускладнений перебіг гестації вдвічі частіше виникає в жінок із надмірною вагою і пояснюється, очевидно, впливом ожиріння на перебіг вагітності, при якому проблеми розвиваються з малих термінів: з процесу імплантації плодового яйця, порушення якого призводить до виникнення ранніх та пізніх викиднів. Вірогідна різниця між показниками I та III групи свідчила на користь більш обтяженого акушерсько-гінекологічного анамнезу в жінок I групи.

Значущих клінічних відмінностей щодо проявів загрози переривання вагітності між проспективними групами не встановлено: ниючий біль унизу живота мали 90,0 % жінок I групи і 96,4 % пацієнток II групи ($p_{1:2}$=0,462 за критерієм χ^2); кров'янисті виділення зі статевих шляхів – 32,5 % і 43,6 % жінок, відповідно ($p_{1:2}$=0,154 за χ^2). Підтвердженням скарг пацієнток I та II клінічних груп на кров'янисті виділення зі статевих шляхів при госпіталізації до стаціонару були результати УЗД. У 85 (46,3 %) вагітних виявлена ретрохоріальна гематома – 62 (51,7 %) та 23 (41,8 %) вагітних I та II клінічної групи відповідно. Об'єм гематоми коливався в межах від 22,4 до 163,8 $см^3$ і в середньому складав 46,8±11,2 $см^3$. Водночас, поєднання обох клінічних симптомів спостерігалося в 1,8 раза частіше у жінок II клінічної групи – 40 % проти 22,5 % у жінок з надмірною вагою ($p_{1:2}$=0,017 за χ^2). У жінок III групи подібні показники складали: в 6 (17,1 %) випадках - скарги на кров'яні виділення із статевих шляхів і ультразвукові ознаки гематоми та в 29 (82,9 %) випадках – ниючий біль унизу живота. Додатково було відзначено, що рясність кров'янистих виділень зі статевих шляхів була більш виразною у жінок із надмірною вагою, а кращий та прискорений ефект від призначеного патогенетичного лікування у жінок із кров'янистими виділеннями зі статевих шляхів мав місце у жінок із нормальною вагою. При виявленні скарг на кров'яні виділення зі статевих шляхів у жінок I та II клінічних груп був застосований антифібринолітік (транексамова кислота) з метою організації гематоми коротким курсом у дозі 500 мг двічі на добу не більше 7

діб.

При аналізі загально-клінічних аналізів вірогідних відмінностей по групах не спостерігалося ($p>0,05$).

При оцінці рівня плацентації виявлено, що у 38 (31,7 %), 22 (42,3 %) і 19 (16,5 %) пацієнток I, II і III груп відповідно, мала місце низька плацентація ($p_{1:2}=0,248$ та $p_{1:3}=0,007$ за χ^2). У 2 жінок I групи та 1 жінки II клінічної групи виявлено повне передлежання плаценти, по 2 випадки в групах жінок із надмірною вагою та у 1 жінки II клінічної групи зареєстровано неповне передлежання плаценти. Це могло пояснюватися нижчим рівнем прогестерону (Р) в крові цих вагітних ($r= 0,22$, $p=0,004$), а також рубцем на матці внаслідок кесарева розтину (КР), що мало місце в анамнезі у 2 жінок із надмірною вагою. В обох випадках підставою для виконання КР в ургентному порядку стало передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (ПВНРП). Також рубець на матці мав місце у 3 (2,5 %) жінок I клінічної групи внаслідок консервативної міомектомії. Ризик виникнення аномального розташування плаценти (АРП) збільшувався з підвищенням кількості попередніх КР.

Етіологія АРП багатогранна та є проявом аномальної імплантації зародка внаслідок порушення васкуляризації децидуальної оболонки, що зумовлене атрофічними змінами або запальним процесом, які притаманні ефектам ожиріння (Макацария А.Д., 2015 р.). Саме тому, вважали за необхідне виявити кореляційні зв'язки аномальної плацентації з рядом клінічних та лабораторних показників. Додатково на необхідність пошуку цих зв'язків наштовхували данні УЗД в терміні гестації 5-6 тижнів: плодове яйце у цих вагітних розташовувалося не в ділянці дна матки або правого трубного вугла, які є типовими для імплантації, а в дистальних відділах, ближче до внутрішнього вічка матки, що, напевно, є наслідком більш тривалого передімплантаційного періоду. Цей факт доводив наявність конфлікту на рівні трофобласт – слизова ендометрію.

Під час вивчення гормонального профілю вагітних жінок проспективних груп були виявлені такі зміни: рівень β-суб'одиниці хоріонічного гонадотропіну людини (ХГЛ) не виходив за межі нормативних значень, проте наближався до нижньої межі норми у 76 (63,3 %) вагітних I групи та у 16 (29,1 %) жінок II клінічної групи; гіпопрогестеронемія виявлена у 98 (81,7 %) і у 34 (61,8 %) пацієнток обох клінічних груп відповідно. Рівень Р на нижній межі норми був відзначений у 18 (15 %) жінок I клінічної групи та у 16 (29,1 %) – другої. Рівень Р в крові відповідав параметрам норми лише у 6 (5 %) вагітних I групи та у 5 (9,1 %) жінок II клінічної групи.

Рівні Р в жінок основних груп при взятті на облік були такими: 48,7 [36,2; 67,0] нг⁄мл у жінок I клінічної групи, 71,1 [46,5; 90,8] нг⁄мл проти 36,7 [31,2; 56,7] нг⁄мл – у III групі ($p_{1:2}<0,001$ та $p_{1:3}<0,001$ за U). Таким чином, в II групі його рівень майже в 1,5 рази перевищував такий рівень у жінок I групи. Проте надалі в жінок ретроспективної групи рівень Р не уточнювався, оскільки його приріст згідно за триместрами вагітності ми оцінити не мали змоги.

Низький рівень Р асоціювався з наявністю і ступенем ожиріння ($r=-0,197$, $p=0,009$), самостійністю настання вагітності ($r= 0,274$, $p<0,001$) та розвитком гестаційної артеріальної гіпертензії ($r= 0,15$, $p=0,048$).

Це обумовлювало необхідність застосування у цих пацієнток препаратів прогестерону. Вагітні отримували індивідуально підібрані дози мікронізованого прогестерону (від 200 до 600 мг на добу) під контролем концентрації гормону в сироватці крові. Бажаним вважали рівень Р в межах медіани референтного значення.

За показниками пренатального скринінгу (PRISCA I та PRISCA II), вираженими у відносних одиницях (МоМ) у жінок I та II клінічних груп встановлені більш низькі рівні вільного естріолу ($p_{1:2}$=0,346 за U), що свідчило про сформовану недостатність фетоплацентарного комплексу. Нажаль, порівняти показники із даним жінок III групи було неможливо, так як подібних даних обмінні карти вагітних не містили, жінкам подібні скринінги не застосовувалися.

У жінок із надмірною вагою був встановлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем Р та ХГЛ у терміні гестації 16-18 тижнів (r= 0,268, p=0,004), в той час як у жінок з нормальною масою тіла вірогідних взаємозалежностей між цими показниками не виявлено (r= 0,169, p=0,216). Також за результатами кореляційного аналізу виявлено вірогідний зв'язок у парах: Р та показник альфа-фетопротеїну (АФП) в терміні гестації 16-18 тижнів (r= 0,183, p=0,023).

Враховуючи той факт, що у жінок із надмірною вагою або ожирінням спостерігається тіреоїдная дисфункція в 45-52% випадків (Дедов И.И., Мельниченко Г.А., 2014 р.), вважали доцільним провести аналіз рівнів гормонів щитовидної залози (ЩЗ), оскільки за останні 10 років патологія ЩЗ зросла у 7 разів.

Аналіз показників продукції гормонів ЩЗ виявив прямий зв'язок між рівнем тіреотропного гормону (ТТГ) та титром антитіл до тиреопероксідазі (At до ТПО) (r= 0,230, p=0,007). Зворотний кореляційний зв'язок встановлений між рівнем ТТГ та вільного тироксину ($T_{4\ вільн.}$) (r=-0,231, p=0,005); рівнями гомоцистеїну (ГЦ) за триместрами: r=-0,197, p=0,016; r=-0,214, p=0,010 та r=-0,21, p=0,012 відповідно у I, II та III триместрах вагітності.

Низький рівень ТТГ асоціювався з перериванням вагітності (r= 0,284, p<0,001) і невиношуванням в анамнезі (r= 0,17, p=0,048), зниженою продукцією Р (r= 0,178, p=0,028). Високий рівень ТТГ корелював з наявністю патології щитовидної і молочних залоз в анамнезі (r= 0,181, p=0,026). Рівень $T_{4\ вільн.}$ корелював з виникненням гестаційного діабету у II половині вагітності (r= 0,17, p=0,046) – 4 (3,6 %) випадки в I клінічній групі та 2 (3,84 %) – II групі.

Під час аналізу перебігу I триместру вагітності у жінок основних груп встановлено, що блювота вагітних спостерігалася в 2,5 рази частіше у жінок із нормальною масою тіла та поєднувалася із низьким рівнем глюкози натще – у 7 (33,3 %) пацієнток I клінічної групи та в 11 (45,8 %) випадках другої ($p_{1:2}$=0,393 за χ^2), та більш високими значеннями T_4 – 11 (52,4 %) та 9 (37,5 %) пацієнток в обох клінічних групах відповідно ($p_{1:2}$=0,316 за χ^2). Аналогічна скарга була притаманна 19 (16,5 %) вагітним III клінічної групи ($p_{1:3}$=0,056 за χ^2). Інша тенденція спостерігалася з боку проявів астенічного синдрому. Загальну слабкість із малих термінів гестації відзначали 89 (74,2 %) вагітних I клінічної групи, зниження працездатності – 91 (75,8 %) жінка. Додатковий внесок у посилення цих проявів у вагітних із надмірною вагою

вносив страх погладшати ще більше під час вагітності. Такі жінки, як правило, скаржилися на поганий настрій або його нестійкість, надмірну дратівливість, яка змінювалася апатією й млявістю, іноді зі схильністю до депресії.

Більшість жінок І клінічної групи (87 (72,5 %)) скаржилась на погіршення пам'яті, внутрішню тривогу щодо свого здоров'я, зниження працездатності, особливо при інтелектуальному навантаженні. Усі ці прояви не були характерні для жінок ІІ клінічної групи, де лише в 7 (12,7 %) випадках жінки скаржилися на зниження працездатності, яку вважали наслідком підвищеної сонливості, притаманну вагітності, як прояв фізіологічних змін під час вагітності з боку центральної нервової системи, і не звертали на це увагу.

Надмірну слабкість у вагітних жінок із надмірною вагою можливо було пояснити, також, наявністю в них розладів травлення та порушенням виділення жовчі. Незначний біль або почуття розпирання в правому підребер'ї або надчеревній ділянці відзначали 86 (71,7 %) вагітних І клінічної групи, диспепсичні явища – 94 (78,3 %). При проведенні УЗД у 15 (12,5 %) вагітних відзначалося збільшення печінки, у 38 (31,7 %) мали місце вказівки на наявність хронічного холециститу. Подібна тенденція не спостерігалася у жінок із нормальною вагою: збільшення печінки не було виявлено в жодному випадку, ознаки хронічного холециститу мали місце в 2 (3,6 %) випадках. Саме тому вважали за необхідне дослідити показники обміну ліпідів та вуглеводів у жінок проспективних груп (табл. 1). Порівняти подібні дані із жінками ІІІ клінічної групи було неможливим у зв'язку із дефіцитом інформації у документації при ретроспективному аналізі.

Результати дослідження ліпідограми, наведені в таблиці 1, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від $p<0,05$ до $p<0,01$) високих рівнів холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності від ІМТ вагітних жінок.

Таблиця 1

Характеристика ліпідного обміну в жінок тематичних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	I група (n=120)	II група (n=55)	
Холестерин (ХС), ммоль⁄л	5,61±0,10 (5,41-5,81)	5,17±0,15 (4,88-5,46)	0,014
Тригліцериди, ммоль⁄л	1,91±0,08 (1,76-2,06)	1,87±0,12 (1,63-2,11)	0,812
ХС ЛПНЩ, ммоль⁄л	2,74±0,08 (2,58-2,90)	2,43±0,11 (2,21-2,66)	0,030
ХС ЛПДНЩ, ммоль⁄л	0,495±0,022 (0,453-0,538)	0,415±0,021 (0,373-0,458)	0,023
ХС ЛПВЩ, ммоль⁄л	1,69±0,03 (1,63-1,75)	1,71±0,03 (1,65-1,78)	0,609
Індекс атерогенності (ІА)	2,45±0,07 (2,30-2,60)	2,07±0,10 (1,87-2,27)	0,004

Встановлені прямі кореляційні зв'язки між рівнем загального ХС у жінок з

невиношуванням вагітності не тільки з ІМТ (r= 0,153; p=0,044), але й з показником пренатального скринінгу протеїну, що асоційований із вагітністю – А (PAPP-A, MoM) в терміні гестації 11-13 тижнів (r= 0,161; p=0,042), а також концентрацією вільного естріолу в 16-18 тижнів гестації (r= 0,152; p=0,046). Рівень ХС ЛПДНЩ також корелював із ІМТ (r= 0,169; p=0,026). Тенденція, що спостерігалася, пояснювала схильність до підвищеної активності тромбоцитів, що була доведена лабораторно. Це створювало умови до активації судинно-тромбоцитарного гемостазу, що є наслідком підвищеної ліпофільності плазми вагітної, як однієї з ланок підвищеної протромбогенної готовності організму.

Результати дослідження поліморфізму гена аполіпопротеїну Е (APOE Leu28Pro) не виявили вірогідних відмінностей між виділеними групами: гетерозиготна форма гена виявлена лише в одному випадку в пацієнтки основної групи ($p_{1:2}$=0,772 між групами за χ^2 з поправкою Yates).

Враховуючи приналежність усіх жінок основної І групи до групи ризику щодо виникнення порушень вуглеводного обміну під час гестації, в момент взяття вагітної на облік був проведений пероральний тест толерантності до глюкози. Його результати показали, що рівень глюкози у жінок із надмірною масою тіла перевищував відповідні показники у вагітних групи порівняння на 13,2 % (p<0,001) при дослідженні натще і на 11,4 % після навантаження глюкозою (p=0,004).

Результати дослідження вуглеводного обміну, наведені в таблиці 2, свідчать про наявність істотної взаємозалежності (від p<0,05 до p<0,001) рівнів глюкози в крові, С-пептиду й індексу HOMA-IR від ІМТ вагітних жінок.

Таблиця 2

Характеристика вуглеводного обміну у жінок проспективних груп, M±m (95% ДІ)

Показник	Клінічна група		p між групами за t-критерієм
	І група (n=120)	ІІ група (n=55)	
Інсулін, мкЕд⁄мл	10,57±0,32 (9,94-11,19)	10,96±0,42 (10,12-11,81)	0,471
Глюкоза в крові ммоль/л	4,23±0,06 (4,10-4,35)	3,83±0,08 (3,66-3,99)	<0,001
С-пептид, нг⁄мл	1,75±0,06 (1,63-1,87)	1,01±0,03 (0,95-1,07)	<0,001
Глікозильований гемоглобін, %	4,90 * [4,80; 5,01]	4,90* [4,80; 5,00]	0,462**
Індекс HOMA	2,04±0,08 (1,89-2,19)	1,80±0,06 (1,67-1,93)	0,043

Примітка. * – дані представлено у вигляді Me [25%; 75%]; ** – за U-критерієм.

Відповідні коефіцієнти кореляції дорівнювали: ІМТ з рівнем глюкози – r= 0,353; p<0,001, ІМТ з рівнем С-пептиду – r= 0,550; p<0,001, ІМТ з індексом HOMA – r= 0,160; p=0,038. Зворотні кореляції С-пептиду виявлено з рівнем Р (r= -

0,171; p=0,027). Це свідчило про розвиток у жінок з ожирінням ІР та характерних гормональних порушень, насамперед гіпопрогестеронемії. Клінічно це проявлялося загрозою переривання вагітності в цих жінок, що підтверджувало уявлення про складові метаболічних порушень при ожирінні. Високий рівень інсуліну в жінок проспективних груп асоціювався з порушенням рівня розташування плаценти (r= 0,171; p=0,026); підвищенням вмісту глікозильованого гемоглобіну – з обтяженим сімейним анамнезом за ЦД 2-го типу (r= 0,156; p=0,042).

Результати дослідження поліморфізму гена PPARG-gamma2 (Pro12Ala) не виявили вірогідних відмінностей між проспективними групами. Це доводило той факт, що з метою прогнозування розвитку у вагітних жінок гестаційного діабету, а надалі реалізації ризику розвитку у жінок із надмірною вагою ЦД 2-го типу більш ефективним є визначення рівня С-пептиду та індексу HOMA, ніж гліколізованого гемоглобіну. С-пептид виробляється в рівному співвідношенні з інсуліном та, на відміну від останнього, не піддається "ефекту першого проходження" в печінці. Тому його концентрація в крові відповідає його продукції підшлунковою залозою, не залежить від зміни рівня глюкози в крові й відносно постійна. Оцінку виразності ІР за показником HOMA-IR доцільно проводити в І триместрі вагітності, оскільки починаючи з ІІ триместру вагітності формується фізіологічна ІР. Визначення індексу HOMA-IR може бути застосовано для динамічного спостереження. Саме ці дані враховувалися під час створення діагностичного алгоритму для вагітних жінок із надмірною вагою.

Показник лептину, який вивчався в проспективних групах, у жінок із надмірною вагою вдвічі перевищував подібні значення у жінок із нормальною вагою. Однак високою мірою варіабельності характеризувався у пацієнток саме ІІ групи – коефіцієнти варіації (С) 89,6 % проти 47,4 % (p=0,039 за F-критерієм). Була встановлена пряма кореляційна взаємозалежність рівня лептину зі: ступінем ожиріння (r= 0,612; p<0,001), спадковістю по ЦД 2-го типу (r= 0,23; p=0,023), наявністю хронічної артеріальної гіпертензії (r= 0,258; p=0,011); показниками обміну вуглеводів - рівнем глюкози (r= 0,415; p<0,001), С-пептиду (r= 0,385; p<0,001), та із індексом HOMA-IR (r= 0,205; p=0,046). Зворотна залежність відмічалася між концентрацією лептину та віком настання менархе (r= -0,199; p=0,050), що доводило значущість жирової тканини в процесі становлення менструальної функції.

Проведене дослідження довело, що пацієнтки з обтяженим акушерським анамнезом у І групі мають більш виразний ступінь порушення вуглеводного обміну, ніж пацієнтки з нормальною масою тіла.

Додатковою скаргою, що потребувала консультації невропатолога, стала скарга на оніміння і постійну холодність кистей рук у 46 (38,3 %) та 14 (25,5 %) жінок І та ІІ клінічних груп відповідно ($p_{1:2}$=0,096 за χ^2). Це могло бути непрямим свідченням порушення мікроциркуляції у цих жінок і, якоюсь мірою, пояснювати ранні прояви астенічного синдрому.

Враховуючі скарги вагітних, а також доведений факт, що ожиріння, яке супроводжується метаболічними порушеннями, часто поєднується з тромбо-

філічними ускладненнями, а тромбофілії, в свою чергу, мають велике клінічне значення у виникненні акушерської патології, нами проведено визначення генних поліморфізмів, вивчена їх роль у перебігу гестаційного процесу та вплив на систему гемостазу вагітних з ожирінням для розробки прогностичної моделі та профілактики виникнення в них акушерських ускладнень (гіпертензивних порушень під час вагітності, ПВНРП та венозного тромбоемболізму). При дослідженні генів, що асоціюються з тромбофілією було виявлено ряд особливостей для кожної групи жінок (табл. 3).

Таблиця 3

Характеристика поліморфізмів генів тромбофілії

Гени	Поліморфізми	Результат	I група (n=120)	II група (n=55)	r (p)
F_2-протромбін (фактор II згортання)	F_2: 20210 G>A	0	114 (95,0 %)	55 (100 %)	0,128 (p=0,092)
		1	6 (5,0 %)	-	
F_5-Лейден (фактор V згортання)	F_5: 1691 G>A	0	95 (79,2 %)**	52 (94,5 %)	0,260 (p=0,001)
		1	18 (15,0 %)	3 (5,5 %)	
		2	7 (5,8 %)	-	
F_7 (фактор VII згортання)	F_7: 10976 G>A	0	76 (63,3 %)*	44 (80,0 %)	0,155 (p=0,040)
		1	41 (34,2 %)*	10 (18,2 %)	
		2	3 (2,5 %)	1 (1,8 %)	
$F_{13}A_1$ (фактор XIII згортання)	$F_{13}A_1$: 9 G>T	0	59 (49,1 %)	33 (60,0 %)	0,105 (p=0,165)
		1	53 (44,2 %)	18 (32,7 %)	
		2	8 (6,7 %)	4 (7,3 %)	
FGB-фібриноген (фактор I згортання)	FGB: -455 G>A	0	45 (37,5 %)	27 (49,1 %)	0,194 (p=0,010)
		1	54 (45,0 %)	24 (43,6 %)	
		2	21 (17,5 %)	4 (7,3 %)	
Серпін 1 (PAI-1) антагоніст тканинного активатора плазміногену	PAI: -675 5G>4G	0	18 (15,0 %)	15 (27,3 %)	0,180 (p=0,017)
		1	53 (44,2 %)	27 (49,1 %)	
		2	49 (40,8 %)*	13 (23,6 %)	
ITGA2-α_2 інтегрін (тромбоцитарний рецептор до колагену)	ITGA2-α2: 807 C>T	0	53 (44,2 %)	20 (36,4 %)	-0,106 (p=0,162)
		1	54 (45,0 %)	24 (43,6 %)	
		2	13 (10,8 %)	11 (20,0 %)	
ITGB3-β (тромбоцитарний рецептор фібриногену)	ITGB3-β: 1565 T>C	0	76 (63,3 %)	37 (67,3 %)	0,046 (p=0,546)
		1	41 (34,2 %)	18 (32,7 %)	
		2	3 (2,5 %)	-	

Примітка. * – p<0,05, ** – p<0,01 між групами за χ^2; r – коефіцієнт кореляції між показником і наявністю у жінки надмірної ваги (p – значущість коефіцієнта кореляції).

З мутацією в гені F_2-протромбін асоціювались невдачі ЕКЗ (r= 0,296, p=0,010), випадки втрати вагітності після 12 тижнів в анамнезі (r= 0,234, p=0,038), підвищення рівня ГЦ у II триместрі вагітності (r= 0,178, p=0,023). Це опосередковано доводило зв'язок мутації гену F_2, який є відповідальним за втрати плоду у I триместрі вагітності, невиношування вагітності, розвиток плацентарної дисфункції та виникнення гіпертезивних ускладнень під час вагітності, з ІМТ та робило жінок із

надмірною вагою групою вкрай високого ризику по виникненню гестаційних ускладнень та перинатальних втрат, що довели розроблені нами математичні моделі.

Виявлено статистично значущій взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги у жінок і мутацією чинника згортання крові F_5-Лейден (r= 0,260, p=0,001). З мутацією в гені F_5-Лейден асоціювалися невдачі ЕКЗ (r= 0,287, p=0,013) – 4 з 10 випадків (40,0 %) проти 7 з 64 (10,9 %) випадків у жінок, у яких не було імплантаційних втрат вагітності, а також виникнення аномального рівня плацентації (r= 0,157, $p_{1:2}$=0,038).

Частота виявлення поліморфізмів гена Серпін-1 (PAI-1) відрізнялася у вагітних клінічних груп (r= 0,18, $p_{1:2}$=0,017), але була статистично не значущою ($p_{1:2}$=0,544 за χ^2). Цей факт свідчив про те, що наявність поліморфізму вищезазначеного гена не залежить від ІМТ вагітної та не є ключовою при складанні прогнозу перебігу вагітності.

Поліморфізм гена FGB-фібриногену із клінічної точки зору пояснював високі рівні фібриногену у цих жінок.

Важливим з позиції клінічного акушерства було виявлення поліморфізму гена ITGB3-β: 1565 T>C, що встановило кореляційний зв'язок із надмірною вагою (r=0,046, p=0,546), оскільки це робило цих вагітних нечутливими до профілактичного застосування в них аспірину, що регламентовано Наказом МОЗ України № 676 з метою попередження розвитку в них прееклампсії під час гестації. Саме тому, під час виконання роботи ми призначали аспірин у дозі 75 мг на добу після їжі протягом декількох місяців тільки жінкам із відсутністю поліморфізму в цьому гені. Таку терапію отримували 76 (63,3 %) та 37 (67,3 %) жінок I та II клінічних груп відповідно. Додатково встановлена кореляційна вірогідність цієї мутації із загрозою переривання вагітності у ранні терміни (r= 0,152, p=0,045), які клінічно супроводжувалися частими скаргами на ниючий біль (r= 0,154, p=0,042), а також із лабораторним маркером – підвищенням ступеня ретракції тромбоцитів (r= 0,149, p=0,049). Однак в парі поліморфізм гена ITGB3-β та низький рівень Р встановлений зворотній зв'язок (r= -0,220, p=0,004).

Саме тому, в математичну модель прогнозу виникнення у цих жінок загрози НВ увійшли поліморфізми генів протромбіну та Leiden.

При аналізі результатів гемостазіограми, яка досліджувалася у момент взяття на облік, достовірна кореляція з ІМТ була встановлена тільки для показника АЧТЧ (r=-0,193, p=0,010).

Взаємозв'язок показників гемостазіограми з мутацією генів тромбофілії відзначався в парах: активований частково тромбопластиновий час (АЧТЧ) – ген F_5-Лейден (r= -0,153, p=0,043), агрегація тромбоцитів – ген F_2-протромбін (r= 0,149, p=0,049),

Достовірного зв'язку рівня Д-димеру та фібриногену з ІМТ, що були досліджені нами з метою вирішення одного із завдань роботи, у початковий період не відзначалося. Однак в останні терміни гестації середній рівень фібриногену корелював із ІМТ жінок (r= 0,270, p<0,001).

Високі рівні Д-димеру у вагітних жінок асоціювались зі зниженням АЧТЧ (r= -0,154, p=0,049), підвищенням РФМК (r= 0,155, p=0,047), що додатково вказувало на

активацію протромбогенного потенціалу вагітної жінки. Із клінічної точки зору важливими були кореляційні зв'язки високих рівнів Д-димеру в крові вагітної з неповним передлежанням плаценти (r= 0,167, p=0,027) й ускладненнями гестації (r= 0,185, p=0,032), а в пологах – із затримкою частин посліду (r=0,215, p=0,011). Підвищений рівень фібриногену корелював з ускладненим перебігом другої половини вагітності (r= 0,153, p=0,043) і пологів (r= 0,323, p<0,001).

В основу розробки патогенетично обгрунтованого алгоритму лікування у вагітних жінок із надмірною вагою перед усім лягло завдання вдосконалення способу лікування та профілактики проявів тромбофілії під час гестації та після пологів, застосування якого сприяло б збільшенню ефективності з урахуванням виявлених поліморфізмів генів, асоційованих зі схильністю до тромбоутворення. При виявлені підвищення рівнів Д-димера або розчинних фібрин-мономерних комплексів (РФМК), які перевищували значення 0,5 мкгФЕО/мл або 0,2 мг/л, відповідно, призначали низькомолекулярні гепарини (НМГ), а саме: надропарин у дозу 0,3-0,6 мл/добу або беміпарин по 2500-3500 МЕ антифактора-Ха під стаціонарним контролем рівнів тромбоцитів через кожні 5 днів та рівня кальцію через кожні 14 днів до нормалізації показників тромбінемії. Для збільшення ефекту дозування НМГ коригували за ІМТ вагітної або породіллі. Призначали терапію НМГ, згідно з наказом МОЗ України № 624, одразу після реєстрації серцебиття ембріона під час проведення УЗД (у середньому 5-6 тижнів гестації). Обов'язковим вважали застосування вищезазначеної терапії в терміні гестації 6-8 тижнів у жінок із вказівками в анамнезі на завмерлу вагітність до 12 тижнів, навіть якщо показники коагулограми та рівня Д-димера були у межах норми. Ця наполегливість у терапії саме в цей період була обгрунтована тим фактом, що в терміні 6 тижнів гестації здійснюється зміна типу живлення плодового яйця: цитотрофний тип заміщається гематогенним. У жінок із генетичною схильністю до тромбофілії в цей період таке не відбувається, оскільки судини мікроциркуляторного русла, що є спочатку основою для гематотрофного типу живлення під час триваючої інвазії трофобласта, у терміні 6 тижнів знаходяться в стані надлишкового тромбування, тим самим не дозволяючи утворитися новому джерелу живлення. Таку терапію отримували 76 (63,3 %) пацієнток I клінічної групи і 43 (78,2%) жінки II клінічної групи.

У 7 (5,8 %) пацієнток I клінічної групи, в яких був виявлений гомозиготний поліморфізм за алелем 2 в гені F_5-Лейден вищезазначена терапія тривала весь перебіг гестації. Подібна спрямованість мала місце також у 4 випадках сполучення мутації в гені F_5-Лейден й дефекту в гені F_2 -протромбіну, в разі якого ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності та після пологів стає вкрай високим.

За наявності гетерозиготного поліморфізму в гені F_5-Лейден у 18 (15,0 %) випадках у жінок I клінічної групи та в 3 (5,5 %) випадках у жінок II клінічної групи питання подовження антикоагулянтної терапії вирішувалось індивідуально. В 1 (0,8 %) вагітної жінки I клінічної групи та в 1 (1,8 %) – II групи з вищезазначеним поліморфізмом у гені F_5-Лейден терапія тривала й надалі у зв'язку з наявністю в анамнезі звичного невиношування вагітності протягом усього терміну гестації. Додатково при застосуванні НМГ із 16 тижнів гестації обов'язково призначали препарат

кальцію.

При виявлені поліморфізму гена $F_{13}A_1$: 9 G>T у жінок по групах, а саме: 8 (6,7 %) та 4 (7,3 %) випадків патологічної гомозиготи за алелем 2 в I та II клінічних групах відповідно, а також за наявності мутації в гені ITGB3-β 1565 T>C (44 (36,7 %) та 18 (32,7 %) випадків гетерозиготного та гомозиготного поліморфізму за алелем 2 відповідно по групах) терапія НМГ після 12 тижнів заміщувалася призначенням пентосану полісульфату SP 54, який є гепариноїдом та гравідопротектором, в дозі по 50-75 мг двічі на день.

У 3 (2,5 %) та у 3 (5,5 %) жінок I та II клінічних груп, відповідно, поточна вагітність перервалася в терміні гестації до 12 тижнів за типом завмерлої вагітності ($p_{1:2}$=0,135 за χ^2). Причому, в одному випадку переривання, мова йшла про вагітність, яка настала із залученням ДРТ. У цьому випадку було проведено каріотипування абортуса, при якому встановлена трисомія 21 пари хромосом, що перекреслило надалі доцільність самого виношування цієї вагітності. У 2 (1,7 %) жінок із надмірною вагою трапився викидень у терміні гестації 16 тижнів. У 2 (1,7 %) випадках у жінок I клінічної групи вагітність була перервана за медичними показаннями в терміні 21-22 тижні, внаслідок виникнення летальної вади розвитку центральної нервової системи в одному випадку та вади розвитку шлунково-кишкового тракту плода – у другому випадку. У 2 (1,8 %) жінок I клінічної групи вагітність завершилася антенатальною загибеллю плода в терміні гестації 24, 26 тижнів.

Тому розрахунок показників, що характеризували перебіг гестації (а саме: її ускладнення) та пологів розраховували на 111 жінок в I клінічній групі та на 52 жінки – в II клінічній групі, що відображало вищезазначені втрати вагітності.

Виявлений вірогідний кореляційний зв’язок в парах аномального передлежання плаценти з мутацією в гені F_5-Лейден (r= 0,157, p=0,038) та з високими рівнями Д-димеру (r= 0,167, p=0,027), що було відображене у клініці. Під час проведення УЗД були виявлені особливості плацентації. У 3 випадках збережених вагітностей до 20 тижнів гестації – 2 із 115 жінок I клінічної групи (1,7 %) та 1 з 52 жінок II групи (1,92,0 %) – виявлено повне передлежання плаценти (p=0,921 за χ^2). Це асоціювалося з поліморфізмами в генах фібриногену FGB 455 G>A, PAI-1: 675 5G>4G та ITGA2-α2: 807 C>T в усіх випадках. У кожної з цих жінок мали місце свої клініко-лабораторні особливості. В обох жінок мало місце звичне НВ. В однієї жінки I клінічної групи із повним передлежанням плаценти в анамнезі була антенатальна загибель плода в терміні гестації 38 тижнів. Смерть плода настала в антенатальному періоді від асфіксії, обумовленої порушеннями кровообігу в системі мати-плацента-плід внаслідок хронічної декомпенсованої плацентарної дисфункції. Привертав до себе увагу вкрай високий рівень ХС в сироватці крові жінки – 9,38 ммоль⁄л.

Цей факт міг пояснювати рівень плацентації, оскільки в цьому випадку мало місце порушення васкуляризації децидуальної оболонки, що було зумовлено атрофічними змінами ендометрію. Саме тому інвазія ворсин хоріону відбувається в найбільш сприятливому місці.

Аномальне розташування плаценти потребувало ретельного обґрунтування

застосування у них антикоагулянтної терапії. Після цього встановлено, що в жодної вагітної з вищезгаданими особливостями після надходження до стаціонару та підбору індивідуальної терапії протягом усієї вагітності більше не виникали скарги на кров'янисті виділення зі статевих шляхів. У пацієнток з неповним передлежанням плаценти міграція плаценти відбувалася повільно впродовж 10 тижнів і закінчилася в 28 тижнів гестації.

Аналіз генів, що відповідальні за фолатний обмін (табл. 4), виявив високий відсоток поліморфізму гена MTHFR: 677 C>T в обох клінічних групах ($p_{1:2}$=0,765 за χ^2). Однак, частота виявлення поліморфізму гена MTHFR:1298 A>C була нижчою, але не мала відмінностей по групах.

Таблиця 4

Характеристика поліморфізмів генів фолатного циклу в жінок проспективних груп

Гени	Поліморфізми	Результат	I клінічна група (n=120)	II клінічна група (n=55)	r (p)
MTHFR:677 (метилентетрагідрофолатредуктаза)	MTHFR:677 C>T	0	43 (35,8 %)	21 (38,2 %)	-0,021 (p=0,781)
		1	68 (56,7 %)	26 (47,3 %)	
		2	9 (7,5 %)	8 (14,5 %)	
MTHFR:1298 (метилентетрагідрофолатредуктаза)	MTHFR:1298 A>C	0	55 (45,8 %)	33 (60,0 %)	0,127 (p=0,093)
		1	53 (44,2 %)	18 (32,7 %)	
		2	12 (10,0 %)	4 (7,3 %)	
MTR (MTR:2756) – B_{12}-залежна метіонін-синтаза	MTR:2756 A>G	0	85 (70,8 %)	31 (56,4 %)	-0,127 (p=0,094)
		1	31 (25,8 %)*	24 (43,6 %)	
		2	4 (3,4 %)	-	
MTRR (MTRR: 66 метіонін-синтаза-редуктаза	MTRR: 66 A>G	0	31 (25,8 %)	9 (16,4 %)	-0,058 (p=0,446)
		1	54 (45,0 %)	30 (54,5 %)	
		2	35 (29,2 %)	16 (29,1 %)	

Примітка. * - p<0,05 між групами по χ^2; r - коефіцієнт кореляції Спірмена між показником і наявністю в жінки надмірної ваги (p – значущість коефіцієнта кореляції).

За результатами кореляційного аналізу встановлені статистично значущі взаємозв'язки ІМТ лише із мутацією гена MTR: 2756-B_{12}-залежної метіонін-синтази (r= 0,188, p=0,013). Генетична мутація з боку MTRR:66 мала зв'язок із виникненням загрози переривання вагітності до 12 тижнів вагітності (r= 0,154, p=0,042) та аномальним розташуванням плаценти (r= 0,148, p=0,050).

Порівняльний аналіз результатів дослідження поліморфізму генів артеріальної гіпертензії (AGT Thr174Met, AGT Met235Thr та NOS3 C786T) не виявив достовірних відмінностей між виділеними групами вагітних жінок (при всіх порівняннях p>0,50), а отже, не встановлений значущій взаємозв'язок між мутацією вивчених генів та ІМТ.

Однак, поліморфізм генів ангіотензиногену-2 і синтази окису азоту-3 спостерігали в усіх 4 випадках ПВНРП, що дало змогу рекомендувати впровадження цього дослідження у клінічну практику.

На відміну від інших форм генетичної тромбофілії при гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) немає початкових порушень у системі гемостазу, вони розвиваються опосередковано, при порушенні функції ферментних систем, накопиченні ГЦ в плазмі крові, розвитку оксидантного стресу. ГГЦ при цьому стає незалежним чинником ризику розвитку тромботичних і акушерських ускладнень (незалежно від віку, дієти, наявності інших генетичних мутацій, які призводять до тромбозів), що пов'язано з розвитком артеріальних і венозних тромбозів.

При вивченні рівнів ГЦ за триместрами вагітності статистично значущих взаємозалежностей з ІМТ не виявлено (p>0,05). Ці показники у I і II триместрах були вищими у жінок із наявністю випадків втрати вагітності в анамнезі: 7,16±0,19 (95% ДІ: 6,77-7,54) проти 6,45±0,25 (95% ДІ: 5,94-6,95) у I триместрі (p=0,027 за t-критерієм), 5,69±0,14 (95% ДІ: 5,42-5,95) проти 5,15±0,21 (95% ДІ: 4,82-5,48) у II триместрі (p=0,050). Відповідні коефіцієнти кореляції становили: r= 0,160, p=0,036 і r= 0,184, p=0,018.

Підвищений відносно норми рівень ГЦ в I та II прямо корелював з ускладненим перебігом першої (r= 0,211, p=0,006 і r= 0,215, p=0,005 відповідно по триместрах) та другої половин вагітності (r= 0,183, p=0,022 і r= 0,145, p=0,069) за рахунок виникнення загрози її переривання.

При проведені аналізу виявлених поліморфізмів з боку мутації гена ендотеліну-1 (Lys198Asn) визначена наявність патологічної гомозиготи лише в жінок із надмірною вагою (6 (10,0 %) випадків (p=0,030 за χ^2 з поправкою Yates)). Виявлення такої мутації асоціювалося з розвитком гіпертензивних порушень під час вагітності в анамнезі в усіх цих жінок, з ПВНРП. Достовірних відмінностей між групами ані по середніх рівнях ендотеліну-1, ані по їх високій варіабельності не виявлено (p=0,185 за U- критерієм, p=0,538 за критерієм L).

При подальшому вивчені цитокінового статусу встановлено, що рівень інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) у I клінічній групі коливався в межах 0,862-29,804 пг⁄мл та в середньому складав 1,938 [1,508, 2,477] пг⁄мл, водночас у пацієнток II клінічної групи ці коливання були менш значними та склали 0,238-3,338 пг⁄мл, що в середньому становило 1,615 [1,077, 2,154] пг⁄мл. Цей показник характеризувався високою мірою варіабельності в пацієнток із надмірною масою тіла – коефіцієнти варіації (C) складали 137,5 % і 45,1 % відповідно (p<0,001 за F-критерієм).

Пряма залежність концентрації ІЛ-6 спостерігалася від наявності і ступеня ожиріння – коефіцієнт кореляції r=0,251 (p=0,013) та з невиношуванням вагітності (r= 0,278, p=0,027). У групі пацієнток з нормальною масою тіла значимих кореляцій ІЛ-6 з подібними чинниками не встановлено. Зворотна кореляція встановлена між рівнем ІЛ-6 та рівнем плацентації, а саме – передлежанням плаценти повним або неповним (r= -0,393, p<0,001). Рівень ІЛ-6 у жінок із надмірною вагою характеризувався високою мірою варіабельністю - коефіцієнти варіації (C) складали 137,5 % і 45,1 % - у жінок із надмірною масою тіла (p<0,001 за F-критерієм).

Характеристика продукції чинника некрозу пухлини-альфа (TNF-α) виглядала таким чином: коливання 0,143-9,10 пг⁄мл в I клінічній групі і 0,167-8,70 пг⁄мл у II клінічній групі, що в середньому склало 0,357 [0,238, 0,500] пг⁄мл та 0,452 [0,262,

1,238] пг⁄мл відповідно по групах із високими показниками варіабельності в обох групах – С=211,3 % і С=155,9 % (p=0,709 за F-критерієм). Установлена тенденція до зниження рівня TNF-α в пацієнток I клінічної групи в середньому на 21,0 %, порівняно з показником у жінок II групи (p=0,081 за U-критерієм).

Підвищений рівень TNF-α у жінок з надмірною масою тіла асоціювався з первинним безпліддям (r=0,256, p=0,050), а також віком жінки (r= 0,284, p=0,029), що клінічно підтверджувалося даними анамнезу: вагітності, що припадали на молодший вік мали більш сприятливий перебіг.

Пряма кореляційна взаємозалежність мала місце в парі TNF-α та рівень ХС (r= 0,253, p=0,055). Водночас, між рівнями TNF-α та тривалістю менструального циклу мав місце зворотний взаємозв’язок (r= -0,259, p=0,048). Цей факт можливо пояснити процесами, що тривають в ендометрії. При підвищенні значення TNF-α в ендометрії відшарування функціонального шару ендометрії відбувається скоріше, оскільки процеси асептичного запалення в ендометрії сприяють прискореному утворенню поясу його відшарування (Макацария А.Д., Бицадзе В.О., 2011 р.).

Це доводить, що в умовах ожиріння має місце прозапальна реакція. Внаслідок гіперпродукції медіаторів запалення TNF-α та ІЛ-6 додатково активується система гемостазу. Ці особливості дозволили вважати вищезазначені показники прогностичними маркерами при побудові математичної моделі прогнозу ризиків виникнення гестаційних ускладнень та перинатальних втрат.

Саме тому, лише зіставлення виявлених чинників ризику розвитку (поліморфізм гена F_2-протромбіну G20210A, F_5-Лейден, у гені MTHFR, ГГЦ) з виявленими з ранніх термінів вагітності маркерами протромбогенного ризику дозволяє прогнозувати з високою вірогідністю розвиток протромбогенної готовності і профілактувати розвиток акушерських ускладнень і перинатальних втрат.

Виходячи із вищезазначеного, ми вважаємо, що не можна ототожнювати поняття тромбофілії лише з носійством того або іншого генного поліморфізму. Виставлена в подібному форматі тромбофілія не є хворобою. Тільки виявлення вищезгаданого поєднання дозволяє говорити про патологічний стан, обумовлений комбінацією чинників ризику, реалізованих розвитком тромбозів, інформація про які може бути отримана з даних анамнезу й виявлена в процесі оцінки перебігу гестаційних процесів.

Саме тому, ми вважаємо клінічно виправданим введення в практику лікаря-клініциста поняття «стан протромботичної готовності», яке об'єднує низку показників: метаболічне ожиріння і пов'язані з ним лабораторні зміни у цих жінок: активація прозапального статусу, схильність до гіперкоагуляційних змін з боку згортувальної системи крові, високий рівень маркерів внутрішньосудинного згортання крові; а також ряд клінічних ознак, значущих з точки зору практики акушера-гінеколога: порушення місця імплантації плодового яйця, аномальне розташування плаценти і порушення її міграції, розвиток плацентарної дисфункції, вказівки на епізод часткового відшарування хоріону, а також зміна індексів доплерометрії судин пуповини.

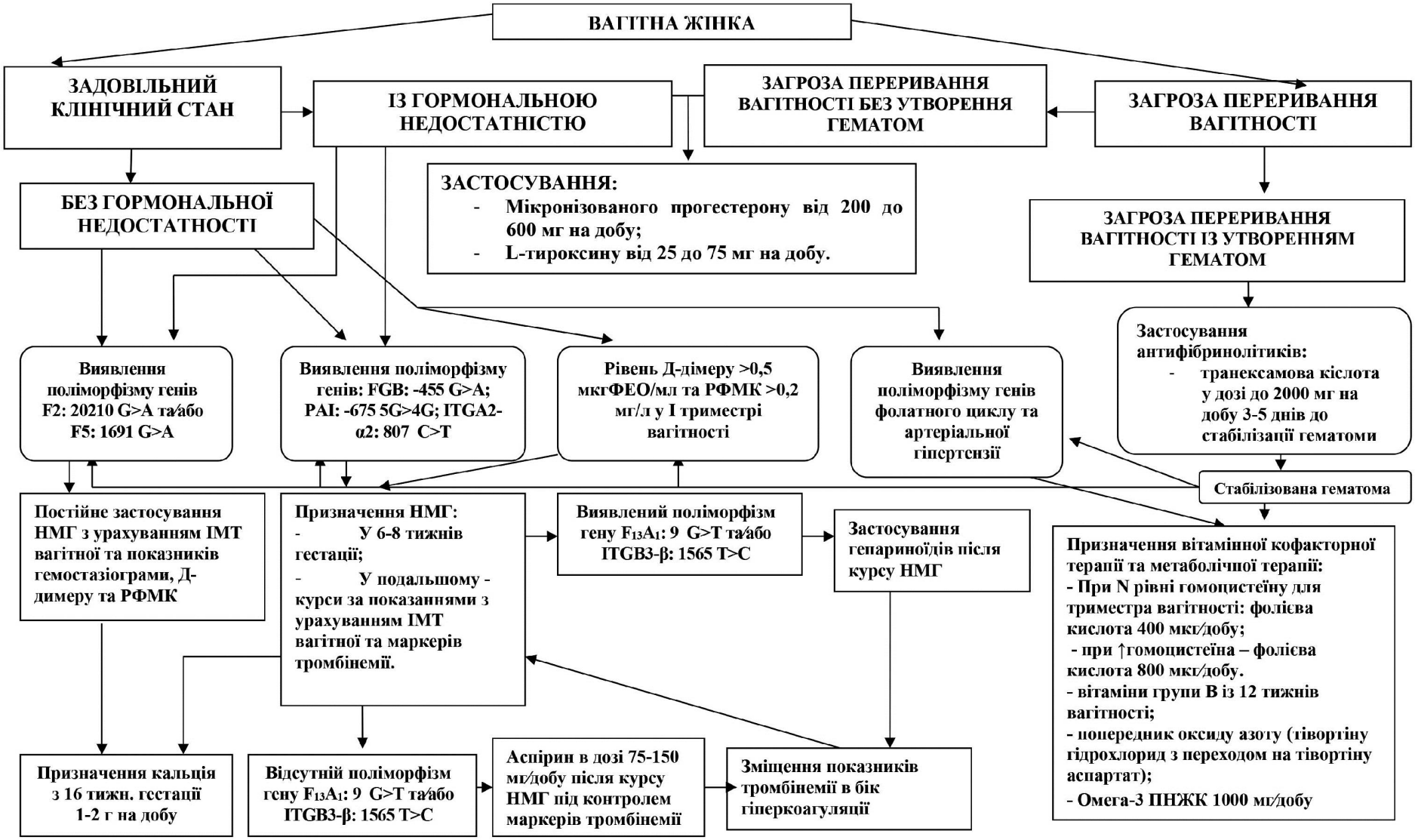

Рис. 2. Алгоритм надання медичної допомоги при веденні вагітності у жінок із невиношуванням вагітності

В процесі виконання роботи було доведено, що заміщення фізіологічного дефіциту антикоагулянтів, гепарінопрофілактика, застосування кофакторної вітаміно-терапії і донаторів оксиду азоту при ГГЦ, а також модифікація керованих чинників ризику (прегравідарне зниження маси тіла більше, ніж на 10 % від початкової, контроль за набором маси тіла під час вагітності, відмова від шкідливих звичок, модифікація способу життя і зміни харчового раціону з урахуванням поповнення дефіцитів фолатів і виключення із споживання продуктів, що містять метіонін) дозволяло істотно зменшити схильність до тромбозу, понизити вірогідність його маніфестації і, тим самим, поліпшити перинатальний прогноз. Можливість якісної індивідуальної терапії визначалася досить раннім гестаційним віком (5-7 тижнів гестації) на момент потрапляння вагітних до стаціонару.

Під час аналізу перебігу другої половини вагітності була встановлена наступна клінічна картина (табл. 5).

Таблиця 5

Особливості перебігу другої половини вагітності в обстежених жінок, абс. (%)

Ускладнення	I група (n=111)	II група (n=52)	III група (n=115)	p
Гестаційна анемія	24 (21,6 %)	17 (32,7 %)	27 (23,5 %)	$p_{1:2}$=0,095 $p_{1:3}$=0,739
Гестаційна гіпертензія	4 (3,6 %)	3 (5,8 %)	10 (8,7 %)	$p_{1:2}$=0,490 $p_{1:3}$=0,112
Прееклампсія середнього ступеня важкості	9 (8,1 %)	4 (7,7 %)	11 (9,6 %)	$p_{1:2}$=0,981 $p_{1:3}$=0,700
Прееклампсія важкого ступеня	1 (0,9 %)	-	–	$p_{1:2}$=0,681* $p_{1:3}$=0,986*
Гестаційний діабет	4 (3,6 %)	2 (3,84 %)	–	$p_{1:2}$=0,902 $p_{1:3}$=0,121*
Антенатальна загибель плода	2 (1,8 %) при n=113	-	–	$p_{1:2}$=0,933 $p_{1:3}$=0,470*
Дистрес плода під час вагітності	2 (1,8 %)	1 (1,92 %)	5 (4,3 %)	$p_{1:2}$=0,931 $p_{1:3}$=0,269

Примітка. p – рівень значущості різниці між групами за критерієм χ^2 (* – із поправкою Йєтса).

В усіх жінок гестаційна анемія мала легкий ступінь. Збільшення діастолічного тиску у жінок, в яких розвинувся пізній гестоз, незважаючи на триваючу терапію аспірином та препаратами кальцію, почало спостерігатися після 30 тижнів гестації. Профілактична терапія аспірином у жінок III клінічної груп не мала місце. Це призвело до розвитку прееклампсії середнього ступеня в 11 (9,6 %) випадках ($p_{1:3}$=0,886 за χ^2).

Гестаційний діабет у всіх випадках виник у термін 25-27 тижнів. У жінки II групи вагітність була повторною і під час попередньої вагітності також мали місце

ознаки розвитку гестаційного діабету.

Аналізуючи перебіг другої половини вагітності був виявлений прямий кореляційний зв'язок між рівнем ІЛ-6 та розвитком дистресу плода під час вагітності та у пологах (r= 0,224, p=0,049), а також із передчасним розривом плодових оболонок (r= 0,249, p=0,028).

Адекватну гестаційну прибавку маси тіла мала 21 (18,9 %) вагітна жінка із надмірною вагою із I групи та 30 (26,1 %) - з III групи ($p_{1:3}$=0,197 за критерієм χ^2). Надмірну прибавку у вазі мали 8 (7,2 %) та 13 (11,3 %) жінок відповідно у I та III групах ($p_{1:3}$=0,289 за χ^2). В II клінічній групі адекватний набір ваги мали 46 (88,5 %) жінок цієї групи, у 6 (11,5 %) пацієнток набір ваги перевищував 16 кг.

Термін виникнення пологів у жінок обстежених груп в середньому складав: (37,7±0,2), (37,9±0,3) та (38,6±0,2) тижнів гестації відповідно по групах. Частота виникнення термінових мимовільних пологів не мала достовірних розбіжностей по всім групам.

Передчасні пологи спостерігалися дещо частіше у жінок із нормальною вагою – 9,6 % проти 3,6 % в I групі з p>0,05, а також у жінок III клінічної групи в порівнянні із жінками I групи (5,2 % проти 3,6 %). Цей факт був дуже цікавим з боку оцінки ефективності терапії, що була застосована у тематичних жінок.

Більш високий відсоток оперативного розродження у жінок проспективних груп пояснювався тривалим безпліддям у цих пацієнток, яке потребувало застосування ДРТ та випадками повного передлежанням плаценти, чого не спостерігалося у вагітних III клінічної групи. Цей показник лише додатково підкреслював більш обтяжений анамнез у цих пацієнток.

Вірогідних розбіжностей серед жінок проспективних груп не було виявлено за кількістю ургентного КР в терміні пологів - 13 (11,7 %) та 5 (9,6 %) відповідно по групах ($p_{1:2}$=0,750 за χ^2). Натомість у жінок III клінічної групи цей показник був вищим - 15,7 % ($p_{1:3}$=0,389 за χ^2).

Рівні припустимої крововтрати у жінок, враховуючи їх вагу тіла наприкінці вагітності, коливались в межах від 320 мл до 620 мл у I клінічній групі, від 280 мл до 450 мл у групі II та від 400 мл до 750 мл у III клінічній групі, та в середньому склали (455,1±4,7) мл, (355,7±5,3) мл та (509,6±4,9) мл відповідно по групах (p<0,001 при всіх порівняннях між групами за критерієм Дункана). Більш високі цифри рівня припустимої крововтрати в жінок I та III клінічної групи пояснювала наявність у деяких ожиріння II та III ступеня, що збільшило показник максимального коливання крововтрати.

Середній рівень фактичної крововтрати (ФК) при КР завжди був вищим, ніж при вагінальних пологах (p<0,001 при всіх порівняннях за t-критерієм Стьюдента): (606,1±49,7) мл у I клінічній групі, (684,7±74,9) мл у II та (558,1±27,4) мл у III клінічній групі.

При оперативному розродженні в I групі цей показник дорівнював

606,1±49,7 мл (ДІ 506,0-706,1). Однак коливання цього показника обмежувалися від 500 мл до 2000 мл. Лише в 3 випадках під час проведення ургентного КР мова йшла про крововтрату більшу ніж 1000 мл, а саме: 1050 мл (що складало 1,2 % від маси тіла) при проведенні ургентного КР з приводу тяжкої прееклампсії в терміні гестації 38 тижнів в однієї (0,9 %) вагітної з надмірною вагою; 1800 та 2000 мл в 2 (1,8 %) випадках ПВНРП та ургентного КР як методу розродження. У випадку ПВНРП мова йшла про 1,5 % та 2,3 % крововтрати від маси тіла, відповідно, що призвело в одному випадку до екстирпації матки. В інших випадках ургентного КР крововтрата не перевищувала припустиму відповідно Наказу МОЗ України № 205 - 1000 мл.

У жінок ІІ клінічної групи високі цифри ФК пояснювалися розродженням шляхом КР, саме під час проведення якого коливання показників крововтрати визначалося в межах від 450 до 1450 мл. Ефективно низька крововтрата (450-800 мл) відзначалась у жінок, що були прооперовані в плановому порядку. Приводи для оперативного розродження в цих випадках були різні: у 3 (5,8 %) пацієнток мова йшла про настання вагітності із застосуванням ДРТ, додатковим аргументом було тривале жіноче безпліддя, вік жінок та наполеглива вимога вагітної про КР; у 3 (5,8 %) випадках приводом для КР стало тазове передлежання плода (імовірно великого) у жінок із НВ в анамнезі; в 1 (1,9 %) випадку – повне передлежання плаценти. Під час проведення ургентного КР з приводу вторинної слабкості пологової діяльності та клінічно вузького тазу (по одному випадку відповідно) також спостерігалася припустима під час КР крововтрата – 650 та 670 мл. У двох випадках у жінок ІІ клінічної групи мова йшла про високу ФК: 1200 та 1450 мл. Причини подібної крововтрати були такі: в одному випадку приводом для ургентного КР стало ПВНРП в терміні вагітності 36 тижнів гестації, обсяг крововтрати склав при цьому 1450 мл; також у однієї жінки ургентний КР був проведений із приводу розвитку в неї прееклампсії середнього ступеня в 39 тижнів гестації – крововтрата 1200 мл.

Інша клінічна картина складалася під час аналізу обсягів ФК в жінок ІІІ клінічної групи. При вагінальних пологах обсяг ФК коливався від 150 мл до 850 мл та в середньому склав 304,6±21,9 мл (ДІ 260,9-348,3). Причиною для надмірної ФК у цих жінок стали: розрив промежини І ступеня в 8 (7,0 %) випадках та в 3 (2,6 %) – затримка частин посліду. Обсяг крововтрати при цьому коливався в межах 550-850 мл.

Під час проведення КР в жінок ІІІ клінічної групи обсяг ФК коливався від 510 до 1100 мл та в середньому склав 558,1±27,4 мл (ДІ 502,6-613,6). Лише в 2-х випадках крововтрата перевищувала 1000 мл та в обох випадках склала 1100 мл. У цьому разі мова йшла про ургентний КР з приводу клінічно вузького тазу. Цей факт був цікавим. Незважаючи на відсутність чинників, що спричиняють акушерську кровотечу, ФК була надмірною та відповідала 0,95 % та 0,84 % відповідно від маси тіла вагітної. Цей відносно низький показник пояснювався значенням маси тіла в цих жінок на момент пологів: 115 кг при зрості 168 см та 131 кг при 158 см.

Аналіз післяпологового періоду у жінок після вагінальних пологів виявив гіпертермію на 3 добу у 3 (4,6 %) жінок І клінічної групи та 7 (9,1 %) – третьої, що було пов'язане із виникненням лохіометри в цих породіль ($p_{1:3}$=0,072 за χ^2 критерієм).

Гіпертермія на 3 добу виникла у 5 (10,9 %) жінок з І клінічної групи, 2 (13,3 %) – другої та 18 (48,6 %) – ІІІ клінічної групи ($p_{1:2}$=0,795, $p_{1:3}$<0,001 та $p_{2:3}$=0,018 за χ^2 критерієм) після КР. Це пояснювалося ускладненнями, що виникли в післяпологовому періоді, а саме: виникнення підапоневротичної гематоми визначено в 2 (4,3 %) випадках в І клінічній групи та 8 (21,6 %) – третьої (2 випадки великої підапоневротичної гематоми – 8,5 та 9,0 $см^3$), $p_{1:3}$=0,016 за χ^2 критерієм; лохіометри в одному (2,4 %) випадку в І групі та 4 (10,5 %) – третьої ($p_{1:3}$=0,072 за χ^2 критерієм).

Незважаючи на корекцію згортувального потенціалу у однієї породіллі після КР з І клінічної групи виник гострий тромбофлебіт поверхневих вен нижніх кінцівок. Однак цей показник був вищим у жінок ІІІ клінічної групи - 9 (7,8 %) випадків (3 пацієнтки після вагінальних пологів та 6 пацієнток після КР) ($p_{1:3}$=0,011 за критерієм χ^2).

Аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок тематичних проспективних груп довів доцільність і ефективність індивідуалізації підходу до терапії вагітних жінок з урахуванням їх маси тіла.

У жінок, що нами спостерігалися, народилося 278 дітей, з яких: 226 (81,3 %) дітей від жінок із ожирінням (111 дітей в І клінічній групі та 115 – в ІІІ) та 52 (18,7 %) дитини у пацієнток із нормальною масою тіла – ІІ клінічна група, яких: 97 (87,4 %) доношених та 14 (12,6 %) недоношених дітей у І клінічній групі; 44 (84,6 %) та 8 (15,4 %) відповідно в другій та 103 (89,6 %) та 12 (10,4 %) – в третій (p>0,30 при усіх порівняннях груп за критерієм χ^2).

Середні показники зросту при народженні у доношених дітей І і ІІІ клінічних груп були вірогідно вищими у порівнянні з показниками у групі жінок із нормальною вагою ($p_{1:2}$=0,007; $p_{1:3}$=0,143 та $p_{2:3}$<0,001 за критерієм Дункана). Новонароджені з ІІІ клінічної групи також вірогідно відрізнялись від інших груп за масою тіла ($p_{1:2}$=0,979; $p_{1:3}$=0,002 та $p_{2:3}$=0,002 p=0,002 за критерієм Дункана).

Максимальна втрата ваги тіла більш 10 %, яка потребувала медикаментозної корекції, не спостерігалася серед доношених новонароджених в усіх клінічних групах, в той час, як втрата ваги від 6 до 10 % від маси частіше спостерігалася у новонароджених жінок ІІ клінічної групи ($p_{1:2}$=0,081 і $p_{2:3}$=0,001 за χ^2). Морфофункціональна незрілість, синдром дезадаптації серцево-судинної системи і набряковий синдром вірогідно частіше відзначались у новонароджених жінок ІІІ клінічної групи (p<0,05 при усіх порівняннях).

Перебіг адаптації дітей, вилучених операцією КР, був більш напруженим, ніж у дітей, що народилися природним чином. Стан дітей в ранньому неонатальному періоді значною мірою був обумовлений показаннями до операції КР, мірою доноше-

ності і зрілості плода, станом плода безпосередньо перед операцією, а також супутніми екстрагенітальними захворюваннями у породіллі. Для них характерним було порівняно більші втрати первинної маси тіла (від 6 до 10 %) і пізнє її відновлення.

При аналізі перебігу жовтяниці в ранньому неонатальному періоді мова йшла завжди про «фізіологічну» жовтяницю, яка проявлялася після 36 годин життя дитини, рівень загального білірубіну не перевищував 205 мкмоль⁄л.

Серед доношених новонароджених, народжених природнім шляхом, показник гіпербілірубінемії був вірогідно вище у немовлят з II клінічної групи ($p_{1:2}$=0,044 і $p_{2:3}$=0,049 за критерієм Дункана). Середні значення максимальної білірубінемії у доношених немовлят, що народилися у вагітних тематичних груп шляхом КР також були вірогідно вищими у новонароджених II клінічної групи ($p_{1:2}$=0,004; $p_{1:3}$=0,395 та $p_{2:3}$<0,001 за критерієм Дункана).

Лише в II клінічній групі встановлена вірогідна залежність білірубінемії у доношених новонароджених від способу розродження (r=0,420, p=0,005). Водночас, в усіх групах високий рівень білірубіну асоціювався з низькою масою тіла при народженні (r=-0,600, p<0,001), терміном пологів (r=-0,312, p<0,001) і тривалістю жовтяниці (r=0,526, p<0,001).

Також встановлений вірогідний зв’язок між макросомією новонародженого та розвитком гіпоглікемії в ранньому неонатальному періоді (r=0,231, p<0,001); між гіпоглікемією та оперативним методом розродження (r=0,206, p=0,001).

Гіпоглікемія в ранньому неонатальному періоді найчастіше відзначалась у доношених новонароджених III клінічної групи ($p_{1:3}$=0,079 і $p_{2:3}$=0,034 за χ^2).

Маса тіла недоношених при народженні коливалася у великому діапазоні (від 940 до 3400 г); меншій масі відповідала ступінь недоношеності (r=0,760; p<0,001). Між дітьми з різною мірою недоношеності були істотні відмінності, що стосуються процесу адаптації до позаутробного життя, психомоторного розвитку. Гіпотермія частіше спостерігалася у немовлят, що були народжені від матерів із надлишковою вагою. У всіх немовлят трьох клінічних груп був високим відсоток розвитку гіпохромної анемії: 92,9 %, 75,0 % та 100 % відповідно по групах.

Не було встановлено вірогідних відмінностей між групами (p>0,05 при усіх порівняннях) ані за частотою визначення в недоношених немовлят гіпоглікемії, ані при аналізі перебігу «фізіологічної» жовтяниці. Тривалість жовтяниці у недоношених немовлят вірогідно корелювала з масою тіла новонародженого (r=-0,636, p=0,002), терміном пологів (r=-0,535, p=0,012), низьким рівнем глюкози (r=-0,557, p=0,009 в 1 добу життя та r=-0,583, p=0,006 в 3-5 добу), наявністю гіпотермії (r=0,662, p=0,001).

Таким чином, знання патогенетичних ефектів ожиріння, генетичної і набутої тромбофілії дозволили провести ранню профілактику і лікування акушерських ускладнень та знизити перинатальні втрати, що свідчило про досягнення поставленої в роботі мети.

ВИСНОВКИ

В результаті виконання роботи доведена роль ожиріння у виникненні акушерсько-гінекологічних порушень, оцінені механізми тромбофілії, ендотеліальних розладів, наявність оксидативного стресу та прозапального статусу, гестаційних ускладнень та перинатальних втрат, розроблені діагностичний алгоритм у вагітних жінок з надмірною вагою з урахуванням їх генотипу та фенотипу, а також лікувальна програма при генетичних та набутих формах тромбофілії для профілактики материнських та перинатальних втрат.

1. Установлено залежність виявлення порушень менструального циклу у жінок із надмірною вагою та ожирінням в 1,5 рази частіше, ніж у жінок із нормальною вагою, що в 22,5 % випадків призводило до нерегулярного ОМЦ у репродуктивному віці та клінічно проявлялося розвитком у них синдрому полікістозних яєчників в 1,9 разів частіше та в 2,6 разів - лейоміоми матки.

2. Доведено наявність достовірної взаємозалежності високих рівнів холестерину, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та індексу атерогенності від ІМТ вагітних жінок, що робить ці показники важливим в системі прогнозування виникнення ендокринно-метаболічних порушень у жінок із надмірною вагою. Встановлено, що найбільш вірогідними критеріями порушень вуглеводного обміну починаючи із І триместру вагітності є С-пептид та індекс HOMA-IR, а не рівень гліколізованого гемоглобіну.

3. У жінок із загрозою невиношування вагітності результати дослідження поліморфізму генів-кандидатів ліпідного та вуглеводного обмінів встановили, що мутація гена PPARG-gamma2 асоціювалося з наявністю спадкової схильності до надмірної ваги тіла та підвищенням концентрації глікозильованого гемоглобіну, що сприяло виникненню ендотеліопатії, яка є наслідком метаболічних порушень при ожирінні.

4. Виявлено носійство генів тромбофілії в жінок із невиношуванням вагітності у 100 % випадків незалежно від маси тіла. Однак встановлено, що в жінок із надмірною вагою в 6 разів частіше виявлявся поліморфізм гену F_2: 20210 G>A та в 3-5 разів частіше – в гені F_5-Leiden: 1691 G>A за гетеро- та гомозиготним поліморфізмом відповідно, що свідчило про взаємозв'язок між наявністю надмірної ваги в жінок і мутацією чинника згортання крові F_5- Leiden та робило цих жінок групою вкрай високого ризику щодо виникнення тромбогеморагічних ускладнень під час вагітності.

5. Аналіз генів фолатного циклу виявив високий відсоток спостереження поліморфізму MTHFR: 677 C>T в 64,2 % випадків у жінок із надмірною вагою та ожирінням та в 61,8 % – у жінок із нормальною вагою. Однак частота визначення поліморфізму з боку MTHFR:1298 A>C була нижчою у вагітних жінок із надмірною вагою – 54,2 % випадків проти 40,0 % у пацієнток без ожиріння. Статистично значущі відмінності спостерігалися у поліморфізмі гена MTR:2756 A>G: гетерозиготна мутація була характерніша для жінок із нормальною вагою – 43,6 %

проти 25,8 % у жінок із ожирінням.

6. Під час аналізу генів артеріальної гіпертензії не встановлений значущій взаємозв'язок між мутацією цих генів та ІМТ. Однак, встановлена кореляція поліморфізму генів ангіотензиногену-2 і синтази окису азоту-3 із випадками передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, що дало змогу рекомендувати впровадження цього дослідження у клінічну практику.

7. Доведена пряма залежність рівня секреції інтерлейкіну-6 від наявності й ступеня ожиріння, при цьому середній рівень ІЛ-6 у пацієнток із надмірною вагою на 20 % перевищував такий у вагітних із нормальним ІМТ та впливав у цих жінок на реалізацію ризиків невиношування вагітності. Підвищений рівень TNF-α у жінок із надмірною вагою асоціювався з первинним безпліддям, з підвищеним рівнем холестерину, концентрацією ендотеліну-1, наявністю мутації в гені ангіотензиногену-2.

8. Аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок тематичних проспективних груп довів доцільність і ефективність індивідуалізації підходу до терапії вагітних жінок з урахуванням їх маси тіла. Незважаючи на старший вік жінок з ожиріння у проспективній групі, наявність несприятливого анамнезу по невиношуванню вагітності, застосоване комплексне лікування дозволило отримати покращенні перинатальні наслідки на 27 % у порівнянні із жінками з надмірною вагою та ожирінням в ретроспективній групі.

9. Розроблена та впроваджена в практику лікувальних закладів система прогнозування виникнення загрози невиношування вагітності (у тому числі утворення ретрохоріальних гематом) у вагітних жінок з урахування їх фенотипу на підставі математичної моделі, що дозволило знизити частоту виникнення акушерських ускладнень на 58,6 % та покращити перинатальні наслідки на 57,4 %.

10. Запропонований патогенетично обґрунтований лікувальний комплекс для запобігання втрат вагітності базується на ранньому взятті на облік (до 6 тижнів вагітності), забезпечує зниження рівня гомоцистеїну та проявів ендотеліальної дисфункції, нормалізацію плацентарного кровообігу, показників системи гемостазу та гормонального профілю, і дозволяє знизити перинатальні втрати.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Зважаючи на той факт, що ендотеліальна дисфункція при ГГЦ пов`язана з порушеннями метаболічної системи L-аргінін-NO, до комплексного лікування невиношування вагітності, що спричинене нею, необхідно додавати препарат L-аргініну. Окрім вітамінів B_6, B_{12} і фолієвої кислоти, додатково важливим є застосування тівортину аспартату як попередника оксиду азоту, по 100 мл внутрішньовенно краплинно протягом 7 днів, надалі – перорально по 5 мл 4 рази на добу протягом 14 днів двома курсами у період з 12 по 14, та з 18 по 20 тижні вагітності.

2. Враховуючи вплив спадкових тромбофілічних дефектів гемостазу, які поси-

люють фізіологічну гіперкоагуляцію під час вагітності й нерідко активізують процеси внутрішньосудинного тромбогенезу з подальшим несприятливими подіями для вагітної й плода, у жінок зі звичним невиношуванням вагітності необхідно проводити виключення або підтвердження вродженої тромбофілії, шляхом проведення досліджень на 8 генетичних варіантів поліморфізму генів тромбофілії, а також вивчення поліморфізму генів, що відповідальні за обмін фолатів до настання вагітності. Це дозволить провести патогенетично обґрунтоване лікування у цих жінок на етапі прегравідарної підготовки, що приведе до зниження перинатальних втрат.

3. З метою підвищення ефективності лікування вагітних жінок із порушеннями системи гемостазу бажано застосовувати, окрім рекомендованого ВООЗ аспірину, щоденний прийом 1000 мг Омега-3 ПНЖК, що додатково сприятиме покращенню кровообігу у системі мати-плацента-плід та корекції реологічних властивостей крові.

4. З метою підвищення ефективності лікування вагітних жінок із порушеннями системи гемостазу рекомендовано, окрім визначеного у Наказі МОЗ №624 «Невиношування вагітності» від 03.11.2008 р. застосування препаратів аспірину та НМГ у жінок зі звичним невиношуванням вагітності, що зумовлене антифосфоліпідним синдромом, є використання НМГ у вагітних жінок із загрозою переривання вагітності, що зумовлена «станом протромботичної готовності» з урахуванням ваги вагітної. ІМТ вагітної повинен визначати, у поєднанні з даними лабораторних методів дослідження, дозу препарату, що буде застосовуватися.

5. Для запобігання втратам вагітності у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням впровадити розширений алгоритм обстеження вагітних жінок (рис. 1), який дасть змогу на ранніх етапах гестації вплинути на процеси плацентарної перфузії та запобігти проявам ендотеліальної дисфункції.

6. Для підвищення ефективності профілактики і лікування виникнення гестаційних ускладнень та перинатальних втрат у жінок із надлишковою масою тіла та ожирінням запровадити лікувальний алгоритм (рис. 2), який дозволить знизити відсоток невиношування вагітності, виникнення гіпертензивних ускладнень під час вагітності, акушерських кровотеч та тромбоемболізму.

СПИСОК ОСНОВНИХ ПРАЦЬ, ОПУБЛИКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДОКТОРСЬКОЇ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Дубоссарская З.М. Невиношування вагітності / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // «Здоров´я України» стаття. – 2007. – С. 2-3. (*Дисертантом самостійно проведений аналіз етіологічних факторів в генезі невиношування вагітності*).

2. Дубоссарская З.М. Генетические и приобретенные формы тромбофилии и метаболический синдром / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Медицинские аспекты здоровья женщины. – 2008. – №1 (10). – С. 26-29. (*Дисертантом самостійно проведений аналіз взаємозв'язку різних форм тромбофілії із метаболічними порушеннями).*

3. Дука Ю.М. Особенности течения беременности и родов у женщин с ожирением / Ю.М. Дука // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед. – 2008. – С. 467-471.

4. Дука Ю.М. Опыт применения препарата пентосан у беременных женщин с тромбофилией / Ю.М. Дука, А.Г. Березницкая, Н.К. Ширинкина // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И.Георгиевского «Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения». – 2010, Том 148, часть III. – С. 56-59. (*Дисертантом розроблена схема лікування*).

5. Дубоссарська З.М., Дубоссарська Ю.О., Дука Ю.М., Нагорнюк В.Т. Теория и практика эндокринной гинекологии / З.М. Дубоссарская, Ю.О. Дубоссарська, Ю.М. Дука, В.Т. Нагорнюк // Методическое пособие под редакцией профессора З.М. Дубоссарской. – Дн-ск: Лира ЛТД, 2010. – 460 с. (*Дисертанту належить авторство 4-х глав*).

6. Дубоссарская З.М. Место тромбофилии в структуре синдрома потери плода / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Том 14, №3, часть 1 (55). – С. 75-77. (*Дисертантом самостійно проведено обстеження жінок із синдромом втрати плода*).

7. Дука Ю.М. Роль гипергомоцистеинемии в структуре привычного невынашивания беременности / Ю.М. Дука // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед. – 2011. – С. 314-317.

8. Дубоссарська З.М. Особенности состояния маточно-плацентарного кровотока у женщин с привычным невынашиванием беременности, обусловленным тромбофилией / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука, Н.Ф. Щепанкова, Н.К. Ширинкина // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед. – 2011. – С. 298-301. (*Дисертантом самостійно проведений аналіз отриманих змін при проведенні УЗД*).

9. Дубоссарська З.М. Роль ожирения в структуре невынашивания беременности / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Репродуктивная эндокринология. – 2011. – №2. – С.9-11. (*Дисертантом розроблена схема лікування*).

10. Дубоссарська З.М. Принципы коррекции липидного профиля у беременных женщин с ожирением / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Том 15, №2, часть 1 (58). – С. 106-109. . (*Дисертантом розроблена схема лікування*).

11. Дубоссарська З.М. Опыт ведения беременности у женщин с гипергомоцистеинемией / З.М. Дубоссарская, Ю.М. Дука // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед. – 2012. – С. 163-167. (*Дисертантом самостійно проведено обстеження жінок із гіпергомоцистеїнемією та розроблені етапи лікування*).

12. Хало М.В. Гипергомоцистеинемия в структуре перинатальных осложнений и потерь / М.В. Хало, Е.М. Навая, Я.Г. Собченко, Ю.М. Дука // Матеріали XII наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». – 2012. – С. 22-24. (*Дисертантом самостійно*

проведений аналіз виявлених порушень).

13. Мамедова И.Ш. Тактика ведения беременности, наступившей в результате применения вспомагательных репродуктивных технологий / И.Ш. Мамедова, О.В. Супрунюк, Ю.С. Польща, Ю.М. Дука // Матеріали XIII наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». – 2012. – С. 13-15. (*Дисертантом самостійно розроблена тактика ведення жінок*).

14. Навая Е.М. Опыт ведения беременности и родов у женщин с привычным невынашиванием беременности / Е.М. Навая, Е.А. Цыбульник, Т.Ф. Парпуланская, Ю.М. Дука // Матеріали XIII наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». – 2012. – С. 17-19. (*Дисертантом самостійно розроблена тактика ведення жінок*).

15. Дука Ю.М. Місце метаболічного синдрому в структурі невиношування вагітності / Ю.М. Дука // Медичні перспективи. – 2013. – Том XVIII/2, ч.1. – С.36-41.

16. Дука Ю.М. Цитокиновый статус у беременных женщин с ожирением / Ю.М. Дука // Збірник наукових праць асоціації акушерів-гінекологів України. – Київ: Інтермед. – 2013. – С. 145-148.

17. Дука Ю.М. Роль генных полиморфизмов в генезе пролонгирования беременности у женщин с ожирением при выкидыше первого плода из двойни без отделения последа – клинические случаи / Ю.М. Дука // Материалы VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2014. – С. 118-120.

18. Дука Ю.М. Метаболический синдром и полиморфизм генов тромбофилии в структуре привичного невынашивания беременности / Ю.М. Дука // Материалы VIII Международный конгресс по репродуктивной медицине. – Москва, 2014. – С. 120-122.

19. Дука Ю.М. Мутация гена эндотелина-1 и уровень кодируемого им сывороточного маркера в структуре привычного невынашивания беременности / Ю.М. Дука // Материалы XV Всероссийского научного форума «Мать и дитя». – Москва, 2014. – С.56-57.

20. Медведь В.І. Профілактика акушерських та тромботичних ускладнень у жінок з тромбофіліями (методичні рекомендації) / В.І. Медведь, Ю.О. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // К., 2014. – 30 с. (*Дисертантом самостійно опрацьовані алгоритми діагностики та лікування, проведений аналіз отриманих даних*).

21. Дука Ю.М. Аналіз поліморфізму генів тромбофілії у вагітних жінок з невиношуванням вагітності / Ю.М. Дука // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. –К.: «Поліграф плюс», 2014. – С. 136-140.

22. Дубоссарская З.М. Роль эндотелина-1 и полиморфизма гена эндотелина-1 в структуре невынашивания беременности и возникновения перинатальных потерь / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. – 2014. – №4. – С.8-13. *(Дисертантом самостійно проведена статистична обробка результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку)*.

23. Дубоссарская З.М. Роль провоспалительных цитокинов в структуре перинатальных осложнений / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. – 2014. – №5. С. 8-14. *(Дисертантом самостійно проведена статистична обробка результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).*

24. Дубоссарская З.М. Характеристика гормонального гомеостаза у беременных женщин с угрозой невынашивания беременности / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Репродуктивное здоровье женщины. Восточная Европа. – 2014. – №6. – С. 29-35. *(Дисертантом самостійно проведена статистична обробка результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).*

25. Дубоссарская З.М. Роль своєчасної профілактики гестаційних ускладнень у жінок надмірною вагою та маркерами метаболічного синдрому / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Здоровье женщины. – 2014. – №7. – С. 95-97. *(Дисертантом самостійно створена лікувальна програма та проведений аналіз отриманих даних).*

26. Дубоссарская З.М. Досвід ведення вагітності у жінок з невиношуванням вагітності в умовах тромбофілії / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Здоровье женщины. – 2014. – №8. – С. 85-88. *(Дисертантом самостійно проведена статистична обробка результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).*

27. Дубоссарская З.М. Характеристика показників вуглеводного обміну у вагітних жінок з ожирінням / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Здоровье женщины. – 2014. – №9. – С. 113-115. *(Дисертантом самостійно проведена статистична обробка результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).*

28. Дубоссарская З.М. Роль генных полиморфизмов в генезе в генезе гестационных осложнений у беременных женщин с ожирением / З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Акушерство, гинекология и репродуктология. – 2014. – №4. – С. 6-11. *(Дисертантом самостійно опрацьовані алгоритми діагностики та проведена статистична обробка результатів лабораторних досліджень, підготовка статті до друку).*

29. Дука Ю.М. Особенности течения беременности и родов у женщин с ожирением и метаболическими нарушениями / Ю.М. Дука // Материалы XXI Всероссийского конгресса с международным участием «Амбулаторно-поликлиническая помощь: от менархе до менопаузы». – Москва, 2015. – С.37-39.

30. Москаленко А.М., Чемкаев С.Н., Дука Ю.М. Преждевременные роды: тактика ведения и перинатальные исходы / А.М. Москаленко, С.Н. Чемкаев, Ю.М. Дука // Матеріали XIV наукової конференції студентів та молодих учених «Новини і перспективи медичної науки». – Дн-ськ, 2014. – С.15-17. *(Дисертантом самостійно проаналізовані наслідки проведеного лікування).*

31. Дука Ю.М. Аналіз перебігу вагітності та пологів і пологів у вагітних жінок із надмірною вагою / Ю.М. Дука // Медичні перспективи. – 2015. – №1. – С. 55-62.

32. Дука Ю.М. Характеристика течения адаптационного периода у

новорожденных, рожденных от женщин с избыточной массой тела / Ю.М. Дука, В.Т. Нагорнюк, М.В. Хало // Таврический медико-биологический вестник. – 2015. – Т. 18, №1 (69). – С. 30-36. *(Дисертантом самостійно проведений аналіз тактики ведення жінок та стану їх новонароджених).*

33. Дука Ю.М. Перинатальні наслідки у вагітних жінок із тромбофілією залежно від їхнього фенотипу / Ю.М. Дука // Здоровье женщины. – 2015. – №4 (100). – С. 169-172.

34. Патент 92642 України МПК A61K31/00 Спосіб корекції гіпергомоцистеїн–індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних // З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна – Заявка №201403256; Заявл. 31.03.2014; Опубл. 26.08.2014. Бюл.16. (патент діє). *(Дисертанту належить розробка лікувального алгоритму).*

35. Патент 92642 України МПК A61K31/00, A61K31/727, A61L33/00, A61P7/00, A61P15/04 Спосіб лікування та профілактики тромбофілії, переважно під час гестації та після пологів // Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна – Заявка №201403217; Заявл. 31.03.2014; Опубл. 26.08.2014. Бюл.16. (патент діє). *(Дисертанту належить розробка лікувального алгоритму).*

36. Інформаційний лист «Спосіб корекції тромбофілічних станів у вагітних жінок з надмірною вагою» // З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна – Випуск 3 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014 - №23. *(Дисертанту належить розробка лікувального алгоритму).*

37. Інформаційний лист «Спосіб профілактики виникнення тромбофілічних ускладнень у вагітних жінок з надмірною вагою» // З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна – Випуск 4 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014 - №24. (автору належить розробка схеми профілактики). *(Дисертанту належить розробка лікувального алгоритму).*

38. Інформаційний лист «Спосіб сполученої кофакторної терапії у вагітних жінок з невиношуванням вагітності» // З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна – Випуск 5 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014 - №25. *(Дисертанту належить розробка лікувального алгоритму).*

39. Інформаційний лист «Патогенетично обгрунтований алгоритм обстеження вагітних зі звичним невиношуванням вагітності» // З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука, Н.К. Ширінкіна – Випуск 6 з проблеми «Акушерство та гінекологія», 2014 - №26. *(Дисертанту належить розробка діагностичного алгоритму).*

40. Нововведення в реєстр галузевих нововведень «Спосіб корекції гіпергомоцистеїн–індукованої ендотеліальної дисфункції, переважно у вагітних» / Ю.О. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 1). – 2015. – Реєстр. № 9/1/14. – С. 10-11. *(Дисертанту належить розробка схеми лікування).*

41. Нововведення в реєстр галузевих нововведень «Спосіб лікування та профілактики тромбофілії, переважно під час гестації та після пологів» / Ю.О. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Перелік наукової (науково-

технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 1). – 2015. – Реєстр. № 11/1/14. – С. 12-13. *(Дисертанту належить розробка схеми лікування та профілактики).*

42. Нововведення в реєстр галузевих нововведень «Сучасний патогенетично обумовлений алгоритм обстеження вагітних жінок з загрозою невиношування вагітності на тлі надмірної ваги» / Ю.О. Дубоссарська, З.М. Дубоссарська, Ю.М. Дука // Перелік наукової (науково-технічної) продукції, призначеної для впровадження досягнень медичної науки у сферу охорони здоров'я (Випуск 1). – 2015. – Реєстр. № 16/1/14. – С. 16-17. *(Дисертанту належить розробка діагностичного алгоритму).*

АНОТАЦІЯ

Дука Ю.М. Патогенетичне обґрунтування діагностики, лікувальної тактики та профілактики виникнення системних порушень у вагітних жінок з надмірною масою тіла. - *Рукопис.*

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук за фахом 14.01.01 – акушерство і гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2016.

Дисертація присвячена питанням діагностики, лікування та профілактики системних порушень у вагітних жінок із надмірною масою тіла та ожирінням. На базі обстеження 175 вагітних жінок із різною масою тіла (120 жінок із надмірною вагою та ожирінням й 55 вагітних – із нормальною масою тіла) уточнено механізми розвитку акушерських ускладнень залежно від маси тіла з огляду на їх генетичну детермінованість, гормональний статус, обмінні та цитокинові особливості. Визначено основні генотипи-агресори розвитку гестаційних ускладнень та перинатальних втрат. Доведена значущість дослідження на материнську тромбофілію на прегравідарному етапі з метою покращення перинатальних наслідків у жінок з надмірною масою тіла та ожирінням.

Запропонований діагностичний алгоритм, що дозволяє удосконалити ранню діагностику формування ендокринно-метаболічних порушень у вагітних жінок з надмірною вагою та ожирінням. Розроблено комплексну програму профілактики і лікування гестаційних ускладнень із урахуванням генетичної детермінованості та фенотипу вагітної жінки.

Порівняння перебігу вагітності, пологів, післяпологового та раннього неонатального періоду проводилось у співставленні аналогічних параметрів у 115 вагітних жінок із надмірною масою тіла та ожирінням в ретроспективній групі, які спостерігалися згідно діючим акушерським протоколам. Проведений порівняльний аналіз довів ефективність розробленого індивідуального підходу до ведення вагітності та пологів у жінок із урахуванням їх маси тіла.

Розроблені та математично обгрунтовані моделі прогнозування виникнення у вагітних жінок із надмірною вагою та ожиріннм загрози невиношування вагітності, утворення ретрохоріальних гематом під час гестації.

Впровадження розробленої програми дозволило підвищити ефективність

лікування загрози невиношування вагітності на 73,4%, покращити перинатальні наслідки на 54,3 %.

Ключові слова: ожиріння, вагітність, тромбофілія, генетична детермінованість, цитокіновий статус, невиношування.

АННОТАЦИЯ

Дука Ю.М. Патогенетическое обоснование диагностики, лечебной тактики и профилактики возникновения системных нарушений у беременных женщин с избыточной массой тела. - *Рукопись*.

Диссертация на получение научной степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2015.

Диссертация посвящена вопросам диагностики, лечения и профилактики системных нарушений у беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Актуальность обусловлена тем, что осложнения гестационного процесса у женщин с ожирением отмечается в 45-85 % случаев, что обуславливает высокую частоту госпитализации во время беременности, дорогостоящую медикаментозную терапию, необходимость оперативного родоразрешения. Все это влияет на длительность пребывания пациентки в акушерском стационаре, а ее ребенка – в отделении интенсивной терапии новорожденного.

Группы наблюдения составили 290 беременных женщин, из которых 235 пациенток страдали избыточной массой тела и ожирением, а также 55 беременных с нормальной массой тела. У всех беременных проведен ретроспективный анализ особенностей репродуктивного здоровья на основании клинико-анамнестического исследования. Для усовершенствования ранней диагностики формирования у этих женщин эндокринно-метаболических нарушений, которые приводят к развитию акушерских осложнений и перинатальных потерь, созданы проспективные группы наблюдения (120 женщин с избыточной массой и ожирением, и 55 беременных с нормальной массой тела), которые были подданы углубленному комплексному обследованию при условии получения информированного согласия женщины. Однородность выборки определял факт исключения из исследования пациенток, гестационный возраст которых был более 12 недель; с экстрагенитальными заболеваниями в стадии декоменсации; страдающих предгестационным сахарным диабетом, который существенно мог повлиять на результаты исследования.

Проведенное исследование позволило определить основные генотипы-агрессоры, полиморфизм которых коррелировал с индексом массы тела беременной на момент взятия на учет и был связан с повышенным риском развития гестационных осложнений и перинатальных потерь. Доказана важность обследования на материнскую тромбофилию на этапе предгравидарной подготовки. Это даст возможность своевременно провести курс патогенетической терапии до

наступления беременности и позволит минимизировать фармакологическое воздействие во время беременности, будет способствовать улучшению перинатальных исходов у женщин с избыточной массой тела и ожирением.

Предложен диагностический алгоритм, который позволяет усовершенствовать раннюю диагностику формирования эндокринно-метаболических нарушений у беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением. Разработана комплексная програма профилактики и лечения гестационных осложнений с учетом генетической детерминированности и фенотипа беременной женщины.

На основании полученных данных разработана модель прогнозирования возникновения у беременных женщин угрозы невынашивания беременности, образования ретрохориальных гематом во время гестации в зависимости от массы тела женщины и ее «генетического паспорта», а также показателей гормонального, иммунного, обменного и цитокинового статуса.

Разработана программа лечения угрозы невынашивания беременности и профилактики возникновения акушерских осложнений, которая включала использование предшественника оксида азота с целью улучшения показателей плацентарной перфузии, кофакторной витаминотерапии, а также рациональной антиагрегантной и антикоагулянтной терапии, использование которых базировалось на результатах проведенных исследований.

Сравнение течения беременности, родов, послеродового и раннего неонатального периода проводилось в сопоставлении аналогичных параметров у 115 беременных женщин с избыточной массой тела и ожирением ретроспективной группы, которые велись согласно действующим акушерским протоколам. Проведенный сравнительный анализ доказал эффективность разработанного индивидуального подхода к ведению беременности и родов у женщин с учетом их массы тела, что привело к снижению частоты возникновения у них угрозы невынашивания беременности на 73,4%, гестационных осложнений на 54,3 %.

Ключевые слова: ожирение, беременность, тромбофилия, генетическая детерминированность, цитокиновый статус, невынашивание.

SUMMARY

Duka Y.M. Pathogenetic justification of diagnostics, medical tactics and prevention of emergence of system violations at pregnant women with excess body weight. – *Manuscript.*

Thesis for a doctor's degree of medical sciences in specialty 14.01.01 – obstetric and genecology. – Shupyk National Medical Academy of Post-Graduate Education of Health of Ukraine, Kyiv, 2016.

The thesis is devoted to questions of diagnostics, treatment and prevention of system violations at pregnant women with the excess body weight and obesity.

On the basis of inspection of 175 pregnant women with various body weight (120 women with the excess body weight and obesity, and also 55 pregnant women – with normal body weight) mechanisms of development of obstetric complications depending on body weight are specified. The main genotypes aggressors of development of gestational

complications and perinatal losses are defined. Importance of inspection on a maternal trombofiliya before pregnancy approach is proved. It promotes improvement of perinatal outcomes at women with the excess body weight and obesity.

The diagnostic algorithm which allows to improve early diagnostics of formation of endocrine and metabolic violations at pregnant women with the excess body weight and obesity is offered. The complex program of prevention and treatment of gestational complications taking into account genetic determinancy and a phenotype of the pregnant woman is developed.

Comparison of a course of pregnancy, childbirth, the postnatal and early neonatal period was carried out in comparison of similar parameters at 115 pregnant women with the excess body weight and obesity of retrospective group which were conducted according to the existing obstetric protocols. The carried-out comparative analysis proved efficiency of the developed individual approach to conducting pregnancy and childbirth at women taking into account their body weight.

Models of forecasting of emergence at pregnant women with the excess body weight and obesity of threat of not incubation of pregnancy, developing of hematomas behind a horion during a gestation are created and are mathematically proved.

Introduction of the developed program allowed to increase efficiency of treatment of threat of interruption of pregnancy for 73,4%, to improve perinatal outcomes for 54,3%.

Keywords: obesity, pregnancy, trombofiliya, genetic determinancy, status of tsitokin, pregnancy loss.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АРП	– аномальне розташування плаценти
АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
ГЦ	– гомоцистеїн
ГГЦ	– гіпергомоцистеїнемія
ДДМА	– Дніпропетровська державна медична академія
ДІ	– довірливий інтервал
ДРТ	– допоміжні репродуктивні технології
ЕКЗ	– екстракорпоральне запліднення
ХС	– загальний холестерин
ІА	– індекс атерогенності
ІЛ-6	– інтерлейкін-6
ІМТ	– індекс маси тіла
ІР	– інсулінорезистентність
КР	– кесарів розтин
НМГ	– низькомолекулярні гепарини
ОМЦ	– овариально-менструальний цикл
ПВНРП	– передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
$Т_{4вільн}$	– тироксин

ТТГ	– тіреотропний гормон
ФК	– фактична крововтрата
ХГЛ	– хоріонічний гонадотропін людини
ХС ЛПДНЩ	– ліпопротеїди дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– ліпопротеїди низької щільності
ЦД	– цукровий діабет
ЩЗ	– щитоподібна залоза
APOE	– ген аполіпопротеїну Е
At до ТПО	– антитіла до тіропероксидази
ATG	– ангіотензиноген
HOMA-IR	– Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance (індекс HOMA)
F	– плазмовий фактор згортання
MTHFR	– метилентетрагідрофолатредуктаза
NOS3	– мутація-1 синтази окису азоту 3
P	– прогестерон
PAI-1	– інгібітор активатора плазміногену-1 (Серпін-1)
PAPP-A	– плазмовий білок А, асоційований із вагітністю
TNF-α	– чинник некрозу пухлини-альфа
FGB	– фібриноген

Підписано до друку 08.12.2015. Формат 60х84/16. Папір друкарський. Друк плоский.
Гарнітура Times New Roman. Умовн.друк.арк. 1,84. Тираж 150 прим. Замовлення № 395.

Видавництво і друкарня ЧП «Ліра», 49050, м. Дніпропетровськ, вул. Наукова, 5
Свідоцтво про внесення до Держреєстру ДК №188 від 19.09.2000