

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М.І. ПИРОГОВА**

АЛЛАХВЕРДІЄВ РУСЛАН САБІРОВИЧ

УДК 618.4/.5-06:616.393]-084

**ПРОФІЛАКТИКА
АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ
У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

**Автореферат дисертації
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент
Шелестова Лариса Петрівна,
Донецький національний медичний університет
ім. М. Горького МОЗ України, доцент кафедри акушерства та гінекології.

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Гайструк Анатолій Никифорович,** Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології № 2;
- член-кореспондент НАМН України, доктор медичних наук, професор, заслужений діяч науки і техніки України **Венцківський Борис Михайлович,** Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, завідувач кафедри акушерства і гінекології № 1.

Захист відбудеться «___»_____ 2016 р. о ___ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

Автореферат розісланий «___»_____ 2016 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

С. Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. В останні роки увагу дослідників стала привертати проблема дефіциту маси тіла (ДМТ) (Т. А. Колосова, 2012; Л. И. Герасимова и соавт., 2013; Т. Г. Денисова и соавт., 2014; T. Wilsgaard et al., 2009; A. S. Roobalan et al., 2010). Прояви недостатності харчування, в тій або іншій формі (білкова, енергетична, вітамінна, мінеральна), за даними різних авторів, спостерігаються в клінічній практиці від 18 до 56 % (Б. В. Еникеев, 2009; E. Suliga, 2011).

Постійний психоемоційний стрес, недостатнє харчування, значні фізичні навантаження та інші несприятливі фактори навколишнього середовища ведуть до збільшення числа жінок з ДМТ (Д. В. Григорьева, 2008; S. Abeysena, P. Jayawardana, 2011; S. Koubaa et al., 2015). Його поширеність серед жінок репродуктивного віку досягає 27 % в популяції (Э. Ш. Пуршаева, 2014), серед вагітних, за даними різних авторів, від 7 до 29 % (Б. В. Еникеев, 2009; Л. А. Суплотова и соавт., 2011).

Маса тіла є одним із важливих показників соматичного та репродуктивного здоров'я жінки, а вагітність і пологи у жінок з ДМТ характеризуються збільшенням частоти акушерських і перинатальних ускладнень (С. Г. Кадырова, 2011; G. S. Manzanares et al., 2011; P. W. Tennant et al., 2011). Так, за ДМТ спостерігається збільшення частоти порушень менструальної і репродуктивної функцій, блювоти вагітних, мимовільного абортів, розвитку передчасних пологів, залізодефіцитної анемії, затримки росту плода, гіпогалакції (Н. П. Жукова, О. Н. Шматкова, 2010; Ф. Х. Ходжаева, 2010; В. О. Бенюк і співавт., 2012; Е. Н. Грузинова и соавт., 2012; Г. А. Толстанова, О. В. Голяновский, 2014; T. Liabsuetrakul, 2011).

На сьогодні існує достатньо доказів, що недостатнє надходження в організм кальцію та вітаміну D внаслідок недостатнього харчування, порушення гормонального гомеостазу, а також вагітність, яка є своєрідним стресовим станом щодо кальцієвого метаболізму матері, впливають на щільність кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу (Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер, 2003; С. С. Grant et al., 2014; С. S. Kovacs, 2014; S. Hadgaonkar et al., 2015; Y. Nakamura et al., 2015). З вищесказаного витікає, що жінки з ДМТ входять до групи ризику за розвитком зниження мінеральної щільності кісткової тканини, в той же час саме процеси в кістково-мінеральному обміні забезпечують нормальний перебіг вагітності, пологів та розвиток плода.

Все це робить проблему ДМТ у жінок актуальною і вказує на доцільність проведення досліджень, спрямованих на вивчення у жінок з ДМТ особливостей репродуктивної функції, перебігу вагітності та пологів, кістково-мінерального обміну та гормонального фону, що дозволить розробити заходи щодо профілактики та корекції акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України та є розділом науково-дослідної роботи «Вивчити вплив генетичних, екологічних, інфекційних факторів, нейроімунноендокринного та метаболічного дисбалансу щодо порушень репродуктивного здоров'я, розвитку плода та формування захворювань у дітей різного віку і розробити сучасні підходи щодо їх профілактики та лікування»,

№ держреєстрації 0110U007773.

Мета дослідження: знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з дефіцитом маси тіла шляхом розробки та впровадження лікувально-профілактичних заходів на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Завдання дослідження:

1. Визначити розповсюдженість ДМТ серед вагітних і встановити його зв'язок з порушеннями репродуктивного здоров'я жінки, акушерськими та перинатальними ускладненнями.
2. Вивчити особливості менструальної функції у жінок з ДМТ.
3. Оцінити перебіг вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок з ДМТ.
4. Визначити зміни вмісту гіпофізарних і оваріальних гормонів та їх взаємозв'язок у жінок з ДМТ.
5. Установити характер змін показників кістково-мінерального обміну та визначити поширеність остеопенічного синдрому у жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки і під час вагітності.
6. Розробити лікувально-профілактичні заходи щодо жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки і під час вагітності та оцінити їх ефективність.

Об'єкт дослідження: акушерські та перинатальні ускладнення у жінок з ДМТ.

Предмет дослідження: клінічні особливості менструальної функції, перебіг вагітності та пологів, кістково-мінеральний обмін, мінеральна щільність кісткової тканини, гормональний статус, стан новонароджених, лікувально-профілактичні заходи для жінок з ДМТ.

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, апаратні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

Уточнено, що ДМТ мають 10,4 % вагітних (95% ДІ 9,3–11,6 %). За ДМТ збільшується ймовірність розвитку порушень репродуктивної функції та виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Уперше встановлено, що у жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки поряд з гормональними змінами, які лежать в основі порушень менструальної функції, відзначається напруження функціонального стану кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, що проявляється зниженим вмістом загального кальцію, паратгормону, остеокальцину та вітаміну D і зниженням мінеральної щільності кісткової тканини. Дані процеси збільшують шанс виникнення безпліддя та невиношування, а в подальшому акушерських і перинатальних ускладнень.

Напередодні пологів у жінок з ДМТ щільність кісткової тканини зменшується, збільшується частота остеопенічного синдрому, що виникає внаслідок дефіциту кальцію та кальційрегулюючих гормонів.

Доведено, що використання розроблених лікувально-профілактичних заходів для жінок з ДМТ, до яких залучено корекцію кістково-метаболічних і гормональних порушень та розладів харчування, позитивно відбивається на функціональному стані та мінеральній щільності кісткової тканини, гормональному обміні, дає змогу збільшити масу тіла і запобігти недостатній прибавці маси тіла протягом вагітності,

що, в свою чергу, поліпшує репродуктивне здоров'я, загальний стан жінки, позитивно впливає на перебіг вагітності та її завершення.

За матеріалами дисертації подано заявку на патент України на корисну модель «Спосіб прегравідарної підготовки жінок із дефіцитом маси тіла» за номером u201604281 від 18.04.2016 р.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблені лікувально-профілактичні заходи для жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності сприяють корекції кістково-метаболічних і гормональних зсувів, поліпшують показники кальцій-фосфорного обміну, дають змогу збільшити масу тіла на етапі прегравідарної підготовки та запобігти патологічній недостатній прибавки маси тіла протягом вагітності та відповідно сприятливо впливають на перебіг вагітності та її завершення.

Використання розроблених заходів, у порівнянні з традиційними, сприяло зменшенню відносного ризику розвитку несприятливих завершень, що відповідало клінічно значимому ефекту, у тому числі зменшенню частоти мимовільного абортів з 16,3 до 2,0 %, раннього токсикозу — з 34,1 до 10,0 %, анемії — з 43,9 до 8,0 %, плацентарної дисфункції — з 65,9 до 28,0 %, затримки росту плода — з 36,6 до 14,0 %, патології кістково-зв'язкового апарату — з 43,9 до 14,0 %, остеопенічного синдрому — з 51,4 до 16,0 %, аномалій пологової діяльності — з 39,0 до 10,0 %, народження дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку — з 26,8 до 6,0 % і з малою масою тіла — з 22,0 до 4,0 %.

Впровадження результатів дослідження. Результати дослідження впроваджені в акушерських відділеннях і жіночих консультаціях родопомічних закладів Донецької, Запорізької та Вінницької областей, що підтверджено актами впровадження. Результати наукових досліджень за матеріалами дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проаналізовано літературні джерела та патентна документація з проблеми репродуктивного здоров'я, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ. Самостійно проведено ретроспективний аналіз медичної документації щодо визначення частоти ДМТ серед вагітних, уточнена структура акушерських і перинатальних ускладнень. Відповідно з метою та завданнями дослідження вибрано методи обстеження жінок, проводився відбір пацієнток та їх розподіл за групами. Значна частина лабораторних досліджень проводилася за особистою участю дисертанта. Також безпосередньо автором проведено статистичну обробку даних, проаналізовано отримані результати дослідження, зроблені висновки та розроблені практичні рекомендації, а також забезпечено їх впровадження в практичну медицину.

Апробація результатів дисертації. Матеріали за темою дисертації представлено на 73-й міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Донецьк, 2011), розширеному кафедральному засіданні співробітників кафедри акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України (Краматорськ, 2016), Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні

питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2016).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових робіт, з них 6 статей у виданнях, затверджених ДАК України. За матеріалами дисертації подано заявку на патент України на корисну модель «Спосіб прегравідарної підготовки жінок із дефіцитом маси тіла» за номером u201604281 від 18.04.2016 р.

Обсяг та структура дисертації. Робота викладена українською мовою на 167 сторінках друкованого тексту і складається зі вступу, огляду літератури, розділу матеріалів та методів дослідження, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (110 кирилицею та 76 латиницею). Дисертація ілюстрована 21 таблицею та 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Об'єкт та методи дослідження. Під час виконання дисертаційної роботи проведено ретроспективний аналіз 2700 історій пологів щодо визначення розповсюдженості ДМТ серед вагітних. Щодо з'ясування залежності між наявністю у жінки ДМТ та ймовірністю збільшення шансів розвитку порушень репродуктивного здоров'я, акушерських і перинатальних ускладнень проаналізовано медичну документацію (амбулаторні карти, індивідуальні карти спостереження вагітних, історії пологів, історії новонароджених) відібраних 280 жінок з ДМТ і 280 жінок з нормальною масою тіла (НМТ).

При проспективному дослідженні 130 жінок з ДМТ були рандомізовані на групу запропонованих заходів — це група, яку склали 65 жінок на прегравідарному етапі та 50 з них під час вагітності, пологів і їхні новонароджені та групу традиційних заходів — 65 жінок на прегравідарному етапі та 41 з них під час вагітності, пологів і їхні новонароджені. Групи не різнилися за параметрами, які впливають на розвиток ускладнень вагітності та пологів. Групу НМТ склали 35 жінок поза та під час вагітності та їхні новонароджені.

Критеріями включення пацієнток у дослідження були наявність ДМТ аліментарного генезу (індекс маси тіла (ІМТ) менше 18,5 кг/м²); інформована згода жінок на участь у дослідженні. Критерій виключення — ендокринні та психічні фактори розвитку ДМТ, а також важка супутня екстрагенітальна патологія, яка могла стати причиною виникнення акушерських і перинатальних ускладнень,

Розраховували ІМТ за формулою: $ІМТ = \text{маса тіла (кг)} \div \text{ріст (м}^2\text{)}$. Згідно рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я, ІМТ в діапазоні 17,00–18,49 кг/м² визначали як легкий дефіцит маси; 16,00–16,99 кг/м² — помірний дефіцит маси; менше 16,00 кг/м² — виражений дефіцит.

У всіх пацієнток були вивчені особливості акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, характер менструальної функції. Всі жінки проходили ретельне медичне обстеження під час першого звернення до жіночої консультації. Дослідження проводилось на прегравідарному етапі до та після лікування й під час вагітності — у 8–10 і 36–38 тижнів.

Особливостями запропонованих лікувально-профілактичних заходів для жінок з ДМТ було лікувальне харчування (переважно білково-вуглеводне,

калорійність денного раціону не менш 35 ккал/кг маси тіла) та метаболічна корекція (призначення комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу), що знижує резорбцію і збільшує щільність кісткової тканини на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Забір крові для всіх лабораторних досліджень проводили вранці натщесерце з ліктьової вени через 12–14 годин після останнього прийому їжі. Дослідження проводилося в лабораторії «СИНЭВО Украина». Визначення у сироватці крові фолікулоstimулюючого та лютеїнізуючого гормонів (ФСГ і ЛГ), пролактину, тиреотропного гормону (ТТГ), естрадіолу (E_2), прогестерону здійснювалося на автоматичному аналізаторі Cobas E-411 (Roche, Швейцарія) із застосуванням електрохемілюмінесцентного методу вимірювання показників з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення вільного тестостерону (вТ) проводилося імуноферментним методом за допомогою тест-систем DRG (США), вимірювання отриманих результатів проводили на напівавтоматичному аналізаторі ImmunoChem-2100 (НТІ, США). Лабораторне дослідження гормонів проводилося на 3–5 день менструального циклу, крім прогестерону — на 20–22 день циклу. Щодо визначення загального кальцію у сироватці крові використали колориметричний метод, неорганічного фосфору — спектрофотометричний, паратгормону (ПТГ), остеокальцину (ОК) і вітаміну D загального (25(OH)D) — імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) компанії Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини проводилось з використанням ультразвукового денситометричного апарату Omnisense 7000. Згідно рекомендаціям Всесвітньої організації охорони здоров'я, оцінка стану кісткової тканини проводилась за Т-критерієм, який відображає відхилення від пікових значень мінеральної щільності кісткової тканини у молодих здорових жінок. Зниження мінеральної щільності кісткової тканини на 1–2,5 стандартних відхилень (SB) розцінювали як остеопенію або доклінічний остеопороз, більш ніж на 2,5 SB — як остеопороз.

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0. Порівняння якісних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв'язаності із застосуванням критерію χ^2 Пірсона (Pearson Chi-square). Щодо чотирипільних таблиць (для 1 ступеня свободи) використали поправку Єтса (Yates's correction). У випадках, коли хоча б одне очікуване число спостережень дорівнювало менше 5 для чотирьохпільних таблиць, застосовували точний критерій Фішера (Fisher's exact test). До частоти визначали 95%-й довірчий інтервал (95% ДІ) за методом Уїлсона (Wilson). Щодо визначення сили та напрямку взаємозв'язку між змінними розраховували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman) (r_s), а також 95% ДІ до нього. Через те, що більшість змінних не відповідали нормальному розподілу, їх представлено медіаною (Me) та міжквартильною широтою — 25 і 75 перцентілями (25; 75 %). Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснювали за допомогою критерію U Манна-Уїтні (U test Mann-Whitney). Порівняння кількісних даних трьох незалежних груп здійснювали за допомогою критерію Краскела-Уолліса (Kruskal-

Wallis H-test). Якщо різниця була виявлена, проводили попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уїтні з критичним рівнем статистичної значущості (P) 0,017 (поправка Бонферроні (Bonferroni) щодо множинних порівнянь). Порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп, тобто до та після лікування, проводили за допомогою непараметричного критерію Уїлкоксона для парних вибірок (Wilcoxon signed rank test). У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності лікування, які використовують в проспективних дослідженнях, що рекомендується надавати з позицій доказової медицини.

Результати дослідження та їх обговорення. Під час аналізу медичної документації встановлено, що ДМТ має місце у 10,4 % вагітних жінок. Розрахований довірчий інтервал показує, що істинне значення коливається в інтервалі від 9,3 до 11,6 %. За вираженістю ДМТ жінки розподілилися наступним чином: легкий дефіцит маси мали 75,7 % (95% ДІ 70,4–80,4 %), помірній — 19,3 % (95% ДІ 15,1–24,3 %), виражений — 5,0 % (95% ДІ 3,0–8,2 %).

У ході подальшого дослідження визначено, що жінки з ДМТ значно частіше, ніж з НМТ, страждали на порушення менструальної функції (28,9 % проти 9,6 %, $P < 0,001$; співвідношення шансів (СШ) 3,8; 95% ДІ 2,38–6,12) та безпліддя (11,4 % проти 3,2 %, $P < 0,001$; СШ 3,9; 95% ДІ 1,82–8,30). Мимовільний аборт в анамнезі жінки з ДМТ мали значно частіше, ніж з НМТ (22,5 % проти 8,6 %; $P = 0,003$; СШ 3,1; 95% ДІ 1,51–6,35). Перебіг даної вагітності у пацієнок з ДМТ був ускладнений значно частіше, ніж за НМТ (92,1 % проти 68,2 %; $P < 0,001$; СШ 5,5; 95% ДІ 3,31–9,03). Лікувальні заходи через загрозу мимовільного абортів отримувала кожна третя жінка з ДМТ проти кожної п'ятої з НМТ (35,0 % проти 21,1 %; $P < 0,001$; СШ 2,0; 95% ДІ 1,38–2,94). Найчастішим ускладненням у жінок з низькою масою тіла була залізодефіцитна анемія, яку відзначено майже у половини (43,6 % проти 18,2 % за НМТ, $P < 0,001$; СШ 3,5; 95% ДІ 2,36–5,09). Також за ДМТ частіше зафіксовано такі ускладнення як ранній токсикоз (29,3 % проти 15,4 %, $P < 0,001$; СШ 2,3; 95% ДІ 1,51–3,45), загроза передчасних пологів (18,6 % проти 8,6 %, $P < 0,001$; СШ 2,4; 95% ДІ 1,45–4,07). Статистично значима різниця між групами відзначена й за ознаками плацентарної дисфункції (67,1 % проти 25,4 %, $P < 0,001$; СШ 6,0; 95% ДІ 4,17–8,68) та затримкою росту плода (31,8 % проти 15,4 %, $P < 0,001$; СШ 2,6; 95% ДІ 1,70–3,87). Слід відзначити, що майже у половини жінок з ДМТ під час вагітності маніфестували клінічні прояви патології кістково-зв'язкового апарату, що було статистично частіше, ніж за НМТ (47,9 % проти 17,1 %; $P < 0,001$; СШ 4,4; 95% ДІ 3,01–6,55). ДМТ негативно впливає на початок пологової діяльності, збільшуючи шанс передчасних пологів (17,5 % проти 8,2 %; $P = 0,002$; СШ 2,4; 95% ДІ 1,40–4,01). Серед ускладнень в пологах у разі ДМТ найчастіше зустрічалися несвоєчасне відходження навколоплідних вод (34,6 % проти 24,3 % за НМТ; $P = 0,009$; СШ 1,7; 95% ДІ 1,14–2,39), аномалії пологової діяльності (20,0 % проти 13,2 %; $P = 0,041$; СШ 1,6; 95% ДІ 1,04–2,58), народження дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (23,9 % проти 8,2 %; $P < 0,001$; СШ 3,5; 95% ДІ 2,12–5,84).

Під час проведення проспективного дослідження визначено, що порушення менструального циклу мали 72,3 % жінок з ДМТ (95% ДІ 60,4–81,7 %), що було суттєво більше, ніж за НМТ (22,9 %; $P < 0,001$), отже ймовірність виникнення

порушень менструального циклу за ДМТ була майже в дев'ять разів вища (СШ 8,8; 95% ДІ 3,38–22,97). Для пацієток, які страждали на ДМТ, характерними були пізній вік менархе (44,6 % проти 5,7 % за ДМТ; $P < 0,001$), опсо- (26,2 % проти жодного випадку; $P = 0,002$), олігоменорея (23,1 % проти жодного випадку; $P = 0,004$) та гіпоменорея (24,6 % проти 2,9 %; $P = 0,021$), болісні (40,0 % проти 17,1 %; $P = 0,035$) та нерегулярні менструації (29,2 % проти 5,7 %; $P = 0,013$). Ановуляторні цикли були виявлені у 67,7 % (95% ДІ 55,6–77,8 %) пацієток з ДМТ, а за НМТ у 8,6 % жінок ($P < 0,001$; СШ 22,4; 95% ДІ 6,14–81,40). Глибину порушень менструальної функції за ДМТ відображали розвиток аменореї (7,7 %; 95% ДІ 3,3–16,8 %) і безпліддя (26,2 %; 95% ДІ 17,0–38,0 %), чого не спостерігалося у групі з НМТ.

Клінічний перебіг вагітності у жінок з ДМТ характеризувався високою частотою загрози мимовільного аборту (36,6 % проти 11,4 % за НМТ, $P = 0,016$), раннього токсикозу (34,1 % проти 8,6 %, $P = 0,012$), анемії вагітних (43,9 % проти 5,7 %, $P < 0,001$), плацентарної дисфункції (65,9 % проти 20,0 %, $P < 0,001$), затримки росту плода (36,6 % проти 2,9 %, $P < 0,001$), патології кістково-зв'язкового апарату (43,9 % проти 2,9 %, $P < 0,001$). У породіль з ДМТ значуще частіше відзначалися несвоєчасне відходження навколоплідних вод (36,6 % проти 14,3 % за НМТ, $P = 0,037$), аномалії пологової діяльності (39,0 % проти 8,6 %, $P = 0,003$), відзначено тенденцію до збільшення передчасних пологів (14,6 % проти 2,9 %, $P = 0,116$). Перинатальні наслідки у жінок з ДМТ характеризувалися високою частотою новонароджених з затримкою внутрішньоутробного розвитку (26,8 % проти 2,9 % за НМТ, $P = 0,004$) і з низькою масою тіла (22,0 % проти 2,9 %, $P = 0,017$).

Як свідчили результати дослідження, ДМТ спричиняє дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи. Так, у жінок з ДМТ зареєстровано статистично значуще зниження рівнів гіпофізарних гормонів ФСГ (5,2 (4,8; 6,1) проти 7,2 (6,7; 7,9) мМО/мл за НМТ; $P < 0,001$) і ЛГ (6,7 (5,7; 7,7) проти 9,4 (8,8; 10,1) мМО/мл за НМТ; $P < 0,001$). Діапазон коливань рівня пролактину у жінок з ДМТ був розширеним і зміщеним за верхню межу норми, через що статистично перевищував значення за НМТ (17,4 (13,2; 20,8) проти 11,5 (9,8; 14,8) нг/мл; $P < 0,001$). Майже у кожній десятій жінки з ДМТ вміст пролактину перевищував референтні значення. Відносно вмісту ТТГ, в нашому дослідженні не зареєстровано показників, які б виходили за рівень референтних значень, не помічено також значимої різниці між групами ДМТ і НМТ (відповідно 2,1 (1,5; 2,6) і 2,2 (1,7; 2,6) мкМО/мл; $P = 0,204$). Аналіз значень оваріальних гормонів показав, що в групі жінок з ДМТ відбувалося їх зміщення у бік нижніх меж норми та зафіксовано їх статистично значуще зменшення, порівняно з групою НМТ (E_2 — 41,2 (32,9; 52,9) проти 81,8 (71,8; 91,2) пг/мл; $P < 0,001$) і прогестерон 4,1 (2,1; 5,7) проти 11,0 (8,3; 13,6) нг/мл; $P < 0,001$). До того ж за нижню межу норми вміст E_2 вийшов у 2 жінок з ДМТ (3,1 %; 95% ДІ 0,8–10,5 %), прогестерону — у 15 (23,1 %; 95% ДІ 14,5–34,6 %). У жінок з ДМТ діапазон коливань рівня ВТ був розширеним і зміщеним у бік верхньої меж норми та його показник статистично значимо перевищував такий у групі НМТ (2,1 (1,7; 2,8) проти 1,7 (1,2; 2,4) пг/мл; $P = 0,004$).

Встановлено прямий кореляційний зв'язок між вмістом E_2 та ІМТ (за НМТ $r_s = 0,66$ (95% ДІ 0,39–0,83), $P < 0,001$; за ДМТ $r_s = 0,75$ (95% ДІ 0,60–0,85),

$P < 0,001$). За ДМТ вміст жирової тканини в організмі жінки менший, що веде до зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв'язок в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники (В. Ф. Петербургская, 2008; Т. Г. Денисова и соавт., 2014). Отримані нами результати певною мірою підтверджують вищевикладене. Так, у жінок з НМТ зафіксовано негативну кореляцію між гіпофізарними та оваріальними гормонами (ФСГ і E_2 $r_s = -0,69$ (95% ДІ від $-0,43$ до $-0,84$), $P < 0,001$; ЛГ і E_2 $r_s = -0,49$ (95% ДІ від $-0,17$ до $-0,72$), $P = 0,003$; ФСГ і прогестерон $r_s = -0,54$ (95% ДІ від $-0,23$ до $-0,75$), $P = 0,001$), а у разі ДМТ зворотний зв'язок стає прямим (ФСГ і E_2 $r_s = 0,64$ (95% ДІ $0,45-0,77$), $P < 0,001$; ЛГ і E_2 $r_s = 0,46$ (95% ДІ $0,23-0,64$), $P < 0,001$; ФСГ і прогестерон $r_s = 0,48$ (95% ДІ $0,25-0,66$), $P < 0,001$) (рис. 1).

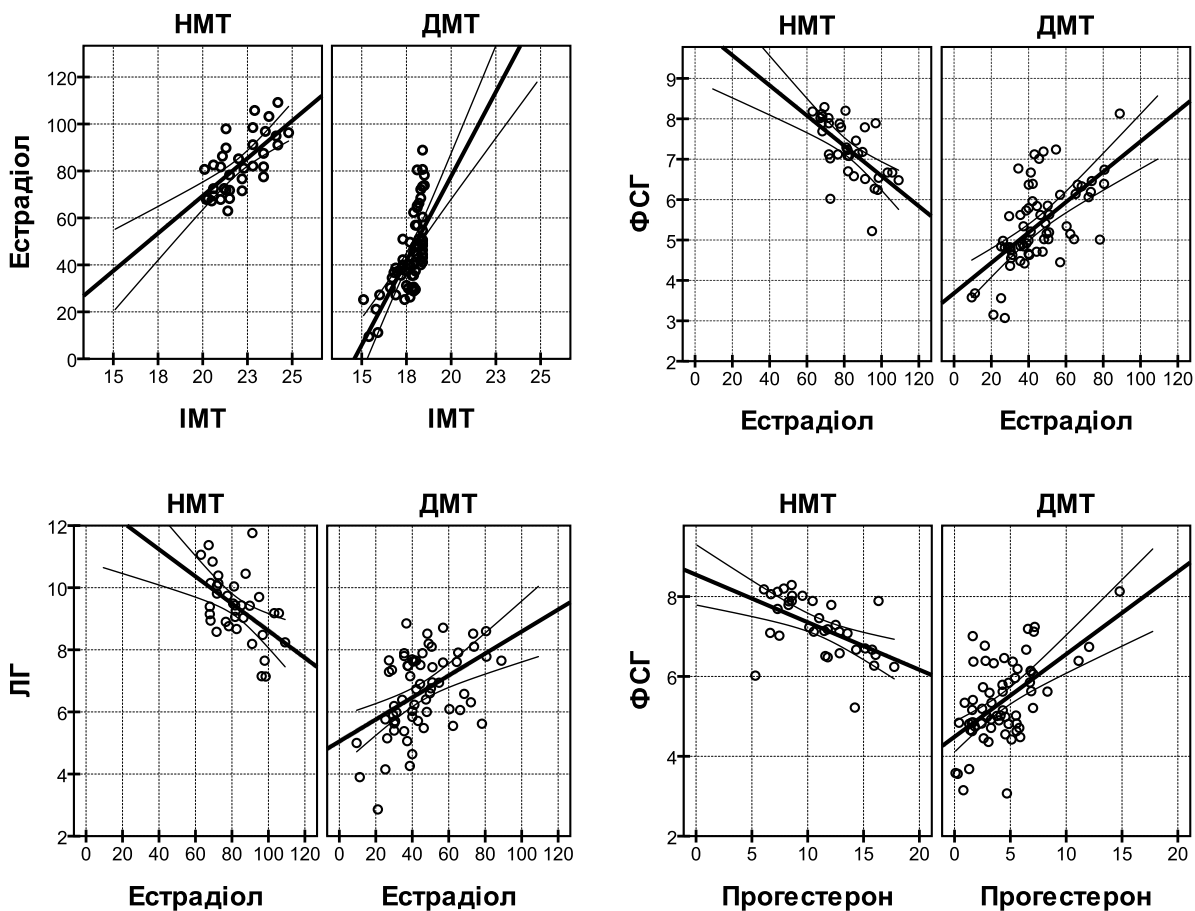


Рис. 1. Кореляційні взаємозв'язки між вмістом E_2 та ІМТ і значеннями гіпофізарних та оваріальних гормонів у жінок з НМТ і ДМТ.

У жінок з ДМТ мали місце зміни в кальційрегулюючій системі. Зареєстровано статистично значуще зниження вмісту загального кальцію ($2,26$ ($2,21$; $2,36$) проти $2,36$ ($2,32$; $2,42$) ммоль/л за НМТ; $P < 0,001$). До того ж, за нижню межу референтних значень концентрація загального кальцію вийшла у 10 жінок з ДМТ (15,4%; 95% ДІ $8,6-26,1$ %). Ці жінки вказували на неспецифічні симптоми кальцієвої недостатності у вигляді парестезії, скорочення м'язів, болю в кістках гомілок, таза і хребті, зміни ходи, підвищення стомлюваності, загострення

каріозної хвороби зубів. Значущої різниці між групами ДМТ і НМТ за показниками фосфору не визначено (1,19 (1,12; 1,24) і 1,22 (1,16; 1,29) ммоль/л відповідно; $P = 0,137$). У жінок з ДМТ діапазони коливань вмісту кальційрегулюючих гормонів були розширеними і зміщеними у бік нижньої межі норми, через що були статистично менше, ніж за НМТ, зокрема, Ме (25; 75 %) ПТГ склали 26,0 (17,2; 32,6) проти 37,2 (33,0; 40,2) пг/мл за НМТ ($P < 0,001$) і ОК — 16,4 (11,6; 18,7) проти 23,4 (21,2; 25,2) нг/мл ($P < 0,001$), відповідно. Показники вітаміну D за референтні значення не виходили, але у жінок з ДМТ вони також були статистично значимо меншими, ніж за НМТ (28,0 (25,0; 30,0) проти 32,3 (30,3; 35,0) нг/мл; $P < 0,001$).

Під час ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини остеопенічний синдром виявлено у кожній третій жінки з ДМТ (32,3 %; 95% ДІ 22,2–44,4 %), зокрема остеопороз у 4,6 % (95% ДІ 1,6–12,7 %), і в жодному випадку за НМТ ($P < 0,001$).

Аналіз показників кістково-мінерального обміну під час вагітності показав, що як у жінок з ДМТ, так і з НМТ, із збільшенням терміну гестації зміни рівня загального кальцію були одного напрямку, тобто порівняно з початком вагітності зареєстровано його зменшення перед пологами (ДМТ — з 2,25 (2,21; 2,32) до 2,20 (2,07; 2,30) ммоль/л; $P < 0,001$; НМТ — з 2,34 (2,26; 2,41) до 2,27 (2,23; 2,35) ммоль/л; $P = 0,007$). Водночас у вагітних з ДМТ концентрація загального кальцію була суттєво нижчою, порівняно з НМТ, як на початку вагітності ($P = 0,001$), так й перед пологами ($P = 0,003$). Вміст неорганічного фосфору в сироватці крові жінок перед пологам також був меншим, ніж на початку вагітності (ДМТ — 1,16 (1,08; 1,21) проти 1,18 (1,12; 1,24) ммоль/л; $P = 0,002$; НМТ — 1,20 (1,14; 1,25) проти 1,21 (1,17; 1,29) ммоль/л; $P = 0,001$) і за ДМТ був меншим, ніж за НМТ (на початку вагітності $P = 0,024$; перед пологами — $P = 0,027$), проте ця різниця була менш вираженою, ніж за значеннями загального кальцію.

Під час порівняння величин ПТГ на початку гестації відзначено його значне зниження, порівняно з вагітними з НМТ (відповідно 19,4 (14,9; 28,9) проти 34,5 (30,8; 38,6) пг/мл; $P < 0,001$). Із збільшенням терміну гестації вміст ПТГ статистично значуще знизився, як за ДМТ ($P < 0,001$), так й за НМТ ($P < 0,001$), але у разі ДМТ був нижчим (відповідно 14,8 (13,5; 24,4) проти 30,5 (18,1; 34,3) пг/мл; $P < 0,001$). У вагітних з ДМТ остеобластична активність, у порівнянні з вагітними з НМТ, була зниженою (з настанням вагітності ОК дорівнював 13,8 (9,3; 18,2) проти 21,2 (15,4; 23,8) нг/мл; $P < 0,001$; напередодні пологів — 12,3 (8,8; 16,9) проти 18,3 (15,2; 20,3) нг/мл; $P < 0,001$). Отже за медіанними значеннями також наглядно простежується істотне зменшення показників напередодні пологів. Відомо, що для синтезу ОК необхідна достатня кількість вітаміну D. Так, на початку вагітності його значення за ДМТ склали 27,1 (24,1; 30,0) нг/мл, а наприкінці вагітності зменшилися до 23,8 (20,5; 27,8) нг/мл ($P < 0,001$), за НМТ спостерігали подібну картину — 29,9 (27,8; 33,3) і 28,0 (25,8; 29,9) нг/мл ($P = 0,024$) відповідно. У вагітних з ДМТ спостерігаються більш низькі рівні вітаміну D, які з прогресуванням вагітності посилювалися, на що вказує різниця між групами ДМТ і НМТ на початку вагітності ($P = 0,004$) та напередодні пологів ($P < 0,001$).

На початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому зареєстровано у 36,6 % (95% ДІ 23,6–51,9 %) жінок з ДМТ та у 5,7 % (95% ДІ 1,6–18,6 %) — з НМТ

($P = 0,003$). Напередодні пологів число таких вагітних збільшилося відповідно до 51,4 % (95% ДІ 35,9–66,6 %) і 11,4 % (95% ДІ 4,5–26,0 %) ($P = 0,001$). Відносний ризик (ВР) остеопенії у вагітних з ДМТ був вищий у 4,5 рази (95 % ДІ 1,7–11,9), у порівнянні з вагітними з НМТ.

Через те, що в умовах дисметаболізму при ДМТ порушення кістково-мінерального обміну спричиняють розвиток акушерських ускладнень, починати їх профілактику необхідно саме з відновлення функції кісткової тканини та її захисту ще на етапі планування вагітності. Розуміння цієї проблеми зумовлює необхідність включення до лікувально-профілактичних заходів препаратів, які посилюють остеопротекторний захист.

На підставі проведених досліджень і отриманих даних були розроблені лікувально-профілактичні заходи щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ. Особливостями яких було призначення лікувального харчування та комбінованого препарату карбонату кальцію і холекальциферолу, який регулює кальцій-фосфорний обмін в організмі, знижує резорбцію та збільшує щільність кісткової тканини.

Оцінка ефективності розроблених заходів для пацієток з ДМТ здійснювалася шляхом зіставлення досліджених показників з групою жінок, які отримували традиційні заходи.

На етапі планування вагітності через дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи жінкам з ДМТ обох груп призначалась гормональна терапія, завдяки чому вдалося поліпшити показники оваріальних гормонів (E_2 і прогестерону) та пролактину, що відбилося на нормалізації менструального циклу, появи овуляції і відповідно сприяло настанню вагітності (табл. 1). В той же час, не у всіх жінок з ДМТ вдалося наблизити показники гіпофізарних гормонів до значень жінок з НМТ, а в групі традиційних заходів у двох жінок рівень ФСГ залишився за межею нормативних значень, через що цих та інших жінок, у яких не вдалося добитися бажаної вагітності, спрямовано до кабінету діагностики та лікування безплідного шлюбу. Отже отримання тільки гормональної корекції на прегравідарному етапі для жінок з ДМТ є недостатнім, що відбилося на частоті мимовільних абортів в групі жінок, які отримували традиційне лікування.

Таблиця 1

Вміст оваріальних і гіпофізарних гормонів у жінок груп запропонованих і традиційних заходів та НМТ на прегравідарному етапі (Me (25; 75 %))

Показник	Обстеження	1	2	3	Порівняння груп*
		Запропоновані заходи (n = 65)	Традиційні заходи (n = 65)	НМТ (n = 35)	
1	2	3	4	5	6
E_2 , пг/мл	До лікування	49,7 (34,0; 68,0)	41,2 (32,9; 52,9)	81,8 (71,8; 91,2)	$P < 0,001$ ¹⁻² $P = 0,206$ ¹⁻³ $P < 0,001$ ²⁻³ $P < 0,001$
	Після лікування	76,7 (67,2; 95,9)	75,3 (65,6; 88,0)		

1	2	3	4	5	6
Прогестерон, нг/мл	До лікування	3,3 (1,6; 5,6)	4,1 (2,1; 5,7)	11,0 (8,3; 13,6)	P < 0,001 ¹⁻² P = 0,329 ¹⁻³P < 0,001 ²⁻³ P < 0,001
	Після лікування	11,2 (8,8; 14,0)	10,2 (8,6; 16,4)		P = 0,606
вТ, пг/мл	До лікування	2,3 (1,6; 2,8)	2,1 (1,7; 2,8)	1,7 (1,2; 2,4)	P = 0,010 ¹⁻² P = 0,993 ¹⁻³P = 0,009 ²⁻³ P = 0,004
	Після лікування	2,2 (1,8; 3,1)	2,1 (1,7; 3,0)		P = 0,015 ¹⁻² P = 0,683 ¹⁻³P = 0,006 ²⁻³ P = 0,014
ЛГ, мМО/мл	До лікування	6,3 (5,2; 7,8)	6,7 (5,7; 7,7)	9,4 (8,8; 10,1)	P < 0,001 ¹⁻² P = 0,420 ¹⁻³P < 0,001 ²⁻³ P < 0,001
	Після лікування	7,0 (5,2; 8,1)	7,1 (6,0; 7,8)		P < 0,001 ¹⁻² P = 0,759 ¹⁻³P < 0,001 ²⁻³ P < 0,001
ФСГ, мМО/мл	До лікування	5,0 (3,8; 6,1)	5,2 (4,8; 6,1)	7,2 (6,7; 7,9)	P < 0,001 ¹⁻² P = 0,318 ¹⁻³P < 0,001 ²⁻³ P < 0,001
	Після лікування	5,4 (4,2; 6,5)	5,4 (4,9; 5,8)		P < 0,001 ¹⁻² P = 0,725 ¹⁻³P < 0,001 ²⁻³ P < 0,001
ТТГ, мкМО/мл	До лікування	2,3 (1,6; 3,0)	2,1 (1,5; 2,6)	2,2 (1,7; 2,6)	P = 0,304
	Після лікування	1,9 (1,6; 2,6)	2,1 (1,6; 2,5)		P = 0,277
Пролактин, нг/мл	До лікування	16,5 (13,6; 19,0)	17,4 (13,2; 20,8)	11,5 (9,8; 14,8)	P < 0,001 ¹⁻² P = 0,238 ¹⁻³P < 0,001 ²⁻³ P < 0,001
	Після лікування	11,9 (9,8; 14,5)	12,8 (10,7; 16,1)		P = 0,183

Примітка. * P — порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса), далі попарні порівняння (критерій Манна-Уїтні).

Одним з важливих аспектів цього дослідження було вивчення особливостей кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму у жінок з ДМТ і відповідно його корекція.

Під час зіставлення змінних після проведеного лікування відмічено, що концентрації загального кальцію і кальційрегулюючих гормонів у жінок, які отримували запропоновані заходи, з включенням карбонату кальцію і холекальциферолу, не відрізнялися від групи жінок з НМТ, тоді як у жінок, що отримували традиційні заходи, вони були статистично значимо зниженими, як у порівнянні з групою жінок з НМТ, так і з тими, які отримували запропоноване лікування (рис. 2).

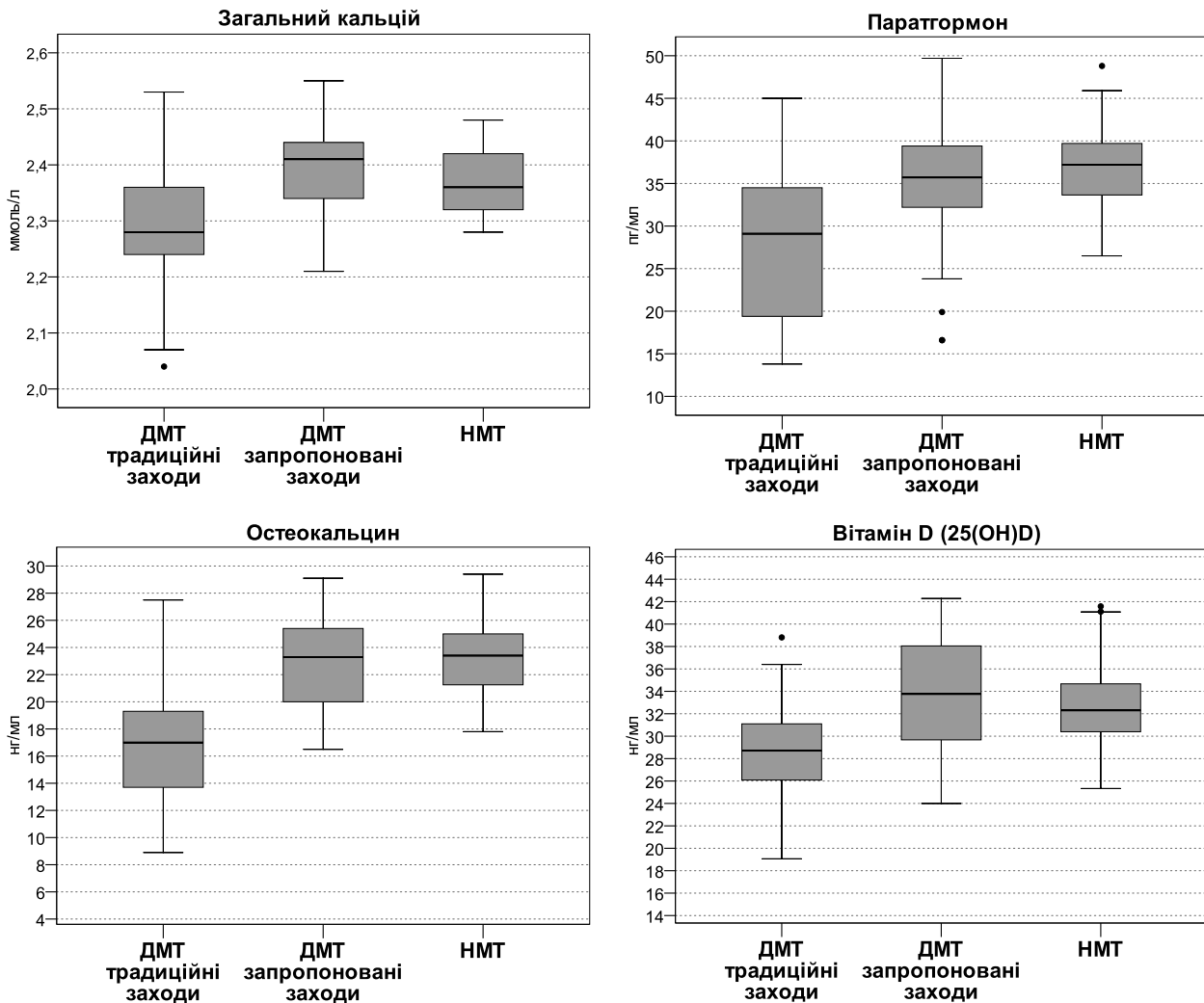


Рис. 2. Вміст загального кальцію та кальційрегулюючих гормонів після проведених лікувально-профілактичних заходів на прегравідарному етапі.

Слід вказати, що з настанням вагітності та її прогресуванням ця тенденція посилювалася (табл. 2).

Впровадження щодо жінок з ДМТ розроблених лікувально-профілактичних заходів, у порівнянні з традиційними, сприяло статистично значущому зменшенню частоти мимовільного абортів з 16,3 до 2,0 %, $P = 0,015$ (ВР 0,12; 95% ДІ 0,02–0,93), загрози мимовільного абортів — з 36,6 до 12,0 %, $P = 0,011$ (ВР 0,33; 95% ДІ 0,14–0,77), раннього токсикозу — з 34,1 до 10,0 %, $P = 0,008$ (ВР 0,29; 95% ДІ 0,12–0,75), анемії — з 43,9 до 8,0 %, $P < 0,001$ (ВР 0,18; 95% ДІ 0,07–0,50), плацентарної дисфункції — з 65,9 до 28,0 %, $P < 0,001$ (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26–0,70), затримки росту плода — з 36,6 до 14,0 %, $P = 0,015$ (ВР 0,38; 95% ДІ 0,17–0,85), патології кістково-зв'язкового апарату — з 43,9 до 14,0 %, $P = 0,002$ (ВР 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69), остеопенічного синдрому — з 51,4 до 16,0 %, $P = 0,001$ (ВР 0,31; 95% ДІ 0,15–0,63), аномалій пологової діяльності — з 39,0 до 10,0 %, $P = 0,002$ (ВР 0,26; 95% ДІ 0,10–0,64), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку — з 26,8 до 6,0 %, $P = 0,008$ (ВР 0,22; 95% ДІ 0,07–0,75) і малою масою тіла — з 22,0 до 4,0 %, $P = 0,020$ (ВР 0,18; 95% ДІ 0,04–0,80).

Показники кальцій-фосфорного обміну та кальційрегулюючих гормонів у жінок груп запропонованих і традиційних заходів та НМТ під час вагітності (Ме (25; 75 %))

Показник	Обстеження	1	2	3	Порівняння груп**
		Запропоновані заходи (n = 50)	Традиційні заходи (n = 41)*	НМТ (n = 35)	
Кальцій, ммоль/л	Початок вагітності	2,38 (2,30; 2,43)	2,25 (2,21; 2,32)	2,34 (2,26; 2,41)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,063 ²⁻³ P = 0,001
	Перед пологами	2,30 (2,25; 2,38)	2,20 (2,07; 2,30)	2,27 (2,23; 2,35)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,050 ²⁻³ P = 0,003
Фосфор, ммоль/л	Початок вагітності	1,19 (1,15; 1,26)	1,18 (1,12; 1,24)	1,21 (1,17; 1,29)	P = 0,079
	Перед пологами	1,19 (1,14; 1,23)	1,16 (1,08; 1,21)	1,20 (1,14; 1,25)	P = 0,067
ПТГ, пг/мл	Початок вагітності	35,1 (29,2; 38,7)	19,4 (14,9; 28,9)	34,5 (30,8; 38,6)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,872 ²⁻³ P < 0,001
	Перед пологами	30,8 (24,5; 35,3)	14,8 (13,5; 24,4)	30,5 (18,1; 34,3)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,335 ²⁻³ P < 0,001
ОК, нг/мл	Початок вагітності	21,0 (17,6; 23,3)	13,8 (9,3; 18,2)	21,2 (15,4; 23,8)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,925 ²⁻³ P < 0,001
	Перед пологами	17,9 (16,3; 21,6)	12,3 (8,8; 16,9)	18,3 (15,2; 20,3)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,553 ²⁻³ P < 0,001
Вітамін D, нг/мл	Початок вагітності	32,8 (28,5; 36,3)	27,1 (24,1; 30,0)	29,9 (27,8; 33,3)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,066 ²⁻³ P = 0,004
	Перед пологами	29,3 (26,1; 32,7)	23,8 (20,5; 27,8)	28,0 (25,8; 29,9)	P < 0,001 ¹⁻² P < 0,001 ¹⁻³ P = 0,169 ²⁻³ P < 0,001

Примітка. * через передчасні пологи при дослідженні перед пологами (n = 37);** P — порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса), далі попарні порівняння (критерій Манна-Уїтні).

Підсумовуючи отримані дані, можна зробити висновок, що лікувально-профілактичні заходи, розроблені для вагітних з ДМТ, мають сприятливий вплив на перебіг вагітності та її завершення, що пояснюється комплексним підходом до ведення таких вагітних. Так, лікувальне харчування сприяє збільшенню маси тіла на етапі прегравідарної підготовки і відсутності недостатньої патологічної прибавки маси тіла протягом вагітності, гормональна підтримка поряд з раціональним харчуванням покращує показники гормонального та кісткового гомеостазу, що сприяє зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень.

Через те, що в умовах дисметаболізму під час вагітності на тлі ДМТ

порушення функції кісткової тканини ведуть до розвитку акушерських ускладнень, починати їх профілактику необхідно саме з відновлення функції кісткової тканини та її захисту ще на етапі прегравідарної підготовки. Тому рішенням даної проблеми було залучення до лікувально-профілактичних заходів комбінованого препарату кальцію з вираженою остеопротекторною властивістю.

Таким чином, як показали результати проведених досліджень, порушення кальцій-фосфорного обміну, кісткового метаболізму та гормонального стану у жінок з ДМТ підвищує частоту акушерських та перинатальних ускладнень, а використання розроблених лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити їх частоту.

Проведені дослідження дозволили зробити такі висновки.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної задачі акушерства, що виявляється в профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ. Вивчення клінічних параметрів, особливостей гормонального фону, кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму дало змогу розробити лікувально-профілактичні заходи на прегравідарному етапі та під час вагітності, впровадження яких сприяє зниженню частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

1. ДМТ мають 10,4 % вагітних (95% ДІ 9,3–11,6 %). У жінок з ДМТ збільшується ймовірність виникнення безпліддя (СШ 3,9; 95% ДІ 1,82–8,30), порушень менструального циклу (СШ 3,8; 95% ДІ, 2,38–6,12), мимовільного абортів (СШ 3,1; 95% ДІ 1,51–6,35), анемії (СШ 3,5; 95% ДІ 2,36–5,09), плацентарної дисфункції (СШ 6,0; 95% ДІ 4,17–8,68), затримки росту плода (СШ 2,6; 95% ДІ 1,70–3,87), патології кістково-зв'язкового апарату (СШ 4,4; 95% ДІ 3,01–6,55), передчасних пологів (СШ 2,4; 95% ДІ 1,40–4,01), несвоєчасного відходження навколоплідних вод (СШ 1,7; 95% ДІ 1,14–2,39), аномалій пологової діяльності (СШ 1,6; 95% ДІ 1,04–2,58), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (СШ 3,5; 95% ДІ 2,12–5,84).

2. Зареєстровано, що у 72,3 % (95% ДІ 60,4–81,7 %) жінок з ДМТ спостерігаються порушення менструального циклу (проти 22,9 % за НМТ; $P < 0,001$). Характерними є пізні менархе, опсо-, оліго- та гіпоменорея, болісні та нерегулярні менструації. На аменорею страждають 7,7 % (95% ДІ 3,3–16,8 %) жінок з ДМТ, ановуляторний цикл мають 67,7 % (95% ДІ 55,6–77,8 %), безпліддя — 26,2 % (95% ДІ 17,0–38,0 %).

3. У жінок з ДМТ частіше, ніж за НМТ, спостерігаються загроза мимовільного абортів (36,6 % проти 11,4 % за НМТ, $P = 0,016$), ранній токсикоз (34,1 % проти 8,6 %, $P = 0,012$), анемія (43,9 % проти 5,7 %, $P < 0,001$), плацентарна дисфункція (65,9 % проти 20,0 %, $P < 0,001$), затримка росту плода (36,6 % проти 2,9 %, $P < 0,001$), патологія кістково-зв'язкового апарату (43,9 % проти 2,9 %, $P < 0,001$), несвоєчасне відходження навколоплідних вод (36,6 % проти 14,3 %, $P = 0,037$), аномалії пологової діяльності (39,0 % проти 8,6 %, $P = 0,003$), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (26,8 % проти

2,9 % за НМТ, $P = 0,004$) та з малою масою тіла (22,0 % проти 2,9 %, $P = 0,017$).

4. Встановлено, що у жінок з ДМТ на прегравідарному етапі спостерігається статистично значуще зниження вмісту ЛГ, ФСГ і підвищення пролактину, що спричиняє значуще зниження рівнів E_2 , прогестерону та підвищення вТ і вказує на дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи. Зареєстровано сильну пряму кореляцію між вмістом E_2 та ІМТ (за ДМТ $r_s = 0,75$, $P < 0,001$; за НМТ $r_s = 0,66$, $P < 0,001$). Через ДМТ відбувається зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв'язок між гіпофізарними та оваріальними гормонами (ФСГ і E_2 $r_s = 0,64$, $P < 0,001$ проти $r_s = -0,69$, $P < 0,001$ за НМТ; ЛГ і E_2 $r_s = 0,46$, $P < 0,001$ проти $r_s = -0,49$, $P = 0,003$; ФСГ і прогестерон $r_s = 0,48$, $P < 0,001$ проти $r_s = -0,54$, $P = 0,001$).

5. Дослідження кістково-мінерального обміну у жінок з ДМТ на прегравідарному етапі та під час вагітності виявило статистично значуще зниження вмісту загального кальцію та кальційрегулюючих гормонів (ПТГ, ОК і вітаміну D), що посилюється із прогресуванням вагітності. Остеопенічний синдром на прегравідарному етапі у жінок з ДМТ зареєстровано у 32,3 % випадках і в жодному за НМТ ($P < 0,001$), на початку вагітності — у 36,6 % проти 5,7 % ($P = 0,003$), а напередодні пологів — 51,4 % проти 11,4 % ($P = 0,001$).

6. Впровадження щодо жінок з ДМТ розроблених лікувально-профілактичних заходів, у порівнянні з традиційними, дозволяє знизити ризик виникнення мимовільного абортів (ВР 0,12; 95% ДІ 0,02–0,93), раннього токсикозу (ВР 0,29; 95% ДІ 0,12–0,75), анемії (ВР 0,18; 95% ДІ 0,07–0,50), плацентарної дисфункції (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26–0,70), затримки росту плода (ВР 0,38; 95% ДІ 0,17–0,85), патології кістково-зв'язкового апарату (ВР 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69), остеопенічного синдрому (ВР 0,31; 95% ДІ 0,15–0,63), аномалій пологової діяльності (ВР 0,26; 95% ДІ 0,10–0,64), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (ВР 0,22; 95% ДІ 0,07–0,75) та з малою масою тіла (ВР 0,18; 95% ДІ 0,04–0,80).

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі планування та під час вагітності у жінок з ДМТ необхідно досліджувати вміст загального кальцію, неорганічного фосфору, паратгормону, остеокальцину й вітаміну D, проводити ультразвукову остеоденситометрію щодо визначення порушень кальцій-мінерального обміну, діагностики остеопенічного синдрому та своєчасного призначення лікувально-профілактичних заходів.

2. Жінкам з ДМТ доцільно призначати комбінований препарат карбонату кальцію — 1250 мг та холекальциферолу — 200 МО перорально:

– тричі на добу — у випадках порушення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 6 тижнів, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижнів гестації;

– двічі на добу — за відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 4 тижні, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижнів гестації.

3. На прегравідарному етапі у жінок з ДМТ слід визначати стан менструальної функції, вміст оваріальних і гіпофізарних гормонів (E_2 , прогестерон, пролактин, вТ, ФСГ, ЛГ) і відповідно визначеним порушенням призначати гормональну терапію згідно дійсним протоколам МОЗ України.

4. Лікувальне харчування жінок з ДМТ повинно бути переважно білково-вуглеводним, прийом їжі 4–5 разів на добу. Калорійність денного раціону не менш 35 ккал/кг маси тіла. Процентне співвідношення денного раціону має розподілятися так: білки 35 %, жири 20 %, вуглеводи 45 %. Корекція дієти здійснюється з урахуванням супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Пояснюється необхідність ведення щоденника харчування, що є ефективним методом, який допомагає здійснювати контроль за харчуванням.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шелестова Л. П. Дефіцит маси тіла і його зв'язок з порушеннями репродуктивного здоров'я жінки, акушерськими та перинатальними ускладненнями / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 21–25 (*Здобувачем проведено аналіз медичної документації, узагальнення отриманих результатів*).

2. Шелестова Л. П. Дослідження вмісту гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок з дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 44–49 (*Здобувачем проведено клінічні спостереження, збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів*).

3. Шелестова Л. П. Розлади менструальної функції у жінок з дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Здоров'є жінки. — 2015. — № 6. — С. 146–148 (*Здобувачем проведено клінічні спостереження, збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів*).

4. Шелестова Л. П. Оцінювання стану кістково-мінерального обміну в жінок із дефіцитом маси тіла на етапі планування вагітності / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв, В. Г. Сюсюка // Запорожский медицинский журнал. — 2015. — № 6 (93). — С. 53–56 (*Здобувачем проведено клінічні спостереження, узагальнення отриманих результатів*).

5. Шелестова Л. П. Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок із дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв, В. Г. Сюсюка // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2016. — № 1 (20). — С. 75–78 (*Здобувачем проведено клінічні спостереження, збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів*).

6. Шелестова Л. П. Лікувально-профілактичні заходи щодо поліпшення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму у жінок з дефіцитом маси тіла, які планують вагітність / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — № 1. — С. 151–153 (*Здобувачем проведено клінічні спостереження, збір матеріалу, узагальнення отриманих результатів*).

7. Шелестова Л. П. Перебіг вагітності та її завершення у жінок, які мають

дефіцит маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К. : Інтермед, 2011. — С. 953–955 (*Здобувачем проведено аналіз медичної документації, узагальнення отриманих результатів*).

8. Шелестова Л. П. Особливості стану кістково-мінерального обміну у вагітних з дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К. : Поліграф плюс, 2013. — С. 404–406 (*Здобувачем проведено клінічні спостереження, узагальнення отриманих результатів*).

9. Аллахвердиев Р. С. Клинические проявления заболеваний опорно-двигательного аппарата в период беременности // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : мат. 73-ї міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених. — Донецьк : Каштан, 2011. — С. 82.

АНОТАЦІЯ

Аллахвердієв Р. С. Профілактика акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з дефіцитом маси тіла. — На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 — акушерство та гінекологія. — Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове рішення актуальної задачі акушерства, що виявляється в профілактиці акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з дефіцитом маси тіла (ДМТ). Уперше встановлено, що у жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки поряд з гормональними змінами, які лежать в основі порушень менструальної функції, відзначається напруження функціонального стану кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму. Дані процеси збільшують ймовірність виникнення безпліддя та невиношування, а в подальшому акушерських і перинатальних ускладнень. Використання розроблених лікувально-профілактичних заходів для жінок з ДМТ, до яких залучено лікувальне харчування та комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу, позитивно відбивається на функціональному стані та мінеральної щільності кісткової тканини, гормональному обміні, дає змогу збільшити масу тіла і запобігти недостатній прибавці маси тіла протягом вагітності, що, в свою чергу, поліпшує репродуктивне здоров'я та загальний стан жінки, позитивно впливає на перебіг вагітності та її завершення.

Ключові слова: акушерські та перинатальні ускладнення, прегравідарний етап, вагітність, дефіцит маси тіла, гормональний фон, кальцій-фосфорний обмін, мінеральна щільність кісткової тканини, профілактика.

АННОТАЦИЯ

Аллахвердиев Р.С. Профилактика акушерских и перинатальных осложнений у женщин с дефицитом массы тела. — На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 — акушерство и гинекология. — Винницкий национальный

медицинский университет им. Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

В диссертации приведены теоретическое обобщение и новое решение актуальной задачи акушерства, заключающееся в профилактике акушерских и перинатальных осложнений у женщин с дефицитом массы тела (ДМТ). Изучение клинических параметров, особенностей гормонального фона, кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма позволило разработать лечебно-профилактические мероприятия на прегравидарном этапе и во время беременности, внедрение которых способствует снижению частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ДМТ.

На основании ретроспективного анализа отмечено, что ДМТ имеют 10,4 % беременных (95% ДИ 9,3–11,6 %). У женщин с ДМТ увеличивается вероятность возникновения бесплодия (отношение шансов (ОШ) 3,9; 95% ДИ 1,82–8,30), нарушений менструального цикла (ОШ 3,8; 95% ДИ, 2,38–6,12), самопроизвольного аборта (ОШ 3,1; 95% ДИ 1,51–6,35), анемии (ОШ 3,5; 95% ДИ 2,36–5,09), плацентарной дисфункции (ОШ 6,0; 95% ДИ 4,17–8,68), задержки роста плода (ОШ 2,6; 95% ДИ 1,70–3,87), патологии костно-связочного аппарата (ОШ 4,4; 95% ДИ 3,01–6,55), преждевременных родов (ОШ 2,4; 95% ДИ 1,40–4,01), несвоевременного излития околоплодных вод (ОШ 1,7; 95% ДИ 1,14–2,39), аномалий родовой деятельности (ОШ 1,6; 95% ДИ 1,04–2,58), рождения ребенка с задержкой внутриутробного развития (ОШ 3,5; 95% ДИ 2,12–5,84).

При проспективном исследовании установлено, что у 72,3 % (95% ДИ 60,4–81,7 %) женщин с ДМТ наблюдаются нарушения менструального цикла, характерными являются позднее менархе, опсо-, олиго- и гипоменорея, болезненные и нерегулярные менструации. Аменорея наблюдается у 7,7 % (95% ДИ 3,3–16,8 %) женщин с ДМТ, ановуляторный цикл имеют 67,7 % (95% ДИ 55,6–77,8%), бесплодие — 26,2 % (95% ДИ 17,0–38,0 %). В основе нарушений менструальной функции у женщин с ДМТ лежат изменения гипоталамо-гипофизарно-овариальной системы, проявляющиеся сниженным содержанием лютеинизирующего и фолликулостимулирующего гормонов и повышением пролактина, что способствует снижению уровней эстрадиола, прогестерона и повышению свободного тестостерона. Зарегистрирована сильная прямая корреляция между содержанием эстрадиола и индексом массы тела (при ДМТ $r_s = 0,75$, $P < 0,001$; при НМТ $r_s = 0,66$, $P < 0,001$). В связи с ДМТ происходит снижение активности процессов экстрагонадной ароматизации андрогенов в эстрогены, в результате чего нарушается обратная связь между гипофизарными и овариальными гормонами.

На прегравидарном этапе у женщин с ДМТ наблюдается статистически значимое снижение содержания общего кальция и кальцийрегулирующих гормонов (паратгормона, остеокальцина и витамина D), усиливающееся с прогрессированием беременности. Остеопенический синдром на прегравидарном этапе у женщин с ДМТ зарегистрирован в 32,3 % случаях и ни в одном при НМТ ($P < 0,001$), в начале беременности — в 36,6 % против 5,7 % ($P = 0,003$), а накануне родов — 51,4 % против 11,4 % ($P = 0,001$). Все это способствует увеличению частоты акушерских и перинатальных осложнений у женщин с ДМТ.

Доказано, что использование разработанных лечебно-профилактических

мероприятий для женщин с ДМТ, включающих лечебное питание (преимущественно белково-углеводное, калорийность дневного рациона не менее 35 ккал/кг массы тела) и назначение комбинированного препарата карбоната кальция и холекальциферола, снижающего резорбцию и увеличивающего плотность костной ткани, на этапе прегравидарной подготовки и во время беременности, позволяет увеличить массу тела и предотвратить недостаточную прибавку массы тела в течение беременности, что в свою очередь, улучшает репродуктивное здоровье и общее состояние женщины, положительно влияет на течение беременности и ее завершение.

Использование разработанных лечебно-профилактических мероприятий для женщин с ДМТ, по сравнению с традиционными, позволяет снизить относительный риск (ОР) возникновения самопроизвольного аборта (ОР 0,12; 95% ДИ 0,02–0,93), раннего токсикоза (ОР 0,29; 95% ДИ 0,12–0,75), анемии (ОР 0,18; 95% ДИ 0,07–0,50), плацентарной дисфункции (ОР 0,43; 95% ДИ 0,26–0,70), задержки роста плода (ОР 0,38; 95% ДИ 0,17–0,85), патологии костно-связочного аппарата (ОР 0,32; 95% ДИ 0,15–0,69), остеопенического синдрома (ОР 0,31; 95% ДИ 0,15–0,63), аномалий родовой деятельности (ОР 0,26; 95% ДИ 0,10–0,64), рождения ребенка с задержкой внутриутробного развития (ОР 0,22; 95% ДИ 0,07–0,75) и с малой массой тела (ОР 0,18; 95% ДИ 0,04–0,80).

Полученные результаты доказывают высокую эффективность внедрения разработанного комплекса мероприятий, что позволяет рекомендовать его для широкого применения в медицинских учреждениях родовспоможения.

Ключевые слова: акушерские и перинатальные осложнения, прегравидарный этап, беременность, дефицит массы тела, гормональный фон, кальций-фосфорный обмен, минеральная плотность костной ткани, профилактика.

SUMMARY

Allakhverdiyev R. Prevention of obstetric and perinatal complications in women with deficiency of body weight. – As Manuscript.

The thesis for the degree attainment of a candidate of medical sciences in specialty 14.01.01 — obstetrics and gynecology. — M. Pirogov Vinnytsia National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsia, 2016.

The thesis covers theoretical generalization and new solution of actual task of obstetrics, which reveals in the prevention of obstetric and perinatal complications of women with deficiency of body weight.

For the first time established that women with deficiency of body weight on the stage of pregravid period, along with the hormonal changes underlying menstrual dysfunction, reveals tension of the functional state of calcium-phosphorus and bone metabolism.

These processes increase the possibility of infertility and miscarriage, and obstetric and perinatal complications in the future. The use of the developed preventive measures for women with deficiency of body weight, which involve nutritional therapy and combined preparation of calcium carbonate and cholecalciferol, has a positive impact on functional state and bone mineral density, hormone metabolism, allows to increase body

weight and prevent insufficient body weight raise during pregnancy, which, in turn, improves reproductive health and general condition of women, has a positive impact on pregnancy flow and its completion.

Key words: obstetric and perinatal complications, pregravid stage, pregnancy, deficiency of body weight, hormones, calcium-phosphorus metabolism, bone mineral density, prevention.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

BR	— відносний ризик
BT	— вільний тестостерон
DMT	— дефіцит маси тіла
E ₂	— естрадіол
IMT	— індекс маси тіла
NMT	— нормальна маса тіла
ЛГ	— лютеїнізуючий гормон
ОК	— остеокальцин
ПТГ	— паратгормон
СШ	— співвідношення шансів
ТТГ	— тиреотропний гормон
ФСГ	— фолікулостимулюючий гормон
P	— рівень статистичної значущості
r _s	— коефіцієнт кореляції Спірмена
95% ДІ	— 95%-й довірчий інтервал
Me	— медіана
25; 75 %	— 25 і 75 центилі
SB	— стандартне відхилення

Підписано до друку 20.09.2016 р. Замовл. № 446
Формат 60x90 1/16 ум. Друк. арк. 0,8 друк офсетний.
Наклад 100 примірників

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Пирогова, 56.

