

**ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**  
**ім. М. І. ПИРОГОВА МОЗ УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова робота  
на правах рукопису

УДК 618. 3-06-037-07-084

**БОДНАРЧУК ОЛЕСЯ ВІТАЛІЇВНА**

**ДИСЕРТАЦІЯ**  
**СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПРОФІЛАКТИКИ РАННЬОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У**  
**ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ**

22 - Охорона здоров'я

222 - Медицина

Подається на здобуття ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

(підписано ЕП) Боднарчук Олеся Віталіївна

Науковий керівник: Булавенко Ольга Василівна, д. мед. н., професор

Вінниця – 2023

## АНОТАЦІЯ

*Боднарчук О. В.* Сучасні аспекти профілактики ранньої преєклампсії у жінок з ожирінням. – Кваліфікаційна наукова робота на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії в галузі знань 22 Охорона здоров'я за спеціальністю 222 «Медицина». – Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова, МОЗ України, Вінниця, 2023.

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування й пропозиції щодо практичного вирішення важливого науково-практичного завдання – знизити частоту акушерської та неонатальної патології шляхом оптимізації профілактики ранньої преєклампсії у вагітних жінок із ожирінням на основі розроблення та впровадження персоналізованих діагностично-профілактичних заходів. Актуальність дослідження визначається зростанням частоти розвитку гіпертензивних розладів вагітності у жінок із ожирінням, відсутністю персоналізованої методології предиктивно-значимої діагностики та способів оптимальної профілактики вищезазначеної патології вагітності.

Обстежені пацієнтки з ожирінням I ступеня (ІМТ=30–34,99 кг/м<sup>2</sup>), були зараховані в основну клінічну групу (n=75), групу контролю склали 26 практично здорових вагітних жінок. Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу. На початковому етапі дослідження нами було виявлено, що 85,3 % жінок із ожирінням I ступеня мали недостатність (66,7 %) та дефіцит (18,6 %) вітаміну Д у сироватці крові.

На наступному етапі ми зробили проспективний аналіз соціального, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу жінок із ожирінням. Ожиріння I ступеня та недостатність / дефіцит вітаміну Д у сироватці крові, було статистично-вірогідно асоційоване із проблемами матеріального забезпечення (p=0,031); незбалансованим харчуванням (p=0,03); гіподинамією (p=0,001); стресовими умовами праці (p=0,0045) та тютюнопалінням (p=0,0045). Жінки із ожирінням та зниженим статусом вітаміну Д мали підвищений ризик

захворювань серцево-судинної системи ( $p=0,029$ ) та захворювань шлунково-кишкового тракту ( $p=0,006$ ). Спадковий анамнез у пацієток основної клінічної групи був обтяжений хронічною артеріальною гіпертензією ( $p=0,02$ ); ожирінням ( $p=0,017$ ) та цукровим діабетом ( $p=0,02$ ). Пацієтки із дисбалансом вітаміну Д і ожирінням I ступеня мали достовірно меншу тривалість, як менструального циклу ( $p=0,02$ ), так й тривалість та кількість місячних ( $p=0,004$  та  $p=0,02$ ), відповідно. У вагітних жінок із ожирінням та зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові було притаманне збільшення кількості випадків обтяжливого гінекологічного анамнезу ( $p=0,0001$ ), зокрема, випадків СПКЯ ( $p=0,03$ ); частоти самовільного викидня ( $p=0,042$ ) та антенатальних ускладнень ( $p=0,0012$ ).

Другий етап дослідження містив аналіз лабораторно-інструментальних критеріїв для визначення предикторних діагностичних маркерів розвитку перинатальної патології, передусім, ранньої прееклампсії, під час подальшого розвитку вагітності. У першому триместрі вагітності у жінок із ожирінням I ступеня та зниженим статусом вітаміну Д діагностували достовірно зростання випадків мікроальбумінурії із рівнем більшим за 5,0 мг альбуміну / ммоль креатиніну ( $p<0,0001$ ) та зменшенням випадків ендотелій-залежної вазодилатації з показником меншим за 15,0 % ( $p<0,0001$ ). Індекс резистентності у маткових артеріях, випадки появи ранньої латеральної та білатеральної діастолічної виїмки був статистично-вірогідно більшим у жінок основної клінічної групи, порівняно з аналогічним показником у практично здорових пацієток ( $p=0,04$ ,  $p=0,02$  та  $p=0,02$ ), відповідно. У процесі дослідження визначили статистично вірогідні відмінності, порівняно із практично-здоровими жінками за результатами глікемії натще ( $p=0,024$ ) й після навантаження ( $p=0,007$ ); інсулінемії ( $p<0,0001$ ) та зростання показника інсулінорезистентності ( $p=0,0001$ ). Під час дослідження метаболізму ліпідів у вагітних жінок із ожирінням I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну Д у першому триместрі, діагностували достовірно зростання у сироватці крові рівня ЗХС ( $p=0,028$ ) та ТГ ( $p=0,029$ ), порівняно з аналогічним показником у вагітних пацієток із контрольної групи дослідження. Водночас під час проведення аналізу отриманих

результатів дослідження через недостатність та дефіцит вітаміну Д у пацієток із клінічної групи достовірну відмінність результатів відзначали за показниками : зростання сироваткового рівня загального холестерину ( $p=0,045$  та  $p=0,008$ , відповідно); збільшення концентрації тригліцеридів ( $p=0,03$  та  $p=0,009$ , відповідно); зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові пацієток із дефіцитом вітаміну Д ( $p=0,026$ ). Аналіз параметрів адипокінового профілю у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження дозволив встановити достовірні відмінності за зростанням рівня лептину ( $p<0,0001$ ) й резистину ( $p<0,0001$ ) та зниженням показників адипонектину ( $p=0,006$ ) у жінок із порушенням метаболізму вітаміну Д на фоні ожиріння I ступеня, проти аналогічних показників у практично здорових пацієток. Кількість тромбоцитів у жінок із основної групи клінічного дослідження мала статистично-вірогідне зменшення порівняно із аналогічним показником у практично здорових пацієток ( $p=0,022$ ). Під час аналізу рівня ендогліну та металопротеїнази-9 у сироватці крові у вагітних жінок із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д з'ясували статистично-достовірне зростання показників sEng ( $p=0,0005$ ) та зниження MMP-9 ( $p=0,028$ ) у пацієток із основної групи дослідження, порівняно із показником у вагітних жінок із контрольної групи дослідження. Ми встановили подібні статистично-вірогідні зміни й у процесі дослідження залежності від типу порушення метаболізму вітаміну Д. Так через недостатність та дефіцит вітаміну Д, зауважили зростання рівня розчинної форми ендогліну ( $p=0,01$  та  $p=0,0008$ , відповідно) і зниження сироваткової концентрації металопротеїнази-9 ( $p=0,03$  та  $p=0,001$ , відповідно).

На третьому етапі дослідили клінічну ефективність проведення превентивної терапії вагітним жінкам із ожирінням I ступеня і вмістом 25(OH)D у сироватці крові  $<30$  нг/мл, проти  $>12$  нг / мл із ризиком розвитку ранньої преєклампсії у процесі допомоги додаткового призначення до АСК (100 мг / добу) препарату вітаміну Д за клінічними показниками, результатами вагітності та лабораторно-інструментальними методами дослідження. Жінки з основної клінічної групи були поділені на 3 підгрупи : I підгрупа – 24 пацієтки,

які на доданок до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (100 мг на добу) отримували препарати вітаміну Д (4000 МО на добу), II клінічну підгрупу складала 26 вагітних жінок, які отримували АСК (100 мг на добу) та препарати вітаміну Д (2000 МО на добу) та III підгрупа – 25 пацієнток, які отримували АСК (100 мг на добу) та препарати вітаміну Д (1000 МО на добу). Призначення препаратів: АСК починали приймати з 12 по 36 тиждень терміну гестації, а вітаміну Д розпочати до 16 тижня.

У процесі дослідження ефективності профілактичної терапії ми виявили, що більш позитивний ефект досягнуто під час додаткової саплементації вітаміну Д вагітним жінкам у дозі 4000 МО на добу за попередньо-встановленого рівня  $25(\text{OH})\text{D} < 20$  нмоль / л (12 нг / мл), проти призначення 2000 МО вітаміну Д пацієнткам із рівнем  $25(\text{OH})\text{D}$  20–30 нмоль / л (8–12 нг / мл). Клінічна ефективність зазначеної раніше превентивної стратегії полягала насамперед у суттєвому зменшенні випадків перинатальної патології (у 2 рази), гіпертензивні розладів *de novo* (у 3,7 рази), плацентарної дисфункції (у 5,5 рази) та ЗРП (у 4,6 рази), фетального дистресу (у 3,1 рази), субінволюції матки (у 3,7 рази), післяпологових септичних ускладнень (у 7,3 рази), порушення ранньої неонатальної адаптації (у 2,5 рази), асфіксії новонародженого (у 3,2 рази), а також достовірному зменшенню випадків аномалій пологової діяльності ( $p=0,04$ ), бактеріального вагінозу ( $p=0,03$ ). У процесі використання запропонованої профілактичної терапії, не було встановлено випадків побічної дії препаратів, як у матері, так і у плода та у новонародженої дитини.

Під час уживання препарату пацієнтками із попереднім дефіцитом вітаміну Д у дозі 4000 МО на добу спостерігали нормалізацію рівня  $25(\text{OH})\text{D}$  на 36–37 тижнях вагітності у сироватці крові матері ( $p=0,91$  і порівняно із показником у контрольній групі), на відміну від пацієнток, які мали попередню недостатність вітаміну Д у сироватці крові та отримували препарат у дозі 2000 МО (100 мкг) на добу ( $p=0,06$  і  $p=0,009$ , порівняно із показником у контрольній групі). Зазначена вище ефективність профілактичної саплементації вітаміну Д у дозі 4000 МО була підтверджена й за динамікою маркерів порушення метаболізму ліпідів у вагітних

жінок із ожирінням та зниженим статусом вітаміну Д. На 31–33 тижнях терміну вагітності, відзначали статистично-вірогідне зменшення сироваткового рівня резистину ( $p=0,006$ ) та аналогічне підвищення рівня адипонектину ( $p=0,025$ ) у вагітних пацієнток, які отримували препарат вітаміну Д у дозі 4000 МО, порівняно із тотожними показниками II клінічної підгрупи дослідження. Нами було встановлено, що резистин та адипонектин можуть слугувати, до того ж, маркерами розвитку перинатальної патології за показниками специфічності (91,5 % та 78,7 %, відповідно), чутливості (100,0 % та 91,3 %, відповідно); позитивного відношення ймовірності (11,75 % та 4,29 %, відповідно), негативній прогностичній цінності (100,0 % та 94,9 %, відповідно) та точності тесту (94,3 % та 82,9 %, відповідно).

Наукова новизна проведеного дисертаційного дослідження полягає у розширенні наукових даних щодо особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів жінок з ожирінням із урахуванням асоційованого значення зниженого статусу вітаміну Д. Нами було доповнено наукові дані про предиктори розвитку ранньої ПЕ (маркери метаболізму ліпідів та гестаційної ендотеліопатії), у вагітних із ожирінням та недостатністю / дефіцитом вітаміну Д у сироватці крові. Було науково обґрунтовано доцільність запропонованої методики медикаментозної профілактики перинатальних ускладнень, зумовлених розвитком ранньої преєклампсії у жінок із ожирінням та асоційованим зниженим статусом вітаміну Д. Проспективне клінічне дослідження дозволило науково вірогідно обґрунтувати системний підхід до комплексної стратегії ведення вагітності у жінок із ожирінням для попередження розвитку антенатальної патології із застосуванням персоналізованого підходу.

Значення результатів дослідження для практичної медицини полягає у розробленні та впровадженні комплексної діагностичної методики превентивної діагностики із урахуванням метаболізму ліпідів, гемостатичного та ендотеліального статусу у жінок із ожирінням та ризиком розвитку ранньої преєклампсії. Вперше було сформульовано практичні рекомендації щодо вибору

персоніфікованої комплексної профілактичної терапії у жінок із ожирінням під час вагітності для попередження розвитку ранньої прееклампсії.

Ключові слова: вагітність, перинатальна патологія, плід, ендотеліальна дисфункція, прееклампсія, викидень, невиношування вагітності, ожиріння, глюкозо-толерантний тест, інсулінорезистентність, синдром полікістозних яєчників, статус вітаміну Д, дисліпідемія, резистин, адипонектин, ендоглін, мікроальбумінурія, плацентарна дисфункція, затримка росту плода, мікронутрієнти, аспірин, вітамін Д.

## ANNOTATION

Bodnarchuk O. V. The modern features of prevention of early preeclampsia in obese women. – Qualified scientific work on manuscript rights.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of philosophy in a specialty 222 "Medicine" (22 public health services). – National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

National Pirogov Memorial Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Vinnytsya, 2023.

The dissertation contains a theoretical justification and proposals for a practical solution to an important scientific and practical task – to reduce the frequency of obstetric and neonatal pathology by optimizing the prevention of early preeclampsia in pregnant women with obesity based on the development and implementation of personalized diagnostic and preventive strategy. The relevance of the study was determined by the increase in the frequency of hypertensive disorders of pregnancy in obese women, the lack of a personalized methodology for predictive and significant diagnostics and methods of optimal prevention of the above pathology of pregnancy.

The examined patients with obesity of the first degree (BMI= 30–34.99 kg/m<sup>2</sup>) were included in the main clinical group (n=75), the control group consisted of 26 practically healthy pregnant women. The formation of observation groups was carried out by the methods of continuous and selective analysis. At baseline, 85.3 % of

moderately obese women had insufficiency (66.7 %) and deficiency (18.6 %) of serum level vitamin D.

At the next stage, a prospective analysis of the personal social, somatic, gynecological and obstetric anamnesis of obese women was conducted. Moderate obesity and lack / deficiency of vitamin D in the serum were statistically significantly associated with financial problems ( $p=0.031$ ); unbalanced diet ( $p=0.03$ ); hypodynamia ( $p=0.001$ ); stressful working conditions ( $p=0.0045$ ) and smoking ( $p=0.0045$ ). Women with obesity and reduced vitamin D status had an increased risk of cardiovascular disease ( $p=0.029$ ) and gastrointestinal disease ( $p=0.006$ ). Hereditary history among the pregnant patients of the main clinical group was aggravated by chronic arterial hypertension ( $p=0.02$ ); obesity ( $p=0.017$ ) and diabetes ( $p=0.02$ ). The patients with vitamin D imbalance and moderate obesity had a significantly shorter duration of both the menstrual cycle ( $p=0.02$ ) and the duration and number of periods ( $p=0.004$  and  $p=0.02$ ), respectively. Pregnant women with obesity and a decrease the level of 25(OH)D in serum were characterized by an increase in the number of cases of problems of gynecological history ( $p=0.0001$ ), in particular, cases of PCOS ( $p=0.03$ ); frequency of spontaneous miscarriages ( $p=0.042$ ) and further antenatal complications ( $p=0.0012$ ).

The second stage of our study included the analysis of laboratory-instrumental criteria for the determination of predictive diagnostic markers for the development of perinatal pathology, primarily early preeclampsia, during the further development of pregnancy. In the first trimester of pregnancy, women with moderate obesity and reduced vitamin D status were diagnosed with a significant increase in the incidence of microalbuminuria with a level greater than 5.0 mg albumin / mmol creatinine ( $p<0.0001$ ) and a decrease in the incidence of endothelium-dependent vasodilation with an index of less than 15.0 % ( $p<0.0001$ ). The index of resistance in the uterine arteries, the occurrence of early lateral and bilateral diastolic notch was statistically significantly higher in women of the main clinical group, compared to the similar index in practically healthy patients ( $p=0.04$ ,  $p=0.02$  and  $p=0.02$ ), respectively. Pregnant patients with obesity and lack / deficiency of vitamin D were diagnosed with a



statistically significantly lower level of  $\beta$ -hCG in the first trimester of pregnancy ( $p=0.034$ ). In the further research, statistically significant differences were established, compared to practically healthy women, based on the results of fasting glycemia ( $p=0.024$ ) and after exercise ( $p=0.007$ ); insulinemia ( $p<0.0001$ ) and an increase in the index of insulin resistance ( $p=0.0001$ ), although the above-mentioned increase in indicators was within the normative limits. In the study of lipid metabolism in pregnant women with moderate obesity and impaired vitamin D metabolism in the first trimester, a significant increase in blood serum levels of cholesterol ( $p=0.028$ ) and triglycerid ( $p=0.029$ ) was diagnosed, compared to a similar indicator in pregnant patients from the control group. At the same time, during the analysis of the obtained results of the study with a lack and deficiency of vitamin D in patients from the clinical group, a significant difference in the results was noted according to the indicators: an increase in the serum level of total cholesterol ( $p=0.045$  and  $p=0.008$ , respectively); an increase in the concentration of triglycerides ( $p=0.03$  and  $p=0.009$ , respectively); decrease in the level of high-density lipoproteins in the serum of patients with vitamin D deficiency ( $p=0.026$ ).

The analysis of parameters of the adipokine profile in pregnant women from the clinical and control groups of the study made it possible to establish significant differences in the increase in the level of leptin ( $p<0.0001$ ) and resistin ( $p<0.0001$ ) and the decrease in adiponectin indicators ( $p=0.006$ ) in pregnant patients with a disorders of vitamin D metabolism against the background of moderate obesity, against similar indicators in practically healthy patients. The number of platelets in women from the main group of the clinical study had a statistically significant decrease compared to a similar indicator in practically healthy patients ( $p=0.022$ ). When analyzing the level of endoglin and metalloproteinase 9 in the blood serum of pregnant women with moderate obesity and reduced vitamin D status, a statistically significant increase in serum level of sEng ( $p=0.0005$ ) and a decrease in MMP-9 ( $p=0.028$ ) were found in female patients from the main group of the study. Similar statistically probable changes were found in the study of the dependence on the type of vitamin D metabolism disorder. Thus, in the absence and deficiency of vitamin D, an increase in the level of the soluble form of

endoglin was noted ( $p=0.01$  and  $p=0.0008$ , respectively) and a decrease serum concentration of metalloproteinase-9 ( $p=0.03$  and  $p=0.001$ , respectively).

At the last stage of our dissertation research, a study of the clinical effectiveness of preventive therapy for pregnant women with moderate obesity and 25(OH)D content in blood serum  $<30$  ng / ml, but  $>12$  ng / ml with the risk of developing early preeclampsia with the help of additional supplementation to ASC (100 mg / day) of vitamin D preparation according. Pregnant women from the first clinical group were divided into 3 subgroups : subgroup I – 24 women who received vitamin D (4000 IU per day) in addition to acetylsalicylic acid (ASA) (100 mg per day), II clinical subgroup consisted of 26 pregnant women, who received ASA (100 mg per day) and vitamin D preparations (2000 IU per day) and the III subgroup – 25 patients who received only ASA (100 mg per day). The appointment of drugs began at 10–12 weeks of pregnancy, and ended at 36 weeks of gestational age.

When investigating the effectiveness of preventive therapy, it were established that a more positive effect was achieved with additional supplementation of vitamin D to pregnant women at a dose of 4000 IU (100  $\mu$ g) per day at a pre-set level of 25(OH)D  $<20$  nmol / l (12 ng / ml ), against prescribing 2000 IU of vitamin D (50  $\mu$ g) to patients with a 25(OH)D level of 20–30 nmol / l (8–12 ng / ml). The clinical effectiveness of the previously mentioned prophylactic strategy consisted primarily in a significant reduction in the cases of perinatal pathology (by 2 times), hypertensive disorders de novo (by 3.7 times), placental dysfunction (by 5.5 times) and FGR (by 4.6 times), fetal distress (in 3.1 times), uterine subinvolution (in 3.7 times), postpartum septic complications (in 7.3 times), disorders of early neonatal adaptation (in 2.5 times), newborn asphyxia (in 3, 2 times), as well as a significant decrease in cases of the of labor dystocia ( $p=0.04$ ), bacterial vaginosis ( $p=0.03$ ). When using the proposed prophylactic therapy, there were no cases of side effects of the drugs, both from the side of the mother, and from the side of the fetus and newborn child.

When patients with a previous deficiency of vitamin D took the drug at a dose of 4000 IU (100  $\mu$ g) per day, normalization of the serum level of 25(OH)D was observed at 36–37 weeks of pregnancy in the blood serum of the mother and fetus

( $p=0.91$  and  $p=0,37$ , compared to the indicator in the control group), in contrast to patients who had a previous deficiency of vitamin D in the blood serum and received the drug in a dose of 2000 IU (100  $\mu\text{g}$ ) per day ( $p=0.06$  and  $p=0.009$ , compared to the indicator in the control group). The above-mentioned effectiveness of prophylactic supplementation of vitamin D in a dose of 4000 IU was also confirmed by the dynamics of markers of lipid metabolism disorders in pregnant women with moderate obesity and reduced vitamin D status. In the 31–33 weeks of pregnancy, a statistically probable decrease in the serum level of resistin ( $p =0.006$ ) and a similar increase in the level of adiponectin ( $p=0.025$ ) in pregnant patients who received vitamin D in a dose of 4000 IU, compared to the same indicators of the II clinical subgroup of the study. We also found that resistin and adiponectin can also serve as markers of the development of perinatal pathology according to indicators of specificity (91.5 % and 78.7 %, respectively), sensitivity (100.0 % and 91.3 %, respectively) ; positive likelihood ratio (11.75 % and 4.29 %, respectively), negative predictive value (100.0 % and 94.9 %, respectively) and test accuracy (94.3 % and 82.9 %, respectively).

The scientific novelty of the conducted dissertation research consists in the expansion of scientific data on the characteristics of the clinical course of pregnancy and childbirth in patients with obesity, taking into account the associated role of reduced vitamin D status. Scientific data on predictors of the development of early PE (markers of lipid metabolism and gestational endotheliopathy) were supplemented. in pregnant women with obesity and serum vitamin D insufficiency / deficiency. Myself scientifically substantiated the feasibility of the proposed method of drug prevention of perinatal complications due to the development of early preeclampsia in women with obesity and the associated reduced status of vitamin D. A prospective clinical study made it possible to scientifically substantiate a systematic approach to a comprehensive strategy of pregnancy management in women with obesity to prevent the development of antenatal pathology with using a personalized approach.

The significance of the research results for practical medicine lies in the development and implementation of a complex diagnostic method of preventive diagnostics taking into account lipid metabolism, hemostatic and endothelial status in

women with obesity and the risk of developing early preeclampsia. Myself were formulated clinical recommendations regarding the choice of personalized comprehensive preventive therapy in women with obesity during pregnancy to prevent the development of early preeclampsia.

Keywords: pregnancy, perinatal pathology, fetus, endothelial dysfunction, preeclampsia, miscarriage, obesity, glucose tolerance test, insulin resistance, polycystic ovary syndrome, vitamin D status, dyslipidemia, resistin, adiponectin, endoglin, microalbuminuria, placental dysfunction, fetal growth retardation, micronutrients, aspirin, vitamin D.

## **НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Особливості статусу вітаміну Д та клінічна характеристика у жінок із ожиріння І ступеня при гестаційній ендотеліопатії / Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Боднарчук О. В., Клімас Л. А. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 2. С. 239–247. <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1002>

2. Боднарчук О. В. Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із помірним ожирінням та порушенням метаболізму вітаміну Д / Боднарчук О. В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 3. С. 397–404. <https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1032>

3. Боднарчук О. В. Метаболічні аспекти розвитку прееклампсії / О. В. Боднарчук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 1 (49). С. 5–15. <http://zbirnyk.aagu.com.ua/article/view/266320>

4. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії: (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. 2022. № 3 (58). С. 49–61. DOI: <https://repro-health.com.ua/article/view/262376> .

5. Bulavenko O., Bodnarchuk O., Honcharenko O., Kosianenko S., Konkov D. Dynamics of markers of lipid metabolism during combined preventive therapy of pregnant women with obesity and reduced vitamin D status. *Reproductive endocrinology*. 2022;4(66):54–60. <http://reproduct-endo.com/article/view/268858>

6. Боднарчук О. В. Клініко-лабораторні кореляції помірного ожиріння та дисбалансу вітаміну Д з предикторами преєклампсії / Боднарчук О. В. Здоров'я жінки. 2023. 4(167): С. 20–26.

<https://med-expert.com.ua/journals/ua/kliniko-laboratorni-koreljacii-pomirnogo-ozhirinnja-ta-disbalansu-vitaminu-d-z-prediktorami-preeklampsii/> .

### **НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ**

7. The new Ukrainian clinical algorithm for severe preeclampsia can improved perinatal outcomes [Electronic resource]: poster review “Catastrophic complications in labor” / D. G. Konkov, V. I. Medved, V. V. Klivak, S. M. Kosianenko, O. Bodnarchuk // The proceedings of the e-posters of the 7-th edition Birth Congress “Challenges in Labor and Delivery” 07–10 December 2022. Milan (Italy), 2022. 1 p. – ID 6.

[https://www.researchgate.net/publication/366605506\\_THE\\_NEW\\_UKRAINIAN\\_CLINICAL\\_ALGORITHM\\_FOR\\_SEVERE\\_PREECLAMPSIA\\_CAN\\_IMPROVED\\_PERINATAL\\_OUTCOMES](https://www.researchgate.net/publication/366605506_THE_NEW_UKRAINIAN_CLINICAL_ALGORITHM_FOR_SEVERE_PREECLAMPSIA_CAN_IMPROVED_PERINATAL_OUTCOMES)

## ЗМІСТ

	<b>Стор.</b>
<b>АНОТАЦІЯ</b> .....	2
<b>ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ</b> .....	17
<b>ВСТУП</b> .....	19
<b>РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ</b>	
Сучасні аспекти патогенезу, діагностики та профілактики перинатальної патології у вагітних жінок із ожирінням.....	26
1.1 Етіологія та патогенетичні аспекти розвитку перинатальної патології.....	26
1.2 Ожиріння як фактор ризику розвитку прееклампсії.....	34
1.3 Сучасні аспекти профілактики розвитку прееклампсії та іншої перинатальної патології у вагітних жінок із ожирінням.....	43
<b>РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ</b> .....	54
2.1. Дизайн дослідження, загальна клінічна характеристика пацієнток.....	54
2.2 Лабораторні методи дослідження.....	59
2.2.1 Дослідження рівня вітаміну Д у сироватці крові.....	60
2.2.2. Пренатальний скринінг.....	60
2.2.3. Методика дослідження коагуляційної та антикоагуляційної ланок гемостазу.....	61
2.2.4 Дослідження ендогліну, плацентарного фактора росту та металопротеїнази-9 у сироватці крові.....	61
2.2.5. Комплексне дослідження для оцінки стану ліпідного метаболізму.....	62
2.2.6. Визначення лептину, адипонектину та резистину у сироватці крові.....	64
2.2.7. Дослідження сироваткового рівня глюкози, інсуліну та індексу інсулінорезистентності.....	65

2.2.8. Дослідження рівня мікроальбумінурії.....	66
2.3 Інструментальні методи дослідження.....	66
2.3.1. Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження.....	66
2.3.2 Проведення кардіотокографії та біофізичного профілю плода.....	69
2.3.3 Дослідження ендотелій-залежної вазодилатації судин	70
2.4 Методики статистичного аналізу.....	71
<b>РОЗДІЛ 3 ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ Д І КЛІНІЧНІ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ.....</b>	<b>75</b>
3.1 Оцінка рівня вітаміну Д у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням.....	75
3.2 Особливості соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ожирінням і нестачею або дефіцитом вітаміну Д.....	77
3.3 Оцінка ризику розвитку ранньої прееклампсії у жінок із ожирінням І ступеня і дисбалансом вітаміну Д.....	92
3.3.1 Дослідження маркерів гестаційної ендотеліопатії у пацієток із ожирінням І ступеня і недостатністю / дефіцитом вітаміну Д.....	92
3.3.2 Аналіз кровотоку в маткових артеріях вагітних жінок із ожирінням І ступеня і зниженим статусом вітаміну Д.....	95
3.3.3 Результати пренатального скринінгу у І триместрі пацієток із ожирінням і дисбалансом вітаміну Д.....	97
<b>РОЗДІЛ 4 КРИТЕРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРНИХ МАРКЕРІВ РАННЬОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ І ЗНИЖЕННЯМ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ ВІТАМІНУ Д.....</b>	<b>100</b>
4.1 Оцінка метаболізму ліпідів, глікемії та інсулінемії у вагітних жінок із ожирінням І ступеня через недостатність / дефіцит вітаміну	

Д.....	100
4.2 Оцінка про- та антикоагуляційної ланок гемостазу у вагітних жінок із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д.....	110
4.3 Аналіз рівня ендогліну та металопротеїнази-9 в сироватці крові у вагітних жінок із ожирінням I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д.....	112
<b>РОЗДІЛ 5 ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ОЖИРІННЯМ І ЗНИЖЕНИМ СТАТУСОМ ВІТАМІНУ Д.....</b>	<b>118</b>
5.1 Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із ожирінням I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну Д.....	119
5.2 Оцінка ефективності превентивної терапії за показниками сироваткового рівня вітаміну Д і параметрів вуглеводного й ліпідного метаболізму.....	130
5.3. Визначення ризику розвитку ранньої прееклампсії та іншої перинатальної патології у вагітних жінок із ожирінням I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д за маркерів порушення метаболізму ліпідів.....	135
5.4 Оцінка динаміки рівня ендогліну та металопротеїнази-9 внаслідок превентивної терапії у вагітних пацієнток із ожирінням I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну Д.....	137
<b>АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ</b>	<b>141</b>
<b>ВИСНОВКИ.....</b>	<b>164</b>
<b>ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....</b>	<b>166</b>
<b>СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....</b>	<b>167</b>
<b>ДОДАТОК А.....</b>	<b>198</b>
<b>ДОДАТОК Б.....</b>	<b>200</b>



## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ І СКОРОЧЕНЬ

АГ	артеріальна гіпертензія
А/К	співвідношення альбумін / креатинін
АСК	ацетилсаліцилова кислота
АСТ	аспартатамінотрансфераза
АФК	активні форми кисню
АФП	$\alpha$ -фетопротеїн
АЧГЧ	активований частковий тромбіновий час
БПП	біофізичний профіль плода
ВМК	вітамінно-мінеральний комплекс
ВР	відношення ризиків
ВШ	відношення шансів
ГЗВ	збільшення ваги під час гестації
ГЦД	гестаційний цукровий діабет
ГЕ	гестаційна ендотеліопатія
ДАТ	діастолічний артеріальний тиск
ЗРП	затримка росту плода
ЗХС	загальний холестерин
ЕЗВД	ендотелій-залежна вазодилатація
ІМТ	індекс маси тіла
ІП	пульсовий індекс
ІПП	інгібітори протонної помпи
ККШ	коригований коефіцієнт шансів
КТГ	кардіотокографічне дослідження
ЛДГ	лактатдегідрогеназа
ЛПВЩ	ліпопротеїни високої щільності
ЛПНЩ	ліпопротеїни низької щільності
МА	маткова артерія
МАУ	мікроальбумінурія
МГВП	малий для гестаційного віку плід
МОЗ	Міністерство охорони здоров'я
МоМ	кратне медіани
НПЗЗ	нестероїдні протизапальні засоби
НСТ	нестресовий тест
ПлД	плацентарна дисфункція
ПАПП-А	асоційований із вагітністю протеїн у плазмі
ПЕ	Прееклампсія
ПІ	протромбіновий індекс
ПЧ	протромбіновий час

РКД	рандомізоване контрольоване дослідження
сАТ	систоличний артеріальний тиск
СП	стандартна похибка
СПКЯ	синдром полікістозних яєчників
СРП	С-реактивний протеїн
ССЗ	захворювання серцево-судинної системи
ССС	серцево-судинна система
ТГ	Тригліцериди
ФНП- $\alpha$	фактор некрозу пухлини-альфа
ХГ	хоріонічний гонадотропін
ХС	Холестерин
ЦД	цукровий діабет
ЦПВ	цереброплацентарне відношення
ШКТ	шлунково-кишковий тракт
25(OH)D	25-гідроксивітамін D
AdipoR	рецептор адипонектин
AUC	Area Under Curve
eMSC	ендометріальні мезенхімальні стовбурові клітини
eNOS	ендотеліальна синтаза оксиду азоту
EFSA	Європейське агентство з безпеки харчових продуктів
ELISA	імуноферментний аналіз
ESC	Європейська асоціація кардіологів
ET-1	ендотелін-1
IQOS	система нагрівання тютюну
IDF	Міжнародна федерація діабету
IFN $\gamma$	інтерферон гама
IL-6	інтерлейкін-6
IR	індекс резистентності
HLA	лейкоцитарний антиген людини
HOMA	Homeostasis Model Assessment
MMP-9	матриксна металопротеїназ-9
NK	натуральні клітини-кілери
NO	оксид азоту
PPAR- $\gamma$	рецептор- $\gamma$ , активований проліфератором пероксисоми
ROC	Receiver Operating Characteristic
sEng	розчинна форма ендогліну в сироватці крові
STV	short-term variation
TGF	трансформувальний фактор росту
TNF	фактор некрозу пухлини
VEGF $\alpha$	судинно-ендотеліальний фактор росту-альфа

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Преєклампсія (ПЕ) є основною причиною материнської та фетальної захворюваності й смертності [10, 23, 127]. У всьому світі частота ПЕ становить 6–12,0 % від усіх вагітностей, що призводить до 70 000 материнських смертей та 500 000 смертей плода щороку [126, 132, 166]. В Україні були діагностовані випадки ПЕ за 2020 рік у 11 075 жінок (39,32 на 1000 народжених), з них тяжка ПЕ – 1573 випадків (5,58 на 1000 народжених) [6, 15, 23]. Загальноприйнятими та провідними гіпотезами для ініціації ранньої ПЕ (до 34 тижнів ) є неадекватна ендотелій-залежна інвазія трофобласта, яка, як вважають, спричиняє неповне ремоделювання спіральних артерій матки, що призводить до плацентарної ішемії, гіпоксії та, таким способом, до окислювального стресу [1, 10, 50, 59, 239]. До 34 тижня вагітності розвиток ПЕ вважають за ранню форму преєклампсії, проте, якщо вказана перинатальна патологія виникає до пологів після 34 тижня, тоді вважають пізній початок ПЕ [23, 81]. «Плацентарна преєклампсія» (дефектна плацентажія) пов'язана з раннім початком ПЕ, тоді як «материнська преєклампсія» (серцево-судинна та метаболічна компрометація матері), яка зазвичай виявляється як пізня форма захворювання ПЕ. Суттєва неоднорідність, що спостерігають під час ПЕ, не може бути виключно пояснена тільки плацентарною моделлю. За цих обставин потрібно критично оцінити клінічні (фактори ризику, плацентарний кровообіг і біомаркери) та патологічні (генетичні, молекулярні, гістологічні) кореляти для ПЕ. Крім того, наразі, активно обговорюють роль, яку відіграють метаболічні порушення, насамперед ожиріння, у етіології ПЕ [41, 248]. Намагаючись зрозуміти зв'язок між кардіометаболічними факторами ризику та ризиком преєклампсії, більшість попередніх досліджень зосереджували свою увагу на ролі індексу маси тіла (ІМТ) до вагітності або зміни ваги між вагітностями. Вплив ожиріння на функцію плаценти різноманітний та опосередкований клітинною сигналізацією, що може розвинути далі за

метаболічними, запальними й окислювальними шляхами [28, 29, 41, 62, 69, 148, 234]. Відповідь на подальшу ожиріння-індуковану гіперперфузію плаценти полягає у вивільненні надмірної кількості ендотеліотропних розчинних факторів, які потрапляють у кровоплин матері та призводять до клінічної маніфестації гестаційної ендотеліопатії як гестаційної гіпертензії [53, 148, 167, 240, 248].

Проте постає питання – чи завжди акушерську патологію, зокрема, прееклампсію, у пацієток з високим індексом маси тіла (ІМТ) можна пов'язати лише з ожирінням як таким, ігноруючи інші фактори: супутні ожирінню захворювання, похибки діагностики, ятрогенію, дефіцит вітамінів і мінералів тощо? Розглядають докази, які демонструють роль дефіциту вітаміну Д, як асоційованого тригера розвитку ПЕ [9, 16, 20]. Є цікавим, що взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну Д та ожирінням може бути опосередкованим кількома механізмами, включно із зниженням біодоступності вітаміну Д і посиленням адипогенезу, що також залежить від інгібування рецепторів, активованих субстанціями, які модулюються 1,25-гідроксивітаміном D через рецептори вітаміну Д [11, 24]. Крім того, дослідження також показують, що ожиріння може підвищити ризик виникнення зниженого статусу вітаміну Д. Однак недостатньо знань, щоб зрозуміти чи існує причинно-наслідковий зв'язок між ними. До того ж під час вагітності недостатність або дефіцит вітаміну Д може додатково спровокувати низку ускладнень як у матері, так й у плода [33, 55, 87, 106].

Іншим питанням, що постає перед клініцистами є оптимізація профілактики розвитку ранньої ПЕ у жінок із ожирінням, які входять до групи ризику розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності. Оптимальна профілактика ПЕ має важливе значення для запобігання захворюваності та смертності, пов'язаної з прееклампсією. Зростає інтенсивність досліджень щодо виявлення нових терапевтичних засобів для профілактики або лікування прееклампсії, ліків, які можуть впливати на патофізіологію ПЕ. Основна цінність потенційних кандидатів на профілактику ПЕ полягає у преклінічному впливі на

окислювальний стрес, антиангіогенні фактори, а також тромбогенний потенціал та прозапальні шляхи розвитку ПЕ [17, 68, 118, 202, 235].

Одним з питань, які підлягають дискусії є виявлення у жінок підвищеного ризику на ранній ПЕ та проведення оптимальної профілактики у пацієток із ожирінням, проводити своєчасну профілактику із подальшим здійсненням моніторингу клінічної ефективності проведених заходів. Призначення препаратів, які пригнічують запальну реакцію або усувають окислювальний стрес, має стати поширеною профілактичною стратегією для ПЕ [66]. Тому існує недостатність ліків для профілактики патофізіологічного розвитку прееклампсії. Лише один препарат, ацетилсаліцилова кислота (АСЦ), достовірно запобігає розвитку ранньої ПЕ у жінок групи ризику. Інші дослідження, що вивчали превентивний ефект вітаміну Д стосовно профілактики розвитку ПЕ у жінок групи ризику, із ожирінням, несистемні та дещо контраверсійні.

З огляду на зазначене вище, особливо доцільним є пошук і розроблення актуальних методів превентивної діагностики та профілактики ранньої ПЕ у жінок із ожирінням. На наш погляд, є перспективним застосування персоналізованої медикаментозної профілактики з додатковим дозоорієнтованим використанням вітаміну Д.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Тема дисертації затверджена вченою радою Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 3 від 25.10.2018 року). Дисертаційне дослідження є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2: *«Встановлення сучасних аспектів збереження та відновлення здоров'я жінок різних вікових груп»*, № державної реєстрації 0121U109714 від 14.03.2021 року. Дисертантка є співвиконавицею роботи. Самостійно розроблено дизайн дослідження, виконано набір пацієток, проведено клініко-інструментальне обстеження, запропоновано медикаментозну профілактику.

Проведено статистичне оброблення даних, аналіз отриманих результатів, підготовлені до друку статті та тези в матеріалах конференцій.

Забезпечене впровадження наукових розроблень у практичну діяльність закладів охорони здоров'я.

**Мета дослідження** – знизити частоту акушерської та неонатальної патології шляхом оптимізації профілактики ранньої прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням на основі розроблення та впровадження персоналізованих діагностично-профілактичних заходів.

Для реалізації поставленої мети були вирішені такі основні **завдання**:

1. Встановити додаткові фактори ризику розвитку ранньої ПЕ у жінок із ожиріння.

2. Визначити роль статусу вітаміну Д у вагітних жінок із ожирінням у генезі розвитку перинатальної патології.

3. Дослідити маркери метаболізму ліпідів, ангіогенезу, гестаційної ендотеліопатії та гемостазу у пацієток із ожирінням, залежно від статусу вітаміну Д.

4. Розробити та провести аналіз клінічної ефективності персоніфікованої комплексної профілактики перинатальної патології у пацієток із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д.

**Об'єкт дослідження** – випадки перинатальної патології, зокрема й прееклампсії, у жінок із ожирінням та зниженим статусом вітаміну Д.

**Предмет дослідження** – особливості перебігу вагітності у пацієток із ожирінням, функціональний стан плацентарно-плодової гемодинаміки, сироватковий вміст вітаміну Д, маркерів ліпідного метаболізму та гестаційної ендотеліопатії, молекулярних факторів ангіогенезу.

**Методи дослідження**: популяційно-епідеміологічні, клініко-генеалогічні; біохімічні, імунологічні; інструментальні: ультразвукові та доплерометричні дослідження, статистичні методи прикладної статистики.

**Наукова новизна отриманих результатів.** Розширені наукові дані щодо особливостей клінічного перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням із урахуванням асоційованої ролі зниженого статусу вітаміну Д.

Доповнено наукові дані про предиктори розвитку ранньої ПЕ (маркери

метаболізму ліпідів та гестаційної ендотеліопатії), у вагітних із ожирінням і недостатністю / дефіцитом вітаміну Д у сироватці крові.

Науково обґрунтовано доцільність запропонованої методики медикаментозної профілактики перинатальних ускладнень, зумовлених розвитком ранньої прееклампсії у жінок із ожирінням та асоційованим зниженим статусом вітаміну Д.

Проведені дослідження дозволяють науково обґрунтувати системний підхід до комплексної стратегії ведення вагітності у жінок із ожирінням для попередження розвитку антенатальної патології із застосуванням персоналізованого підходу.

**Практичне значення отриманих результатів.** Проведене дослідження дозволило переглянути механізми розвитку ранньої прееклампсії у пацієток із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д.

Розроблено та впроваджено комплексну предиктивну діагностичну методику обстеження із урахуванням метаболізму ліпідів, гемостатичного та ендотеліального статусу у жінок із ожирінням і ризиком розвитку ранньої прееклампсії.

Сформульовано практичні рекомендації щодо вибору персоналізованої комбінованої профілактичної стратегії у жінок із ожирінням під час вагітності для попередження розвитку ранньої прееклампсії.

Результати наукових досліджень, викладених у дисертаційному дослідженні, впроваджені до клінічної практики перинатального центру лікарні ім. М. І. Пирогова.

Теоретичні положення та практичні рекомендації дисертаційної роботи впроваджені в навчальний процес кафедр акушерства і гінекології № 1 та № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова та перинатального центру лікарні ім. М. І. Пирогова.

**Особистий внесок здобувачки.** Репрезентована дисертаційна робота є самостійною науковою працею та представляє власне проспективне клінічне дослідження. Дисертантка самостійно проаналізувала українську та іноземну

літературу за темою дисертаційного дослідження, особисто було здійснено проблемно-орієнтований патентно-інформаційний пошук, визначений науковий напрямок і методологія проведення дослідження. Дисертантка особисто розробила дизайн дослідження, чітко виокремила мету та сформулювала завдання дослідження.

Дисертанткою самостійно проведено відбір, клінічне та лабораторно-інструментальне обстеження вагітних жінок із ожирінням. Авторкою створено електронний реєстр жінок, які були задіяні у проспективному клінічному дослідженні, проведене статичне оброблення та аналіз результатів. Разом із керівником були сформульовані висновки та практичні рекомендації. Самостійно підготовлені до друку наукові праці, написані всі розділи дисертації, анотація, висновки та практичні рекомендації, забезпечено впровадження наукових розроблень у практичну діяльність лікувальних закладів. Матеріали усіх розділів дисертаційної роботи були відображені у статтях і тезах вітчизняних та іноземних конференцій.

У друкованих працях, виконаних у співавторстві, дисертантці належали проведення обстеження жінок, опрацювання та аналіз результатів, оформлення статей.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертаційного дослідження були висвітлені та обговорені на наукових форумах: Міжнародному медичному конгресі «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров'я жінки» (06–07 травня 2021 р.); Пленумі ГО «Асоціація акушерів-гінекологів України» та Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Акушерство, гінекологія, репродуктологія: нові реалії» (27–28 жовтня, 2022 р., Київ); VII міжнародному конгресі «Challenges in Labor and Delivery» (07–10 грудня 2022 р., Мілан (Італія)).

**Публікації результатів дослідження.** За матеріалами дисертації опубліковано 5 наукові праці (з них – 2 самостійні), 3 статті опубліковано в рекомендованих ДАК України наукових фахових виданнях, що є у Міжнародній наукометричній базі даних GoogleScholar, IndexCopernicus (1 – у журналі, що



індексується у Scopus). У збірниках науково-практичних праць надруковано 1 тези на тему, пов'язану із власним дисертаційним дослідженням.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 202 сторінках комп'ютерного тексту (основний обсяг складають 150 сторінок). Складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження; 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаної літератури, який містить 271 джерело, (24 – кирилицею, 243 – латиницею), а також 3 додатками. Текст дисертації ілюстровано 27 таблицями та 11 рисунками.

## РОЗДІЛ 1

### СУЧАСНІ АСПЕКТИ ПАТОГЕНЕЗУ, ДІАГНОСТИКИ ТА ПРОФІЛАКТИКИ ПЕРИНАТАЛЬНОЇ ПАТОЛОГІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

#### **1.1 Етіологія та патогенетичні аспекти розвитку перинатальної патології**

Головною метою у вирішенні проблеми збереження репродуктивного здоров'я в Україні є впровадження в сучасну клінічну практику основних положень концепції гетерогенності перинатальної патології, що має забезпечити обґрунтований диференційований підхід до адекватної діагностики тактики лікування та профілактики на преконцепційному етапі та під час раннього терміну вагітності [73, 134, 153, 267]. Можливості превенції розвитку перинатальної патології пов'язані із персоналізованою стратифікацією антенатального ризику, вивченням основних компонентів патогенезу та оптимальною діагностикою гестаційної патології у жінок групи ризику, з метою здійснення ефективних профілактичних заходів.

Перинатальна патологія містить ембріональну, фетальну, антенатальну (по суті, починаючи з 12 тижня вагітності) та неонатальну патологію. Найбільш частою клінічною маніфестацією перинатальної патології є преєклампсія [126, 127, 132].

Патофізіологія перинатальної патології варіюється залежно від віку матері та терміну гестації, хоча різні механізми в кінцевому підсумку можуть збігатися на загальному шляху, який викликає проблему для вагітності. Загальні механізми містять хромосомні порушення за концепції, які мають подальший розвиток та руйнування інтерфейсу між плодом і матір'ю, що призводить до кровотечі та термінації вагітності. Кілька факторів ризику пов'язані із структурними аномаліями матки та аутоімунними розладами, але чому вони впливають лише у

деяких вагітних незрозуміло. Фактори ризику втрати вагітності не виявлені у >50 % жінок [92, 169].

За даними великомасштабних досліджень у Європі та США, середня поширеність повторної втрати вагітності, за оцінками, становить від 12 % до 34 % всіх жінок, які досягли вагітності [169, 248, 239]. Не було виявлено географічної різниці в поширеності; однак соціальні та культурні установлення можуть змусити жінок відкрито не обговорювати патологію вагітності, що призводить до недооцінки поширеності в деяких регіонах. Чи змінювалася поширеність з часом, важко визначити через відсутність консенсусу у визначенні та класифікації [169]. Також у наведеному популяційному дослідженні виявлено, що ризик втрати вагітності, пов'язаний з віком, слідує за J-подібною кривою, з найменшим ризиком втрати вагітності (9,8 %) у жінок у віці 25–29 років [169].

Генетичні фактори також можуть бути залучені до ризику розвитку перинатальної патології. Більшість досліджень, що оцінювали причетність генетичних факторів до ризику переривання вагітності, були засновані на невеликій кількості вибірок, використовували гетерогенні визначення повторної втрати вагітності та виявили дуже неоднозначні результати [70, 152, 195]. В одному великому геномному асоціаційному дослідженні було виявлено чотири різні локуси сприйнятливості до спорадичних і повторних втрат вагітності, які відіграють роль у синтезі прогестерону, плацентації та регуляції гонадотропіну [152, 195]. Жінки із перинатальною патологією частіше мали сімейний анамнез викиднів у процесі систематичного огляду, проте, сімейний анамнез партнерів не оцінювали [259].

Для оптимальної гемодинамічної підтримки вагітності та забезпечення умов для метаболізму необхідні адекватний рівень перфузійного та гідростатичного тиску в судинах, безперервність кровоплину, відсутність пошкоджень судинної стінки. Водночас стабільність метаболізму субстанцій, що забезпечують нормальний розвиток вагітності, поряд із станом кровоплину вагітної жінки відбувається за участю ендотелію в реалізації блокування загального впливу вазоконстрикторного напрямку [1, 10, 109]. Термін

«гестаційна ендотеліопатія» (ГЕ) вперше був уведений у клінічну термінологію В. М. Запорожаном, С. Р. Галич і Д. Г. Коньковим у 2012 році та визначений, як дисбаланс між продукцією вазодилатувальних, ангіопротективних, антипроліферативних факторів, з одного боку та вазоконстриктивних, протромботичних, проліферативних факторів, з іншого боку, що виник під час вагітності [7, 10, 150]. Внаслідок розвитку ГЕ відбувається порушення судинно-рухової функції, зміни структури та кількості ендотеліоцитів, надбання внутрішньої поверхні судинної стінки адгезивних властивостей, що призводить до її проникності для прозапальних агентів, модуляції гемостатичних факторів шляхом тромбоутворення, що в підсумку призводить до дисбалансу оптимального гемодинамічного забезпечення вагітності та розвитку перинатальної патології [1, 59, 149, 234].

У процесі ураження ендотелію на ранніх термінах вагітності відбувається оголення м'язово-еластичної мембрани судин з розташованими в ній рецепторами, що на тлі підвищення чутливості судин до вазоактивних речовин призводить до рефлекторної вазоконстрикції. Виділяють дві стадії розвитку судинної дисфункції під час вагітності. На першому етапі виникає гемодинамічна мальадаптація до вагітності та субоптимальний розвиток плаценти. На другому етапі розвивається пізня судинна дисфункція, що й спричиняє клінічну маніфестацію акушерської патології. Розвивається локальний ендотеліоз, який проявляється у набуханні цитоплазми з відкладенням фібрину навколо базальної мембрани та всередині набряклої ендотеліальної цитоплазми в судинах плаценти та матки, з наступною можливою генералізацією процесу [10, 148, 149].

Інші фактори ризику перинатальної патології містять фактори здоров'я, навколишнього середовища та способу життя. Наприклад, жінки, які народилися малими для гестаційного віку, мали помірний підвищений ризик викидня (ВР 1,08, 95 % ДІ 1,04–1,13) [92]. Окрім того, фактори довкілля такі як : забруднення повітря та хімічні речовини, що порушують роботу ендокринної системи (включно із забруднювачами бісфенол А та фталати, які перешкоджають

передачі сигналів ядерним рецептором), можуть збільшити ризик розвитку перинатальної патології та втрати вагітності [162, 267]. Куріння та вживання алкоголю також є можливими факторами ризику патології вагітності, а алкоголь є доведеним фактором ризику аномального розвитку плода [98]. Цікаво, що на ранніх термінах вагітності в першому триместрі втрачається більше жіночих, ніж чоловічих концепцій, хоча основні механізми не чіткі, а співвідношення жіночої та чоловічої статі дорівнює у процесі народження [182].

Через вирішальну роль тривалої сигналізації прогестерону для імплантації та вагітності зниження синтезу прогестерону під час лютеїнової фази менструального циклу широко сприймають як важливу причину розвитку перинатальної патології [4, 65, 229]. Метааналіз двох великих клінічних досліджень показав, що мікронізований прогестерон, що вводять вагінально, покращує перинатальні результати у жінок з вагінальною кровотечею під час вагітності [81]. Лікування прогестероном, ймовірно, покращує децидуалізацію у цих жінок, оскільки стромальні клітини ендометрію, виділені від невагітних жінок із повторними викиднями в анамнезі, демонструють порушення децидуалізації та збільшення клітинного старіння *in vitro* [101, 163].

Дані доклінічних моделей на тваринах свідчать про те, що порушення децидуальної реакції спричиняє клінічну маніфестацію патології вагітності [75]. Вважають, що еволюція спонтанної децидуалізації у людей призводить до специфічних тільки для людини розладів вагітності, включно з викиднями та повторними втратами вагітності [74, 152, 259]. Дійсно, все більше даних свідчать про те, що ендокринні та метаболічні порушення, включно із синдромом полікістозних яєчників (СПКЯ), гіпотиреоз і хронічний ендометрит, можуть порушити процес децидуалізації [100, 139, 261], проте чіткі механізми ще не визначені. Незрозуміло чи зберігаються аберантні децидуальні реакції від циклу до циклу, чи змінюються між циклами.

На підтвердження ролі порушення децидуалізації у розвитку перинатальної патології, неупереджений геномний аналіз стромальних клітин ендометрію, виділених із біоптатів ендометрію середини циклу, у жінок із

анамнестичною перинатальною патологією, продемонстрував втрату стовбурових клітин, що характеризується гіпометилуванням ДНК. Виснаження клональних ендометріальних мезенхімальних стовбурових клітин (eMSC) у період імплантації у жінок з періодичною втратою вагітності було продемонстровано за допомогою аналізів *in vitro* [113, 162]. Втрата eMSC у біоптатах середини лютеїнової фази в жінок з повторною втратою вагітності також пов'язана з надмірним децидуальним старінням. Децидуальні клітини, які старіють, стійкі до прогестерону, секретують протеази позаклітинного матриксу та медіатори запалення та можуть індукувати старіння в сусідніх клітинах. Дослідження *in vitro* показали, що децидуальні клітини кооптують НК-клітини матки для видалення децидуальних клітин, які старіють, за допомогою екзоцитозу гранул, що містять перфорин та гранзим, що свідчить про те, що клітини вродженого імунітету відіграють важливу роль у запобіганні руйнуванню ендометрію через надмірне старіння та можуть слугувати предиктором розвитку перинатальної патології [163]. Відсутність eMSCs та надмірне децидуальне старіння під час втрати вагітності також свідчить про те, що ендометрію не вистачає пластичності, щоб пристосуватися до вагітності [162, 245].

Порушення децидуалізації також може вплинути на люмінальний епітелій ендометрія. Існують численні експериментальні докази того, що вплив прогестерону на епітелій ендометрія опосередковується строною або через паракринні сигнали, або через прямий клітинний контакт з клітинами строми ендометрію під час імплантації [100]. Крім того, епітеліальні люмінальні клітини ендометрію синтезують підвищений рівень факторів, які впливають на адгезивні властивості клітин епітелію, таких як галектин-7, у жінок із повторним викиднем. Високі рівні галектину-7 можуть впливати на прикріплення бластоцисти до епітелію просвіту ендометрію, так що бластоцисти низької якості можуть аномально прилипнути до епітелію матки для ініціації імплантації [249, 258].

Децидуальні лімфоцити виконують важливу функцію на ранніх термінах вагітності, включно з контролем та підтримкою децидуалізації, сприянням інвазії трофобласту, локального ангиогенезу та ремоделюванням децидуальних спіральних артерій, очищенням від апоптичних і клітинних уламків та розпізнавання патогенів [249]. Більш детальні механізми, що лежать в основі рекрутингу та диференціації лімфоцитів у матці досить нез'ясовані, хоча цілком імовірно, що вони залежать від децидуальних клітин, які створюють мікросередовище, що у подальшому сприяє імплантації та плацентації [254]. Неадекватна децидуалізація та системне запалення (наприклад, у жінок з ожирінням) можуть створювати прозапальний ендометрій, який впливає на кількість і функцію лімфоцитів, що перебувають у матці на ранніх термінах гестації [51, 173].

NK-клітини CD49a<sup>+</sup>Emos<sup>+</sup> матки розпізнають HLA-G, що експресується на позаворсинчатому трофобласті, після чого активовані NK-клітини виділяють фактори, що стимулюють фізіологічний перебіг вагітності. Одним із прикладів цього процесу є секреція IFN $\gamma$  та VEGF $\alpha$  NK-клітинами у багатонароджених жінок, які сприяють ангиогенезу та ремоделювання судин трофобластом [104, 107]. Чи змінюється кількість або функція NK-клітин у жінок із перинатальними проблемами, незрозуміло. Необхідні широкомасштабні дослідження для визначення справжньої поширеності та активності периферичних і маткових NK-клітин у здорових фертильних жінок, щоб дозволити чітке порівняння з жінками із перинатальною патологією, оскільки NK-клітини відіграють важливу роль не лише в індукції толерантності, але й у індукції децидуалізації й ангиогенезі [92]. У процесі фізіологічної вагітності пригнічення генів, що кодують хемокіни, які зазвичай беруть участь у залученні T-клітин до децидуальної оболонки, обмежує доступ T-клітин до інтерфейсу мати – плід [185].

Серед клінічно-значимих імунологічних факторів ризику розвитку перинатальної патології виділяють:

– аутоімунний фактор (утворення аутоантитіл до естрогенів, прогестерону, ХГ; аутоантитіла до власних фосфоліпідів : кардіоліпін,  $\beta$ 2-глікопротеїн-1, анексин V, фосфатіділетаноламін, фосфатіділгліцеролу, фосфатіділінозітол, фосфатіділова кислота);

– ізоімунний фактор (антитіла до системи резус-фактора та групам крові системи АВ0);

– алоімунний фактор (сумісність антигенів HLA подружжя, лімфоцитарні антигени партнерів, блокувальний фактор, НК-клітини) [12, 218].

Деякі дослідження виявили, що антитіла до маркерів діяльності щитовидної залози (тиреоглобулін, антитиреопероксидаза та антитіла до рецепторів антитиреотропного гормону) зустрічаються частіше у жінок із перинатальною патологією, ніж у загальній популяції навіть за відсутності дисфункції щитовидної залози, проте невідомо чи спричиняють антитиреоїдні антитіла повторну втрату вагітності [91, 93]. З огляду на таку невизначеність, один систематичний огляд та метааналіз дійшли висновку, що немає доказів, які б підтверджували рутинне тестування жінок з повторною втратою вагітності на аутоімунну патологію щитовидної залози [94]. Механізми, за допомогою яких антитиреоїдні антитіла можуть спричинити викидень, плацентарну дисфункцію або преєклампсію, невідомі, хоча було припущено, що антитиреоїдні антитіла можуть викликати незначний дефіцит гормону щитовидної залози, що, можливо, погіршує децидуалізацію [93, 139]. Однак відсутність очевидного зв'язку між субклінічним гіпотиреозом і перинатальними втратами, здається, протидіє цьому припущенню [94].

Тромбофілія – це набутий або спадковий розлад, який впливає на згортання крові та підвищує ризик розвитку венозного або артеріального тромбоемболізму. Тромбофілії спричиняються одиночними мутаціями, такими як : F5 (кодує фактор V Лейдена) або F2 (кодує фактор II), або множинними мутаціями, які призводять до дефіциту білка C, білка S та антитромбіну [147, 252]. Хоча ранні дослідження показали зв'язок між розвитком преєклампсії та спадковою тромбофілією, більш надійні аналізи не підтвердили ці зв'язки [123, 178].



СПКЯ асоціюють із низкою ускладнень вагітності, включно з втратою плода, гестаційним цукровим діабетом і преєклампсією, проте ці випадки перинатальної патології можуть стосуватися супутніх захворювань СПКЯ (ожиріння, метаболічний синдром, гіперінсулінемія або гіперандрогенія), а не безпосередньо СПКЯ [46]. Дійсно, відсутні чіткі докази того, що СПКЯ є незалежним фактором ризику патології вагітності. Поширеність СПКЯ у жінок із втратою вагітності подібна до такої в загальній популяції, а статус СПКЯ також не впливає на прогноз повторної втрати вагітності [160].

Ожиріння ( $IMT \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) є незалежним фактором ризику розвитку перинатальної патології [56, 98]. Міцний зв'язок між ожирінням і розвитком перинатальної патології був виявлений у жінок із зайвою вагою [36, 74]. Ожиріння пов'язане з багатьма ендокринними розладами, включно й СПКЯ, гіпотиреоз і цукровий діабет; однак, як згадувалося раніше, багато з цих супутніх захворювань окремо не демонструють переконливого зв'язку із антенатальними ускладненнями [94]. З'явилися докази, що ожиріння безпосередньо може впливати на ендометрій (наприклад, порушення децидуалізації та інвазії трофобласту) [213]. Крім того, жінки з ожирінням мають підвищене накопичення в ендометрії кінцевих продуктів глікозилювання, що погіршує децидуалізацію та інгібує інвазію трофобласта *in vitro* [39]. Ожиріння також тісно пов'язане з неплідністю, принаймні в контексті повторної втрати вагітності [157].

Недостатньо клінічних даних, щоб підтвердити зв'язок між дефіцитом вітаміну D та розвитком маніфестованої перинатальної патології [111]. Дефіцит вітаміну D поширений у жінок, які намагаються завагітніти, і зазвичай його лікують через його помірний, але значний вплив на фертильність і рівень живонародженості [52, 183]. Механізм, за допомогою якого дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний із розвитком преєклампсії, незрозумілий, хоча є припущення, що недостатність вітаміну D може вплинути на розвиток гестаційної ендотеліопатії та порушити процеси неоангіогенезу [130].

Отже, відомості літератури свідчать про різноманіття причин розвитку перинатальної патології, встановлення яких у певних випадках є неможливим.

Для оптимальної профілактики патології вагітності та перинатальних втрат необхідно визначення можливого чинника або їхнього поєднання [206, 262]. Із урахуванням стрімкого зростання метаболічного синдрому у світі, зокрема, пандемії ожиріння, у подальшому розділі увага буде приділена саме важливості цього фактора ризику в розвитку перинатальної патології.

## 1.2 Ожиріння як фактор ризику розвитку прееклампсії

Ожиріння під час вагітності визначають як індекс маси тіла (ІМТ)  $30 \text{ кг/м}^2$  або більше під час першої антенатальної консультації. ІМТ — це простий індекс ваги до зросту, який розраховують шляхом поділу ваги людини в кілограмах на квадрат її зросту в метрах ( $\text{кг/м}^2$ ). ІМТ матері класифікують Всесвітньою організацією охорони здоров'я (ВООЗ) так :

- Недостатня вага (ІМТ  $<18,5 \text{ кг/м}^2$ );
- Нормальна вага (ІМТ  $18,5\text{--}24,99 \text{ кг/м}^2$ );
- Надмірна вага / попереднє ожиріння (ІМТ  $25\text{--}29,99 \text{ кг/м}^2$ );
- Клас ожиріння 1 (ІМТ  $30\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$ );
- Клас ожиріння 2 (ІМТ  $35\text{--}39,99 \text{ кг/м}^2$ );
- Клас ожиріння 3 (ІМТ  $\geq 40 \text{ кг/м}^2$ ) [260].

На сьогодні ожиріння під час вагітності є однією з найважливіших проблем перинатальної медицини. Приблизно 50 % жінок, які завагітніли, мають надмірну вагу (ІМТ  $>25\text{--}30 \text{ кг/м}^2$ ) або ожиріння (ІМТ  $>30 \text{ кг/м}^2$ ) [211]. Ожиріння під час вагітності пов'язане з підвищеним ризиком низки серйозних несприятливих наслідків. За сучасними відомостями, ускладнення гестаційного процесу в жінок з ожирінням відзначають у 45–85 % випадках [3, 13, 19, 37, 236]. Дослідження MBRRACE 2015 виявило, що більшість жінок, які померли прямо чи опосередковано від причин, пов'язаних з вагітністю, мали надлишкову вагу або ожиріння [175]. Діти, народжені жінками з ожирінням, також стикаються з низкою ризиків для здоров'я [5, 145, 188, 205]. У цій групі жінок спостерігали вищий рівень кесаревого розтину та нижчий рівень грудного вигодовування

порівняно з жінками з нормальним індексом маси тіла. У жінок з ожирінням під час вагітності підвищується ризик таких несприятливих антенатальних наслідків : розвиток гестаційної ендотеліопатії, порушення рівня глюкози натще та порушення толерантності до глюкози й гестаційний діабет; невиношування вагітності; мертвонародженість; прееклампсія; тромбоемболізм; обструктивне апное сну; материнська смертність; аномалії росту та розвитку плода [79, 90, 200].

Отже, ожиріння, здавалося б, є добре доведеним фактором ризику ускладненого перебігу вагітності та її результату. Але постає питання – чи завжди акушерську патологію, зокрема прееклампсію, у пацієток з високим індексом маси тіла (ІМТ) можна пов'язати лише з ожирінням як таким, ігноруючи інші фактори : супутні ожирінню захворювання, похибки діагностики, ятрогенію?

За ключовими словами: вагітність, пологи, прееклампсія, перинатальні результати, ожиріння, надмірна вага та ІМТ у базах 2010 до грудня 2021 року всього було отримано 51246 покликань. Подальша стратегія пошуку містила створення методологічних фільтрів, що дозволяють відбирати лише дослідження, які відповідають вимогам доказової медицини.

У процесі пошуку літератури були застосовані системи Medline від PubMed (2011 рік). Пошук був адаптований для Embase (2014 – теперішній час) та Scopus (2015 – теперішній час). Надавали значення лише відомостям мета-аналізів і систематичних оглядів, оскільки внесення до них інформації є результатом статистично значної кількості спостережень та узагальнення чималої кількості інших літературних джерел.

Результати пошуку були перевірені, щоб визначити місткість відомого набору очікуваних цитат. Надалі ми переглянули результати та з'ясували подальшу стратегію для аналізу отриманих даних. Обмеження були встановлені в результатах пошуку посилань на людину та ті, що були опубліковані англійською мовою протягом 2014–2021 років. Усі назви, що стосувалися

нашого дослідження, були отримані та переглянуті незалежно. Пошук літератури та аналіз джерел проводили в період з квітня до вересня 2021 року.

Критеріями включення були такі: вплив ожиріння на вагітність; особливості діагностики та профілактики жінок із ожирінням на етапі прекоцепції та під час вагітності; безпека використання препаратів для профілактики перинатальної патології у жінок із ожирінням; особливості антенатального спостереження у жінок із ожирінням. Ми виключили дослідження з: посиланнями до 2014 року (більше 6 років); не англійська мова; всі методи, які не були безпосередньо пов'язані із ожирінням під час вагітності; супутні захворювання, що можуть призводити до обтяження перебігу вагітності; результати дослідження на тваринах.

Вторинним методом, який використовували для проведення цього аналізу, була консультація з фахівцями-ендокринологами. Експерти надали вказівки щодо пошукових термінів, думки щодо поточного розроблення продуктів та / або програм і рекомендували певні джерела німецькою та українською мовами.

Усі перспективні рандомізовані контрольовані дослідження, що оцінювали вплив ожиріння на вагітність, були прийнятними, незалежно від статусу публікації. Публікації, що були надруковані як тези також були допущені до включення. Ми також зараховували кластерно-рандомізовані дослідження, але виключали квазі-рандомізовані дослідження.

Типи учасників : жінки репродуктивного віку із ожирінням та вагітні жінки. Не було обмеження тривалості гестації щодо часу зарахування. Ми виключили з огляду вагітних із інфекційними захворюваннями, оскільки ця популяція загрожує більшими перинатальними ускладненнями порівняно з незараженими.

Аналіз чутливості. Ми виявили 54 дослідження, які підлягали остаточному включенню до огляду. Ми виключили дослідження з високим ризиком, за кожним аналізом, для того щоб оцінити чи вплинуло подібне виключення на загальний результат.

Поточні оцінки свідчать про те, що до 2025 року понад 21 % жінок у світі будуть страждати від ожиріння [201]. У США та інших країнах, включно із Великою Британією, немає даних загального популяційного нагляду безпосередньо для визначення ІМТ, а отже, й ожиріння ( $\text{ІМТ} \geq 30 \text{ кг/м}^2$ ) безпосередньо перед вагітністю. За відсутності національно репрезентативних даних щодо ІМТ до вагітності, спостереження за жінками репродуктивного віку дає можливість зрозуміти напрямок прекоцепційної стратегії.

Зростання поширеності ожиріння вважають основним фактором, що визначає різке зростання захворюваності на цукровий діабет 2 типу серед вагітних жінок. Поширеність наявного діабету 2 типу зросла у понад 4 рази за останніх 10 років у США й перевищила показники вже наявного діабету 1 типу (0,42 % проти 0,33 %) [201]. Вагітні жінки з попередньо наявним цукровим діабетом мають підвищений ризик негативних наслідків для матері, плода та новонародженого, включно із втратою вагітності, перинатальною смертністю, макросомією плода та вродженими вадами розвитку [40]. Вагітність підвищує ризик прогресування діабетичної ретинопатії у жінок із наявним цукровим діабетом майже у 2 рази. Bramham К. із співавт. [2014] підкреслили, що хронічна гіпертензія також є дедалі більшою проблемою в допологовій допомозі. У порівнянні із загальнопопуляційними даними зі США, цей наведений метааналіз із 55 досліджень вагітних жінок із уже наявною хронічною гіпертензією показав підвищений ризик поєднаної прееклампсії (25,9 %, 95 % ДІ 21,0–31,5), первинного кесаревого розтину (41,4 %, 35,5–47,7), передчасні пологи (у терміні меншому за 37 тижнів гестації; 28,1 %, 22,6–34,4), низька маса тіла під час народження (менше 2500 г; 16,9 %, 13,1–21,5), надходження у відділення інтенсивної терапії новонароджених (20,5 %, 15,7–26,4) та перинатальної смертності (4,0 %, 2,9–5,4) [60]. Наведені статистичні дані підтверджують необхідність раннього скринінгу вагітності на супутні захворювання у жінок з передкоцепційним ожирінням, а також, як розглянути нагальну потребу приділяти більшу увагу на багатогранному підході до досягнення попередження розвитку гестаційної гіпертензії до концепції у жінок репродуктивного віку [89].

Відповідно до мета-аналізу Poston L. із співавт. [2016] ризик розвитку гіпертензії та преєклампсії, спричиненої вагітністю збільшується у вагітних жінок, які страждають ожирінням у 3–10 разів. У країнах з низьким та дуже низьким рівнем доходу ожиріння було пов'язане з ВР для преєклампсії 3,87 (95 % ДІ 3,48–4,29) порівняно з жінками з нормальною вагою. Деякі популяційні дослідження в країнах з високим рівнем доходу припускають збільшення поширеності преєклампсії відповідно до збільшення ожиріння. У США, наприклад, повідомляли, що ожиріння сприяє підвищенню ризику важкої преєклампсії в 6,7 раза (5,6–8,0) порівняно з жінками, які народжували з 1980 до 2000 років. Виникнення венозного тромбоемболізму збільшується в 4-5 разів під час вагітності та післяпологового періоду у вагітних пацієнток із ожирінням [201].

Дослідження в Танзанії підтвердило міцний зв'язок між преєклампсією та ожирінням, оскільки жінки з надмірною вагою та ожирінням мали більш високий ризик преєклампсії. Ця асоціація не залежала від соціально-економічного статусу жінок, оскільки спостерігали як у заможних, так і в малозабезпечених спільнотах [180]. Шведське дослідження, яке фактично передувало дослідженню в Танзанії, підтвердило важливість ожиріння як фактора ризику, оскільки підвищений ІМТ збільшував ризик для всіх типів преєклампсії та її ускладнень, включно з передчасними пологами [26]. Подібну підтримку надає проспективне дослідження, проведене в Бразилії 2013 року. З перших 212 жінок, залучених до дослідження, 30 страждали на преєклампсію (приблизно 14 %). У середньому значення ІМТ у цих жінок були вищі, ніж у контрольної групи з нормою ваги. Включно із соціально-економічною стратифікацією, це дослідження засвідчило, що жінки, у яких розвинулася преєклампсія, мали нижчий рівень освіти, ніж жінки з нормальним тиском, оскільки лише 20 % з них закінчили середню школу. Цю розбіжність у результатах можна пояснити обмеженим доступом до якісної медичної допомоги та поганим дотриманням режиму лікування й харчування [86].

Окрім ожиріння до вагітності, збільшення ваги під час вагітності (гестаційне збільшення ваги (ГЗВ)) було причиною несприятливих результатів вагітності. Збільшення маси тіла під час вагітності має відбуватися в межах норми, виходячи з ІМТ матері до вагітності та очікуваного розвитку й зростання плаценти та плода. Збільшення ваги під час вагітності, що перевищує передбачений діапазон призводить до розвитку перинатальної патології. Результати нещодавнього ретроспективного когортного дослідження за участю 1606 жінок узгоджуються з цим твердженням. У цьому дослідженні матері були розділені на 2 групи: одна група з нормальним ГЗВ, а друга група з ГЗВ вище норми. Результати вказали на підвищений ризик розвитку кесаревого розтину, преєклампсії та передчасних пологів у жінок із ГЗВ вище норми. Одним з недоліків цього дослідження є те, що дослідження було зосереджено на ГЗВ, але воно не надавало параметрів ваги для жінок, які брали участь у дослідженні до вагітності, що не дозволяло отримати значуще уявлення про можливий зв'язок несприятливих наслідків вагітності у жінок із зайвою вагою або ожирінням [231].

Епідеміологічне дослідження, проведене в Північній Швеції в 2021 році на вибірковій популяції з понад 2000 жінок, підтверджувало спостереження, що більш високі рівні фізичної активності можуть знизити ризик несприятливих наслідків вагітності, включно з екстремним кесаревим розтином та збільшенням ГЗВ [176]. Ця думка підтверджена дослідженням університетської лікарні короля Халіда, яке визначило малорухливий спосіб життя як найбільш пряму причину високої частоти материнського ожиріння в досліджуваній популяції. Вживання солодкої їжі та продуктів також асоціюють із преєклампсією. Проте кількість досліджень, присвячених цьому конкретному аспекту, досить обмежена. Проспективне дослідження, проведене за участю майже 33 000 норвезьких вагітних з нормальною вагою та надмірною вагою, показало, що споживання понад 125 мл солодких напоїв на день було пов'язане з більш високим ризиком розвитку преєклампсії в порівнянні зі споживанням цукру у вигляді фруктів [57]. Результати цього дослідження підтверджує проспективне поздовжнє когортне дослідження 55 139 данських жінок, в якому було повідомлено, що випадки

гестаційної гіпертензії та преєклампсії були тісно пов'язані з більш високим дотриманням типової західної дієти [133]. У той же час Schoenaker із співавт. [2015] помітили, що дієта в середземноморському стилі була обернено пов'язана з ризиком гіпертензії, пов'язаної з вагітністю, включно з преєклампсією, у 3582 австралійських жінок, які брали участь у 9-річному Австралійському дослідженні жіночого здоров'я [226].

Загальноприйнятими та провідними гіпотезами для ініціації ПЕ є неадекватна інвазія трофобласту, яка, як вважають, спричиняє неповне ремоделювання спіральних артерій матки, що призводить до плацентарної ішемії, гіпоксії, а отже, й до окисного стресу [214]. Суттєва неоднорідність, що спостерігали під час преєклампсії, не може бути виключно пояснена тільки плацентарною моделлю. Крім того, ми обговорюємо роль, яку відіграє (дисфункціональна) материнська серцево-судинна система у етіології ПЕ. Ми маємо розглядати докази, які демонструють важливість як плаценти, так і серцево-судинної системи у процесі ранньої та пізньої ПЕ та висвітлюють деякі основні відмінності між цими двома різними ознаками захворювання.

Дійсно, початкова фаза розвитку преєклампсії – це змінена інвазія клітин цитотрофобласту фетального походження у спіральні артеріоли, ситуація, яка призводить до зниження ремоделювання цих артеріол з подальшим зниженням кровотоку до плаценти [223]. Плацента в умовах гіпоксії синтезує певні субстанції в кровообіг матері, до яких належать антиангіогенні розчинні fms-подібні фактори тирозинкінази 1 (sFlt-1) та прозапальні фактори, як-от фактор некрозу пухлини альфа (TNF- $\alpha$ ), які пов'язані з материнською гестаційною ендотеліопатією [59, 192]. Ця послідовність змін є одним із запропонованих механізмів, що пов'язують ожиріння з ризиком преєклампсії, клінічні та експериментальні результати свідчать про те, що ожиріння може впливати на функцію плаценти та перфузію через деякі метаболічні зміни, пов'язані з ожирінням у вигляді гіперліпідемії, гіперінсулінемії або гіперлептинемії, проте точні механізми не добре знані [161]. Відомо, що ці метаболічні маркери підвищені в плазмі вагітних жінок з ожирінням і навіть вище у жінок із



пreekламписією. Повідомляли, що ЛПНЩ зменшують екстраворсинчасту міграцію цитотрофобласту та сприяють апоптозу трофобласта. До того ж, високі рівні тригліцеридів і вільних жирних кислот, які збільшуються під час ожиріння, збільшують ризик розвитку пreekламписії та підвищуються під час пreekламписії [161]. Відомо, що ці дві умови стимулюють рецептор- $\gamma$ , активований проліфератором пероксисоми ядерного рецептора (PPAR- $\gamma$ ). Експресія PPAR- $\gamma$  збільшується у плаценті у процесі вагітності з пreekламписією, так само, підвищені рівні цього рецептора пригнічують інвазивність клітин трофобласта [28].

Експериментальні дослідження показали, що гіперінсулінемія призводить до більш мілкою місця імплантації та внутрішньоутробного обмеження росту, пов'язаного зі зміненим синтезом оксиду азоту (NO). Більше того, низка дослідників повідомили, що підвищення рівня інсуліну до кінця вагітності підвищує артеріальний тиск у щурів. У сукупності клінічні та експериментальні дані підтверджують думку про вирішальну роль, яку відіграє резистентність до інсуліну як один із загальних механізмів, що пов'язують ожиріння з пreekламписією [106, 137, 181].

У вагітних жінок із ожирінням підвищене вироблення лептину та знижене вироблення адипонектину пов'язані із системним запаленням низького ступеня та інсулінорезистентністю, що спостерігають під час пreekламписії, цукровому діабеті 2 типу та серцево-судинних захворюваннях, що пояснює підвищений ризик розвитку цих захворювань [161].

На підтримку цієї думки повідомляли, що вагітні жінки з ожирінням, у яких розвивається пreekламписія, мають підвищений рівень лептину щодо здорових вагітних жінок. Також було описано, що лептин зменшує проліферацію цитотрофобластів, та, як обговорювали вище, рання зміна, що спостерігали під час пreekламписії, пов'язана із неоптимальною проліферацією цитотрофобласту, міграцією та інвазивністю цих клітин у децидуа, мала бути припущена, що гіперлептинемія може відігравати певну роль у ішемії плаценти та подальшому розвитку пreekламписії [237]. Повідомляли про постійне підвищення лептину у

вагітних щурів, підвищення артеріального тиску та плацентарних факторів, які є важливими у розвитку преєклампсії. Підвищення рівня циркулювального лептину пов'язане з підвищенням рівня TNF- $\alpha$  у вагітних щурів з ожирінням, а клінічні результати показали, що жінки з преєклампсією мають підвищені рівні TNF- $\alpha$ , IL-6 та С-реактивного протеїну [88]. Ми припустили, що системне запалення низького ступеня, яке присутнє у жінок з преєклампсією, пов'язане з ожирінням та резистентністю до інсуліну, і що цей стан запалення є важливим механізмом, який змінює функцію ендотелію та пропонують як один з основних механізмів, що передуює клінічній маніфестації преєклампсії. Цю пропозицію підтверджують результати двох рандомізованих досліджень «випадок-контроль», які включали вагітних жінок з преєклампсією, що продемонстрували підвищений рівень СРП, інсулінорезистентність, встановлений оцінкою НОМА, зниження кровоплину вже в першому триместрі вагітності [161].

Модифікація як ліпідів, так й протеїнів окисним стресом може також пояснити ендотеліальні зміни, що спостерігають на рівні клубочкового фільтраційного бар'єра, які спричиняють протеїнурію, що є об'єктивним результатом для діагностики преєклампсії [158, 171].

Тоді як фізіологічний рівень активних форм кисню (АФК), пов'язаний із швидким розвитком плаценти, супрафізіологічні рівні АФК разом із виснаженням антиоксидантів та порушеннями активності супероксиддисмутази, пов'язані з порушенням інвазії трофобластів, патологічною плацентацією та зниженням перфузійної здатності плаценти. Так само ці умови сприяють окислювальному стресу та виробленню ліпопероксидів, які призводять до клітинної дисфункції, запалення та апоптозу. Утворення пероксинітриду (ONOO-) та інгібування ферментативної активності ендотеліальної синтази оксиду азоту (eNOS) є одними з найпоширеніших аномалій, які спостерігають у плаценті після збільшення утворення АФК [114]. Цікаво, що, як повідомляли, адипонектин регулює утворення АФК у плаценті [30].

Ризик преєклампсії підвищується у жінок з ожирінням, що само собою пов'язано з ризиком розвитку серцево-судинних захворювань у матері після

вагітності, а також ризиком для серцево-судинного здоров'я дитини. Після прееклампсії ризик артеріальної гіпертензії збільшується в 4 рази, а ризик ішемічної хвороби серця та інсульту подвоюється, хоча яка частка цієї підвищеної сприйнятливості пов'язана з наявним серцево-судинним ризиком до вагітності невідомо. Довгострокові несприятливі ефекти у потомства включають гіпертензію, судинну дисфункцію та інсульт [143, 165]. Чи призводить контроль ваги під час вагітності та ранньому післяпологовому періоді до довгострокового поліпшення факторів серцево-судинного ризику матері (або дитини) також невідомо. Однак втрата ваги між вагітностями зменшує ризик гіпертензії, спричиненої вагітністю, та повторної прееклампсії під час наступної вагітності, що може призвести до припинення циклу кардіометаболічних захворювань у матерів та їхніх дітей [54, 73, 190].

Отож, огляд літератури підтверджує сучасну думку про те, що жінки з надмірною вагою та ожирінням піддаються більшому ризику розвитку прееклампсії, ніж жінки з нормальною вагою. Наш огляд літератури також свідчить про те, що метаболічні зміни є основними для патології ожиріння створюють значний ризик розвитку прееклампсії та її несприятливих наслідків. Оглянуті дослідження підтверджують наявність прямого зв'язку між ІМТ та ризиком прееклампсії, гестаційної гіпертензії та гестаційного діабету. Актуальність надмірного гестаційного збільшення ваги як фактора ризику прееклампсії додатково підтверджують повідомлення, які вказують на те, що супутня наявність як ожиріння до вагітності, так й надмірного гестаційного збільшення ваги призводить до найвищого ризику виникнення та прогресування прееклампсії.

### **1.3 Сучасні аспекти профілактики розвитку прееклампсії та іншої перинатальної патології у вагітних жінок із ожирінням**

На сьогодні існує не лише базова наукова потреба у визначенні специфічних механізмів стратегій втручання, щоб уповільнити або запобігти

розвитку ПЕ та попередити прогресуванню ССЗ у вагітних жінок. Хоча інгібітори системи ET-1 та блокатори ангіотензин-перетворювального ферменту протипоказані під час вагітності через їхній тератогенний вплив на потомство, механістичні дослідження показують, що інгібітори системи ANG II (зокрема, блокатори AT1R) або інгібітори системи ET-1 (зокрема, блокатори ETBR) є передбачуваними механізмами, які можуть застосовуватися після пологів [27, 119, 120]. Однак ефективність цих методів лікування ще не була перевірена ні в системних, ні в перманентних схемах лікування. Крім механізмів, які вже були досліджені у жінок після пологів, які мали прееклампсію, інші стратегії лікування можуть бути пов'язані з втручаннями, які на цей момент досліджують для лікування або запобігання судинної дисфункції під час прееклампсії [247, 264].

Низькі дози аспірину зазвичай призначають для запобігання судинних розладів, пов'язаних з вагітністю, і хоча його широко використовують і вважають безпечним за більш низьких доз (75–150 мг / добу), існують суперечки щодо ефективності цього лікування для первинного лікування, профілактики прееклампсії [10, 17, 266].

У мета-аналізі Yip KC. із співавт. [2022] було проаналізовано 46 досліджень, які склалися з 24 028 учасників. Коли жінки на терміні гестації  $\leq 16$  тижнів починали лікування з дози  $< 100$  мг / добу аспірину, спостерігали значне зниження частоти прееклампсії (ВР 0,75; 95 % ДІ 0,58–0,98;  $P=0.03$ ), тоді як у підгрупі, яка отримувала  $\geq 100$  мг / добу аспірину, результат був ВР 0,71 (95 % ДІ 0,53–0,95;  $P=0.02$ ). Коли вживання аспірину було розпочато на терміні  $> 16$  тижнів із дозуванням  $< 100$  мг / добу аспірину, спостерігали статистично-невірогідно менший профілактичний ефект (ВР 0,80; 95 % СІ 0,64–1,00;  $P=0.05$ ), і не було жодного значення в підгрупі, яка отримує  $\geq 100$  мг / добу аспірину (ВР 0,76; 95 % СІ 0,45–1,31;  $P=0.32$ ). До того ж, було виявлено, що аспірин має певний протективний ефект стосовно зменшення випадків передчасних пологів, але існував підвищений ризик післяпологової кровотечі. Не було отримано значних результатів щодо втрати плода [265].

Відповідно до сучасних клінічних настанов вагітним жінкам із високим ризиком прееклампсії слід порадити приймати 75–150 мг ацетилсаліцилової кислоти (АСК) щодня від 12 тижня вагітності до народження дитини [17, 23, 126, 127, 129]. До групи високого ризику належать жінки, що мають будь-яке із цих захворювань: цукровий діабет 1 або 2 типу; хронічна гіпертензія; виникнення гіпертензивних розладів під час попередньої вагітності; хронічна хвороба нирок; аутоімунні захворювання (системний червоний вовчак, антифосфоліпідний синдром). До високого ризику розвитку прееклампсії також належать жінки із багатоплідною вагітністю [99, 118].

У метааналіз Henderson JT. із співавт. [2021] було включено 23 РКД (N=26 952); 18 було проведено серед учасників із підвищеним ризиком прееклампсії. Дози аспірину варіювали від 50 мг / добу до 150 мг / добу. Здебільшого у дослідженнях брала участь європеїдна популяція, відібраних на основі ряду факторів ризику. Частота прееклампсії серед учасників досліджень з підвищеним ризиком коливалася від 4 % до 30 %. Застосування аспірину було значно асоційоване з нижчим ризиком прееклампсії (ВР 0,85 [95 % ДІ, 0,75–0,95]; 16 РКД [n=14 093]; I<sup>2</sup>=0%), перинатальна смертність (ВР 0,79 [95 % ДІ, 0,66–0,96]; 11 РКД [n=13 860]; I<sup>2</sup>=0%), передчасні пологи (ВР, 0,80 [95 % ДІ, 0,67–0,95]; 13 РКД [n=13 61]; I<sup>2</sup>=49%) та ЗРП (ВР 0,82 [95 % ДІ, 0,68–0,99]; 16 РКД [n=14 385]; I<sup>2</sup>=41 %). Не було виявлено значущих зв'язків між застосуванням аспірину з ризиком післяпологової кровотечі (ВР 1,03 [95 % ДІ, 0,94–1,12]; 9 РКД [n=23 133]; I<sup>2</sup>=0%) та інших пошкоджень, пов'язаних з кровотечею, або з рідкісними перинатальними випадками ускладнень. Абсолютне зниження ризику розвитку прееклампсії, пов'язаної із застосуванням аспірину, коливалося від -1 % до -6 % у більших дослідженнях (n>300) і було більшим у менших дослідженнях. Що стосується перинатальної смертності, абсолютне зниження ризику коливалося від 0,5 % до 1,1 % у 3-х найбільших дослідженнях [118].

Вагітним з-понад одним фактором помірного ризику прееклампсії слід порадити приймати 75–150 мг АСК щодня від 12 тижня вагітності до народження

дитини. Факторами, що відповідають ризику, є: перша вагітність; вік 40 років і старші; інтервал між вагітностями більше 10 років; ІМТ на час першого візиту 35 кг/м<sup>2</sup> або більше; сімейний анамнез прееклампсії. У тих випадках, коли індивідуальна оцінка ризику ПЕ неможлива, рішення про початок профілактики АСК слід приймати на підставі оціненого ризику. Описану вище профілактику аспірином рекомендують жінкам, у яких ризик ПЕ вище, ніж 1/150 [202].

Низькі дози аспірину, розпочаті на терміні гестації <11 тижнів, були пов'язані з незначним зниженням ризику прееклампсії (ВР 0,52; 95 % ДІ, 0,23–1,17, P=0.115), гестаційної гіпертензії (ВР 0,49 95 % ДІ 0,20–1,21; P=0.121) та будь-які гіпертензивні розлади вагітності (ВР 0,59; 95 % ДІ 0,33–1,04, P=0.067). Раннє застосування низьких доз аспірину знижувало ризик передчасних пологів (ВР 0,52; 95 % ДІ, 0,27–0,97, P=0,040), але не впливало на ризик ЗРП (ВР 1,10; 95 % ДІ, 0,58–2,07, P=0,775) [17].

Уживання низьких доз АСК не рекомендують для профілактики спонтанних передчасних пологів, за відсутності факторів ризику прееклампсії. Вживання низьких доз АСК не рекомендують для профілактики втрати вагітності на ранніх термінах [127].

Абсолютних протипоказань до терапії АСК мало. Пацієнти з алергією на АСК в анамнезі (наприклад, кропив'янкою) або гіперчутливістю до інших саліцилатів мають ризик анафілаксії та не повинні отримувати низькі дози АСК. Через значну перехресну чутливість між АСК та іншими нестероїдними препаратами, низькі дози АСК також протипоказані пацієнтам з відомою гіперчутливістю до НПЗЗ. Вплив низьких доз аспірину у пацієнтів з поліпами в носі може призвести до бронхоконстрикції, що загрожує життю, і слід уникати. Теж стосується пацієнтів з астмою, у яких в анамнезі був індукований аспірином гострий бронхоспазм. До відносних протипоказань до низьких доз АСК належать шлунково-кишкові кровотечі, активна виразкова хвороба шлунково-кишкового тракту, інші джерела шлунково-кишкової або сечостатевої кровотечі, важкі захворювання печінки та синдром Рейє. Рішення продовжувати приймати

низькі дози АСК за наявності акушерських кровотеч або факторів ризику акушерських кровотеч слід розглядати в кожному конкретному випадку [99].

Не призначати такі лікарські засоби для запобігання розвитку гіпертензивних розладів під час вагітності: донатори та прекурсори оксиду азоту; препарати прогестерону; діуретики; низькомолекулярний гепарин. Для жінок групи високого ризику розвитку преєклампсії пропонують приймання препаратів кальцію разом з порадами щодо раціону харчування для досягнення вживання 1 г елементарного кальцію (1 г елементарного кальцію міститься у 2,5 г карбонату кальцію або 4 г цитрату кальцію) на добу протягом періоду від взяття вагітної на облік до пологів, бажано вживати під час їди [151].

Для преєклампсії або втрати вагітності, або мертвонародження (або обох випадків) у будь-якому гестаційному віці вживання кальцію може дещо знизити ризик комбінованого результату, однак 95 % ДІ відповідав лінії відсутності ефекту (ВР 0,82, 95 % ДІ 0,66–1,00; докази низької якості). Призначення кальцію може мати незначний вплив або не мати жодного значення стосовно тяжкої материнської захворюваності та індексу смертності (ВР 0,93, 95 % ДІ 0,68–1,26; докази низької якості), втрати вагітності або мертвонародження у будь-якому гестаційному віці (ВР 0,83, 95 % ДІ 0,61–1,14; низька якість доказів), або частоти кесаревого розтину (ВР 1,11, 95 % ДІ 0,96–1,28; докази низької якості). Препарати кальцію можуть мати незначну дію або не впливати на такі вторинні результати: вага під час народження <2500 г (ВР 1,00, 95 % ДІ 0,76–1,30; докази низької якості), передчасні пологи <37 тижнів (ВР 0,90, 95 % ДІ 0,74–1,10), ранні передчасні пологи <32 тижні (ВР 0,79, 95 % ДІ 0,52–1) та втрата вагітності, мертвонародженість або смерть новонароджених перед випискою (ВР 0,82, 95 % ДІ 0,61–1,10; докази низької якості). Не було чітких доказів щодо того, чи може кальцій впливати на перинатальну смерть, чи госпіталізацію новонароджених у відділення інтенсивної терапії протягом >24 годин (ВР 1,11, 95 % ДІ 0,77–1,60; докази низької якості). Невідомо, який вплив саплементації кальцію має на оцінку за шкалою Апгар <7 через п'ять хвилин (ВР 0,43, 95 % ДІ 0,15–1,21; докази дуже низької якості), мертвонародженість, ранню преєклампсію,

відшарування плаценти, госпіталізацію у відділення інтенсивної терапії >24 годин, материнську смертність, перебування в лікарні >7 днів від народження та втрата вагітності до 20 тижнів вагітності [121].

Згідно із систематичним оглядом РКД, уживання кальцію матерями під час вагітності, не показав суттєвої користі щодо довжини, ваги та росту окружності голови дітей у віці до 8–12 років. Більша довжина немовлят у 6-місячному віці у потомства матерів, які отримували кальцій, були висновком невідомого значення в одному дослідженні [25]. Одна дослідницька група повідомила про деякі специфічні для статі відмінності у впливі препаратів кальцію на рівні IGF1 та росту в більш пізньому дитинстві, тобто про повільний ріст серед жіночої статі та прискорений ріст у нащадків чоловічої статі матерів, які отримували кальцій [121].

Препарати кальцію можуть бути рекомендовані на додаток до АСК. Можуть виникнути негативні взаємодії між препаратами заліза та кальцію. Отже, два мікроелементи бажано вводити з інтервалом у кілька годин, а не одночасно [257].

Останнім часом статини звернули увагу на їхнє профілактичне застосування у вагітних жінок із високим ризиком розвитку прееклампсії. Статини мають ряд плейотропних ефектів, окрім їхньої ролі у зниженні рівня холестерину, і, як було показано, запобігають або відновлюють судинну дисфункцію на тваринних моделях прееклампсії [131, 220]. У подвійному сліпому плацебо-контрольованому пілотному дослідженні 10 мг правастатину на добу для профілактики прееклампсії під час вагітності з високим ризиком, у жодної з 10 пацієток, які отримували лікування правастатином, не розвинулася прееклампсія в порівнянні 4 з 10, які отримували плацебо і не було ідентифіковано ризики для безпеки були пов'язані з лікуванням правастатином. Хоча розміри вибірки були невеликими, це дослідження надало попередні докази на підтримку більших досліджень лікування правастатином у цій популяції [84]. Низькі дози аспірину та статинів зазвичай призначають для первинної та вторинної профілактики ССЗ у чоловіків і невагітних жінок, але їхню



ефективність для лікування або профілактики ССЗ у жінок, які мали преєклампсію, не досліджували.

Нещодавно привернули увагу заходи для запобігання преєклампсії під час вагітності з високим ризиком. Метааналіз стосовно саплементації вітаміну Д та кальцію (1 г / добу) під час вагітності з високим ризиком показують зниження відносного ризику преєклампсії під час застосування будь-якого з препаратів (об'єднані співвідношення шансів 0,81 та 0,45 відповідно). Аналогічно, існує зворотний зв'язок між концентрацією 25-гідроксिवітаміну Д у плазмі та частотою преєклампсії [31, 270]. Хоча ці результати є перспективними з боку вагітності, механізм дії цих добавок є суто спекулятивним. Імовірно, вживання вітаміну Д послаблює запалення, тоді як кальцій може зменшити виділення паратиреоїдного гормону та реніну, також зменшуючи скоротливість гладких м'язів. Однак ці механізми залишаються невивченими, а терапевтичний потенціал цих саплементів щодо запобігання прогресуванню ССЗ після вагітності невідомий [2].

Уживання вітаміну Д під час вагітності асоціюють зі зниженим ризиком розвитку преєклампсії. Збільшення дози вітаміну Д асоціюють із зменшенням частоти ПЕ. Вагітні жінки з рівнем 25-гідроксिवітаміну Д у плазмі нижче ніж 50 нмоль / л:

- 30–49 нмоль / л починають з 1000 МО (25 мкг) / д;
- <30 нмоль / л слід починати 2000 МО (50 мкг) / д;
- 20–30 нмоль / л слід починати 4000 МО (100 мкг) / д (7 тижнів);
- <20 нмоль / л слід починати 4000 МО (100 мкг) / д (12 тижнів).

Повторно – рівень вітаміну D на 28 тижні вагітності.

Вагітні жінки з рівнем 25-гідроксिवітаміну Д у плазмі вище за 50 нмоль / л: слід уживати 400 МО вітаміну Д щодня [233].

Не рекомендують застосовувати виключно для запобігання преєклампсії саплементи: із вмістом магнію; фолієву кислоту; із вмістом цинку; антиоксиданти (вітаміни С і Е); риб'ячий жир або олію з водоростей; часникову олію [127].

Інгібітори протонної помпи, метформін та сульфасалазин є іншими препаратами з доклінічними доказами множинної молекулярної дії, які можуть усунути патофізіологію преєклампсії. Метформін знижував розчинну fms-подібну тирозинкіназу-1 і секрецію розчинного ендогліну шляхом інгібування мітохондріального ланцюга транспортування електронів. Метформін зменшував ендотеліальну дисфункцію, посилював вазодилатацію в спіральних артеріях та індукував ангиогенез [64]. У рандомізованому дослідженні Syngelaki із співавт. [2016], яке вивчало потенціал метформіну зменшувати збільшення ваги матері та плода у жінок, які страждають ожирінням, повідомляли про значне зниження частоти преєклампсії на 76 % (ВР, 0,24; 95 % ДІ, 0,10–0,61;  $P < 0,001$ ) [250]. Інший метааналіз досліджень, де оцінювали ефект метформіну проти інсуліну, дійшов до висновку, що частота гіпертензивних розладів зменшується серед тих, хто використовував метформін ( $n=836$ ; ВР, 0,68; 95 % ДІ, 0,48–0,95), але метааналіз досліджень, де жінки отримували метформін або плацебо не виявив достовірної різниці у попередженні гіпертензивних розладів ( $n=609$ ; ВР, 0,86; 95 % ДІ, 0,33–2,26;  $P=0,76$ ) [34]. Хоча є деякі великонадійні результати, слід зазначити, що жодне дослідження з профілактики метформіну не оцінювало ризик розвитку преєклампсії як первинний результат.

Епідеміологічні дані для шведської когорти з 157 720 вагітностей надали неоднозначну картину : жінки, які одночасно отримували інгібітори протонної помпи (ІПП), фактично мали підвищений ризик розвитку преєклампсії (коригований коефіцієнт шансів [ККШ], 1,17; 95 % ДІ, 1,04–1,32), проте використання ІПП, зафіксоване після 28 тижнів вагітності, було пов'язано зі зниженим ризиком допологової (пологи <37 тижнів) преєклампсії (ККШ 0,63; 95 % ДІ, 0,41–0,96) та раннього (пологи <34 тижнів) преєклампсії (ККШ 0,41; 95 % ДІ 0,20–0,82). Ці результати підкреслюють гетерогенність цього захворювання з потенційною роллю ІПП для запобігання передчасної преєклампсії, якщо їх використовують у безпосередній близькості від початку захворювання. Орієнтація на використання ІПП для жінок з найбільшим ризиком

ранньої прееклампсії може допомогти запобігти цій важкій формі захворювання [115].

Значний оптимізм викликало рандомізоване дослідження, у якому порівнювали 50 мг перорального силденафілу 3 рази на день (підсилює дію оксиду азоту) у порівнянні із плацебо, яке застосовували 100 учасників із передчасною прееклампсією. Тривалість вагітності була значно подовжена для тих, хто застосовував силденафіл (14,4 доби [95 % ДІ, 12,5–16,6] проти 10,4 доби [95 % ДІ, 8,4–12,3];  $P=0,08$ ), також були дані про зниження індексу резистентності маткових артерій та пупкової артерії [251]. На жаль, після цього дослідження виникли занепокоєння щодо можливого зв'язку між пренатальною експозицією силденафілу та неонатальною смертю від легеневої гіпертензії [116]. З огляду на цю інформацію, важко передбачити, що можуть бути реальні перспективи у застосуванні силденафілу для профілактики або лікування прееклампсії.

Нещодавно було проведено багато доклінічних досліджень, які виявляють потенціал численних природних сполук для лікування прееклампсії, як-от рослинні екстракти та мікроелементи, які мають потужну протизапальну або антиоксидантну дію. Доклінічні дослідження також запропонували нові молекулярно-цільові стратегії, такі як моноклональні антитіла, спрямовані на фактор некрозу пухлини альфа, фактор росту плаценти та технологію коротких інтерферувальних РНК, щоб блокувати експресію генів розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 або ангіотензиногену. Інші підходи до лікування, які перейшли до випробувань на людях (від односторонніх випробувань до випробувань фази III, які були завершені або тривають), включають рекомбінантний антитромбін III, імунний антиген дигоксину та мелатонін. Була серія випадків, які показують, що видалення циркулювальної розчинної fms-подібної тирозинкінази-1 може допомогти пролонгувати вагітність. Якщо будуть відкриті нові засоби, які виявляться ефективними для запобігання або лікування прееклампсії, потенціал попередження розвитку прееклампсії та іншої перинатальної патології буде значним [250].

Хоча фармакологічні методи лікування для попередження прогресування преєклампсії, є привабливими через їхню простоту введення та специфічність механізму, питання про співвідношення витрат і вигод від призначення препаратів вагітній жінці мають бути розглянуті, ретельно зважені та враховані. Також важливо враховувати, що жінки з преєклампсією в анамнезі частіше страждають від надмірної ваги або ожиріння та мають більшу ймовірність розвитку інших традиційних факторів ризику ССЗ, таких як : цукровий діабет 2 типу та гіперхолестеринемія. У процесі добирання стратегій лікування та / або профілактики розвитку преєклампсії найбільш доцільним може бути більш комплексний підхід до цієї групи факторів ризику. Scholten RR. та співавтори [2014] продемонстрували, що 12-тижневе заняття аеробними вправами покращило функцію ендотелію та вегетативний контроль, а також зменшило товщину судинної стінки й швидкість ретроградного зсуву у жінок із преєклампсією [227]. Ці висновки, у поєднанні з багатообіцяльними результатами підходів до харчування для запобігання преєклампсії під час вагітності з високим ризиком, свідчать про те, що, можливо, зміни способу життя, які, як було показано, є ефективними для покращення здоров'я судин за допомогою різноманітних корисних механізмів в інших групах населення, можуть також бути також ефективним кроком для попередження розвитку ранньої ПЕ. Ці інтервенційні підходи могли б забезпечити економічно ефективні стратегії без побічних ефектів для оптимального зниження розвитку ризику серцево-судинної патології у пацієток, які перенесли преєклампсію, у майбутньому.

### **Резюме**

Отже, гетерогенність перинатальної патології, що відбулася через розширення уявлень внаслідок розвитку ожиріння та маніфестація ендотеліотропної асоціативної складової, як головного компонента преєклампсії дисфункції під час клінічних проявів цих станів, свідчить про їхню патогенетичну спільність. У зв'язку з появою нових можливостей для

доклінічної діагностики ризику розвитку ранньої преєклампсії плацентарного походження за допомоги маркерів ендотеліального, ліпідного та вуглеводного метаболізму й статусу вітаміну Д у сироватці крові з'являється можливість оптимальної стратифікації перинатального ризику. Такі обставини зумовлюють необхідність пошуку раціонального вибору профілактичних заходів, у вагітних жінок із ожирінням, насамперед із урахуванням персоніфікованих особливостей та полягають у призначенні комбінованої превентивної патогенетично-обумовленої терапії. Відтак, це питання потребує більш детального вивчення і тому подальші дослідження в цій галузі стають особливо актуальними.

**Список робіт, опублікованих за приведеним вище розділом дисертації:**

1. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики преєклампсії: (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. 2022. № 3 (58). С. 49–61. DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376>.
2. Боднарчук О. В. Метаболічні аспекти розвитку преєклампсії / О. В. Боднарчук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 1 (49). С. 5–15.
3. The new Ukrainian clinical algorithm for severe preeclampsia can improved perinatal outcomes [Electronic resource]: poster review “Catastrophic complications in labor” / D. G. Konkov, V. I. Medved, V. V. Klivak, S. M. Kosianenko, O. Bondarchuk // The proceedings of the e-posters of the 7-th edition Birth Congress “Challenges in Labor and Delivery” 07–10 December 2022. Milan (Italy), 2022. 1 p. – ID 6. DOI: 10.13140/RG.2.2.28084.12164.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Дизайн дослідження, загальна клінічна характеристика пацієнок

Роботу виконували на кафедрі акушерства і гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова МОЗ України під керівництвом д. мед. н., проф. Булавенко О. В., упродовж 2018–2023 рр., клінічна база – Вінницька обласна клінічна лікарня (ВОКЛ) імені М. І. Пирогова.

У процесі проведення обстеження та лікування пацієнок ми керувалися міжнародними й вітчизняними нормативно-правовими документами з біометричної етики, зокрема: Женевською декларацією, Гельсінською декларацією Всесвітньої медичної асоціації з біомедичних досліджень, де людина є їхнім об'єктом (World Medical Association Declaration of Helsinki 1994, 2000, 2008), Міжнародним Кодексом медичної етики, Міжнародним керівництвом з етики біомедичних досліджень за участю людини, CIOMS (Женева, 1993 р.), Декларацією з відстоювання прав пацієнтів у Європі, ВООЗ (1994 р.), Керівництвом з належної клінічної практики, яке підготовлене Міжнародною конференцією з гармонізації, ICH GCP (1996 р.), Конвенцією про захист прав і гідності людини у зв'язку із застосуванням досягнень біології та медицини (Рада Європи 1997 р.) з такими «Додатковими протоколами», Наказами МОЗ України № 66 від 13.02.2006 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і нового положення про комісію з питань етики», № 690 від 23.09.2009 р. «Про затвердження порядку проведення клінічних випробувань лікарських засобів та експертизи матеріалів клінічних випробувань і типового положення про комісію з питань етики» та № 110 від 14.02.2012 р. «Інформована добровільна згода пацієнта на обробку персональних даних», за позитивним висновком комісії з питань біоетики Вінницького національного медичного

університету імені М. І. Пирогова МОЗ України (протокол № 9 від 1 листопада 2018 р.) та (протокол № 7 від 1 листопада 2023 р.).

Дисертаційне дослідження передбачало дотримання концепції інформованої згоди відповідно до Наказу МОЗ України № 29 від 21.01.2016 року, вкладкиш № 8 до форми № 096/о» Історія вагітності та пологів», урахування переваги користі над ризиком шкоди, принципу конфіденційності та поваги до вагітних, які й були об'єктом дослідження.

Для вирішення поставлених завдань розроблена програма (дизайн) досліджень. Обстежені пацієнтки були згруповані в основну клінічну групу (n=75) та групи контролю (практично здорові жінки) (n=26). Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу.

Критеріями включення пацієнток до *основної клінічної групи* дослідження були:

1. Наявність ожиріння I ступеня (ІМТ= 30–34,99 кг/м<sup>2</sup>), вміст 25(ОН)D у сироватці крові <30 нг / мл, проти >12 нг / мл та інших факторів ризику розвитку ранньої прееклампсії;

2. Одноплідна вагітність;

3. Відсутність вираженої соматичної патології, аутоімунних захворювань;

4. Настання вагітності без застосування допоміжних репродуктивних технологій;

5. Інформована згода пацієнтки про включення до дослідження (бажання та можливість брати участь у дослідженні).

6. Етнічна однорідність.

Критеріями включення пацієнток до *контрольної групи* дослідження були:

1. Відсутність захворювань, що супроводжуються зміною ангіогенного статусу жінки, таких як: системні захворювання та колагенози, артеріальна гіпертензія, вади розвитку серця, захворювання щитовидної залози, хронічний гломерулонефрит, цукровий діабет, варикозне розширення вен, захворювання крові, аутоімунна патологія, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, міома

матки, також жінки, які не мали в анамнезі антенатальної патології під час попередньої вагітності;

## 2. Інформована згода пацієнтки про включення до дослідження.

Критерії **виключення** пацієнток:

- Будь-які клінічно значущі стани, на думку дослідника, що могли вплинути на безпеку пацієнта, результати оцінок, проведених під час дослідження, або порушити процес проведення дослідження.

- Наявні зараз захворювання або стани, які могли вплинути на інтерпретацію даних з безпеки та ефективності досліджуваної терапії або, які є протипоказаннями до неї.

- Цукровий або гестаційний діабет.

- Гострі інфекційні захворювання бактеріальної етіології.

- Гострі запальні захворювання під час вагітності.

- Алергічні реакції на вітамін Д та інші компоненти превентивної терапії.

- Недотримання рекомендацій лікаря стосовно дози та термінів отримання превентивної терапії.

Перевіряння критеріїв включення та виключення, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювалися під час першого відвідування пацієнтки.

Дослідження проводили у три етапи.

На першому етапі усім вагітним пацієнткам, які увійшли до дослідження, було проведено проспективний аналіз соціального, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу жінок із ожирінням і статус сироваткового показника вітаміну Д. Другий етап дослідження включав аналіз лабораторно-інструментальних критеріїв для визначення предикторних діагностичних маркерів розвитку перинатальної патології, насамперед, ранньої преєклампсії, під час подальшого розвитку вагітності.

На третьому етапі проводили дослідження клінічної ефективності проведення превентивної терапії із залученням препаратів, що містили вітамін Д



за клінічними показниками, результатами вагітності та лабораторно-інструментальними методами дослідження. Досліджували:

- особливості клінічного стану;
- УЗД дослідження;
- ангіогенний стан (ендотелій-залежна вазодилатація, показники ендотелій-залежних факторів росту);
- стан плода (показники доплерометрії);
- результат вагітності.

Для вирішення поставлених завдань основна клінічна група була розділена на 3 підгрупи: I підгрупа – 24 жінки, які на доданок до ацетилсаліцилової кислоти (АСК) (100 мг на добу) отримували препарати вітаміну Д (4000 МО на добу), II клінічну підгрупу складали 26 вагітних жінок, які отримували АСК (100 мг на добу) та препарати вітаміну Д (2000 МО на добу) та III підгрупа – 25 пацієнток, які отримували АСК (100 мг на добу) та препарати вітаміну Д (1000 МО на добу). Призначення препаратів починали на 10–12 тижнях терміну вагітності, закінчували приймання на 36 тижні гестаційного віку.

На кожну пацієнтку, шляхом індивідуального опитування, заповнювали спеціально розроблену анкету, до якої вносили результати досліджень і спостережень з індивідуальної карти вагітної, історії пологів, історії розвитку новонародженого. В анкеті також враховували наявність факторів перинатального ризику, клініко-анамнестичні дані, результати власних завданьдосліджень, особливості клінічного перебігу вагітності, терміни та методи розродження, внутрішньоутробного стану плода та клінічну характеристику новонароджених. Проводили оцінку ролі досліджених чинників у виникненні акушерських та перинатальних ускладнень.

Використані для обстеження жінки та плода методи були безпечними, інформативними для об'єктивної оцінки функціонального стану різних органів і систем. Обстеження всіх пацієнток було проведено за однаковими методами та з використанням одних і тих самих апаратів, що виключає вплив можливої

помилки, характерної для будь-якого неінвазивного методу дослідження, на достовірність результатів обстеження.

У процесі обстеження використовували загальноприйняті методи: ретельне опитування (включно із відомостями про місце проживання, вік, освіту, наявність шкідливих звичок); соматичної патології (характер, стадія та ступінь тяжкості захворювань серцево-судинної системи, нирок, ендокринної системи) та гінекологічної патології (особливості менструального циклу, характер і тривалість безпліддя, запальні захворювання, наявність в анамнезі або в цей момент міоми матки, доброякісних пухлин яєчників). Окрему увагу звертали на особливості перебігу та результати попередніх вагітностей (артифіціальні аборти й самовільні викидні, оперативні втручання та показання до них, наявність ПЕ), паритет пологів, особливості перебігу теперішньої вагітності.

Вивчення даних об'єктивного дослідження включало загальний огляд, вимірювання маси тіла та зросту з визначенням ІМТ. Індекс маси тіла розраховували за формулою Кетле:  $\text{індекс маси тіла} = \text{маса тіла} / \text{зріст у м}^2$ , (кг / м<sup>2</sup>). Інтерпретацію результатів проводили згідно із рекомендаціями ВООЗ. Крім того, у пацієток визначали стадію ожиріння згідно із рекомендаціями Американської асоціації ендокринологів 2020 року [174]. Вимірювання окружності талії проводили за допомогою сантиметрової стрічки горизонтально на рівні пупка (у см) та оцінювали результати згідно із рекомендаціями ESC та International Diabetes Federation (IDF, 2018). IDF рекомендує такі критерії абдомінального ожиріння: для жінок обвід талії  $\geq 80$  см [32]. Гестаційне збільшення маси тіла оцінювали як у триместрах, і загалом за вагітність (різниця між показниками ваги напередодні пологів і вихідної маси). Приріст ваги за індексом маси тіла [164] рекомендованою надбавкою для жінок із нормальною вагою вважається 11,5–16 кг, для пацієток із надлишком маси – 7–11,5 кг, за ожиріння – 5–9 кг [125]. Вимірювання збільшення ваги в 1 триместрі вагітності проводили за перцентильними таблицями.

Вимірювання систолічного та діастолічного артеріального тиску проводили за методом Короткова Н. С. за допомогою ручного сфігмоманометра

з точністю до 2 мм рт. ст. у положенні пацієнтки сидячи у зручній позі у стані спокою 2 рази з інтервалом не менше однієї хвилини на обох руках, орієнтуючись на більш високі значення за різниці показань на правій та лівій руці. Ступінь підвищення рівня артеріального тиску оцінювали за прийнятою класифікацією, де нормальні значення сАТ  $\leq 140$ , дАТ  $\leq 90$  мм рт. ст., помірну артеріальну гіпертензію діагностують під час фіксації сАТ та дАТ 140–159 та 90–109 мм рт. ст. відповідно, а важка АГ за рівня сАТ вище 160 та дАТ понад 110 мм рт. ст.

Акушерське дослідження : визначення терміну вагітності, вимірювання окружності живота та висоти стояння дна матки, передлежання плода, характер його серцевої діяльності.

У пологах звертали увагу на їхню динаміку, тривалість, час відходження навколоплідних вод та їхній характер, час відділення плаценти та народження посліду, визначали крововтрату в пологах.

Стан новонародженого під час народження оцінювали за шкалою APGAR, вимірювали масу, довжину тіла. Стан новонародженого в ранньому неонатальному періоді оцінювали спільно з неонатологом.

## **2.2 Лабораторні методи дослідження**

Кров для дослідження брали з ліктьової вени в кількості 10 мл вакуумні пробірки Vacutainer (Becton Dickinson, США) з активатором згортання. Матеріалом для дослідження була сироватка крові. Протягом 30 хвилин за кімнатної температури та вертикальному положенні пробірки чекали завершення процесу згортання крові, після чого для максимального видавлювання сироватки зі згустку пробірки з кров'ю, що згорнулася, центрифугували зі швидкістю 2500 оборотів за хвилину протягом 10 хвилин. Після цього супернатантну сироватку відбирали в пробірки типу Eppendorf об'ємом 0,5 мл й відразу заморожували за температури  $-20^{\circ}\text{C}$ . Зберігання аліквот з матеріалом проводили не більше ніж 2 місяці. Безпосередньо перед аналізом

зразки повільно розморожували за кімнатної температури (23–25 °С) та акуратно перемішували. Стандарти, контролю та попередньо розведені зразки сироватки інкубували в лунках планшета (тверда матриця), сорбованих антитілами до вищевказаних факторів, згідно з інструкціями до стандартних тест-систем.

### **2.2.1 Дослідження рівня вітаміну Д у сироватці крові**

Рівень вітаміну Д оцінювали за концентрацією 25-ОН вітаміну D загального в сироватці крові, яку визначали імуноферментним методом, що заснований на принципі конкурентного зв'язування. На першому етапі, зразки були попередньо оброблені в окремих флаконах з денатурації буфера для екстракції аналіту. Після нейтралізації додавали біотинілований 25-ОН вітамін D та мічену пероксидазу стрептавидину. Після перемішування, розчин переносили в лунки мікропланшета. Кольорова реакція починалася з додаванням субстрату фермента та зупинялася після закінчення часу визначеному в інструкції до набору. Інтенсивність забарвлення зворотно пропорційна концентрації 25-ОН вітаміну D у зразку. Імуноферментний аналіз (ELISA) виконували на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) за довжини хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм. Розрахунки проводили на основі даних отриманих вимірюванням калібрувальних розчинів, відповідно до побудованої калібрувальної кривої. На основі побудованої кривої вираховують значення отриманих результатів.

### **2.2.2 Пренатальний скринінг**

Як прогностичні тести на розвиток перинатальної патології (плацентарна дисфункція, преєклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку та росту плода), ми використовували комбінований пренатальний скринінг. Проводили біохімічний скринінг першого триместру вагітності (10–13 + 6 тижнів): визначення асоційованого з вагітністю протеїну А у плазмі (ПАПП-А) у комплексі з бета-субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини ( $\beta$ -ХГЛ) та біохімічний скринінг другого триместру: визначення рівнів  $\beta$ -ХГЛ,  $\alpha$ -

фетопротеїну (АФП) та некон'югованого (вільного) естріолу в сироватці крові. На доданок до біохімічного скринінгу ми проводили доплерометричне дослідження у спіральних і маткових артеріях наприкінці першого та на початку другого триместрів вагітності (методика проведення дослідження буде описана нижче).

### **2.2.3 Методика дослідження коагуляційної та антикоагуляційної ланок гемостазу**

Визначення показників коагуляційної (фібриногену, активованого часткового тромбoplastинового часу) та антикоагуляційної (антитромбін III) ланок гемостазу проводили з використанням апаратного методу, за допомогою чотириканального коагулометра TS 4000, HTI, (США).

Метод визначення протромбінового індексу – це модифікація визначення часу рекальцифікації плазми з додаванням у неї тканинного тромбoplastину, що призводить до «запуску» згортання за зовнішнім механізмом. У пробірку з 0,1 мл плазми та 0,1 мл розчину тромбoplastину, встановлену на водяній бані за температури 37°C, додають 0,1 мл розчину кальцію хлориду, за секундоміром визначають час утворення згустка та обчислюють протромбіновий індекс (ПІ):

$$ПІ = \frac{ПЧд}{ПЧв} \times 100\%,$$

де ПІ – протромбіновий індекс, ПЧд та ПЧв – протромбіновий час донора та вагітної, відповідно.

### **2.2.4 Дослідження ендогліну, плацентарного фактора росту та металопротеїнази-9 у сироватці крові**

Для визначення ендогліну, плацентарного фактора росту та металопротеїнази-9 в сироватці крові використовувались в наборах «Human Endoglin ELISA Kit», «BioSource ELISA Hu PlGF» та «BioSource ELISA Hu MMP-9», використаний «сендвіч»-варіант твердофазного імуноферментного аналізу. Для реалізації цього варіанта використані два моноклональні антитіла з різною епитопною специфічністю до S-ендогліну, ПлФР та MMP-9. Одне з них

іммобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге кон'юговане з біотином. Протягом першої інкубації, антигени факторів росту зв'язуються з антитілами, іммобілізованими на внутрішній поверхні лунок. Після відмиття, додають моноклональні специфічні антитіла, мічені біотином, для відповідних факторів росту. Протягом другої інкубації це антитіло пов'язується з фактором росту, захопленим протягом першої інкубації. Після видалення додаткового другого антитіла, додають фермент стрептавідін-пероксидаза, який зв'язується з антитілами, міченими біотином, щоб завершити чотиричленний сендвіч. Після третьої інкубації, відмившись, щоб виключити весь вільний фермент, на якому діє зв'язаний фермент, щоб проводити колір. Інтенсивність цього кольорового забарвлення безпосередньо пропорційно концентрації наявності факторів росту в оригінальному зразку. Ступінь забарвлення прямопропорційний кількості мічених антитіл, що зв'язалися. Оптичну щільність вимірювали спектрофотометрично за довжини хвилі  $450 \pm 2$  нм. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувальної кривої розраховували концентрацію S-ендогліну, ПлФР та MMP-9.

### **2.2.5 Комплексне дослідження для оцінки стану ліпідного метаболізму**

Дослідження ліпідного метаболізму включало визначення в сироватці венозної крові вмісту ЗХС, ТГ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ. Визначення показників ліпідного обміну проводили спектрофотометричним методом, апаратом Chemray240 (№ 101450210). Технічний огляд – листопад 2022 року.

***Визначення холестерину*** у сироватці крові проводили за допомогою апарата Chemray240 (№ 101450210). Технічний огляд – листопад 2022 року.

Принцип методу : утворення забарвленого індикатора хіноніміну з фенолу та 4-аміноантипірину під впливом пероксиду водню за каталітичних дій пероксидази (реакція Тридера). Інтенсивність фарбування реакційної суміші прямопропорційна концентрації холестерину в пробі. Референсні значення холестерину в сироватці : до 5,2 мМоль / л.

### ***Визначення тригліцеридів***

Визначення тригліцеридів у сироватці крові проводили з гліцерол-3-фосфатоксидазою (ГФО) за допомогою апарата Chemray240 (№ 101450210). Технічний огляд – листопад 2022 року. Принцип методу: утворення забарвленого індикатора хіноніміну з 4-хлорфенолу та 4-аміноантипірину під дією пероксиду водню за каталітичних дій пероксидази. Інтенсивність фарбування реакційної суміші прямопропорційна концентрації тригліцеридів у пробі. Референсні значення тригліцеридів у сироватці крові : до 2,53 ммоль / л.

### ***Визначення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ-ХС)***

Визначення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ-ХС) у сироватці крові проводили за допомогою апарата Chemray240 (№ 101450210). Технічний огляд – листопад 2022 року. Принцип методу : використання антитіл проти ліпопротеїнів людини, для зв'язування ЛПНЩ, ЛПДНЩ та хіломікронів у комплекси антиген-антитіло. ЛПВЩ-холестерин селективно визначали ферментативним виміром холестерину. Референсні значення холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ-ХС): до 0,9 ммоль / л.

### ***Визначення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-ХС)***

Визначення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-ХС) у сироватці крові проводили гомогенним методом без осадження, за допомогою апарата Chemray240 (№ 101450210). Технічний огляд – листопад 2022 року.

Принцип методу : первинно, ліпопротеїни, що не належали до ЛПНЩ, піддавали впливу ферментів. На другому етапі ЛПНЩ звільнювали та селективно визначали за допомогою кольорової ферментативної реакції. Референсні значення холестерину ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ-ХС) у сироватці крові: до 3,4 ммоль / л. Інтерпретацію результатів ліпідограм проводили згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC) 2011 р. з діагностики, профілактики та лікування дисліпідемій [48].

## 2.2.6 Визначення лептину, адипонектину та резистину у сироватці крові

Кількісне визначення *лептину, адипонектину та резистину* у сироватці оцінювали методом проточної флюориметрії на двопроменевому лазерному автоматизованому аналізаторі (B-Plex Protein Assay System, Bio-Rad, США) з використанням комерційно-доступних наборів тест-систем.

Принцип способу. Основа методу полягає у зв'язуванні досліджуваних молекул зі специфічними антитілами, адсорбованими на поверхні мікросфер (магнітних гранул), що дозволяє визначати до 100 аналітів в одній лунці. У роботі використовували 96-лункові планшети формату Bio-Plex, які додавали по 50 мкл мікросфер, потім двічі промивали буферним розчином за допомогою промивної станції (B-PlexPr<sup>™</sup> WashStations, Bio-Rad, США). Далі, згідно з протоколом, вносили по 50 мкл розчину бланка, стандартних і досліджуваних зразків, у відповідні осередки планшета та інкубували 30 хв у темряві, за кімнатної температури та безперервному струшуванні (300 об / хв). Далі, 3-кратного відмивання додавали 25 мкл специфічних антитіл. Після закінчення другої інкубації проводили 3-кратне відмивання, після чого вносили 100 мкл стрептавідину-PE, який зв'язувався з біотинільованими антитілами. Інкубували в темряві за кімнатної температури 10 хв на швидкості 300 об / хв. Після 3-кратного відмивання вносили в кожен лунку по 125 мкл буфера, потім після 30 с струшування за швидкості 1100 об / хв розміщували планшет на платформу мікропланшет B-Plex.

Зчитування результатів проводили за допомогою автоматичного фотометра для мікропланшет B-Plex (Bio-Plex® 200 Systems, B-Rad, США) та програми B-PlexManager (Bio-Rad, США). Концентрацію досліджуваних речовин визначали стандартною кривою кожного набору (визначуваний динамічний діапазон 2–32 000 пг / мл) відповідно до інструкції фірми-виробника.



### 2.2.7 Дослідження сироваткового рівня глюкози, інсуліну та індексу інсулінорезистентності

Усім вагітним пацієнткам проводили визначення рівня глюкози натще та тест толерантності до глюкози (табл. 2.1) [124].

Таблиця 2.1 – Інтерпретація результатів тесту толерантності до глюкози

Тест	Результат	Інтерпретація
Пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози)	<7,80 ммоль / л	Нормативний показник
	≥7,80 ммоль / л – <11,10 ммоль / л	Порушення толерантності до глюкози (предіабет)
	≥11,10 ммоль / л	Цукровий діабет, який потребує підтвердження повторним тестом в інший день

Кількісне визначення інсуліну в сироватці крові оцінювали методом проточної флюориметрії з використанням доступного набору тест-системи. Для оцінювання ступеня резистентності інсуліну використовували малу модель гомеостазу (Homeostasis Model Assessment – HOMA-IR) з визначенням показника індексу інсулінорезистентності HOMA-IR (D. Matthews і соавт., 1985) за формулою:

$$\text{HOMA-IR} = \text{концентрація Гл (ммоль / л)} \times \text{Інс (мМО / мл)} / 22,5;$$

– Гл – показники глюкози натще (ммоль / мл);

– Інс – значення інсуліну натще (мМО / мл);

– 22,5 – коефіцієнт, на який ділять показники у числівнику.

Значення індексу HOMA-IR ≥ 2,6 свідчили про наявність інсулінорезистентності. Перерахунок концентрації інсуліну здійснювали, використовуючи програму-калькулятор для перерахунку – SI Unit Conversion Calculator [124].

### **2.2.8 Дослідження рівня мікроальбумінурії**

Співвідношення альбумін / креатинін у сечі визначали за допомогою діагностичних тестових стрічок «МікроальбуФан» [7, 14, 23]. Рівень МАУ визначали відповідно до рекомендацій National Kidney Foundation, у нічній і ранковій порції сечі, не менше трьох разів за час проведення дослідження. Аналіз проводили не пізніше ніж за 1 годину після забору матеріалу, тест-смужку занурювали в досліджувану сечу на 1–2 с, а результат оцінювали через 60 с. Тест для вимірювання альбуміну в сечі заснований на принципі зміни кольору кислотно-основного індикатора під впливом білків. Тест для вимірювання креатиніну заснований на реакції креатиніну з 3,5-динітробензойною кислотою в лужному середовищі. В залежності від концентрації альбуміну та креатиніну в сечі колірна зона індикації на тестовій смужці набувала відповідного забарвлення. Оцінювання проводили шляхом зіставлення колірної зони індикації на тестовій смужці з еталонною кольоровою шкалою. На МАУ вказував результат відношення альбуміну до креатиніну 3,4-33,9 мг альбуміну / ммоль креатиніну (згідно з інструкцією).

## **2.3 Інструментальні методи дослідження**

### **2.3.1 Методика проведення ультразвукового та доплерометричного дослідження**

Ультразвукові дослідження (УЗД) фетоплацентарного комплексу проводили за допомогою сканерів, що працювали у реальному масштабі часу за принципом сірої шкали. УЗД виконували за допомогою ультразвукової системи HDI 4000 (№ 4703-0037-01 Rev C 2002 (Philips Ultrasound P.O. Box 3003 Bothell WA98041 – 3003 USA)) з використанням конвексного трансдюсера з частотою 5 МГц.

Доплерометричні дослідження матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину проводили у режимі, який дозволяв здійснювати кольорове доплерівське картування кровоплину та одночасну реєстрацію

доплерограм. З метою усунення низькочастотних сигналів, що виникали внаслідок рухів стінок судин, застосовували фільтр 50–100 Гц. Дослідження кровоплину в судинах плода проводили тільки у період їх рухового спокою та «апное». У процесі оцінювання швидкостей кровотоку використовували відносні показники, розрахунок яких не залежав від величини кута інсонації ультразвукового променя до досліджуваної судини та помилок у визначенні діаметра досліджуваної судини. Дослідження швидкостей кровоплину проводили в артерії пуповини, середній мозковій артерії та аорті плода, спіральних і маткових артеріях (комбінований показник по правій та лівій).

Маткові артерії визначали в сагітальному перетині на рівні внутрішнього вічка, датчик встановлювали поперечно до бічної стінки матки. Далі під час використання кольорового доплерівського картування, в ділянці перешийка матки, за межами стінки матки візуалізували основний судинний пучок, вище якого в товщі міометрію визначали маткову артерію з типовим для неї спектром кровотоку. Вимірювання характеристик спіральних артерій проводили в товщі ендометрію [10].

Оцінювання кровоплину в артеріях проводили за допомогою таких відносних кут-незалежних коефіцієнтів : пульсового та індексу опору.

Індекс опору (ІО) визначали, як частку від ділення різниці величин максимальної систолічної та мінімальної діастолічної швидкості на величину максимальної систолічної швидкості кровотоку:

$$IO = \frac{(A - B)}{A},$$

де, ІО – індекс опору, А – максимальна систолічна швидкість кровотоку, В – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку.

Пульсовий індекс (ІП) розраховували як відношення різниці між максимальною систолічною та мінімальною діастолічною швидкості до середньої швидкості кровоплину:

$$IP = \frac{(A - B)}{C},$$

де,  $PI$  – пульсовий індекс,  $A$  – максимальна систолічна швидкість кровотоку,  $B$  – мінімальна діастолічна швидкість кровотоку,  $C$  – середня швидкість кровоплину. Для лівої та правої МА, результати були у вигляді комбінованих [10].

Усім пацієнткам виконали доплер кровотоку судин, визначили параметри кровотоку в середньомозковій артерії, пупковій артерії. Критерієм порушення кровоплину в артерії пуповини та середньої мозкової артерії слугувало підвищення периферичного судинного опору, а в мозкових судинах – зниження більше ніж на два сигмальних відхилення в порівнянні із референтними показниками. Найбільш інформативними доплерометричними показниками, які вказували на критичний стан плода, вважали верифікацію нульового й ретроградного (від'ємного) кровотоку в артеріях пуповини та аорті плода, що свідчило про тяжкий дистрес. Для оцінювання ступеня виразності змін матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплину використовували класифікацію А. Н. Стрижаківа і співавт. (1989) :

I-A ступінь – порушення матково-плацентарного кровоплину за збереженого плодово-плацентарного кровоплину;

I-B ступінь – порушення плодово-плацентарного кровоплину за збереженого матково-плацентарного кровоплину;

II ступінь – одночасне порушення матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровоплинів, які не сягають критичних змін – збережений кінцевий діастолічний кровоплин;

III ступінь – критичні порушення плодово-плацентарного кровоплину (відсутність або реверсний діастолічний кровоплин) за збереженого, або порушеного, матково-плацентарного кровоплину.

Про ступінь зрілості плаценти оцінювали відповідно до класифікації Р. А. Grannum та співавт. (1979), у якій виділяють її чотири ступені. Відповідність ступеня зрілості та товщини плаценти гестаційній нормі проводили на підставі даних, отриманих Г. М. Савельєвою та співавт. (1991). За норму брали плаценту : 0 ступінь – до 30 тижнів, I ступінь – 30–32 тижні, II – 34–

36 тижнів, III – з 37–38 тижнів. Передчасну появу ознак зрілості плаценти розцінювали як прискорене її дозрівання. Товщину плаценти оцінювали з урахуванням даних про середні ультразвукові показники в III триместрі, до того ж враховували площу плаценти. Низьким вважали розташування плаценти, коли її край був меншим ніж на 5 см у другому триместрі та на 7 см у третьому триместрі від внутрішнього вічка шийки матки. Для оцінювання обсягу навколоплодових вод застосовували 4-квадрантну методику J. Phelan та співавт. (1987) визначення індексу амніотичної рідини, який вважали «дуже низьким» за суми 0–5,0 см; «низьким» – за суми 5,1–8,0 см; «нормальним» – за суми 8,1–18,0 см; «високим» – за суми більшої 18,0 см.

### **2.3.2 Проведення кардіотокографії та біофізичного профілю плода**

Кардіотокографічне дослідження проводили, починаючи з 30 тижня вагітності. Для оцінювання стану плода записували кардіотокограму з використанням кардіомонітору фірми «Biomedica» (Італія). Обчислювали такі показники: базальну частоту серцевих скорочень (БЧСС), амплітуду миттєвих осциляцій (АМО), кількість, амплітуду й тривалість акцелерацій, частоту й тривалість децелерацій. Обстеження вагітних за допомогою кардіотокографа проводили протягом 30 хвилин через день, за необхідності щоденно, починаючи з 30 тижня вагітності. З метою інтерпретації кардіотокограм використовували бальну систему оцінювання Fisher W. M. Одразу після закінчення КТГ дослідження вагітної визначали значення показника короткої варіабельності (short-term variation – STV): значення STV більше 4,0 свідчить про відсутність ознак ацидемії плода; від 3,5 до 4,0 – про початкові ознаки ацидемії, порушення матково-плацентарно-плодового кровотоку I ступеня, функціональні зміни в плаценті; від 3,0 до 3,5 – ацидоз, порушення кровотоку I–II ступеня, органічних змін у плаценті; від 2,5–3,0 – важкий ступінь ацидозу та гіпоксії; менше 2,5 – загроза антенатальної загибелі плода.

З метою характеристики стану плода встановлювали його біофізичний профіль (БПП) за A. M. Vintzileos і співавт. (1983), який є сумою балів п'яти

параметрів життєдіяльності плода: нестресовий тест (НСТ), дихальних рухів плода, рухів тіла та кінцівок плода, тонуусу плода й об'єму амніотичної рідини. Кожний компонент оцінюють від 0 до 2 балів. Загальна оцінка 7–10 балів свідчила про задовільний стан плода, 5–6 балів – сумнівний тест, що вимагав повторення, <4 балів – патологічна оцінка БПП, необхідність повторення тесту або розродження.

### **2.3.3 Дослідження ендотелій-залежної вазодилатації судин**

Для оцінки стану ендотелію використовували ультразвуковий апарат фірми Toshiba Xario XG та лінійний датчик 12 МГц визначали у продольному зрізі плечову артерію на рівні нижньої третини плеча на 3 см проксимально медіального надмищелку, у вертикальному та горизонтальному положеннях. Оцінювали якість візуалізації, діаметр вимірювали від передньої до задньої лінії, що розділяла м'язову та адвентиціальну оболонки, на фіксованій відстані від анатомічних маркерів. Визначали вихідний діаметр артерій у мм в діастолу. Запис показників здійснювали за допомогою базового тесту протягом 180 секунд з метою реєстрації вихідного рівня оксигенації мікроциркуляторного русла тканин передпліччя. Потім у ділянці плеча з допомогою манжетки тонометра створювали додатковий позитивний тиск більше систолічного на 40–50 мм рт. ст. Під час безперервного запису показників артеріальної оклюзії підтримували протягом 180 секунд. Після закінчення цього часу тиск у манжетці різко скидали, а запис тривав ще протягом 180 секунд. Загальний час реєстрації показників становив 600 секунд.

За результатами обстеження виділяли такі фази: ішемія – штучно викликана непрохідність плечової артерії (момент створення додаткового позитивного тиску в манжетці); реперфузія – відновлення кровотоку в артерії (після різкого скидання тиску в манжетці). Відповідно до фаз визначалися такі рівні оксигенації мікроциркуляторного русла тканин передпліччя : вихідний – до проведення проби з ішемією / реперфузією; на фоні ішемії – мінімальне значення оксигенації під час компресії плечової артерії; у фазу реперфузії – максимальне

значення оксигенації після компресії плечової артерії; фінальний – середні показники оксигенації протягом останніх 10 секунд дослідження. З отриманих результатів особливо слід виділити два значення – рівень оксигенації після завершення проби з ішемією/реперфузією та вихідний рівень оксигенації мікроциркуляторного русла тканин передпліччя, а також їхнє відношення. Фізіологічною реакцією артерій на реактивну гіперемію вважають їхню дилатацію більше за 15 %. Меншим ступенем вазодилатації та парадоксальної вазоконстрикції вважають патологічною реакцією, що свідчить про дисфункцію ендотелію. Вагітна перебуває у горизонтальному положенні не менше 10 хв, за цих обставин проводили вимірювання вихідного артеріального тиску. Вимірювання проводили за аналогічною схемою (у вертикальному положенні). За 48 годин до проведення дослідження пацієнтці скасовували вживання лікарських препаратів, які були спроможні впливати на тонус судин (спазмолітики, прогестерон та магнезія).

За допомогою ультразвукової доплерографії проводять такі вимірювання в артеріях:

1. діаметр плечової артерії у стані спокою, мм (ДП1);
2. діаметр плечової артерії через 60 с після декомпресії, мм (ДП2);
3. швидкість кровотоку у стані спокою,  $V_{ps}$ , см / сек;
4. пульсаційний індекс, PI;
5. індекс резистивності (периферійний опір), RI.

Розрахунок формул:

$$EZVD_p = \frac{ДП2 - ДП1}{ДП2} \times 100\%,$$

де, EZVD<sub>п</sub> – ендотелій-залежна вазодилатації плечової артерії [8, 10].

## 2.4 Методики статистичного аналізу

Варіаційно-статистичне оброблення результатів дослідження було виконано за допомогою програми «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG] з визначенням основних варіаційних показників: середні величини (M),

середні похибки ( $m$ ), середньоквадратичні відхилення ( $p$ ). Достовірність отриманих результатів визначали за допомогою критерію Ст'юдента.

Якісні показники досліджували за допомогою частотних таблиць цієї ж програми, де визначали частоту зустрічаємості кожної ознаки в абсолютних числах та їхній відсотковий вираз.

Прояви синдромів оцінювали за часткою ( $y$  %) жінок з тим чи іншим синдромом відповідно до числової сукупності з досліджуваної популяції (станом). Статистичне оброблення проводили на основі непараметричних критеріїв і точного критерію Фішера. Додатково для статистичного оцінювання групової спрямованості змін з аналізованих блоків кровоплину та динаміки за триместрами вагітності використовували непараметричний критерій знаків. Критичним для відхилення нульової гіпотези про відсутність міжгрупових відмінностей досліджуваних параметрів вважали рівень статистичної значущості зазначених вище критеріїв  $p < 0,05$ .

Відносний ризик (ВР), його стандартна похибка та довірчий інтервал 95 % розраховували за нижченаведеними формулами:

$$ВР = \frac{a/(a + b)}{c/(c + d)},$$

де, ВР – відносний ризик,  $a$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом,  $b$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі,  $c$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі,  $d$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартну похибку щодо ризику визначали, як:

$$СП\{\ln(ВР)\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{c} - \frac{1}{a + b} - \frac{1}{c + d}},$$

де, СП – стандартна похибка, ВР – відносний ризик,  $a$  – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом,  $b$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі,  $c$  – кількість вагітних позитивним



(поганим) результатом у контрольній групі,  $d$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

та 95 % довірчий інтервал:

$$95 \% \text{ ДІ} = \text{від } \exp(\ln(\text{ВР}) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВР})\}) \\ \text{до } \exp(\ln(\text{ВР}) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВР})\})$$

де, ДІ – довірчий інтервал, ВР – відносний ризик, СП – стандартна похибка,  $a$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі,  $b$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі,  $c$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі,  $d$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Відношення шансів (ВШ), стандартна похибка та довірчий інтервал 95 % розраховували за нижченаведеними формулами:

$$\text{ВШ} = \frac{a \times d}{b \times c}$$

де, ВШ – відношення шансів,  $a$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі,  $b$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у досліджуваній групі,  $c$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі,  $d$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

Стандартну похибку відношення шансів визначали, як:

$$\text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\} = \sqrt{\frac{1}{a} + \frac{1}{b} + \frac{1}{c} + \frac{1}{d}}$$

де, СП – стандартна похибка, ВШ – відношення шансів,  $a$  – кількість вагітних з позитивним (поганим) результатом,  $b$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі,  $c$  – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі,  $d$  – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

та 95 % довірчий інтервал:

$$95 \% \text{ ДІ} = \text{від } \exp(\ln(\text{ВШ}) - 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\}) \\ \text{до } \exp(\ln(\text{ВШ}) + 1,96 \times \text{СП}\{\ln(\text{ВШ})\})$$

де, ДІ – довірчий інтервал, ВШ – відношення шансів, СП – стандартна похибка, а – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у досліджуваній групі, b – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом досліджуваній групі, c – кількість вагітних позитивним (поганим) результатом у контрольній групі, d – кількість вагітних з негативним (добрим) результатом у контрольній групі.

### РОЗДІЛ 3

## ОСОБЛИВОСТІ МЕТАБОЛІЗМУ ВІТАМІНУ Д І КЛІНІЧНОЇ ХАРАКТЕРИСТИКИ ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ

### 3.1 Оцінка рівня вітаміну Д у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням

Одним із актуальних аспектів розвитку перинатальної патології, що досліджують провідні клінічні фахівці всього світу, на сьогодні є дисбаланс вітамінів і мікроелементів у жінок упродовж прекоцепції та гестації. З огляду на те, що більшість патологій вагітності, є результатом поєднання ефекту несприятливих зовнішніх факторів і фактичний дефіцит мікронутрієнтів, пошук асоціацій нестачі вітаміну Д у жінок із ожирінням може стати важливим фактором для проведення своєчасної превентивної комбінованої терапії, з метою попередження розвитку, як патології вагітності, так й профілактикою розвитку ускладнень з боку плода та новонародженої дитини. Для оцінювання ролі нестачі або дефіциту вітаміну Д у вагітних жінок із ожирінням нами були проведені дослідження рівня маркера вітаміну Д-статусу в пацієток основної клінічної та контрольної груп нашого проспективного дослідження. Загальновизнаним прямим лабораторним маркером вітаміну Д-статусу є рівень його транспортної фракції після первинного гідроксилювання в печінці – концентрація в сироватці крові 25(OH)D [9].

Основну групу склали 75 вагітних жінок із ожиріння I ступеня. Контрольна група була представлена 26 практично-здоровими жінками з фізіологічним перебігом вагітності, які добровільно прийняли рішення про участь у клінічному проспективному дослідженні.

Статус вітаміну Д – оцінювали згідно із світовими рекомендаціями, за якими референсний рівень 25(OH)D у сироватці крові має бути більше за 30 нг / мл, субоптимальний рівень (недостатність вітаміну Д) – 20–29,9 нг / мл,

дефіцит – <20 нг / мл, зокрема й помірний дефіцит – 12–19,9 нг / мл, важкий дефіцит <12 нг / мл [78].

Дослідження рівня 25(OH)D у пацієток основної клінічної групи вказувало на те, що більшість жінок із ожирінням мали субоптимальний рівень вітаміну Д (табл. 3.1).

Таблиця 3.1 - Показники 25(OH)D у сироватці крові вагітних жінок із ожирінням, n=101, (M±δ)

Показник	Вагітні жінки із ожирінням, (n=75)	Практично здорові вагітні жінки (n=26)	P
25(OH)D, нг / мл	24,6 ± 4,3	38,6 ± 4,2	0,022

Сироватковий рівень 25(OH)D становив 24,6 ± 4,3 нг / мл, у середньому, у вагітних жінок із ожирінням та 38,6 ± 4,2 нг / мл, у практично здорових вагітних жінок з контрольної групи. Достатньо цікавою була розбіжність сироваткового показника 25(OH)D у жінок контрольної групи, тому ми вирішили деталізувати статус вітаміну Д у групі клінічного спостереження (табл. 3.2).

Таблиця 3.2 - Сироватковий рівень 25(OH)D відповідно до вітамін Д-статусу, n=101

Рівень 25(OH)D	Вагітні жінки із ожирінням, (n=75), n(%)	Практично здорові вагітні жінки (n=26) , n(%)	ВШ
більше за 30 нг / мл	11 (14,7)	24 (92,3)	0,014, 95 % ДІ [0,003 – 0,07], p<0,0001
20–29,9 нг / мл	50 (66,7)	2 (7,7)	24,0 95 % ДІ [5,25 – 109,77], p<0,0001
12–19,9 нг / мл	14 (18,6)	–	–

Отриманий результат дозволив встановити, що лише 14,7 % жінок із ожирінням з основної клінічної групи мали оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові, проти 92,3 % за аналогічним показником у вагітних жінок із контрольної групи, ВШ 0,014, 95 % ДІ [0,003 – 0,07],  $p < 0,0001$ . Тоді як недостатність вітаміну Д було діагностовано у 66,7 % пацієток з клінічної групи нашого проспективного дослідження та лише у 7,7 % практично-здорових вагітних учасниць, ВШ 24,0 95 % ДІ [5,25 – 109,77],  $p < 0,0001$ . Також привернуло нашу увагу, що 18,6 % вагітних жінок із ожирінням мали помірний дефіцит вітаміну Д за показником 25(OH)D у сироватці крові, тоді як у жодної жінки із контрольної групи подібний статус вітаміну Д не було діагностовано.

Відповідно до дизайну дослідження (критеріїв включення) були сформовані клінічні підгрупи пацієток, яким було запропоновано взяти участь у дослідженні.

### **3.2 Особливості соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу жінок з ожирінням і нестачею або дефіцитом вітаміну Д**

Відповідно до мети та завдання клінічного дослідження, на першому етапі нами було проведено проспективний аналіз соціального, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу жінок із ожирінням та зниженням сироваткового рівня вітаміну Д. Основну групу складала 75 вагітних пацієток із ожирінням I ступеня ( $IMT = 30\text{--}34,99 \text{ кг/м}^2$ ), вміст 25(OH)D у сироватці крові  $< 30 \text{ нг/мл}$ , проти  $> 12 \text{ нг/мл}$  та іншими факторами ризику розвитку ранньої преєклампсії. До контрольної групи були зараховані 26 практично-здорових вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного періоду із нормативним показником сироваткового рівня вітаміну Д. Клініко-інструментально-лабораторні показники жінок контрольної групи слугували контролем для порівняння даних обстеження вагітних із ожирінням з основної групи.

Середній вік вагітних пацієток із ожирінням порівняно із аналогічним показником жінок контрольної групи був вищим (табл. 3.3). У всіх клінічних

групах проспективного дослідження вік пацієнток коливався від 18 до 36 років, склавши, відповідно  $27,7 \pm 3,85$  років, у середньому серед пацієнток основної клінічної групи та  $22,4 \pm 2,8$  років, у середньому серед вагітних жінок, із контрольної групи нашого проспективного дослідження ( $p=0,27$ ). Водночас, у віковому аспекті понад 30 років перебували 25 вагітних жінок із ожирінням і неоптимальним статусом вітаміну Д (33,3 %) та жодної пацієнтки з контрольної групи.

Таблиця 3.3 - Порівняльна демографічно-соціальна характеристика пацієнток із груп клінічного дослідження, (n=101),  $M \pm \delta$

Показник	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75, n(%)	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26, n(%)	P
Вік, років	$27,7 \pm 3,85$	$22,4 \pm 2,8$	0,27
ІМТ, кг/м <sup>2</sup>	$31,9 \pm 1,4$	$24,5 \pm 2,4$	0,009
<b>Сімейний статус</b>			
одружені	46 (61,3)	21 (80,8)	0,08
цивільний шлюб	29 (38,7)	5 (19,2)	0,08
<b>Освіта</b>			
вища	62 (82,7)	16 (61,5)	0,03
середня	13 (17,3)	10 (38,5)	0,03
<b>Соціальний статус</b>			
службовиці	24 (32,0)	8 (30,8)	0,91
працівниці	8 (10,7)	2 (7,7)	0,66
студентки	16 (21,3)	12 (46,1)	0,02
домогосподарки	27 (36,0)	4 (15,4)	0,06
Жительки міста	58 (77,3)	18 (69,2)	0,41
Жительки передмістя	17 (22,7)	8 (30,8)	0,41

Примітка. ІМТ – індекс маси тіла.

Відповідно до дизайну нашого клінічного дослідження, до основної групи дослідження були зараховані жінки, які мали ожиріння І ступеня саме тому, індекс маси тіла жінок із клінічної групи становив, у середньому,  $31,9 \pm 1,4$  кг/м<sup>2</sup>, та мав статистично-вірогідну відмінність ( $p=0,009$ ), порівняно із пацієнтками з контрольної групи –  $24,5 \pm 2,4$  кг/м<sup>2</sup>.

Усі жінки, які були задіяні у проспективному дослідженні, мешкали у межах м. Вінниці та Вінницької області. 58 пацієток (77,3 %) з основної клінічної групи мешкали у м. Вінниці, 18 жінок (66,2 %) з контрольної групи проживали у місті також, ВШ 1,52, 95 % ДІ [0,56 – 4,09],  $p=0,41$ .

Під час аналізування сімейного стану пацієток, які були задіяні у нашому дослідженні, вдалося встановити, що у основній клінічній групі дослідження 46 (61,3 %) жінок, а серед вагітних жінок контрольної групи – 21 (80,8 %) були одружені, ВШ 0,38, 95 % ДІ [0,13 – 1,11],  $p=0,08$ . Тоді як 38,7 % та 19,2 % жінок, з основної та контрольної груп дослідження перебували в цивільних стосунках, ВШ 2,65, 95 % ДІ [0,90 – 7,80],  $p=0,08$ .

62 пацієтки із порушеним статусом вітаміну Д (82,7 %) з основної групи мали вищу освіту, проти 16 (61,5 %) практично-здорових пацієток з контрольної групи, ВШ 2,98, 95 % ДІ [1,11 – 8,03],  $p=0,03$ .

За соціальним статусом статистична відмінність між пацієнтками груп дослідження стосувалася лише студенток, з яких більшість належала до контрольної групи дослідження, ВШ 0,32, 95 % ДІ [0,12 – 0,82],  $p=0,02$ . Тоді як за показниками кількості службовиць, працівниць та безробітних жінок спостерігали відносний паритет, ВШ 1,06, 95 % ДІ [0,40 – 2,78],  $p=0,91$ , ВШ 1,43, 95 % ДІ [0,28 – 7,23],  $p=0,66$  та ВШ 3,09, 95 % ДІ [0,96 – 9,92],  $p=0,06$ , відповідно.

Аналіз умов праці вагітних жінок із ожирінням І ступеня та нестачею-дефіцитом вітаміну Д дозволив установити, що 52 (69,3 %) пацієтки відзначали гіподинамію та роботу, переважно сидячи, до 6–8 годин на добу, тоді, як у практично здорових жінок контрольної групи на гіподинамію під час виконання роботи вказували 8 жінок (30,8 %), ВШ 5,10, 95 % ДІ [1,93 – 13,37],  $p=0,001$  (табл. 3.4).

Таблиця 3.4 - Умови життя, праці та шкідливі звички у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Шкідливі звички	Основна група (вагітні з ожирінням), n=75, n(%)	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26, n(%)	P
Задовільне матеріальне забезпечення	36 (48,0)	19 (73,1)	0,031
Збалансоване харчування	42 (56,0)	21 (80,8)	0,03
Відвідування спортивних секцій	16 (21,3)	16 (61,5)	0,0003
Гіподинамія	52 (69,3)	8 (30,8)	0,001
Стресові умови праці	37 (48,7)	4 (15,4)	0,0045
Тютюнопаління або IQOS	37 (49,3)	4 (15,4)	0,0045
Уживання слабоалкогольних напоїв	6 (8,0)	–	–
Зловживання кавою	19 (25,3)	3 (11,5)	0,15
Уживання наркотичних і психотропних препаратів	7 (9,3)	1 (3,8)	0,39

Перерви у роботі (перерва на каву та другий сніданок) були у 24 (32,0 %) жінок з основної групи дослідження та у 6 (23,1 %) пацієток із групи контролю, ВШ 1,57, 95 % ДІ [0,56 – 4,41],  $p=0,39$ . На стресові умови праці (інтенсивна та виснажлива робота, робота у малих приміщеннях і скупчення персоналу, ненормований робочий час, цькування) зазначали 37 респонденток із основної групи клінічного дослідження (48,7 %) та 4 жінки із контрольної групи (15,4 %), ВШ 5,35, 95 % ДІ [1,68 – 17,04],  $p=0,0045$ .

На задовільне матеріальне забезпечення вказували 36 (48,0 %) вагітних жінок із основної клінічної групи та 19 (73,1 %) практично-здорових пацієток з групи клінічного контролю, ВШ 0,34, 95 % ДІ [0,13 – 0,90],  $p=0,031$ . Збалансоване харчування відзначали 42 (56,0 %) жінки із нестачею вітаміну Д та



21 пацієнтка (80,8 %) із контрольної групи, ВШ 0,30, 95 % ДІ [0,10 – 0,89],  $p=0,03$ . Спроби змінити раціон харчування (дієта) були у 58 (77,3 %) жінок із ожирінням і дисбалансом вітаміну Д. На вживання вітамінів, саплементів та вітамінно-мінеральних комплексів, поза вагітністю, вказували 28 пацієнток з основної групи дослідження (37,3 %) та 14 практично-здорових жінок (53,9 %), ВШ 0,51, 95 % ДІ [0,21 – 1,26],  $p=0,14$ . Відвідування спортивних секцій (йога, аеробіка, фітнес та ін.) і басейнів, до настання вагітності вказували 16 пацієнток (21,3 %) із ожирінням та нестачею вітаміну Д та 16 практично-здорових жінок (61,5 %), ВШ 0,17, 95 % ДІ [0,07 – 0,44],  $p=0,0003$ .

Уживання понад 3 чашок кави на добу вказували 19 (25,3 %) жінок із дисбалансом вітаміну Д та ожирінням і 3 практично здорових жінки (11,5 %), відповідно, ВШ 2,60, 95 % ДІ [0,70 – 9,65],  $p=0,15$ . Також, під час аналізу анкетування вагітних жінок було встановлено, що поза вагітністю, серед жінок основної групи – 16 (21,3 %) курили сигарети або використовували IQOS – 21 (28,0 %), тоді як з-поміж пацієнток контрольної групи курили 4 пацієнтки (15,4 %), ВШ 5,35, 95 % ДІ [1,68 – 17,04],  $p=0,0045$  (табл. 3.4). Під час вагітності 18 жінок із ожиріння I ступеня та нестачею-дефіцитом вітаміну Д продовжували використання IQOS та тютюну (24,0 %). Вживання алкогольних (0,25 л на тиждень) або слабоалкогольних напоїв (0,5–1,0 л на тиждень) до вагітності вказували 6 жінок (8,0 %) з основної клінічної групи дослідження. Проте напередодні запланованої вагітності та під час гестації ніхто з пацієнток груп клінічного проспективного дослідження не вживали алкогольні або слабоалкогольні напої. На поодинокі використання наркотичних засобів та / або психотропних препаратів, до вагітності, вказували 7 жінок основної клінічної групи (9,3 %) та 1 пацієнтка із контрольної групи (3,8 %) дослідження (канабіс), ВШ 2,57, 95 % ДІ [0,30 – 21,98],  $p=0,39$ . Пацієнтки заперечували використання наркотичних або психотропних препаратів під час вагітності.

Соматично здоровими пацієнтками, за винятком ожиріння I ступеня у групі клінічної патології були 34 особи (45,3 %), тоді як серед жінок контрольної групи будь-яке соматичне анамнестичне захворювання категорично

заперечували 20 респонденток (76,9 %), ВШ 0,25, 95 % ДІ [0,09 – 0,69],  $p=0,0075$  (табл. 3.5).

Таблиця 3.5 - Структура соматичної патології у жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Соматичні екстрагенітальні захворювання	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75, n(%)		Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26, n(%)		P
	абс.	%	абс.	%	
<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>
Соматично- необтяжливий анамнез	34	45,3	20	76,9	0,0075
Захворювання ССС:	30	40,0	4	15,4	0,029
• хронічна артеріальна гіпертензія,	8	10,7	–		
• варикозна хвороба	22	29,3	4	15,4	0,17
Захворювання шлунково-кишкового тракту:	25	33,3	3	11,5	0,006
• хр. гастрит,	12	16,0	2	7,7	0,32
• хр. гастродуоденіт,	8	10,7	1	3,8	0,31
• хр. холецистит;	5	6,7	–		
• хр. панкреатит	2	2,7	–		
Захворювання органів дихання:	16	21,3	2	7,7	0,13
• бронхіт,	14	18,7	2	7,7	0,20
• бронхіальна астма	2	2,7	–		
Захворювання сечовидільної системи:	14	18,7	1	3,8	0,10
• хр. пієлонефрит,	12	16,0	–		
• хр. цистит	6	8,0	1	3,8	0,48
Захворювання щитоподібної залози	10	13,3	1	3,8	0,21

Продовження таблиці 3.5

1	2	3	4	5	6
Алергологічний анамнез	9	12,0	–		
Дитячі інфекційні захворювання	26	34,7	4	15,4	0,07

Примітка. ССС – серцево-судинна система

У процесі дослідження соматичної коморбідної захворюваності нам вдалося встановити, що у вагітних пацієток основної клінічної групи найбільш поширеною екстрагенітальною патологією були захворювання з боку серцево-судинної системи, що було діагностовано у 30 (40,0 %), проти 4 (15,4 %) жінок із контрольної групи, ВШ 3,67, 95 % ДІ [1,15 – 11,71],  $p=0,029$ . Хронічна артеріальна гіпертензія (ХАГ) була діагностована у 8 пацієток із ожирінням І ступеня та недостатністю / дефіцитом вітаміну Д (10,7 %). Випадків ХАГ у жінок із контрольної групи не було виявлено. Варикозне розширення вен нижніх кінцівок мали 22 вагітних жінки основної клінічної групи (29,3 %) та 4 обстежених жінки у контрольній групі (15,4 %) ВШ 2,28, 95 % ДІ [0,71 – 7,40],  $p=0,17$ .

Анамнестичні захворювання шлунково-кишкового тракту (ШКТ) були виявлені у 25 (33,3 %) вагітних пацієток основної групи та у 3 (11,5 %) жінок із контрольної групи, ВШ 6,02, 95 % ДІ [1,66 – 21,81],  $p=0,006$ . У 12 обстежених жінок (16,0 %) із ожирінням І ступеня був хронічний гастрит та у 8 (10,7 %) – хронічний гастродуоденіт, проти аналогічного показника у пацієток із групи клінічного контролю – 2 (7,7 %) та 1 (3,7 %), ВШ 2,21, 95 % ДІ [0,46 – 10,63],  $p=0,32$  та ВШ 2,98, 95 % ДІ [0,35 – 25,10],  $p=0,31$ , відповідно. Тоді як випадки хронічного холециститу та панкреатиту були відзначені лише у 5 (6,7 %) та 2 (2,7 %) пацієток із ожирінням І ступеня і сироватковим дисбалансом вітаміну Д (табл. 3.5).

Захворювання органів дихання були зазначені в анамнезі у 16 пацієток із основної клінічної групи (21,3 %) та у 2 (7,7 %) жінок із контрольної групи нашого клінічного дослідження, ВШ 3,25, 95 % ДІ [0,69 – 15,25],  $p=0,13$ . Основною анамнестичною патологією органів дихання, що була виявлена у обох групах нашого клінічного дослідження, був хронічний бронхіт у 14 випадках (18,7 %) серед вагітних жінок із субоптимальним рівнем вітаміну Д та у 2 (7,7 %) – у жінок із контрольної групи, ВШ 5,74, 95 % ДІ [0,72 – 45,99],  $p=0,10$ .

Під час аналізування випадків захворювань сечовидільної системи в анамнезі було встановлено, що названа патологія була у 14 (18,7 %) пацієток основної клінічної групи та у 1 (3,8 %) жінки із контрольної групи, ВШ 2,75, 95 % ДІ [0,58 – 13,04],  $p=0,20$ . Хронічний пієлонефрит поза клінічною маніфестацією був виявлений тільки у 12 пацієток (16,0 %) із ожирінням та нестачею вітаміну Д. Шість випадків анамнестичного циститу (8,0 %) також були зазначені вагітними жінками основної клінічної групи проти 1 (3,8 %) випадку в пацієнтки з контрольної групи, ВШ 2,17, 95 % ДІ [0,25 – 18,96],  $p=0,48$ .

Дифузний та вузловий нетоксичний зоби, як основна анамнестична патологія щитоподібної залози, були виявлені у 10 жінок клінічної групи (13,3 %) та у 1 пацієнтки (3,8 %) з контрольної групи дослідження, ВШ 3,85, 95 % ДІ [0,47 – 31,62],  $p=0,21$ .

Алергічна реакція на харчові та побутові алергени була виявлена в анамнезі у 9 пацієток (12,0 %) із ожирінням та нестачею / дефіцитом вітаміну Д (табл. 3.5).

Аналізуючи анамнез жінок груп клінічного дослідження було зазначено, що 26 (34,7 %) пацієток основної клінічної групи та 4 жінок із контрольної групи (15,4 %) у дитинстві перенесли інфекційні захворювання (епідемічний паротит, краснуха), ВШ 2,92, 95 % ДІ [0,91 – 9,37],  $p=0,07$ .

У процесі аналізування спадкового анамнезу найближчих родичів пацієток, які були задіяні у клінічному дослідженні, відповідно до дизайну, було встановлено, що на ожиріння страждали родичі з боку матері та батька у 44

вагітних жінок (58,7 %) основної клінічної групи, проти 8 пацієток із контрольної (30,8 %), ВШ 3,19, 95 % ДІ [1,23 – 8,27],  $p=0,017$  (табл. 3.6).

Нами було встановлено, що випадки ХАГ наявні серед родичів вагітних основної клінічної групи у 34 (45,3 %) пацієток, тоді як у контрольній групі 5 практично здорових вагітних жінок (16,2 %) мали родичів із артеріальною гіпертензією, ВШ 3,48, 95 % ДІ [1,19 – 10,22],  $p=0,02$ .

Таблиця 3.6 - Спадковий анамнез у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Спадкова патологія	Основна група (пацієтки з ожирінням), n=75, n(%)		Контрольна група (практично здорові пацієтки), n=26, n(%)		P
	абс.	%	абс.	%	
Хронічна артеріальна гіпертензія	34	45,3	5	19,2	0,02
Тромботичний анамнез	12	16,0	–		
Ожиріння	44	58,7	8	30,8	0,017
Цукровий діабет	28	37,3	3	11,5	0,02

Випадки інсульту в родичів зазначали 12 вагітних із ожирінням і порушеним статусом вітаміну Д, тоді як у вагітних жінок із контрольної групи, у спадковому анамнезі були відсутні посилання на тромботичний анамнез у найближчих родичів.

28 пацієток з основної клінічної групи (37,3 %) вказували на наявність цукрового діабету в родичів, тоді як 3 жінки з контрольної групи (11,5 %), вказували на аналогічну спадкову патологію у своїй родині, ВШ 4,57, 95 % ДІ [1,26 – 16,61],  $p=0,02$ .

Оцінювання репродуктивного статусу пацієток, які були задіяні у клінічному дослідженні ми розпочали із аналізу менструальної функції (табл. 3.7).

У жінок із ожирінням і вірогідним дисбалансом сироваткового рівня вітаміну Д було встановлено, що вік менархе та час становлення менструального

циклу відповідали нормативним показникам початку й становлення статевого розвитку та не мали достовірної відмінності, порівняно із аналогічним показником отриманим від жінок з контрольної групи загалом.

Таблиця 3.7 - Показники менструальної функції у жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101),  $M \pm \delta$

Показники менструального циклу	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75, n(%)	Практично здорові пацієнтки, n=26, n(%)	P
Вік менархе (років)	14,36 ± 0,94	13,15 ± 0,97	0,37
Час становлення регулярного менструального циклу (років)	1,66 ± 0,55	0,96 ± 0,38	0,30
Тривалість менструального циклу (діб)	18,93 ± 2,0	25,19 ± 1,72	0,02
Тривалість місячних (діб)	1,56 ± 0,62	4,27 ± 0,67	0,004
Кількість крововтрати (мл)	44,5 ± 14,8	98,1 ± 18,1	0,02

Менархе та час становлення регулярного менструального циклу в жінок основної клінічної групи були  $14,36 \pm 0,94$  та  $1,66 \pm 0,55$  років, аналогічний показник у практично здорових пацієнток контрольної групи становив  $13,15 \pm 0,97$  та  $0,96 \pm 0,38$  років, відповідно ( $p=0,37$  та  $p=0,30$ , відповідно).

Відзначили, що статистично-вірогідне зменшення тривалості менструального циклу в пацієнток з ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д, становило  $18,93 \pm 2,0$  діб проти аналогічного показника жінок контрольної групи нашого клінічного дослідження –  $25,19 \pm 1,72$  діб ( $p=0,02$ ). Подібна тенденція належала й до вкорочення терміну тривалості місячних у жінок основної групи дослідження,  $1,56 \pm 0,62$  діб проти  $4,27 \pm 0,67$  доби у пацієнток без ожиріння та з нормальним статусом вітаміну Д, відповідно ( $p=0,004$ ).

Кількість менструальної крововтрати оцінювали за кількістю використаних спеціальних гігієнічних засобів (прокладки, тампони та ковпачки)

[168]. У пацієнок із ожирінням, які мали знижений статус вітаміну Д у сироватці крові, крововтрата під час місячних становила, у середньому  $44,5 \pm 14,8$  мл та мала статистично вірогідний результат відносно аналогічного показника у пацієнок контрольної групи –  $98,1 \pm 18,1$  мл ( $p = 0,02$ ).

Хотілося б відзначити, що у 54 пацієнок із ожирінням I ступеня і дисбалансом вітаміну Д (72,0 %) виявлено обтяжливий гінекологічний анамнез, тоді як у жінок із клінічної контрольної групи гінекологічна патологія у минулому була встановлена у 7 випадках (26,9 %), ВШ 6,98, 95 % ДІ [2,56 – 19,02],  $p=0,0001$ . За такої умови найбільший відсоток анамнестичної гінекологічної патології припадав на синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) та порушення оваріо-менструального циклу (ПОМЦ) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8 - Аналіз гінекологічної патології у жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Гінекологічні захворювання	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75, n(%)	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26, n(%)	P
Обтяжливий гінекологічний анамнез	54 (72,0)	7 (26,9)	0,0001
Хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих органів	13 (17,3)	1 (3,8)	0,12
Запальні захворювання шийки матки	10 (13,3)	–	
Цервікальна неоплазія	4 (5,3)	–	
Дисменорея	10 (13,3)	1 (3,8)	0,21
Синдром полікістозних яєчників	24 (32,0)	2 (7,7)	0,03
Кісти яєчника	4 (5,3)	–	
Непліддя	12 (16,0)	1 (3,8)	0,14
Аборти	17 (22,7)	3 (11,5)	0,22

СПКЯ був зазначеним в анамнезі у 24 (32,0 %) пацієток із порушеним статусом вітаміну Д та у 2 (7,7 %) пацієток із контрольної групи, ВШ 5,65, 95 % ДІ [1,23 – 25,87],  $p=0,03$ . У 18 (24,0 %) із контрольної групи, ВШ 3,79, 95 % ДІ [0,815 – 17,62],  $p=0,09$ . В анамнезі на випадки дисменореї скаржилися 10 жінок (13,3 %), які мали ожиріння I ступеня та недостатність / дефіцит вітаміну Д, проти однієї пацієтки (3,8 %) із контрольної групи, ВШ 3,85, 95 % ДІ [0,47 – 31,62],  $p=0,21$ .

Також після аналізу отриманих результатів структури анамнестичної гінекологічної патології нами було встановлено, що на хронічні запальні захворювання внутрішніх статевих хворіли, у минулому, 13 (17,3 %) пацієток основної клінічної групи, тоді як у аналогічна патологія була зазначена однією жінкою з контрольної групи клінічного дослідження, ВШ 5,24, 95 % ДІ [0,65 – 42,22],  $p=0,12$ . До того ж, свідчення про запальні захворювання шийки матки були лише у 10 пацієток (13,3 %) які мали знижений рівень 25(OH)D у сироватці крові. Цервікальна інтраепітеліальна неоплазія, також була зазначена в анамнезі лише у 4 пацієток (5,3 %) із ожирінням I ступеня із основної групи проспективного клінічного дослідження.

14 (18,7 %) випадків порушення вагінального біоценозу (бактеріальний вагіноз) в анамнезі, вказували пацієтки основної клінічної групи, проти 2 вагітних пацієток (7,7 %) з контрольної групи, ВШ 2,75, 95 % ДІ [0,58 – 13,04],  $p=0,2$ .

На функціональну кісту яєчника, у своєму анамнезі, вказували 4 жінок (5,3 %) із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д. Непліддя, переважно первинне, було зазначено в анамнезі у 12 (16,0 %) проспективно-обстежених жінок із основної клінічної групи та у 1 жінки із контрольної групи (чоловічий фактор), ВШ 4,76, 95 % ДІ [0,59 – 38,58],  $p=0,14$  (табл. 3.9).

У 17 жінок (22,7 %) із основної клінічної групи проспективного дослідження мали в анамнезі штучні аборти, у контрольній групі 3 пацієток (11,5 %) використовували артіфіціальне переривання вагітності у минулому,



ВШ 2,29, 95 % ДІ [0,61 – 5,55],  $p=0,22$ . Післяабортні ускладнення (кровотеча, ендометрит) респондентки нашого клінічного дослідження заперечували.

Аналізуючи результати щодо кількості вагітних, які народжували вперше та повторно, вдалося встановити, що у 28 (37,3 %) пацієток із основної групи дослідження вагітність була перша, проти 10 обстежених жінок (38,5 %) з групи клінічного контролю, ВШ 0,95, 95 % ДІ [0,38 – 2,39],  $p=0,92$ . Різниця між кількістю пацієток, які завагітніли вперше у групах клінічного дослідження також не мали статистично достовірної різниці та були тотожними, ВШ 0,75, 95 % ДІ [0,30 – 1,90],  $p=0,55$  (табл. 3.9).

Таблиця 3.9 - Аналіз паритету вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Показники паритету	Основна група (пацієтки з ожирінням), n=75, n(%)		Контрольна група (практично здорові пацієтки), n=26, n(%)		P
	абс.	%	абс.	%	
Жінки, які не народжували	28	37,3	10	38,5	0,92
Жінки, які народжували	47	62,7	16	61,5	0,92
Жінки, які завагітніли вперше	24	32,0	10	38,5	0,55
Запланована вагітність	56	74,7	24	92,3	0,07

Усі респондентки, які брали участь у нашому клінічному дослідженні, зазначали, що вагітність була бажаною, проте на те, що вагітність була запланована вказували 56 вагітних жінок, які мали ожиріння I ступеня та знижений статус вітаміну Д у сироватці крові (74,7 %), проти 34 (92,3 %) пацієток з контрольної групи дослідження, ВШ 0,25, 95 % ДІ [0,05 – 1,14],  $p=0,07$ .

Результати аналізу усіх наслідків попередніх вагітностей у жінок із ожирінням та нестачею / дефіцитом вітаміну Д можуть свідчити про скомпрометований акушерський та перинатальний анамнез у переважній кількості пацієток із основної групи нашого клінічного дослідження (табл. 3.10).

Таблиця 3.10 - Аналіз акушерського й перинатального анамнезу у жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Результати попередніх вагітностей	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75, n(%)	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26, n(%)	P
Самовільний викидень	25 (33,3)	3 (11,5)	0,042
Викидень, що не відбувся	15 (20,0)	1 (3,8)	0,084
Передчасні пологи	4 (5,3)	–	
Аntenатальні ускладнення	44 (58,7)	5 (19,2)	0,0012
Викидень, що розпочався	17 (22,7)	2 (7,7)	0,11
Ранній токсикоз	15 (20,0)	1 (3,8)	0,084
Гіпертензивні розлади під час вагітності	18 (24,0)	–	
Перинатальні втрати	7 (9,3)	–	
МГВП / ЗРП	16 (21,3)	1 (3,8)	0,07
Плацентарна дисфункція	21 (28,0)	–	
Ускладнення в пологах	17 (22,7)	1 (3,8)	0,059
Ускладнення після пологів	8 (10,7)	–	
Неонатальні ускладнення	14 (18,7)	1 (3,8)	0,10

Примітка. МГВП / ЗРП – малий для гестаційного віку плід / затримка розви плода.

Самовільний викидень у своєму анамнезі зазначали 25 (33,3 %) вагітних жінок із ожирінням I ступеня і знижений рівень 25(OH)D у сироватці крові проти 3 пацієток із контрольної групи клінічного дослідження (11,5 %), ВШ 3,83, 95 % ДІ [1,05 – 14,00], p=0,042. На викидень, що не відбувся, вказували 15 (20,0 %) жінок із основної клінічної групи і також одна пацієтка (3,8 %) із клінічної контрольної групи, ВШ 6,25, 95 % ДІ [0,78 – 49,90], p=0,084, за такої умови у переважній кількості випадків викидень ставався до 8 тижня вагітності. На наявність передчасних пологів в анамнезі вказували 4 (5,3 %) вагітних пацієток із ожирінням

і зниженим статусом вітаміну Д. У минулому жодного випадку анамнестичних передчасних пологів серед жінок контрольної групи не було зафіксовано.

Розвиток антенатальної патології у минулому, під час проведення інтерв'ю, зазначали 44 (58,7 %) жінки, які були зараховані до основної групи дослідження та 5 пацієток (19,2 %) із контрольної групи дослідження, ВШ 5,96, 95 % ДІ [2,03 – 17,52],  $p=0,0012$ . На викидень, що розпочався під час попередньої гестації, вказували 17 пацієток (22,7 %) із ожирінням I ступеня з основної клінічної групи та 2 практично здорових вагітних жінки (7,7 %), ВШ 3,52, 95 % ДІ [0,75 – 16,41],  $p=0,11$ .

Випадки раннього токсикозу під час попередньої вагітності зазначали 15 жінок (20,0 %) із ожирінням і зниженим рівнем вітаміну Д у сироватці крові, а також одна пацієтка (10,0 %) із контрольної групи, ВШ 6,25, 95 % ДІ [0,78 – 49,90],  $p=0,084$ .

Гіпертензивні розлади під час попередньої вагітності (хронічна артеріальна гіпертензія, гестаційна гіпертензія та преєклампсія) було діагностовано лише у 18 (24,0 %) пацієток із основної групи нашого проспективного клінічного дослідження. Подібна тенденція й відзначалася й стосовно випадків анамнестичних перинатальних втрат, що були зафіксовані лише у 7 жінок (9,3 %) із ожирінням і сироватковим дисбалансом вітаміну Д.

Випадки діагностики МГВП або ЗРП були занотовані у 16 жінок (21,3 %) з основної клінічної групи та у однієї (3,8 %) пацієтки з контрольної групи, ВШ 6,78, 95 % ДІ [0,85 – 53,93],  $p=0,07$ . Свідчення стосовно плацентарної дисфункції під час порушення матково-плацентарного та / або плодово-плацентарного кровотоку, в період попередньої вагітності, дала 21 пацієтка (28,0 %) із ожирінням та недостатністю / дефіцитом вітаміну Д, жодного випадку розвитку плацентарної недостатності у жінок із контрольної групи не було (табл. 3.10).

У 17 пацієток (22,7 %), зарахованих нами до основної клінічної групи, були в анамнезі аномалії пологової діяльності, що потребували певного медикаментозного втручання проти однієї жінки (3,8 %) із контрольної групи дослідження, ВШ 7,33, 95 % ДІ [0,92 – 58,11],  $p=0,059$ .

На септичні ускладнення та лактостаз у післяпологовому періоді вказували 8 пацієток (10,7 %) із ожирінням і сироватковим дисбалансом вітаміну Д. На анамнестичні випадки асфіксії у новонародженого вказували 14 пацієток (18,7 %) із групи з проблемною патологією та 1 пацієтка (3,8 %) з контрольної групи дослідження, ВШ 5,74, 95 % ДІ [0,72 – 46,00],  $p=0,10$ .

### **3.3 Оцінка ризику розвитку ранньої преєклампсії у жінок із ожирінням I ступеня і дисбалансом вітаміну Д**

Існує безліч даних, присвячених оцінюванню валідності різних біомаркерів як предикторів преєклампсії (ПЕ). Цікаво, що, незважаючи на очевидність та необхідність подібних досліджень для жінок із ожирінням, таких робіт небагато, їхня інформація суперечлива. Слід визнати, що вимірні параметри середнього артеріального тиску, в сукупності з апіорними материнськими факторами мають високу передбачувальну цінність щодо розвитку ранньої ПЕ (до 80 %). Вивчення нових біохімічних маркерів різних патологічних станів є перспективним напрямом сучасного акушерства [112]. Складнощі доклінічної діагностики ПЕ у цієї групи пацієток пов'язана з тим, що в основі судинних ускладнень під час ПЕ є схожі механізми, що пов'язані із гестаційною ендотеліопатією, яка не обов'язково може маніфестувати у перинатальну патологію.

#### **3.3.1 Дослідження маркерів естаційної ендотеліопатії у пацієток із ожирінням і нестачею / дефіцитом вітаміну Д**

Значним фактором розвитку преєклампсії є наявність у вагітної мікроальбумінурії (МАУ). МАУ до вагітності є маркером ураження нирок та асоційована з подальшим розвитком кардіоваскулярних порушень. Метою наступного етапу нашого клінічного дослідження була оцінка МАУ та ендотелій-залежної регуляції судинного тонуусу в пацієток груп клінічного дослідження. Як маркер ендотеліальної дисфункції ми використовували дослідження МАУ із

верифікацією за допомогою визначення ендотелій-залежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією плечової (АП) артерії у вагітних пацієнток із зниженим рівнем 25(OH)D у сироватці крові.

Дослідження МАУ та ЕЗВД проводили у пацієнток основної та контрольної груп у терміні вагітності 8–11 тижнів гестації (75 пацієнток із сироватковим дисбалансом вітаміну Д і ожирінням I ступеня та 26 практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестації. Показники МАУ (діагностичні тест-смужки «МікроальбуФан»,  $<8,0$  мг альбуміну / ммоль креатиніну – негативний результат), результат ендотелій-залежної вазодилатації за плечовою артерією (ЕЗВД) ( $>15$  % – негативний результат). Хотілося б зазначити, що на час проведення дослідження, жодна з вагітних пацієнток не отримувала препаратів терапії, які навіть гіпотетично могли б вплинути на ендотеліальну функцію.

Рівень МАУ у жінок основної групи дослідження становив  $9,70 \pm 4,96$  мг альбуміну/ммоль креатиніну, у середньому проти аналогічного показника –  $4,20 \pm 1,05$  мг альбуміну/ммоль креатиніну, у пацієнток з контрольної групи дослідження ( $p=0,28$ ). Із урахуванням достатньої істотної похибки, ми вирішили більш детально проаналізувати рівні МАУ у співвідношенні до когортних значень, зокрема: МАУ  $>8,0$  мг альбуміну/ммоль креатиніну, МАУ  $>5,0$  мг альбуміну/ммоль креатиніну та МАУ  $<5,0$  мг альбуміну/ммоль креатиніну.

Середній рівень показника мікроальбумінурії, у когорті за МАУ  $>8,0$  мг альбуміну/ммоль креатиніну, становив  $12,82 \pm 2,90$  мг альбуміну/ммоль креатиніну у вагітних жінок з основної клінічної групи, представниць контрольної групи, які мали відповідний показник МАУ не було. У розподілі за МАУ  $> 5,0$  мг альбуміну/ммоль креатиніну, показник мікроальбумінурії складав  $6,36 \pm 0,65$  мг альбуміну/ммоль креатиніну у пацієнток основної групи та  $6,03 \pm 0,9$  мг альбуміну/ммоль креатиніну – у контрольній групі проспективного дослідження, відповідно ( $p=0,77$ ).

Також хотілося б зазначити, що допредикторне значення МАУ, у першому триместрі вагітності, мали 11 (14,7 %) жінок із ожирінням I ступеня і

сироватковим дисбалансом вітаміну Д та 22 (84,6 %) – із групи клінічного контролю, ВШ 0,04, 95 % ДІ [0,01 – 0,13],  $p < 0,0001$ . Допредикторний показник МАУ був  $3,75 \pm 0,30$  мг альбуміну/ммоль креатиніну та  $3,81 \pm 0,45$  мг альбуміну/ммоль креатиніну, для вагітних пацієток з основної та контрольної груп, відповідно ( $p=0,91$ ).

Таблиця 3.11 - Аналіз маркерів гестаційної ендотеліопатії у жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101),  $M \pm \delta$

Маркери гестаційної ендотеліопатії	Основна група (пацієтки з ожирінням), n=75	Контрольна група (практично здорові пацієтки), n=26	P
МАУ, мг альбуміну /ммоль креатиніну	$9,70 \pm 4,96$	$4,20 \pm 1,05$	0,28
МАУ, >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну, [n(%)]	$12,82 \pm 2,90$ 21 (28,0)	–	
МАУ, > 5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну, [n(%)]	$6,36 \pm 0,65$ 43 (57,3)	$6,03 \pm 0,9$ 4 (15,4)	0,77 0,0007
МАУ, < 5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну, [n(%)]	$3,75 \pm 0,30$ 11 (14,7)	$3,81 \pm 0,45$ 22 (84,6)	0,91 < 0,0001
ЕЗВД, %	$11,92 \pm 3,01$	$20,77 \pm 4,86$	0,12
ЕЗВД, < 10,0 %, [n(%)]	$8,75 \pm 0,90$ 24 (32,0)	–	
ЕЗВД, < 15,0 %, [n(%)]	$12,81 \pm 1,09$ 47 (62,7)	$13,0 \pm 0,89$ 6 (23,1)	0,89 0,001
ЕЗВД, > 15,0 %, [n(%)]	$20,75 \pm 1,89$ 4 (5,3)	$23,10 \pm 2,47$ 20 (76,9)	0,45 < 0,0001

У подальшому процесі дослідження ендотелій-залежної вазорегуляторної функції нами, було встановлено, що під час раннього терміну вагітності у жінок із фізіологічним перебігом гестації показники ЕЗВД за плечовою артерією склали  $20,77 \pm 4,86$  %, тоді як у пацієток із основної групи вказаний показник

був  $11,92 \pm 3,01\%$  ( $p=0,12$ ), у середньому (табл. 3.11). Нормативні показники ЕЗВД були зазначені нами у 4 (5,3 %) та 20 (76,9 %) вагітних жінок із групи клінічної патології та контрольної групи дослідження, відповідно, ВШ 0,017, 95 % ДІ [0,004 – 0,07],  $p<0,0001$ . Відповідно до наведеного вище, середній нормативний показник ЕЗВД у обстежених пацієнток з основної клінічної групи становив  $20,75 \pm 1,89\%$  та у практично здорових жінок –  $23,10 \pm 2,47\%$  ( $p=0,45$ ).

Відповідно до запропонованої Коньковим Д. Г. [2015] градації [10], критеріальний показник гестаційної ендотеліопатії (ЕЗВД,  $<10,0\%$ ) був діагностований у 24 жінок з основної клінічної групи (32,0 %) під час раннього терміну вагітності, показник ЕЗВД за плечовою артерією становив  $8,75 \pm 0,90\%$ , у вагітних пацієнток із контрольної групи дослідження зниження ЕЗВД менше за 10,0 % не діагностувався у жодної. Також ми зазначили, що у горизонтальному положенні, показники ЕЗВД  $<15,0\%$  були визначені у 47 пацієнток із основної клінічної групи (62,7 %) та у 6 (23,1 %) практично здорових вагітних жінок, ВШ 5,59, 95 % ДІ [2,01 – 15,60],  $p = 0,001$  (табл. 3.11). Наведений показник вказував на «сумнівну реакцію» за ендотеліальною дисфункцією та становив  $12,81 \pm 1,09\%$  та  $13,0 \pm 0,89\%$ , відповідно для представниць основної та контрольної групи нашого клінічного дослідження ( $p=0,89$ ).

### **3.3.2 Аналіз кровотоку в маткових артеріях вагітних жінок із ожирінням I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д**

Метою наступного етапу нашого проспективного дослідження було вивчення швидкості кровоплину в маткових артеріях у вагітних жінок через недостатність або дефіцит вітаміну Д. Нами були проаналізовані результати доплерометричних досліджень у маткових артеріях (МА) у вагітних пацієнток основної та контрольної груп, за допомогою доплерівського картування у термінах вагітності від 12 до 14 тижнів гестації, трансвагінальним шляхом.

Нами було виявлено, що показники пульсаційного індексу (ПІ) у МА, у наведеному вище терміні вагітності, у пацієнток із недостатністю / дефіцитом вітаміну Д, були вищими ( $1,09 \pm 0,12$ ) ніж у практично здорових жінок із

фізіологічним перебігом вагітності ( $0,83 \pm 0,07$ ), проте зазначена відмінність не відрізнялася статистичною достовірністю ( $p = 0,06$ ) (табл. 3.12).

До вказаного терміну вагітності ми спостерігали подібну динаміку і під час дослідження індексу резистентності (ІР) у маткових артеріях –  $0,87 \pm 0,08$  та  $0,65 \pm 0,07$  відповідно, у вагітних пацієнток із ожирінням І ступеня і сироватковим дисбалансом вітаміну Д та жінок із фізіологічним перебігом гестації, відповідно. Проте відмінність між зазначеними показниками ІР, між представницями клінічних груп дисертаційного дослідження була статистично вірогідною ( $p=0,04$ ).

Також ми зазначали, що поєднання високого судинного спротиву та збереження білатеральної діастолічної виїмки (ДВ), під час доплерометричного дослідження маткових артерій може розглядатися як додатковий метод для розвитку ранньої преєклампсії плацентарного генезу.

Таблиця 3.12 - Характеристика кровоплину у маткових артеріях, у жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, ( $n=101$ ),  $M \pm \delta$

Термін вагітності, тиж.	Основна група (пацієнтки з ожирінням), $n=75$	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), $n=26$	P
Пульсаційний індекс	$1,09 \pm 0,12$	$0,83 \pm 0,07$	0,06
Індекс резистентності	$0,87 \pm 0,08$	$0,65 \pm 0,07$	0,04
Наявність ранньої латеральної діастолічної виїмки, $n(\%)$	32 (42,7)	4 (15,4)	0,02
Наявність ранньої білатеральної діастолічної виїмки, $n(\%)$	28 (37,3)	3 (11,5)	0,02

Тому наприкінці першого триместру вагітності, ми вирішили проаналізувати та порівняти наведену вище знахідку у клінічних групах пацієнток нашого проспективного клінічного дослідження.



Наприкінці першого триместру в 4 (15,4 %) практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу на доплерограмі спостерігали ранню латеральну діастолічну виїмку, у той же час подібна знахідка була й у 32 (42,7 %) пацієток із нестачею / дефіцитом вітаміну Д, ВШ 4,09 ДІ 95 % [1,29-13,05],  $p=0,02$ .

Зберігаючи статистично достовірні відмінності, у 28 (37,3 %) вагітних пацієток із ожирінням основної клінічної групи була діагностована білатеральна ДВ, тоді як у 3 вагітних жінок (11,5 %) із контрольної групи також визначали білатеральну ДВ, ВШ 4,57 ДІ 95 % [1,26-16,61],  $p=0,02$ .

### 3.3.3 Результати пренатального скринінгу у I триместрі у пацієток із ожирінням і дисбалансом вітаміну Д

На наступному етапі нашого клінічного дослідження був аналіз маркерів пренатального скринінгу I триместру у вагітних жінок із основної та контрольної груп.

Показники пренатального скринінгу у I триместрі у всіх пацієток груп клінічного дослідження перебували у нормативних межах для вказаного терміну вагітності (табл. 3.13).

Таблиця 3.13 - Результати пренатального скринінгу в I триместрі у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101),  $M \pm \delta$

Групи дослідження	Основна група (пацієтки з ожирінням), n=75	Контрольна група (практично здорові пацієтки), n=26	P
Маркери скринінгу			
$\beta$ -ХГЛ, МоМ	0,985 $\pm$ 0,25	1,73 $\pm$ 0,24	0,034
Плацентарний фактор росту, МоМ	0,91 $\pm$ 0,25	1,50 $\pm$ 0,21	0,07
ПАПП-А, МоМ	1,01 $\pm$ 0,27	1,60 $\pm$ 0,20	0,08

Статистично достовірно нижчий рівень  $\beta$ -ХГЛ у першому триместрі вагітності відзначали у пацієток із ожирінням I ступеня з основної групи 0,985

$\pm 0,25$  МоМ, проти  $1,73 \pm 0,24$  МоМ у практично здорових вагітних жінок із контрольної групи ( $p=0,034$ ). Сироватковий рівень плацентарного фактора росту в практично здорових вагітних жінок з контрольної групи ( $1,50 \pm 0,21$  МоМ), не вирізнявся статистично достовірною відмінністю ( $p=0,07$ ) проти аналогічного показника у пацієток із недостатністю / дефіцитом вітаміну Д з основної групи дослідження –  $0,91 \pm 0,25$  МоМ.

Також нами не було встановлено статистично вірогідної відмінності між вагітними жінками з групи проблемної патології за рівнем ПАПП-А у сироватці крові  $1,01 \pm 0,27$  МоМ та практично здоровими пацієнтками з контрольної групи –  $1,60 \pm 0,20$  МоМ ( $p=0,08$ ).

### **Резюме**

Отже, 85,3 % жінок із ожирінням I ступеня мали недостатність (66,7%) та дефіцит (18,6%) вітаміну Д у сироватці крові.

Ожиріння I ступеня та недостатність / дефіцит вітаміну Д, було статистично вірогідно асоційоване із проблемами матеріального забезпечення ( $p=0,031$ ); незбалансованим харчуванням ( $p=0,03$ ); гіподинамією ( $p=0,001$ ); стресовими умовами праці ( $p=0,0045$ ) та тютюнопалінням ( $p=0,0045$ ).

Жінки із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д мали підвищений ризик захворювань серцево-судинної системи ( $p=0,029$ ) та захворювань шлунково-кишкового тракту ( $p=0,006$ ). Спадковий анамнез у пацієток основної клінічної групи був обтяжений хронічною артеріальною гіпертензією ( $p=0,02$ ); ожирінням ( $p=0,017$ ) та цукровим діабетом ( $p=0,02$ ).

Заслужувало на увагу те, що жінки із дисбалансом вітаміну Д і ожирінням I ступеня мали достовірно меншу тривалість, як менструального циклу ( $p=0,02$ ), так і тривалість та кількість місячних ( $p=0,004$  та  $p=0,02$ ), відповідно.

До того ж, для пацієток із ожирінням і зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові було притаманно збільшення кількості випадків обтяжливого гінекологічного анамнезу ( $p=0,0001$ ), зокрема, випадків СПКЯ ( $p=0,03$ ); частоти

самовільного викидня ( $p=0,042$ ) та антенатальних ускладнень, загалом ( $p=0,0012$ ).

У першому триместрі вагітності у жінок із ожирінням I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д було діагностовано достовірне зростання випадків мікроальбумінурії із рівнем більшим за 5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну ( $p<0,0001$ ) та зменшенням випадків ендотелій-залежної вазодилатації із показником меншим за 15,0 % ( $p<0,0001$ ). Індекс резистентності у маткових артеріях, випадки появи ранньої латеральної та білатеральної діастолічної виїмки був статистично вірогідно більшим у жінок основної клінічної групи, порівняно із аналогічним показником у практично здорових пацієток ( $p=0,04$ ,  $p=0,02$  та  $p=0,02$ ), відповідно.

Також у пацієток із ожирінням та недостатністю / дефіцитом вітаміну Д був діагностований статистично достовірно нижчий рівень  $\beta$ -ХГЛ у першому триместрі вагітності ( $p = 0,034$ ).

#### **Список робіт, опублікованих за приведеним вище розділом дисертації:**

1. Особливості статусу вітаміну Д та клінічна характеристика у жінок із ожиріння I ступеня при гестаційній ендотеліопатії / Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Боднарчук О. В., Клімас Л. А. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 2. С. 239–247. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(2\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-12).

## РОЗДІЛ 4

**КРИТЕРІЇ ДЛЯ ВИЗНАЧЕННЯ ПРЕДИКТОРНИХ МАРКЕРІВ РАННЬОЇ  
ПРЕЕКЛАМПСІЇ У ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ І  
ЗНИЖЕННЯМ СИРОВАТКОВОГО РІВНЯ ВІТАМІНУ Д**

**4.1 Оцінка метаболізму ліпідів, глікемії та інсулінемії у вагітних жінок із ожирінням через недостатність / дефіцит вітаміну Д**

На другому етапі нашого дослідження, відповідно до завдань, з урахуванням того, що ожиріння створює передумови щодо ризику розвитку гестаційної патології, нами було вирішено за доцільне провести аналіз змін вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові вагітних пацієнток, які були задіяні у клінічному проспективному дослідженні.

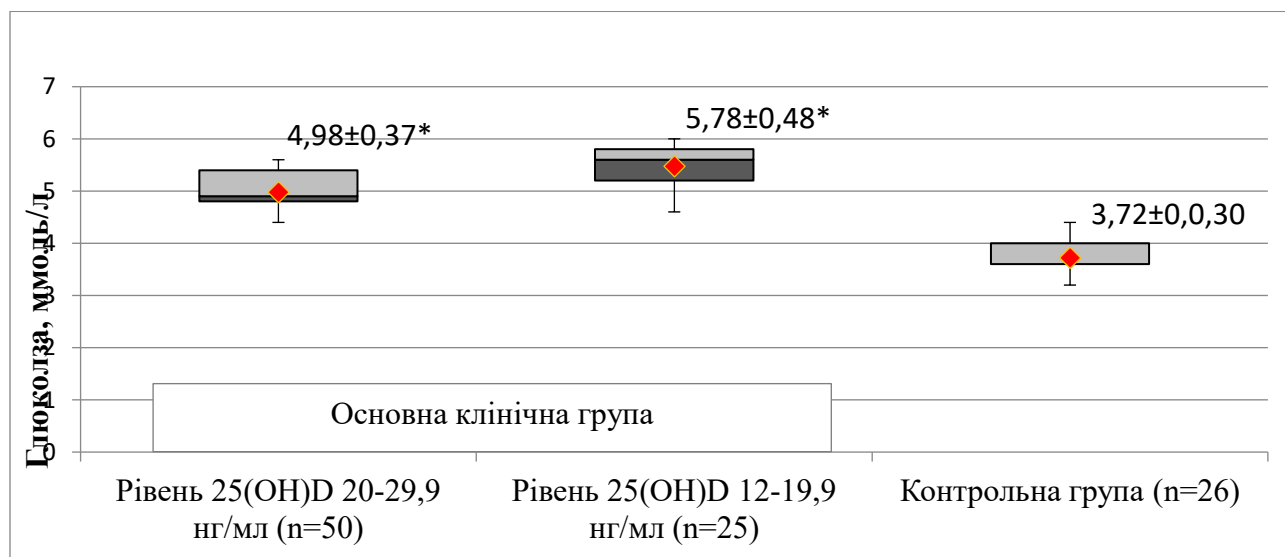
Тому для вивчення особливостей вуглеводного метаболізму ми здійснювали дослідження у сироватці крові: глюкози натще, результатів перорального глюкозо-толерантного тесту, рівня інсуліну та показника інсулінорезистентності – індекс НОМА–ІR (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 - Параметри вуглеводного метаболізму у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Показники обміну вуглеводів	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26	P
Глюкоза натще, ммоль / л	5,02 ± 0,48	3,72 ± 0,30	0,024
Пероральний глюкозо-толерантний тест (через 2 години після прийому 75 г глюкози), ммоль / л	7,10 ± 0,42	5,66 ± 0,31	0,007
Інсулін, мМО/л	6,58 ± 0,40	3,60 ± 0,26	< 0,0001
Індекс НОМА–ІR, у.о.	2,26 ± 0,20	1,43 ± 0,05	0,0001

Нами було встановлено, що у вагітних жінок із ожирінням I ступеня і недостатністю / дефіцитом вітаміну Д сироватковий рівень глікемії натще перебував у межах показників ( $5,02 \pm 0,48$  ммоль/л), проте мав статистично вірогідну відмінність ( $p=0,024$ ) проти аналогічного показника у практично здорових вагітних пацієнток із контрольної групи дослідження ( $3,72 \pm 0,30$  ммоль/л). Достатньо цікавим, на нашу думку, є розподіл у групах дослідження зважаючи на рівень вітаміну Д у сироватці крові (недостатністю та дефіцитом). Тому на наступному етапі дослідження у процесі аналізу лабораторних показників у жінок із ожирінням, ми використовували додатково саме подібний розподіл.

Так за рівнем глікемії натщерце, відзначали достовірне збільшення рівня глюкози у вагітних жінок із початковим рівнем 25(OH)D 20-29,9 нг / мл ( $p=0,01$ ) та й із рівнем 25(OH)D 1-19,9 нг / мл ( $p=0,0008$ ), порівняно із аналогічним показником у практично здорових вагітних пацієнток (рис. 4.1).

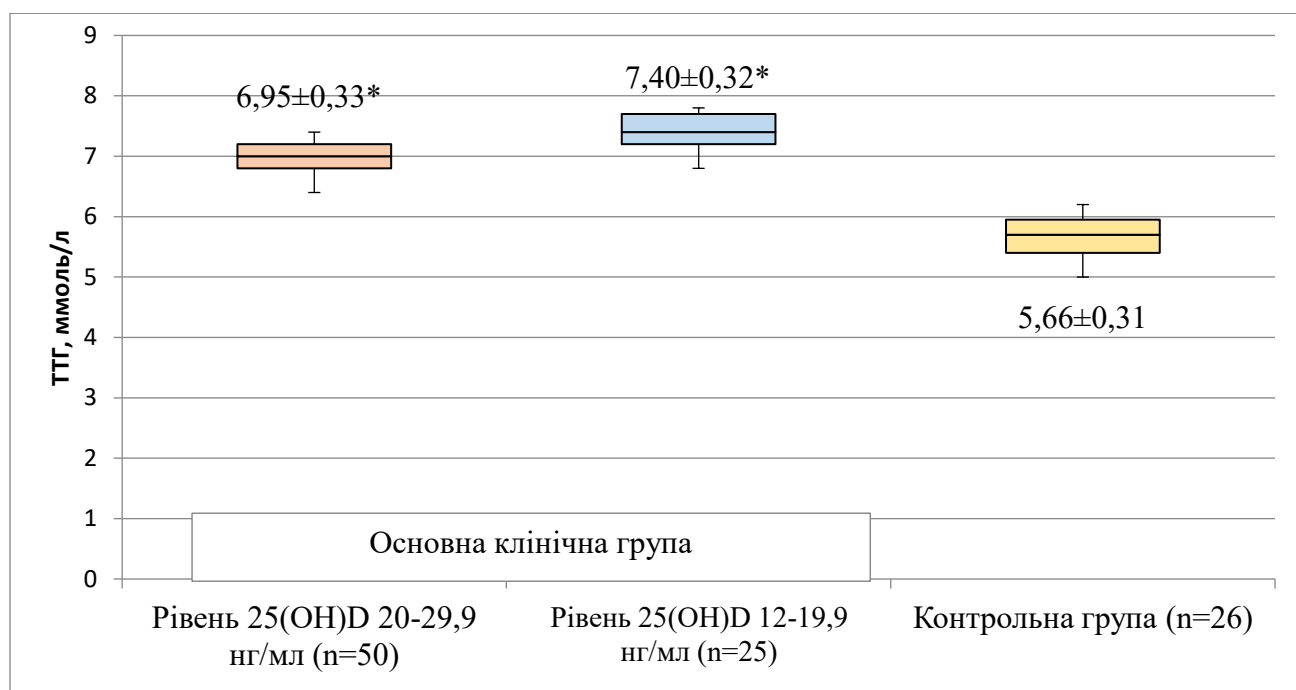


Примітка. \* – відмінності статистично достовірні ( $p<0,05$ ) щодо жінок із контрольної групи.

Рисунок 4.1 - Рівень глікемії натщерце у сироватці крові пацієнток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Подібна тенденція була й відзначена нами після проведення перорального глюкозо-толерантного дослідження, через 2 години після вживання 75 г глюкози сироватковий рівень глікемії становив, у середньому –  $7,10 \pm 0,42$  ммоль/л та  $5,66 \pm 0,31$  ммоль/л, для пацієток із порушенням метаболізму вітаміну Д жінок із контрольної групи, відповідно ( $p=0,007$ ).

Аналізуючи розподіл ТТГ за рівнем 25(OH)D, встановили, що у жінок із нестачею вітаміну Д концентрація глюкози після навантаження становила  $6,95 \pm 0,33$  ммоль/л ( $p=0,006$ ), а через дефіцит вітаміну Д –  $7,40 \pm 0,32$  ммоль/л ( $p=0,0004$ ), відповідно (рис. 4.2).

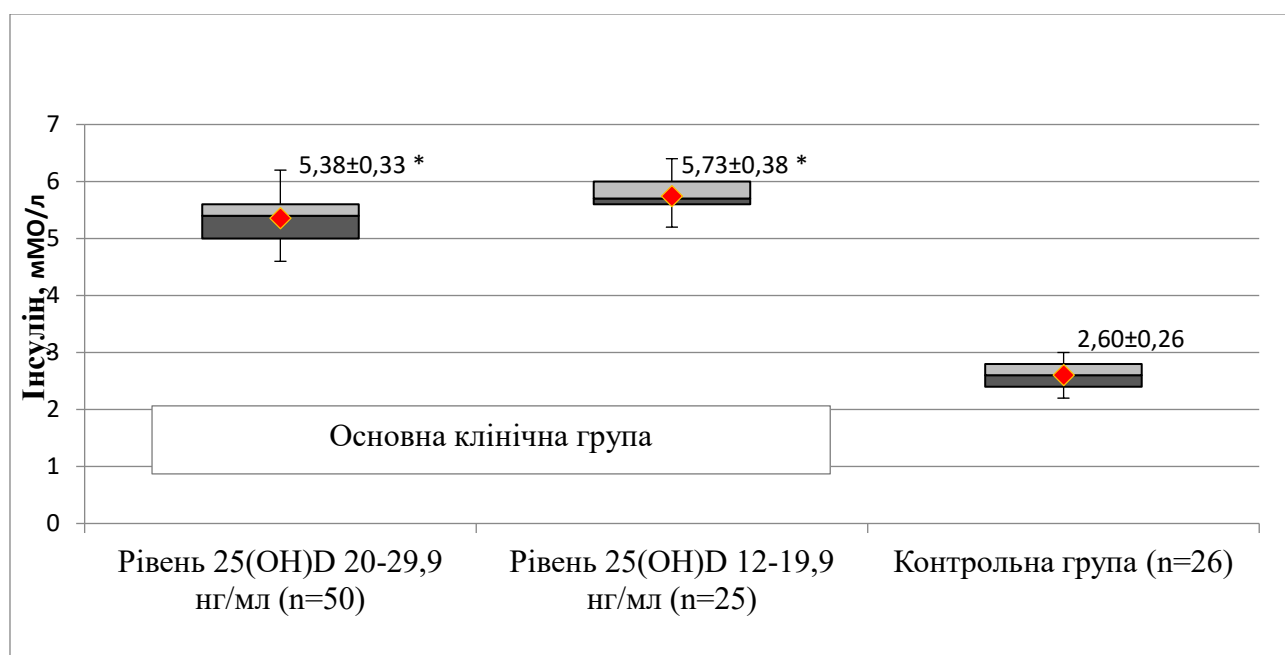


Примітка. \* – відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) щодо жінок із контрольної групи.

Рисунок 4.2 - Рівень глікемії після навантаження (ТТГ) у сироватці крові пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, ( $n=101$ ).

Під час аналізу сироваткового показника інсуліну у вагітних жінок з основної та контрольної груп дослідження, було встановлено достовірне підвищення ( $p < 0,0001$ ) рівня інсуліну до  $5,58 \pm 0,40$  мМО/л у пацієток із ожирінням і дисбалансом вітаміну Д у порівнянні із тотожним показником у

практично здорових жінок –  $2,60 \pm 0,26$  мМО/л. За критеріального розподілу рівня інсуліну нами було встановлено, що як за нестачі вітаміну Д так і дефіциті вітаміну Д у вагітних пацієток з основної групи, наведений показник виділився статистично значущим підйомом ( $p < 0,0001$ ), порівняно із рівнем інсуліну у вагітних жінок із контрольної групи дослідження (рис. 4.3). Хоча й вказаний вище рівень інсуліну в жінок із ожиріння I ступеня був у нормативних межах.



Примітка. \* – відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) щодо жінок із контрольної групи.

Рисунок 4.3 - Рівень інсуліну в сироватці крові пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Аналогічні зміни були діагностовані нами й відносно показника інсулінорезистентності – індексу НОМА-IR (табл. 4.1). Індекс НОМА-IR у вагітних пацієток з основної клінічної групи становив, у середньому,  $1,26 \pm 0,20$  у.о., проти  $0,43 \pm 0,05$  у.о. у представниць контрольної групи ( $p = 0,0001$ ). Проте, хотілося б зазначити, що значення індексу НОМА-IR не свідчили про інсулінорезистентність у жінок нашого клінічного дослідження.

У подальшому аналізуванні результатів дослідження, було встановлено, що у вагітних пацієток з основної клінічної групи, визначали статистично

достовірні вищі ( $p=0,028$ ) показники загального холестерину в сироватці крові ( $4,62 \pm 0,39$  ммоль/л), порівняно із аналогічним показником –  $3,56 \pm 0,27$  ммоль/л, що був виявлений у практично здорових вагітних жінок (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 - Параметри ліпідного метаболізму у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Показники обміну ліпідів	Основна група (пацієнтки з ожирінням), n=75	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), n=26	P
Загальний холестерин (ЗХС), ммоль / л	$4,62 \pm 0,39$	$3,56 \pm 0,27$	0,028
Ліпопротеїни високої щільності (ЛПВЩ-ХС), ммоль / л	$0,74 \pm 0,17$	$1,14 \pm 0,19$	0,12
Ліпопротеїни низької щільності (ЛПНЩ-ХС), ммоль / л	$1,73 \pm 0,29$	$1,21 \pm 0,18$	0,13
Тригліцериди (ТГ), ммоль / л	$2,11 \pm 0,26$	$1,42 \pm 0,17$	0,029

Водночас, за показниками рівня 25(OH)D у сироватці крові було встановлено, що у вагітних пацієнток із нестачею вітаміну Д концентрація ЗХС, у середньому становила  $4,54 \pm 0,38$  ммоль/л та –  $4,85 \pm 0,36$  ммоль/л через дефіцит вітаміну Д, вказаний показник мав статистичну вірогідність  $p=0,045$  та  $p=0,008$  відповідно, (рис. 4.4).

У більшості обстежених пацієнток із основної клінічної групи показники ліпідного спектру дозволили встановити відносну форму дисліпідемії, що була діагностована нами як статистично вірогідне зростання сироваткового рівня тригліцеридів (ТГ) до  $2,11 \pm 0,26$  ммоль/л, за середніх показниках ТГ у вагітних пацієнток із контрольної групи дослідження –  $1,42 \pm 0,17$  ммоль/л ( $p=0,029$ ).

У процесі розподілення рівня ТГ відповідно до статусу вітаміну Д, було діагностовано, що через недостатність вітаміну Д та за дефіциту вітаміну Д у вагітних пацієнток з основної групи, приведений показник, який аналізували



становив, відповідно  $1,99 \pm 0,19$  ммоль/л ( $p=0,03$ ), та  $2,34 \pm 0,29$  ммоль/л ( $p=0,009$ ), порівняно із рівнем ТГ у практично здорових вагітних жінок (рис. 4.5).

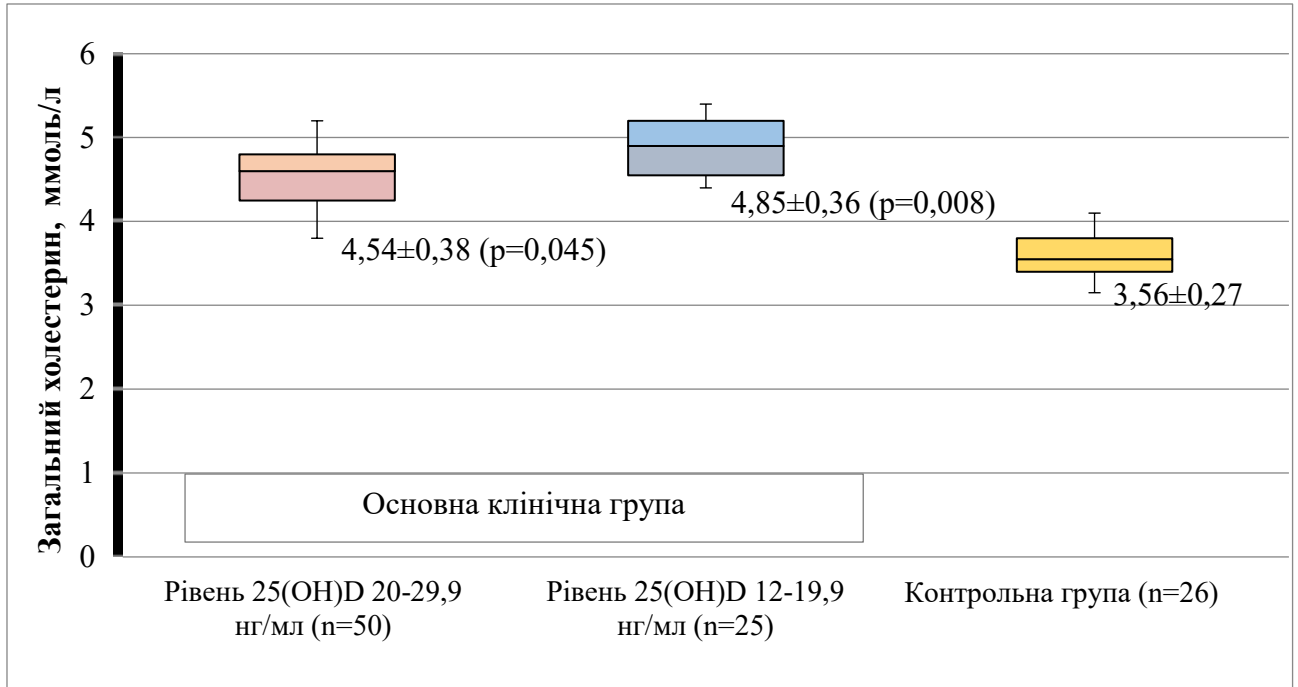
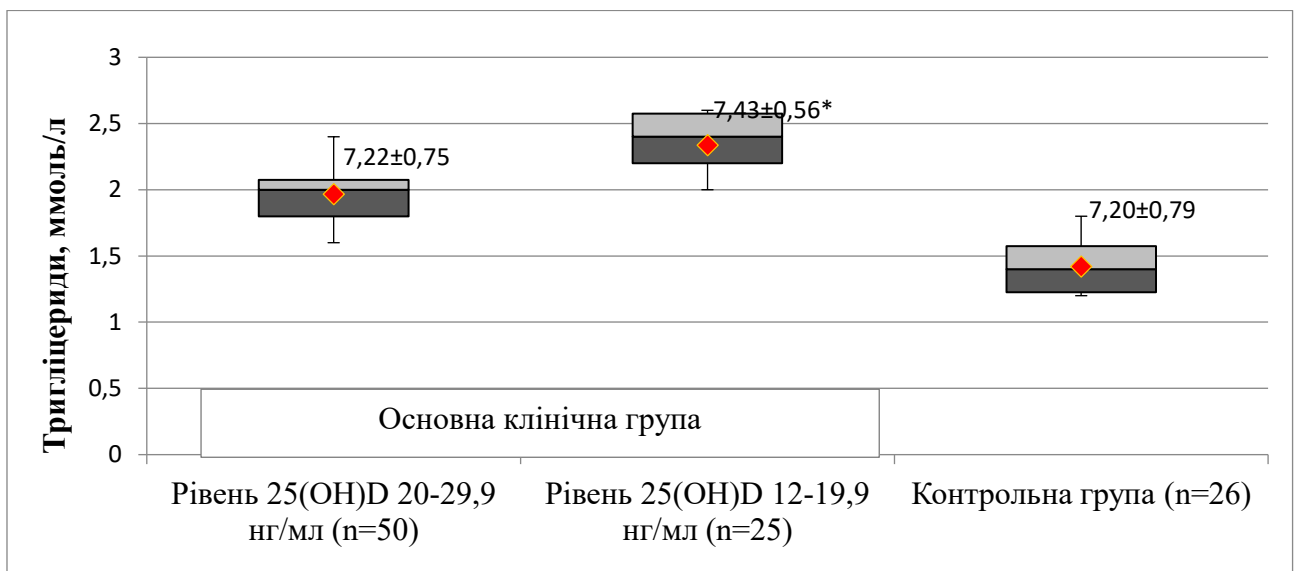


Рисунок 4.4 - Рівень загального холестерину в сироватці крові пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).



Примітка. \* – відмінності статистично достовірні ( $p < 0,05$ ) щодо жінок із контрольної групи.

Рисунок 4.5 - Рівень тригліцеридів у сироватці крові пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Натомість сироватковий рівень ліпопротеїнів високої та низької щільності (ЛПВЩ-ХС та ЛПНЩ-ХС, відповідно), хоча й був різним у вагітних жінок з основної та контрольної груп клінічного дослідження проте не мав статистично вірогідної різниці. Так ми відзначали зменшення сироваткової концентрації ЛПВЩ-ХС до  $0,74 \pm 0,17$  ммоль/л у пацієток із ожиріння І ступеня і нестачею / дефіцитом вітаміну Д, проти –  $1,14 \pm 0,19$  ммоль/л, у практично здорових жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу ( $p=0,12$ ). Під час аналізування розподілу пацієток за рівнем вітаміну Д було встановлено, що достовірна відмінність ( $p=0,026$ ) за рівнем ЛПВЩ-ХС була притаманна для 14 жінок із рівнем 25(ОН)D 12-19,9 нг / мл (рис. 4.6). Тоді як у 50 вагітних пацієток із нестачею вітаміну Д, вірогідну відмінність за показником ЛПВЩ-ХС не відзначали ( $p=0,17$ ).

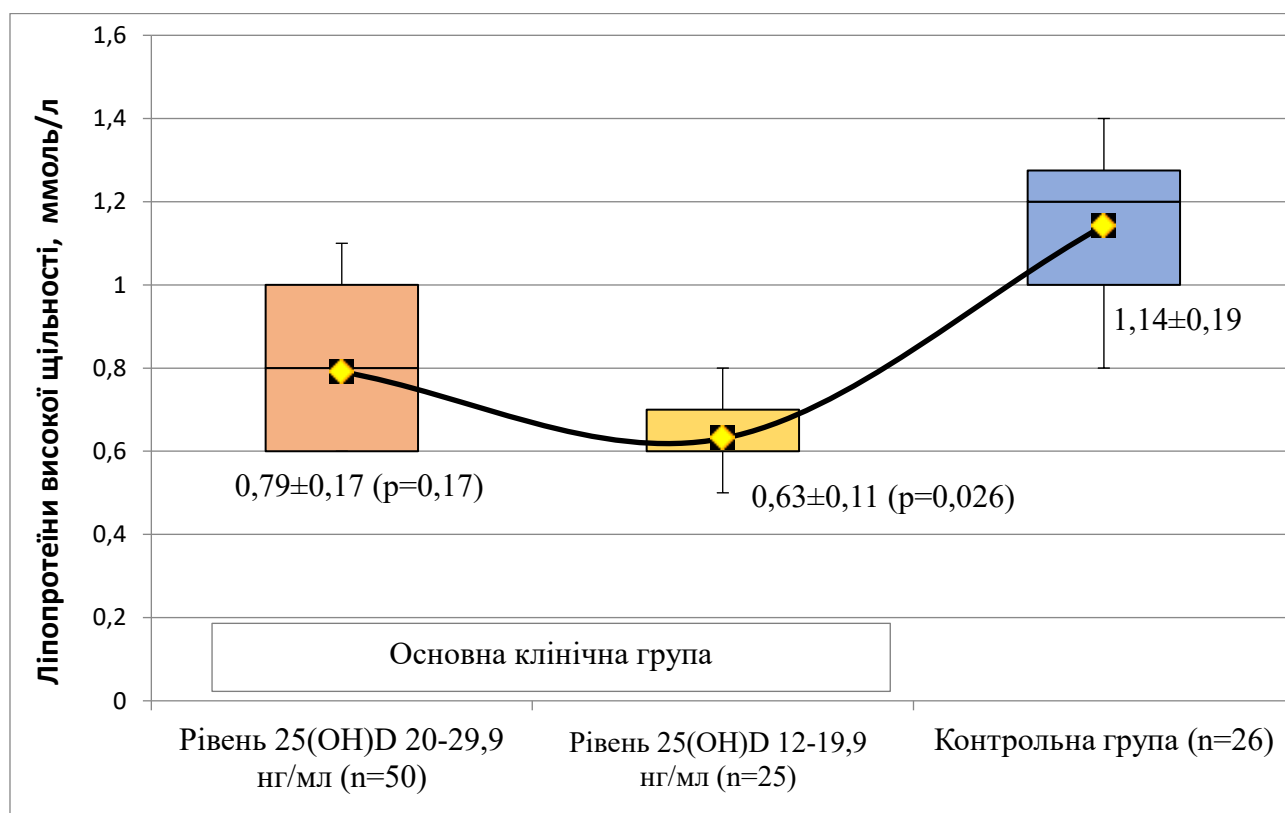


Рисунок 4.6 - Рівень ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Також у респонденток із ожирінням і сироватковим дисбалансом вітаміну Д спостерігали певне зростання ЛПНЩ-ХС у сироватці крові до  $1,73 \pm 0,29$

ммоль/л, тоді як у пацієток із контрольної групи дослідження, вказаний вище показник був у межах  $1,21 \pm 0,18$  ммоль/л ( $p=0,12$ ). Достовірна відмінність під час оцінювання результатів ЛПНЩ-ХС за показниками дисбалансу сироваткового рівня вітаміну Д не була відзначена нами у вагітних жінок з основної групи дослідження.

Відомо, що жирова тканина є основним джерелом лептину, резистину та практично єдиним джерелом адипонектину. Саме тому, наступним етапом нашого проспективного дослідження було проведення детального аналізу показників гормонів жирової тканини. Зміни продукції адипокінів у вагітних жінок з основної клінічної групи були очікувано пов'язані із ожирінням помірного ступеня (табл. 4.3).

Таблиця 4.3 - Параметри адипокінового профілю у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Показники обміну ліпідів	Основна група (пацієтки з ожирінням), n=75	Контрольна група (практично здорові пацієтки), n=26	P
Лептин, нг / мл	$68,70 \pm 6,43$	$36,84 \pm 2,05$	< 0,0001
Резистин, нг / мл	$5,45 \pm 0,62$	$1,94 \pm 0,36$	< 0,0001
Адипонектин, мкг / мл	$7,50 \pm 0,85$	$11,64 \pm 1,21$	0,006

Усі досліджені регуляторні гормони жирової тканини, продемонстрували статистично достовірні відмінності ( $p<0,05$ ) у вагітних пацієток із ожиріння I ступеня і нестачею / дефіцитом вітаміну Д у сироватці крові. Підвищення лептину у вагітних жінок може бути пов'язане зі збільшенням маси тіла та активізацією метаболічних процесів, функціонуванням трофобласту. Так у практично здорових вагітних пацієток сироватковий рівень лептину був більшим за нормативні показники у невагітних жінок й сягав  $36,84 \pm 2,05$  нг/мл, проте був достовірно нижчим ( $p<0,0001$ ), ніж аналогічний показник у жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д –  $68,70 \pm 6,43$  нг/мл. Подібна

тенденція була продемонстрована й під час аналізування рівня лептину у пацієток основної клінічної групи, як через недостатність ( $p < 0,0001$ ), так і за дефіциту ( $p < 0,0001$ ) вітаміну Д у сироватці крові (рис. 4.7).

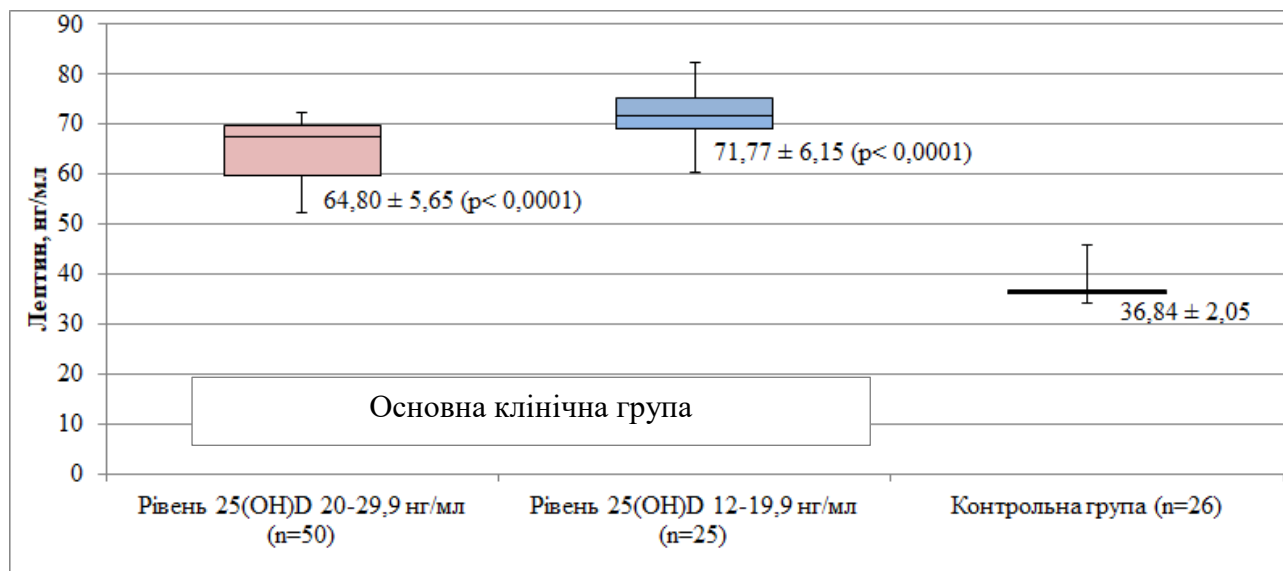


Рисунок 4.7 - Рівень лептину в сироватці крові пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин дає можливість розглядати його як маркер або навіть етіологічний фактор розвитку гестаційної патології.

Нами було встановлено, що вагітні жінки із ожиріння I ступеня і нестачею / дефіцитом вітаміну Д мали достовірно вищий рівень резистину в сироватці крові ( $p < 0,0001$ ), ніж практично здорові вагітні жінки,  $5,45 \pm 0,62$  нг/мл проти  $1,94 \pm 0,36$  нг/мл, відповідно (табл. 4.3). Тоді як під час розподільного аналізу, у залежності від типу дисбалансу вітаміну Д сироватки крові у вагітних жінок із ожиріння I ступеня, було встановлено, що достовірна відмінність результату, порівняно із аналогічним показником у пацієток із контрольної групи дослідження, була притаманна, через недостатність вітаміну Д ( $p < 0,0001$ ) та й за дефіциту ( $p < 0,0001$ ) вітаміну Д у сироватці крові (рис. 4.8).

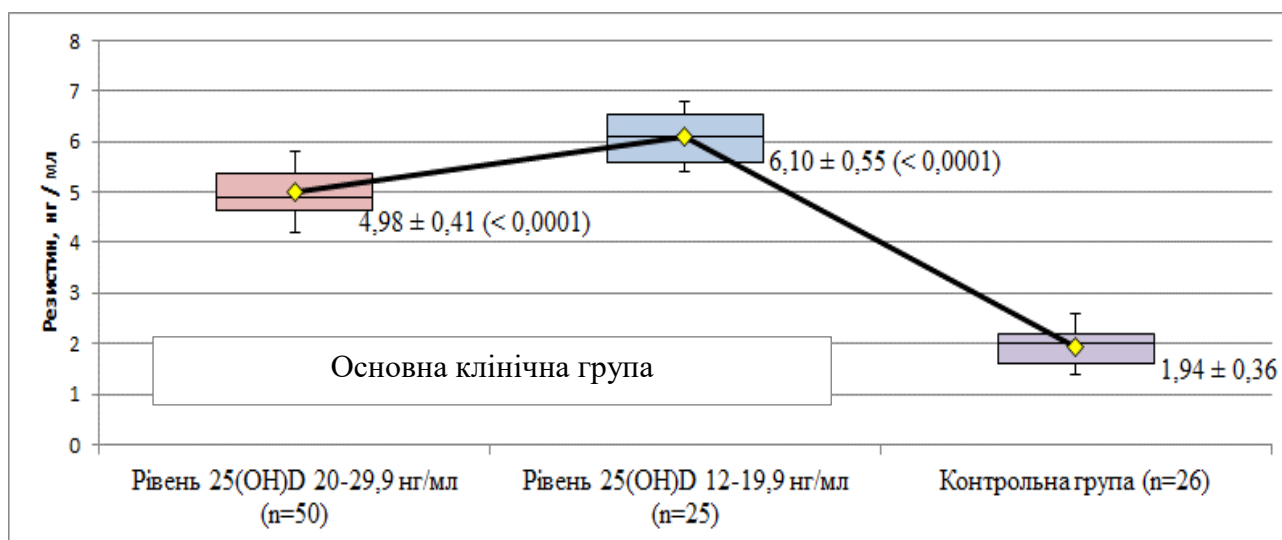


Рисунок 4.8 - Сироватковий рівень резистину в пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

У нашому дослідженні було встановлено, що вагітні пацієтки з ожирінням і дисбалансом вітаміну Д мали достовірно менший ( $p=0,006$ ) рівень адипонектину в сироватці крові –  $7,50 \pm 0,85$  мкг/мл, проти сироваткової концентрації адипонектину –  $11,64 \pm 1,21$  мкг/мл у жінок із контрольної групи дослідження (табл. 4.3).

Наведена статистично достовірна відмінність показника адипонектину була підтверджена й у процесі аналізування внутрішньогрупового розподілу відповідно до рівня вітаміну Д у сироватці крові вагітних пацієток основної клінічної групи (рис. 4.9). Рівень адипонектину був меншим у жінок із нестачею вітаміну Д (рівень 25(OH)D 20-29,9 нг/мл) у 1,5 раза, порівняно із показником адипонектину в пацієток із контрольної групи ( $p=0,02$ ). У респонденток із дефіцитом вітаміну Д у сироватці крові, вказаний вище показник був меншим у 1,7 раза, відповідно ( $p=0,0004$ ).

Вочевидь, різний характер асоціацій рівнів адипокінів буде приводом для проведення подальшого клінічного дослідження стосовно ефективності призначення комплексної профілактичної терапії для попередження ризику розвитку перинатальної патології, що відбиває особливості секреції цих молекул різними жировими депо (див. Розділ 5).

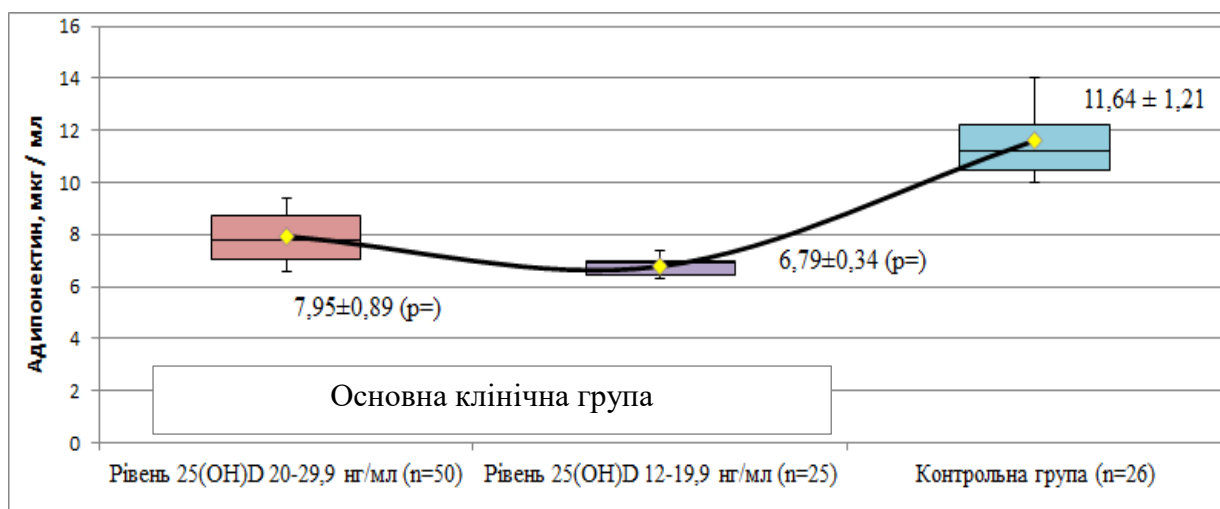


Рисунок 4.9. Сироватковий рівень адипонектину в пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

#### 4.2 Оцінка про- та антикоагуляційної ланок гемостазу у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д

Наступним етапом клінічного проспективного дослідження стала оцінка ланок гемостазу у вагітних пацієток із ожиріння I ступеня і порушенням сироваткового метаболізму вітаміну Д.

Для оцінювання показників прокоагуляційної ланки гемостазу досліджували активований частковий тромбіновий час (АЧТЧ) та рівень фібриногену в сироватці крові. Для оцінювання стану зовнішнього шляху згортання крові досліджували показник протромбінового індексу (ПІ). Для оцінювання антикоагуляційної ланки гемостазу ми досліджували протеїн ендотеліального походження – антитромбін III (табл.4.4).

Під час лабораторного дослідження системи гемостазу в терміні першого триместру вагітності було встановлено, що у вагітних жінок із ожиріння I ступеня із недостатністю / дефіцитом вітаміну Д рівень фібриногену, хоча й був трохи більший за аналогічний показник у практично здорових вагітних пацієток, проте не мав статистично вірогідної відмінності (p=0,13).

Стосовно іншого маркера коагуляційної ланки гемостазу, то показник АЧТЧ у пацієток основної клінічної групи порівняно із аналогічним у жінок із

контрольної групи, також не відзначався статистично достовірною різницею ( $p=0,82$ ).

Таблиця 4.4 - Показники гемостазу у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, ( $n=101$ ) ( $M\pm\delta$ )

Показники гемостазу	Основна група (пацієнтки з ожирінням), $n=75$	Контрольна група (практично здорові пацієнтки), $n=26$	P
Фібриноген, г/л	$3,51 \pm 0,52$	$2,69 \pm 0,30$	0,13
ПІ, %	$93,31 \pm 5,90$	$80,4 \pm 5,57$	0,11
АЧТЧ, сек.	$32,87 \pm 3,56$	$33,84 \pm 2,31$	0,82
Антитромбін ПІ, %	$88,71 \pm 5,74$	$95,23 \pm 5,66$	0,42

Примітка. АЧТЧ – активований частковий тромбoplastиновий час; ПІ – протромбіновий індекс.

Також не було діагностовано статистично вірогідної відмінності ( $p = 0,11$ ), щодо показників протромбінового індексу, які відповідали за зовнішній шлях згортання, між вагітними жінками з ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д у сироватці крові та вагітними жінками з контрольної групи нашого клінічного дослідження.

Результат дослідження антитромбіну ПІ вказував на недостовірне зниження вказаного показника у вагітних пацієнток з основної групи дослідження у I триместрі, порівняно із практично здоровими вагітними жінками ( $p = 0,42$ ).

Подальший аналіз системи гемостазу у вагітних пацієнток із ожиріння I ступеня і нестачею вітаміну Д (рівень 25(OH)D 20-29,9 нг/мл) вказував на незначне зменшення ( $p=0,075$ ) кількості тромбоцитів, порівняно із жінками з контрольної групи (рис. 4.10).

Натомість у жінок із основної групи клінічного дослідження, які мали діагностований дефіцит вітаміну Д у сироватці крові (рівень 25(OH)D 16–19,9 нг/мл), показник за кількістю тромбоцитів мав статистично вірогідну відмінність

порівняно із аналогічним показником у практично здорових пацієток із фізіологічним перебігом гестаційного процесу у I триместрі ( $p=0,022$ ).

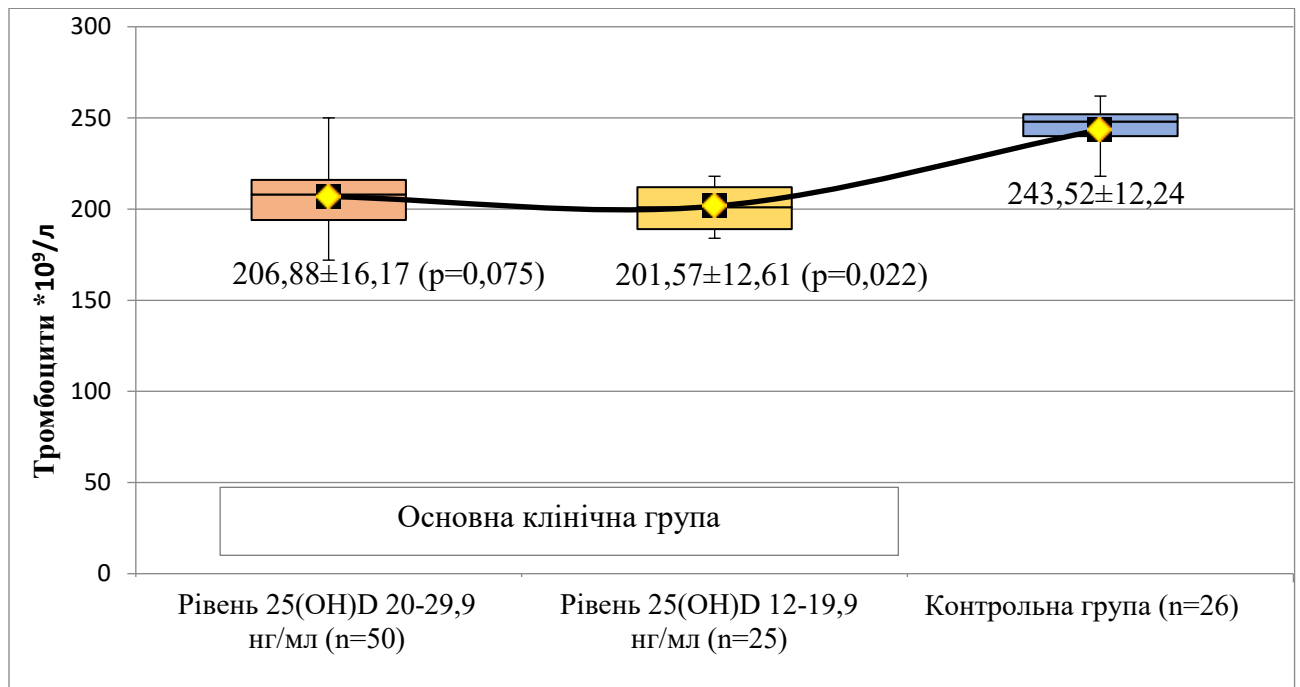


Рисунок 4.10 - Кількість тромбоцитів у I триместрі у пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

#### 4.3 Аналіз рівня ендогліну та металопротеїнази-9 в сироватці крові у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д

Серед найважливіших факторів, що сприяють формуванню преєклампсії, розглядають порушення процесів інвазії трофобласту в спіральній артерії матки. Це призводить до відсутності повноцінної трансформації їх у плацентарні судини та створює умови для розвитку ішемічної плацентарної дисфункції [10]. Важлива роль у цих процесах стосується порушення співвідношення проангіогенних та антиангіогенних факторів [Коньков Д. Г., 2015]. До найважливіших антиангіогенних факторів належить мембранний протеїн ендоглін через його здатність впливати на формування капілярів, регулювати проникність судинної стінки та брати участь у підтримці судинного тону. Розчинна форма ендогліну (sEng), яка є результатом синтезу ендогліну



ендотеліальним глікокаліксом у материнський кровообіг, має антиангіогенний ефект під час преєклампсії через зв'язування з циркулювальним TGF- $\beta$ 1, у такий спосіб запобігаючи передачі сигналів TGF- $\beta$ 1 в ендотеліальних клітинах (тобто проангіогенний та вазодилаторний ефекти). Наведені результати свідчать про те, що sEng може сприяти патогенезу преєклампсії та, що порушення цього шляху ангіогенезу може мати важливий вплив на розвиток клінічних і лабораторних проявів преєклампсії, а також її ускладнень [156, 197].

Саме тому на наступному етапі нашого проспективного клінічного дослідження ми вирішили дослідити рівень sEng у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д. У процесі дослідження було встановлено, що сироватковий рівень sEng у пацієток із основної клінічної групи, наприкінці першого триместру гестації (12–14 тижень вагітності) мав статистично вірогідну відмінність ( $p=0,005$ ), зокрема був  $13,57 \pm 2,39$  нг / мл проти  $6,39 \pm 0,72$  нг / мл за аналогічним показником у практично здорових жінок (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 - Показники рівня розчинної форми ендогліну та металопротеїнази-9 в сироватці крові у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження, ( $n=101$ ) ( $M \pm \delta$ )

Показники	Основна група (пацієтки з ожирінням), $n=75$	Контрольна група (практично здорові пацієтки), $n=26$	P
sEng, нг/мл	$13,57 \pm 2,39$	$6,39 \pm 0,72$	0,005
ММР-9, нг / мл	$10,93 \pm 1,76$	$16,42 \pm 1,73$	0,028

Заслуговує на увагу те, що під час внутрішньогрупового розподілу було встановлено через недостатність та дефіцит вітаміну Д у вагітних жінок із ожирінням, також була зазначена статистична достовірність,  $p=0,01$  та  $p=0,0008$ , відповідно (рис. 4.11).



Рисунок 4.11 - Рівень ендогліну сироватки крові у пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Серед факторів, які можуть сприяти оптимальній інвазії трофобласту, є матричні металопротеїнази (ММР) [203]. ММР є добре визнаними медіаторами ремоделювання ангіогенезу. ММР націлені на позаклітинний матрикс (ЕСМ) та беруть участь, як у фізіологічних змінах під час вагітності, так можуть бути ключовими тригерами у розвитку перинатальної патології. У нашому дослідженні було встановлено, що вагітні жінки із ожирінням і нестачею / дефіцитом вітаміну Д мали достовірно значущий ( $p=0,028$ ) знижений рівень ММР-9 у сироватці крові –  $10,93 \pm 1,76$  нг/мл, порівняно із практично-здоровими вагітними жінками з контрольної групи дослідження – нг / мл  $16,42 \pm 1,73$  (табл. 4.5).

Тоді як під час аналізування внутрішньогрупового розподілу в залежності від типу дисбалансу вітаміну Д у сироватці крові нами було встановлено, що у вагітних пацієток із ожирінням та нестачею вітаміну Д (25(OH)D 20-29,9 нг/мл) у сироватці крові, рівень ММР-9 був  $11,72 \pm 1,32$  нг / мл та мав статистично відмінний результат ( $p=0,03$ ) порівняно із аналогічним показником у жінок основної групи (рис. 4.12).

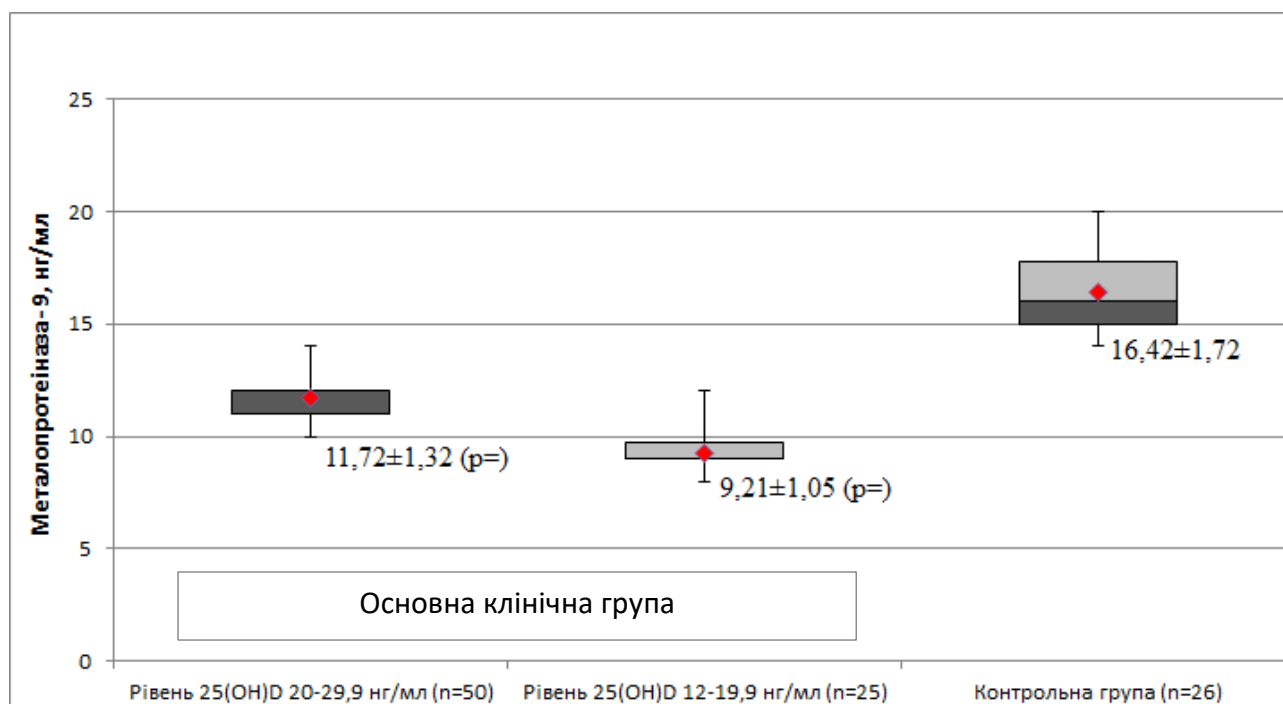


Рисунок 4.11 - Рівень металопротеїнази-9 сироватки крові у пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101).

Тотожний результат був притаманний й для жінок основної групи із дефіцитом вітаміну Д (рівень 25(OH)D 12–19,9 нг/мл),  $p=0,001$ .

## Резюме

Отже, на другому етапі клінічного проспективного дослідження впливу ожиріння I ступеня та порушення метаболізму вітаміну Д на перинатальні наслідки щодо особливостей лабораторних показників вагітних жінок, у першому триместрі було встановлено статистично вірогідні відмінності, порівняно із практично здоровими жінками за результатами глікемії натще ( $p=0,024$ ) й після навантаження ( $p=0,007$ ); інсулінемії ( $p<0,0001$ ) та зростання показника інсулінорезистентності ( $p=0,0001$ ), хоча й зазначене вище зростання показників було у нормативних межах. Під час внутрішньогрупового розподілу, із урахуванням типу зниженого статусу вітаміну Д (недостатність або дефіцит) було з'ясовано, що через недостатність та дефіцит вітаміну Д у вагітних жінок основної групи зберігалася достовірна відмінність результатів дослідження вуглеводного метаболізму: за рівнем глікемії натщерце ( $p=0,01$  та  $p=0,0008$ ,

відповідно) і після навантаження ( $p=0,006$  та  $p=0,0004$ , відповідно); інсулінемії ( $p<0,0001$  та  $p<0,0001$ , відповідно).

У процесі дослідження метаболізму ліпідів у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну Д у першому триместрі, було діагностовано достовірне зростання у сироватці крові рівня ЗХС ( $p=0,028$ ) та ТГ ( $p=0,029$ ), порівняно із аналогічним показником у вагітних пацієток із контрольної групи дослідження. До того ж, під час проведення аналізу отриманих результатів дослідження через недостатність та дефіцит вітаміну Д у пацієток із клінічної групи достовірну відмінність результатів відзначили за показниками : зростання сироваткового рівня загального холестерину ( $p=0,045$  та  $p=0,008$ , відповідно); збільшення концентрації тригліцеридів ( $p=0,03$  та  $p=0,009$ , відповідно); зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові пацієток із дефіцитом вітаміну Д ( $p=0,026$ ).

Аналіз параметрів адипокінового профілю у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження дозволив встановити достовірні відмінності за зростанням рівня лептину ( $p<0,0001$ ) і резистину ( $p<0,0001$ ) та зниженням показників адипонектину ( $p=0,006$ ) у жінок із порушенням метаболізму вітаміну Д через ожиріння I ступеня проти аналогічних показників у практично здорових пацієток. Внутрішньогруповий розподіл жінок із групи проблемної патології підтвердив подібну різницю у пацієток, як із недостатністю (25(OH)D 20-29,9 нг/мл), так й із дефіцитом вітаміну Д (25(OH)D 12–19,9 нг/мл).

Оцінка про- та антикоагуляційної ланок гемостазу у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д дозволила нам встановити, що у жінок із основної групи клінічного дослідження, із дефіцитом вітаміну Д у сироватці крові, у першому триместрі гестації, кількість тромбоцитів мала статистично вірогідне зменшення порівняно із аналогічним показником у практично здорових пацієток ( $p=0,022$ ).

Аналізуючи рівень ендогліну та металопротеїнази-9 у сироватці крові у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д було з'ясовано статистично достовірне зростання показників sEng ( $p=0,0005$ ) та

зниження ММР-9 ( $p=0,028$ ) у пацієток із основної групи дослідження, порівняно із тотожним показником у вагітних респонденток із контрольної групи дослідження. Було встановлено подібні статистично вірогідні зміни й під час дослідження в залежності від типу порушення метаболізму вітаміну Д. Так через недостатність (25(ОН)D 20-29,9 нг/мл) та дефіцит вітаміну Д (25(ОН)D 12–19,9 нг/мл), відзначали зростання рівня розчинної форми ендогліну ( $p=0,01$  та  $p=0,0008$ , відповідно) і зниження сироваткової концентрації металопротеїнази-9 ( $p=0,03$  та  $p=0,001$ , відповідно).

Відповідно до дизайну для проведення наступного етапу дослідження клінічної ефективності призначення комплексної профілактичної терапії у пацієток основної групи проспективного дослідження, було вирішено залучити зазначені вище маркери та оцінити їх динамічні зміни під час проведення превентивного лікування для попередження ризику розвитку перинатальної патології.

#### **Список робіт, опублікованих за цим розділом дисертації:**

1. Боднарчук О. В. Метаболічні аспекти розвитку прееклампсії / О. В. Боднарчук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 1 (49). С. 5–15.
2. Особливості статусу вітаміну Д та клінічна характеристика у жінок із ожиріння І ступеня при гестаційній ендотеліопатії / Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Боднарчук О. В., Клімас Л. А. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 2. С. 239–247. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(2\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-12).

**РОЗДІЛ 5****ОЦІНКА ЕФЕКТИВНОСТІ КОМПЛЕКСНОЇ ПРОФІЛАКТИЧНОЇ  
ТЕРАПІЇ У ПАЦІЄНТОК ІЗ ОЖИРІННЯМ І ЗНИЖЕНИМ СТАТУСОМ  
ВІТАМІНУ Д**

Клінічно обґрунтована превентивна терапія у жінок із ожирінням є однією із основних заporук успішності профілактики розвитку, як антенатальної (викидень, преєклампсія, метаболічні порушення, плацентарна дисфункція, ЗРП, передчасні пологи, післяпологова кровотеча), так і неонатальної патології та може призвести до поліпшення результатів вагітності у вагітних пацієнток із ожирінням і попередження захворювань у їхніх нащадків [170, 172, 179].

Із урахуванням отриманих на попередніх етапах дослідження результатів (Розділи 3 та 4), нами було розроблено комплексну превентивну стратегію, яка була апробована у нашому клінічному дослідженні. Вагітні пацієнтки з ожирінням були розподілені на клінічні підгрупи, в залежності від дози препарату вітаміну Д на початку профілактичної терапії відповідно до початкового рівня 25(ОН)D. I підгрупа клінічної групи проспективного дослідження – 24 жінки, які мали рівень 25(ОН)D у сироватці крові менше за 22,0 нг/мл, на доданок до АСК (100 мг на добу) отримували препарати вітаміну Д (4000 МО на добу), II клінічну підгрупу склали 26 вагітних жінок, які отримували АСК (100 мг на добу) та препарати вітаміну Д (2000 МО на добу) із ініціальною сироватковою концентрацією 25(ОН)D 22,1-28,0 нг / мл та III підгрупа – 25 пацієнток, які отримували АСК (100 мг на добу) препарати вітаміну Д (1000 МО на добу), які мали вміст 25(ОН)D у сироватці крові більше за 28,1 нг/мл.

Динамічне спостереження за станом пацієнток здійснювали за допомогою порівняння клініко-лабораторних методів проспективного дослідження.

### 5.1 Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну Д

Аналіз клінічного результату вагітності та особливості перебігу пологів і післяпологового періоду були простежені у 100,0% пацієнток із основної клінічної групи та практично здорових вагітних жінок з контрольної групи. Хотілося б зазначити, що призначення превентивної терапії загалом, мало виразний клінічний ефект для запобігання розвитку антенатальної патології у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д (табл.5.1).

Таблиця 5.1 - Випадки перинатальної патології у вагітних пацієнток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, n=24, n (%)	II клінічна підгрупа, n=26, n (%)	III клінічна підгрупа, n=25, n (%)	Контрольна група, n=26, n (%)
Перинатальна патологія	2	3	4	5
Випадки перинатальної патології	6 (25,0) $P_{1-2}= 0,09$ $P_{1-3}= 0,44$	13 (50,0) $P_{2-3}= 0,02$	4 (16,0) $P_{3-к}= 0,19$	1 (3,85) $P_{1-к}= 0,07$ $P_{2-к}= 0,01$
Загрозливі передчасні пологи	2 (8,3) $P_{1-2}= 0,45$ $P_{1-3}= 0,54$	4 (15,4) $P_{2-3}= 0,21$	1 (4,0)	—
Гіпертензивні розлади de novo	2 (8,3) $P_{1-2}= 0,08$ $P_{1-3}= 0,67$	8 (30,8) $P_{2-3}= 0,13$	3 (12,0)	—
Гестаційна гіпертензія	1 (4,2) $P_{1-2}= 0,36$ $P_{1-3}= 0,98$	3 (11,5) $P_{2-3}= 0,34$	1 (4,0)	—
Прееклампсія	1 (4,2) $P_{1-2}= 0,15$ $P_{1-3}= 0,58$	5 (19,2) $P_{2-3}= 0,27$	2 (8,0)	—

Продовження таблиці 5.1.

1	2	3	4	5
Хронічна артеріальна гіпертензія	2 (8,3) $P_{1-2} = 0,93$ $P_{1-3} = 0,54$	2 (7,7) $P_{2-3} = 0,58$	1 (4,0)	–
Ранній токсикоз	3 (12,5) $P_{1-2} = 0,29$	1 (3,85)	–	1 (3,85) $P_{1-к} = 0,29$ $P_{2-к} = 1,0$
Гестаційний діабет	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,23$	4 (15,4)	–	–
Гестаційний пієлонефрит	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,36$ $P_{1-3} = 0,98$	3 (11,5) $P_{2-3} = 0,34$	1 (4,0)	–
Анемія	3 (12,5) $P_{1-2} = 0,52$ $P_{1-3} = 0,96$	5 (19,2) $P_{2-3} = 0,48$	3 (12,0) $P_{3-к} = 0,96$	3 (11,5) $P_{1-к} = 0,92$ $P_{2-к} = 0,45$
Плацентарна дисфункція	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,10$ $P_{1-3} = 0,58$	6 (23,1) $P_{2-3} = 0,17$	2 (8,0) $P_{3-к} = 0,54$	1 (3,85) $P_{1-к} = 0,95$ $P_{2-к} = 0,09$
Затримка росту плода	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,15$ $P_{1-3} = 0,98$	5 (19,2) $P_{2-3} = 0,14$	1 (4,0)	–
Бактеріальний вагіноз	2 (8,3) $P_{1-2} = 0,03$ $P_{1-3} = 0,42$	10 (38,5) $P_{2-3} = 0,09$	4 (16,0) $P_{3-к} = 0,19$	1 (3,85) $P_{1-к} = 0,52$ $P_{2-к} = 0,03$

Примітка.  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;  $P_{1-3}$  - відмінності між пацієнтками I та III клінічних підгруп;  $P_{2-3}$  - відмінності між пацієнтками II та III клінічних підгруп;  $P_{1,2,3-к}$  - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

Проте, не дивлячись на призначення профілактичного лікування, найбільш частими випадками, у пацієток із основної клінічної групи дослідження, перинатальної патології були розвиток гіпертензивних розладів під час вагітності *de novo* (17,3 %), плацентарної дисфункції (ВР 3,12, 95 % ДІ [0,415-



23,46],  $p=0,27$ ) та затримання росту плода (9,3 %). За такої умови загальна кількість випадків патології вагітності мала статистично вірогідне переважання, порівняно із аналогічним показником у вагітних пацієнток із контрольної групи дослідження (ВР 7,97, 95 % ДІ [1,13–56,15],  $p=0,04$ ).

Тоді як у процесі порівняльного аналізу нами було встановлено, що статистично вірогідний результат відносно розвитку перинатальної патології було відзначено у співвідношенні різниці показників між вагітними жінками, що мали попередньо встановлену недостатність вітаміну Д і III підгрупи (вміст 25(OH)D  $>28,1$  нг/мл) ВР 3,12, 95 % ДІ [1,18–8,30],  $p=0,02$  та практично здоровими жінками ВР 13,0, 95 % ДІ [1,83–92,29],  $p=0,01$  (табл. 5.1). Тоді як вагітні жінки із першої клінічної підгрупи із попередньо встановленим рівнем 25(OH)D  $<22,0$  нг / мл у сироватці крові, які додатково до АСК отримували препарат вітаміну Д (4000 МО на добу) не мали достовірної відмінності за кількістю випадків патології вагітності, щодо тотожних показників представниць з III підгрупи та жінок із контрольної групи ВР 1,56, 95 % ДІ [0,50–4,86],  $p=0,44$  та ВР 6,50, 95 % ДІ [0,84–50,14],  $p=0,07$ , відповідно. Також не було виявлено достовірних змін у наведеній підгрупі пацієнток й відносно підгрупи жінок із ожиріння I ступеня і недостатністю вітаміну Д, які додатково до АСК отримували 2000 МО вітаміну Д на добу, ВР 0,50, 95 % ДІ [0,23–1,10],  $p=0,09$ .

Достатньо цікавим виявився результат стосовно кількості випадків гіпертензії *de novo* у пацієнток із ожирінням, які мали ініціальний рівень  $<22,0$  нг/мл. Так, на тлі вживання 4000 МО вітаміну Д на добу виявилось суттєве зниження випадків гестаційної гіпертензії та преєклампсії у пацієнток, які отримували 2000 МО (ВР 0,43, 95 % ДІ [0,06–1,15],  $p=0,08$ ) та 1000 МО (ВР 0,69, 95 % ДІ [0,13–3,80],  $p=0,67$ ) вітаміну Д на добу, проте мали більш високу початкову концентрацію 25(OH)D у сироватці крові (22,1–28,0 нг / мл та  $\geq 28,1$  нг/мл, відповідно).

Нами було зареєстровано 1 випадок гестаційного діабету у вагітних жінок із дефіцитом вітаміну Д, які отримували 4000 МО вітаміну Д на добу, проти 4 у пацієнток із нестачею вітаміну Д, що вживали 2000 МО вітаміну Д на добу, ВР

0,27, 95 % ДІ [0,03–2,26],  $p=0,23$ . За випадками загрозливих передчасних пологів і раннього токсикозу вагітних не спостерігали достовірних відмінностей, як під час аналізування між клінічними підгрупами (залежність від добової дози вітаміну Д, так й порівняно із відповідним показником у практично здорових жінок із контрольної групи нашого проспективного дослідження ( $p>0,05$ ).

Результат аналізу за кількістю випадків гестаційного пієлонефриту та анемії вагітних також не мав статистичної вірогідності, як у процесі порівняння між вагітними пацієнтками у підгрупах дослідження ( $p>0,05$ ), проте у випадках анемії загалом, проти аналогічних показників у жінок із контрольної групи відмінність мала статистично вірогідний результат, ВР 7,97, 95 % ДІ [1,13–56,14],  $p=0,04$ .

Дещо несподіваним виявився результат стосовно діагностики бактеріального вагінозу (БВ) у вагітних жінок, які були задіяні у нашому дослідженні. Жінки із I клінічної підгрупи, які вживали 4000 МО вітаміну Д на добу, мали статистично вірогідне зменшення випадків БВ, порівняно із пацієнтками із II підгрупи (2000 МО вітаміну Д щодобово), ВР 0,22, 95 % ДІ [0,05–0,89],  $p=0,03$  та несуттєве зменшення випадків БВ відносно аналогічного показника у вагітних із III підгрупи (щодоби 1000 МО вітаміну Д), ВР 0,52, 95 % ДІ [0,10–2,59],  $p=0,42$ . Також статистично вірогідний результат був зазначений відповідно до кількості випадків БВ у пацієнток із II клінічної підгрупи, проти тотожного показника у практично здорових жінок, ВР 10,0, 95 % ДІ [1,38–72,61],  $p=0,03$  (табл. 5.1).

Аналізуючи випадки діагностики плацентарної дисфункції (ПлД) у другому та третьому триместрах вагітності у клінічних підгрупах пацієнток із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д, через вживання саплементів, що були призначені як профілактична терапія, відзначили зниження випадків ПлД у жінок, які отримували 4000 МО вітаміну Д на добу, у порівнянні із обстеженими пацієнтками, що вживали 2000 МО та 1000 МО вітаміну Д на добу, ВР 0,18, 95 % ДІ [0,02–1,39],  $p=0,10$  та ВР 0,52, 95 % ДІ [0,05–5,38],  $p=0,58$ , відповідно. Під час порівняння загальних випадків ПлД між жінками клінічних підгруп

дослідження та практично здоровими вагітними пацієнтками, достовірної відмінності ми не спостерігали ВР 1,27, 95 % ДІ [0,38–4,20],  $p=0,69$ .

Відносний ризик щодо випадків діагностики затримування внутрішньоутробного росту плода, також вказував на більш якісний результат за вживання 4000 МО вітаміну Д на добу, навіть у початковій концентрації 25(ОН)D <22,0 нг / мл у сироватці крові, проти аналогічних показників у вагітних жінок з II клінічної підгрупи (25(ОН)D 22,1–28,0 нг/мл) нашого дослідження, які щодоби отримували 2000 МО вітаміну Д 0,22, 95 % ДІ [0,03–1,72],  $p=0,15$  (табл. 5.1).

Для більш детального аналізу клінічного ефекту запропонованої нами превентивної стратегії щодо попередження порушень функціональності фетоплацентарної системи, у вагітних жінок із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д, ми вирішили дослідити показники біофізичного профілю плода (БПП) та параметри плацентарно-плодової гемодинаміки (табл. 5.2).

У вагітних пацієнток із ожиріння I ступеня і дефіцитом та початковим рівнем 25(ОН)D <22,0 нг / мл у сироватці крові, які отримували 4000 МО вітаміну Д на добу, як профілактичну терапію, визначали зменшення кількості випадків порушення кровоплину в артерії пуповини, щодо жінок, які вживали 2000 МО вітаміну Д на добу (з ініціальним рівнем 25(ОН)D 22,1–28,0 нг/мл), ВР 0,31, 95 % ДІ [0,07–1,35],  $p=0,12$ . За результатами дослідження кровоплину в артерії пуповини ми діагностували суттєво меншу кількість вагітних III клінічної підгрупи із порушенням гемодинаміки у наведеному вище показникові порівняно із пацієнтками II, ВР 3,36, 95 % ДІ [0,77–14,67],  $p=0,11$ . Випадки порушення кровоплину в середній мозковій артерії плода також були рідкісною діагностичною ознакою через проведення превентивної саплементачії вітаміну Д та були меншими у пацієнток із I підгрупи нашого проспективного дослідження в порівнянні із аналогічним показником у вагітних жінок із попередньо визначеною недостатністю вітаміну Д у сироватці крові (II підгрупа), ВР 0,27, 95 % ДІ [0,03–2,26],  $p=0,23$ .

Під час оцінювання результатів БПП у терміні 30–32 тижнів гестації нами було встановлено, що вагітні жінки, які отримували вітамін Д у добовій дозі 4000 МО (І клінічна підгрупа) мали значно меншу кількість випадків сумнівного стану плода, проти пацієток із ІІ підгрупи дослідження, що вживали 2000 МО вітаміну Д, ВР 0,325, 95 % ДІ [0,10–1,04],  $p=0,06$ .

Таблиця 5.2 - Показники фетоплацентарного статусу у вагітних пацієток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Вагітні жінки	І клінічна підгрупа, n=24, n (%)	ІІ клінічна підгрупа, n=26, n (%)	ІІІ клінічна підгрупа, n=25, n (%)	Контрольна група, n=26, n (%)
Фетоплацентарний статус				
Випадки порушення кровоплину в артерії пуповини	2 (8,3) $P_{1-2}= 0,12$ $P_{1-3}= 0,97$	7 (26,9) $P_{2-3}= 0,11$	2 (8,0)	–
Випадки порушення кровоплину в середній мозковій артерії	1 (4,2) $P_{1-2}= 0,23$	4 (15,4)	–	–
Випадки діагностики сумнівного стану плода	3 (12,5) $P_{1-2}= 0,06$ $P_{1-3}= 0,61$	10 (38,5) $P_{2-3}= 0,03$	2 (8,0) $P_{3-к}= 0,19$	1 (3,85) $P_{1-к}= 0,29$ $P_{2-к}= 0,02$
Випадки діагностики критичного стану плода	1 (4,2) $P_{1-2}= 0,36$	3 (11,5)	–	–
Випадки передчасної зрілості плаценти	3 (12,5) $P_{1-2}= 0,09$ $P_{1-3}= 0,96$	9 (34,6) $P_{2-3}= 0,08$	3 (12,0) $P_{3-к}= 0,31$	1 (3,85) $P_{1-к}= 0,29$ $P_{2-к}= 0,03$

Примітка.  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієтками І та ІІ клінічних підгруп;  $P_{1-3}$  - відмінності між пацієтками І та ІІІ клінічних підгруп;  $P_{2-3}$  - відмінності між пацієтками ІІ та ІІІ клінічних підгруп;  $P_{1,2,3-к}$  - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

До того ж, вказаний показник у жінок із II клінічної підгрупи мав статистично вірогідну відмінність й порівняно із задіяними у проспективному дослідженні вагітними пацієнтками із III підгрупи (отримували 1000 МО вітаміну Д) ВР 4,81, 95 % ДІ [1,17–19,80],  $p=0,03$  та практично здоровими вагітними жінками із контрольної групи ВР 10,0, 95 % ДІ [1,38–72,61],  $p=0,02$ . Випадки діагностики критичного стану плода через призначення комбінованої превентивної терапії були рідкісними знахідками, лише у вагітних жінок із попереднім дефіцитом і недостатністю вітаміну Д, проте менша кількість вказаних випадків була зазначена нами у пацієток із I клінічної групи, порівняно із представницями із II підгрупи дослідження ВР 0,27, 95 % ДІ [0,04–3,24],  $p=0,36$ .

Випадки передчасної зрілості плаценти частіше відзначали у вагітних жінок, в яких у першому триместрі вагітності була діагностована недостатність вітаміну Д в сироватці крові (рівень 25(OH)D 22,1–28,0 нг/мл), порівняно із наведеним показником і пацієток із I підгрупи, ВР 0,36, 95 % ДІ [0,11–1,18],  $p=0,09$ ; III підгрупи, ВР 2,88, 95 % ДІ [0,88–9,44],  $p=0,08$  та у практично здорових жінок із фізіологічним перебігом гестації, ВР 9,0, 95 % ДІ [1,24–66,05],  $p=0,03$  (табл. 5.2).

Ми проаналізували перебіг пологів і післяпологовий період у всіх обстежених жінок, що були задіяні нами у проспективне дослідження, які отримували комбіновану превентивну терапію АСЦ та препаратами вітаміну Д (4000 МО, 2000 МО та 1000 МО), також й у пацієток із контрольної групи (табл. 5.3).

У пацієток з груп клінічного дослідження та контрольної групи всі вагітності закінчилися пологами у терміні 38–40 тижнів вагітності. Проте лише у групі практично здорових жінок пологи у 100,0% відбулися вагінальним шляхом, проти 83,3 % у I підгрупі (ВР 0,83, 95 % ДІ [0,70–0,99],  $p=0,046$ ), 73,1% у II (ВР 0,73, 95 % ДІ [0,58–0,92],  $p=0,008$ ) та у III (ВР 0,92, 95 % ДІ [0,82–1,03],  $p=0,16$ ) підгрупах, відповідно.

У I підгрупі, в якій вагітні отримували 4000 МО вітаміну Д на добу як компонент профілактичного лікування, 4 пологів (16,7 %) завершилися оперативним шляхом, тоді як у підгрупі вагітних пацієнток, які вживали 2000 МО вітаміну Д щодоби розродження за допомогою кесаревого розтину було зазначено у 7 випадках (26,9%), ВР 1,14, 95 % ДІ [0,85–1,53],  $p=0,38$  (табл. 5.3).

Таблиця 5.3 - Ускладнення під час пологів і в післяпологовому періоді у пацієнток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, n=24, n (%)	II клінічна підгрупа, n=26, n (%)	III клінічна підгрупа, n=25, n (%)	Контрольна група, n=26, n (%)
Перебіг				
1	2	3	4	5
Вид пологів				
Вагінальні пологи	20 (83,3) $P_{1-2}=0,38$ $P_{1-3}=0,36$	19 (73,1) $P_{2-3}=0,08$	23 (92,0) $P_{3-к}=0,16$	26 (100,0) $P_{1-к}=0,046$ $P_{2-к}=0,008$
Кесарів розтин	4 (16,7) $P_{1-2}=0,38$ $P_{1-3}=0,36$	7 (26,9) $P_{2-3}=0,08$	2 (8,0)	–
Ускладнення під час пологів				
Аномалії пологової діяльності	3 (12,5) $P_{1-2}=0,04$ $P_{1-3}=0,61$	11 (42,3) $P_{2-3}=0,02$	2 (8,0) $P_{3-к}=0,54$	1 (3,85) $P_{1-к}=0,29$ $P_{2-к}=0,01$
Дистрес плода	2 (8,3) $P_{1-2}=0,12$ $P_{1-3}=0,54$	7 (26,9) $P_{2-3}=0,06$	1 (4,0) $P_{3-к}=0,98$	1 (3,85) $P_{1-к}=0,07$ $P_{2-к}=0,06$
Пологова травма	1 (4,2) $P_{1-2}=0,14$	5 (19,2)	–	–
Ускладнення у післяпологовому періоді				
Післяпологова кровотеча	2 (8,3) $P_{1-2}=0,27$	5 (19,2)	–	–
Субінволюція матки	2 (8,3) $P_{1-2}=0,08$ $P_{1-3}=0,54$	8 (30,8) $P_{2-3}=0,046$	1 (4,0) $P_{3-к}=0,98$	1 (3,85) $P_{1-к}=0,51$ $P_{2-к}=0,04$

Продовження табл. 5.3

1	2	3	4	5
Післяпологові септичні ускладнення	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,05$	8 (30,8)	–	–

Примітка.  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;  $P_{1-3}$  - відмінності між пацієнтками I та III клінічних підгруп;  $P_{2-3}$  - відмінності між пацієнтками II та III клінічних підгруп;  $P_{1,2,3-к}$  - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

Слабкість пологової діяльності статистично вірогідно частіше була діагностована у роділь із II клінічної підгрупи (42,3 %), проти аналогічного показника в жінок із контрольної групи (ВР 11,0, 95 % ДІ [1,53–79,17],  $p=0,01$ ) та I (ВР 3,38, 95 % ДІ [1,07–10,69]  $p=0,04$ ) й III підгруп (ВР 5,29, 95 % ДІ [1,30–21,51],  $p=0,02$ ) відповідно. Випадки гострого дистресу плода під час пологів, як покази до кесаревого розтину, були також частіше діагностовані у 26,9 % роділь із II клінічної підгрупи, проти 2 пацієток із I підгрупи, ВР 3,23, 95 % ДІ [0,74–14,06],  $p=0,12$ . Ознаки помірного внутрішньоутробного страждання плода під час пологів були діагностовані в жінок, що народжували у III підгрупі (4,0%) та у контрольній групі (3,85 %), проте вони також не мали статистично вірогідної відмінності порівняно, як між собою, так із іншими підгрупами нашого проспективного дослідження ( $p>0,05$ ). Не дивлячись на понад 4-кратне переважання випадків пологового травматизму в II підгрупі проти аналогічних показників у роділь I підгрупи, статистична достовірність була відсутня, ВР 4,61, 95 % ДІ [0,58–36,73],  $p = 0,14$  (табл. 5.3).

Статистично вірогідної відмінності між I та II підгрупами клінічного дослідження не відзначили за випадками кровотечі в ранньому післяпологовому періоді, ВР 0,41, 95 % ДІ [0,09–1,95],  $p=0,27$ . Причиною кровотечі у породіль із ожиріння I ступеня і недостатністю / дефіцитом вітаміну Д найчастіше був дефект посліду. Дефект посліду визначався у 4 випадках (14,3%) у першій групі та у 1 породіллі з II групи (2,6 %), ВР 5,85, 95 % ДІ [0,69–49,38],  $p=0,105$ .

Порушення інволюції матки після пологів було зазначено нами у 2 породіль із I клінічної підгрупи із ініціальним рівнем 25(OH)D <22,0 нг / мл у сироватці крові, які отримували 4000 МО вітаміну Д на добу, порівняно із 8 пацієнтками (рівень 25(OH)D 22,1–28,0 нг/мл), які отримували щодоби 2000 МО вітаміну Д, ВР 0,27, 95 % ДІ [0,06–1,15],  $p=0,08$ . Кількість випадків субінволюції матки мала й статистично значущу відмінність порівняно із зазначеним показником порівняно із породіллями із III підгрупи (початковий рівень 25(OH)D більший за 28,0 нг/мл), які отримували щодобово 1000 МО вітаміну Д, ВР 7,69, 95 % ДІ [1,04–57,13],  $p=0,046$  та із практично здоровими жінками із контрольної групи дослідження з нормативним рівнем 25(OH)D у сироватці крові, які отримували 600 МО вітаміну Д на добу в складі ВМК, ВР 8,0, 95 % ДІ [1,08–59,50],  $p=0,04$ .

Післяпологові септичні ускладнення частіше були діагностовані у породіль із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д, порівняно із аналогічним показником у жінок із I клінічної підгрупи, ВР 7,385, 95 % ДІ [0,996–54,75],  $p=0,05$ . У жінок із III підгрупи та контрольної групи випадки пуерпальних септичних ускладнень були відсутні (табл. 5.3).

Аналізуючи випадки неонатальних ускладнень немовлят від матерів, які мали ожиріння I ступеня та порушення метаболізму вітаміну Д, хотілося б зазначити про відсутність таких у новонароджених від породіль із III підгрупи нашого клінічного проспективного дослідження та практично здорових жінок із фізіологічним перебігом вагітності із контрольної групи (табл. 5.4). Не було виявлено випадків макросомії або гіпотрофії серед немовлят від жінок із груп клінічного дослідження, зокрема й від матерів, у яких був діагностований гестаційний діабет.

Випадки порушення постнатальної адаптації були у 2,5 раза менше у немовлят від матерів із I підгрупи, яким було призначено 4000 МО вітаміну Д на добу внаслідок діагностованого у першому триместрі вагітності дефіциту холекальциферолу (рівень 25(OH)D <22,0 нг / мл у сироватці крові), порівняно із аналогічним показником у II клінічній підгрупі (рівень 25(OH)D 22,1–28,0 нг/мл),



ВР 0,39, 95 % ДІ [0,15–1,07],  $p=0,07$ . Статистично достовірна відмінність була виявлена нами щодо різниці кількості випадків порушення ранньої неонатальної адаптації між зазначеними показниками породіль II та III підгруп нашого проспективного дослідження, ВР 10,58, 95 % ДІ [1,47–76,01],  $p=0,02$ .

У першій підгрупі 2 новонароджених немовлят (8,3 %) мали у процесі народження легкий ступінь асфіксії, тоді як у II клінічній групі легка асфіксія новонародженого була встановлена у 3 малюків (11,5 %), а помірний ступінь асфіксії, який потребував реанімаційних заходів новонародженого був діагностований у 4 випадках (15,4 %), загальний ВР за випадками асфіксії становив 0,12, 95 % ДІ [0,07–1,29],  $p=0,37$  (табл. 5.4).

Таблиця 5.4 - Структура неонатальних ускладнень дітей у вагітних пацієнток із клінічної та контрольної груп дослідження, (n=101)

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, n=24, n (%)	II клінічна підгрупа, n=26, n (%)	III клінічна підгрупа, n=25, n (%)	Контрольна група, n=26, n (%)
Неонатальні ускладнення				
Випадки порушення ранньої неонатальної адаптації	4 (16,7) $P_{1-2} = 0,07$ $P_{1-3} = 0,19$	11 (42,3) $P_{2-3} = 0,02$	1 (8,0)	–
Випадки асфіксії новонародженого	2 (8,3) $P_{1-2} = 0,12$	7 (26,9)	–	–
Потреба новонародженого в реанімаційних заходах	–	4 (15,4)	–	–
Випадки перинатальних уражень ЦНС	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,15$	5 (19,2)	–	–
Випадки травматизму в новонародженого	1 (4,2) $P_{1-2} = 0,15$	5 (19,2)	–	–

Примітка.  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;  $P_{1-3}$  - відмінності між пацієнтками I та III клінічних підгруп;  $P_{2-3}$  - відмінності між пацієнтками II та III клінічних підгруп;  $P_{1,2,3-к}$  - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

Під час аналізування даних стосовно випадків перинатальних уражень ЦНС, які були переважно після гіпоксії, ми також не встановили статистично вірогідну відмінність за вказаним вище показником між немовлятами від породіль I та II клінічних підгруп нашого дослідження,  $VP\ 0,22$ ,  $95\ \% ДІ\ [0,03-1,72]$ ,  $p=0,15$ . Випадки травматизму в новонародженого, переважно кефалогематоми, також були нами зафіксовані у новонароджених від жінок із I (рівень  $25(OH)D$  менше за  $22,0$  нг/мл, вживали  $4000$  МО вітаміну Д на добу) та II (рівень  $25(OH)D$   $22,1-28,0$  нг/мл, п вживали  $2000$  МО вітаміну Д на добу) підгруп,  $VP\ 0,22$ ,  $95\ \% ДІ\ [0,03-1,72]$ ,  $p=0,15$ .

## **5.2 Оцінка ефективності превентивної терапії за показниками сироваткового рівня вітаміну Д і параметрів вуглеводного й ліпідного метаболізму**

Наступним етапом нашого клінічного дослідження стала оцінка ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і нестачею / дефіцитом вітаміну Д за результатами динаміки рівня  $25(OH)D$  у сироватці крові протягом гестації у терміні вагітності:  $20-22$  тижнів;  $28-30$  тижнів;  $36-37$  тижнів і після пологів (табл. 5.5). До того ж, після пологів ми проводили аналіз крові з пуповини.

Ми з'ясували, що у терміні вагітності  $20-22$  тижнів гестації рівень  $25(OH)D$  у сироватці крові продовжував бути статистично вірогідно нижчим у підгрупах клінічного дослідження, порівняно із практично здоровими вагітними жінками, не дивлячись на дозу саплементації вітаміну Д.

Така відмінність для I підгрупи дослідження (ініціальний рівень  $25(OH)D < 22,0$  нг/мл), у якій вагітні пацієнтки отримували  $100$  мг АСЦ та  $4000$  МО вітаміну Д на добу, становила  $p=0,005$ , хоча й показник  $25(OH)D$  на вказаному вище терміні гестації також мав достатньо істотну статистичну відмінність, порівняно із початковим показником  $p=0,004$  у жінок із ожирінням, які мали дефіцит вітаміну Д. Тоді як у пацієток із II клінічної підгрупи (рівень  $25(OH)D$

22,1-28,0 нг/мл, вживали 100 мг АСЦ та 2000 МО вітаміну Д на добу) не спостерігали статистично вірогідної відмінності у порівнянні з ініціальним рівнем 25(ОН)D ( $p=0,47$ ), проте відмінність порівняно з аналогічним показником у жінок із контрольної групи мала статистичну вірогідність ( $p=0,004$ ).

Таблиця 5.5 - Динаміка рівня 25(ОН)D у сироватці крові вагітних жінок із клінічної групи дослідження,  $n=101$ , ( $M \pm \delta$ )

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, $n=24$	II клінічна підгрупа, $n=26$	III клінічна підгрупа, $n=25$	Контрольна група, $n=26$
Параметри				
20–22 тиждень вагітності				
25(ОН)D, нг/мл	$28,2 \pm 2,05$ $P_{1-2} = 0,73$ $P_{1-3} = 0,69$	$27,1 \pm 2,5$ $P_{2-3} = 0,51$	$29,6 \pm 2,8$ $P_{3-к} = 0,01$	$44,6 \pm 5,2$ $P_{1-к} = 0,005$ $P_{2-к} = 0,004$
28–30 тиждень вагітності				
25(ОН)D, нг/мл	$31,5 \pm 2,8$ $P_{1-2} = 0,44$ $P_{1-3} = 0,32$	$28,7 \pm 2,3$ $P_{2-3} = 0,09$	$35,9 \pm 3,4$ $P_{3-к} = 0,04$	$47,5 \pm 4,4$ $P_{1-к} = 0,004$ $P_{2-к} = 0,0004$
36–37 тиждень вагітності				
25(ОН)D, нг/мл	$52,7 \pm 5,4$ $P_{1-2} = 0,07$ $P_{1-3} = 0,40$	$38,5 \pm 5,25$ $P_{2-3} = 0,40$	$45,6 \pm 6,5$ $P_{3-к} = 0,42$	$51,9 \pm 4,5$ $P_{1-к} = 0,91$ $P_{2-к} = 0,06$
3 пуповини				
25(ОН)D, нг/мл	$44,7 \pm 6,8$ $P_{1-2} = 0,12$ $P_{1-3} = 0,45$	$32,4 \pm 3,9$ $P_{2-3} = 0,30$	$38,6 \pm 4,4$ $P_{3-к} = 0,07$	$53,1 \pm 6,5$ $P_{1-к} = 0,37$ $P_{2-к} = 0,009$

Примітка.  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп;  $P_{1-3}$  - відмінності між пацієнтками I та III клінічних підгруп;  $P_{2-3}$  - відмінності між пацієнтками II та III клінічних підгруп.  $P_{1,2,3-к}$  - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

Також статистично вірогідний результат, за рівнем 25(ОН)D, спостерігали й у вагітних жінок із ожиріння I ступеня III клінічної підгрупи (отримували 1000 МО вітаміну Д на добу на доданок до АСЦ),  $p=0,01$  (табл. 5.5).

Аналізуючи рівень 25(ОН)D у сироватці крові вагітних жінок із клінічної групи дослідження на терміні 28–30 тижнів, спостерігали тенденцію до збереження статистично вірогідної відмінності у порівнянні з показниками у

практично здорових вагітних жінок: для I підгрупи ( $p=0,004$ ), для II клінічної підгрупи ( $p=0,0004$ ) та у III ( $p=0,04$ ). За такої умови ми не виявляли статистичну вірогідність між рівнем 25(OH)D в сироватці крові у вагітних пацієнток підгруп дослідження ( $p>0,05$ ).

На 36–37 тижнях вагітності ми відзначили достатньо суттєвий підйом рівня 25(OH)D у сироватці крові, у жінок із I клінічної підгрупи, які мали попередній дефіцит вітаміну Д (рівень 25(OH)D  $<22,0$  нг/мл) та отримували 4000 МО вітаміну Д на добу в складі комплексної превентивної терапії, що вже становив статистично вірогідну відмінність порівняно із рівнем 25(OH)D у пацієнток контрольної групи ( $p=0,91$ ). Тотожний результат ми отримали й під час аналізування рівня 25(OH)D у жінок із ожирінням з III клінічної підгрупи, які отримували 1000 МО вітаміну Д на добу ( $p=0,42$ ). Водночас, у пацієнток із II клінічної підгрупи, із недостатністю вітаміну Д у першому триместрі вагітності, які вживали 2000 МО вітаміну Д на добу, також не зберігали вірогідної відмінності порівняно із показником 25(OH)D у практично здорових вагітних жінок ( $p=0,06$ ).

Достатньо цікавим виявився результат рівня 25(OH)D у сироватці крові, яка була отримана із плодової частини пуповини. За такої умови статистично вірогідний результат був встановлений лише у представниць із II клінічної групи ( $p=0,009$ ), різниця у вагітних жінок із I підгрупи ( $p=0,18$ ) та III підгрупи ( $p=0,17$ ) не мав такої ж сили відмінності порівняно із аналогічним показником 25(OH)D у пацієнток із контрольної групи нашого проспективного дослідження. Так само не визначали статистичну вірогідність ( $p>0,05$ ) між сироватковим рівнем 25(OH)D між пацієнтками клінічних підгруп дослідження (табл. 5.5).

Під час аналізування параметрів вуглеводного та ліпідного метаболізму у вагітних пацієнток із клінічної групи дослідження вже була встановлена статистична відмінність між підгрупами, у залежності від дози вживання вітаміну Д (табл. 5.6).

Насамперед хотілося б зазначити, що всі зміни у метаболізмі вуглеводів у пацієнток, які брали участь у нашому дослідженні були у межах референтних значень, тобто ми оцінювали коливання рівня глюкози лише у жінок, у яких не

було діагностовано гестаційній діабет (n=96). На 22–24 тижнях вагітності концентрація глюкози у сироватці крові вагітних пацієнок із I клінічної підгрупи, які отримували 4000 МО вітаміну Д на добу мали дефіцит вітаміну Д у першому триместрі, була вірогідно вища за аналогічний показник, відносно до представниць із III підгрупи (p=0,04) та контрольної групи (p=0,02).

Таблиця 5.6 - Параметри вуглеводного та ліпідного метаболізму у вагітних пацієнок із клінічної групи дослідження, n=101, (M±δ)

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, n=23	II клінічна підгрупа, n=22	III клінічна підгрупа, n=25	Контрольна група, n=26
Параметри				
1	2	3	4	5
22–24 тиждень вагітності				
Глюкоза натще, ммоль / л	4,71 ± 0,26 P <sub>1-2</sub> = 0,80 P <sub>1-3</sub> = 0,04	4,62 ± 0,24 P <sub>2-3</sub> = 0,05	3,81 ± 0,33 P <sub>3-к</sub> = 0,91	3,76 ± 0,30 P <sub>1-к</sub> = 0,02 P <sub>2-к</sub> = 0,03
Інсулін, мМО/л	4,0 ± 0,64 P <sub>1-2</sub> = 0,57 P <sub>1-3</sub> = 0,31	4,61 ± 0,86 P <sub>2-3</sub> = 0,16	3,04 ± 0,68 P <sub>3-к</sub> = 0,66	2,70 ± 0,37 P <sub>1-к</sub> = 0,08 P <sub>2-к</sub> = 0,047
Загальний холестерин (ЗХС), ммоль / л	4,87 ± 0,52 P <sub>1-2</sub> = 0,85 P <sub>1-3</sub> = 0,58	5,01 ± 0,53 P <sub>2-3</sub> = 0,47	4,42 ± 0,61 P <sub>3-к</sub> = 0,34	3,65 ± 0,48 P <sub>1-к</sub> = 0,09 P <sub>2-к</sub> = 0,06
Лептин, нг / мл	43,09 ± 3,60 P <sub>1-2</sub> = 0,28 P <sub>1-3</sub> = 0,37	49,93 ± 5,12 P <sub>2-3</sub> = 0,83	48,47 ± 4,76 P <sub>3-к</sub> = 0,07	37,26 ± 3,60 P <sub>1-к</sub> = 0,26 P <sub>2-к</sub> = 0,049
Резистин, нг / мл	3,26 ± 0,39 P <sub>1-2</sub> = 0,09 P <sub>1-3</sub> = 0,59	4,26 ± 0,43 P <sub>2-3</sub> = 0,28	3,58 ± 0,45 P <sub>3-к</sub> = 0,004	1,97 ± 0,28 P <sub>1-к</sub> = 0,01 P <sub>2-к</sub> = 0,00005
Адипонектин, мкг / мл	10,41 ± 0,80 P <sub>1-2</sub> = 0,08 P <sub>1-3</sub> = 0,81	8,43 ± 0,78 P <sub>2-3</sub> = 0,11	10,15 ± 0,69 P <sub>3-к</sub> = 0,12	11,98 ± 0,94 P <sub>1-к</sub> = 0,21 P <sub>2-к</sub> = 0,006
31–33 тиждень вагітності				
Інсулін, мМО/л	3,32 ± 0,47 P <sub>1-2</sub> = 0,53 P <sub>1-3</sub> = 0,46	3,87 ± 0,74 P <sub>2-3</sub> = 0,24	2,85 ± 0,42 P <sub>3-к</sub> = 0,53	2,54 ± 0,25 P <sub>1-к</sub> = 0,15 P <sub>2-к</sub> = 0,09

Продовження табл. 5.6

1	2	3	4	5
Загальний холестерин, ммоль / л	4,96 ± 0,47 P <sub>1-2</sub> = 0,19 P <sub>1-3</sub> = 0,58	6,05 ± 0,66 P <sub>2-3</sub> = 0,53	5,43 ± 0,71 P <sub>3-к</sub> = 0,36	4,54 ± 0,64 P <sub>1-к</sub> = 0,60 P <sub>2-к</sub> = 0,11
Лептин, нг / мл	37,63 ± 3,34 P <sub>1-2</sub> = 0,08 P <sub>1-3</sub> = 0,28	46,96 ± 3,95 P <sub>2-3</sub> = 0,40	42,66 ± 3,22 P <sub>3-к</sub> = 0,12	35,02 ± 3,63 P <sub>1-к</sub> = 0,60 P <sub>2-к</sub> = 0,03
Глюкоза натще, ммоль / л	4,30 ± 0,19 P <sub>1-2</sub> = 0,76 P <sub>1-3</sub> = 0,09	4,38 ± 0,18 P <sub>2-3</sub> = 0,05	3,70 ± 0,29 P <sub>3-к</sub> = 0,70	3,86 ± 0,30 P <sub>1-к</sub> = 0,22 P <sub>2-к</sub> = 0,14
Резистин, нг / мл	2,23 ± 0,32 P <sub>1-2</sub> = 0,006 P <sub>1-3</sub> = 0,09	3,77 ± 0,43 P <sub>2-3</sub> = 0,14	2,98 ± 0,30 P <sub>3-к</sub> = 0,01	1,87 ± 0,29 P <sub>1-к</sub> = 0,41 P <sub>2-к</sub> = 0,0006

Примітки : P<sub>1-2</sub> - відмінності між пацієнтками I та II клінічних підгруп; P<sub>1-3</sub> - відмінності між пацієнтками I та III клінічних підгруп; P<sub>2-3</sub> - відмінності між пацієнтками II та III клінічних підгруп; P<sub>1,2,3-к</sub> - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

Натомість концентрація глюкози у вагітних жінок із II клінічної групи була статистично достовірно вище лише стосовно показника у практично здорових пацієток (p=0,03).

Відносно коливання рівня інсуліну в сироватці крові вагітних жінок із ожиріння I ступеня та недостатністю / дефіцитом вітаміну Д, через призначення комбінованої превентивної терапії із додатковою саплементацією вітаміну Д, нами було встановлено відсутність статистично вірогідних змін, як у порівнянні із показником в обстежених жінок із контрольної групи дослідження, так й під час міжгрупового аналізу (p>0,05).

Аналогічний за попереднім результат був нами отриманий під час оцінювання рівня ЗХС та лептину, у процесі аналізування метаболізму ліпідів, у сироватці крові вагітних пацієток із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д за всіма клінічним підгрупам нашого проспективного дослідження (p>0,05), у гестаційному віці 22–24 тижні. Тоді як у зазначений термін вагітності

сироватковий рівень резистину був статистично вірогідно підвищений у пацієток із проблемною патологією на фоні прийому вітаміну Д, у I підгрупі ( $p=0,01$ ), у II підгрупі ( $p=0,00005$ ) та у III підгрупі ( $p=0,004$ ), відносно показника у практично здорових вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу (табл. 5.6). У процесі міжгрупового аналізу статистично достовірної відмінності за рівнем резистину не було виявлено нами ( $p>0,05$ ). Вірогідне зниження іншого маркера порушення ліпідного метаболізму – адипонектину, відносно відповідного показника пацієток із контрольної групи дослідження, було відзначено у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і недостатністю вітаміну Д у першому триместрі гестації (рівень 25(OH)D 22,1-28,0 нг/мл), які приймали 100 мг АСЦ та 2000 МО вітаміну Д на добу ( $p=0,006$ ).

На 31–33 тижнях вагітності нами не було зазначено будь-яких статистично вірогідних відмінностей стосовно змін вуглеводного метаболізму, ЗХС та лептину, як під час порівняння із показником глюкози, інсуліну та сироваткового рівня метаболізму ліпідів, у обстежених жінок із контрольної групи дослідження, так й у процесі проведення аналізу між клінічними підгрупами ( $p>0,05$ ). Натомість концентрація резистину та адипонектину в сироватці крові у вагітних пацієток із II підгрупи дослідження мала статистично значущу відмінність порівняно із аналогічними показниками у жінок із I підгрупі ( $p=0,006$  та  $p=0,025$ , відповідно) і у практично здорових вагітних пацієток із контрольної групи ( $p=0,0006$  та  $p=0,004$ , відповідно).

### **5.3 Визначення ризику розвитку ранньої прееклампсії та іншої перинатальної патології у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д за маркерів порушення метаболізму ліпідів**

Із урахуванням вищезазначеної відмінності ми вирішили з'ясувати специфічність і чутливість діагностики ризику розвитку перинатальної патології за допомогою маркерів порушення ліпідного метаболізму – лептину, резистину та адипонектину (табл. 5.7).

Таблиця 5.7 - Верифікація ризику розвитку перинатальної патології у вагітних жінок клінічної групи дослідження, n=101

<b>Маркери</b>	<b>Чутливість, % [95 % ДІ]</b>	<b>Специфічність, % [95 % ДІ]</b>
Лептин	85,71 [63,66-96-95]	59,18 [44,21-73,0]
Резистин	100,0 [85,18-100,0]	91,49 [79,62-97,63]
Адипонектин	91,3 [71,96-98,93]	78,72 [64,34-89,30]
	<b>Позитивне відношення ймовірності [95 % ДІ]</b>	<b>Негативне відношення ймовірності [95 % ДІ]</b>
Лептин	2,10 [1,44-3,07]	0,24 [0,08-0,71]
Резистин	11,75 [4,60-30,0]	0
Адипонектин	4,29 [2,44-7,54]	0,1 [0,03-0,42]
	<b>Позитивна прогностична цінність, % [95 % ДІ]</b>	<b>Негативна прогностична цінність, % [95 % ДІ]</b>
Лептин	47,37 [38,11-56,82]	90,62 [76,77-96,58]
Резистин	85,19 [69,25-93,62]	100,0
Адипонектин	67,74 [54,43-78,69]	94,87 [82,99-98,59]
	<b>Коефіцієнт поширеності, % [95 % ДІ]</b>	<b>Точність тесту, % [95 % ДІ]</b>
Лептин	30,0 [19,62-42,13]	67,14 [54,88-77,91]
Резистин	32,86 [22,09-45,12]	94,29 [86,01-98,42]
Адипонектин	32,86 [22,09-45,12]	82,86 [71,91-90,82]

Виходячи із результатів нашого дослідження, маркер порушення ліпідного метаболізму, зокрема резистин відрізнявся надзвичайно високим показником, як чутливістю (100,0% за 95 % ДІ, 85,18% – 100,0%), так у специфічності (91,49 % за 95 % ДІ, 79,62 % – 97,63%). Чутливість тесту із використанням сироваткового рівня адипонектину становила 91,3% (95 % ДІ, 71,96% – 98,93%), специфічність була меншою, ніж за резистину, 78,72% (95 % ДІ, 64,34% – 89,30%).

Позитивне відношення ймовірності тесту було встановлено для резистину 11,75 за 95 % ДІ, 4,60 – 30,0, для адипонектину – 4,29 за 95 % ДІ, 2,44–7,54 та 2,10 за 95 % ДІ, 1,44–3,07 для лептину, відповідно. За результатами діагностичної



оцінки тестів, негативне відношення ймовірності для адипонектину становило 0,1 за 95 % ДІ, 0,03 – 0,42 та для лептину 0,24 за 95 % ДІ, 0,08 – 0,71.

У вагітних жінок із ожиріння I ступеня і недостатністю / дефіцитом вітаміну Д показники позитивної прогностичної цінності за резистину становили 85,19% за 95 % ДІ, 69,25% – 93,62% та негативної прогностичної цінності – 100,0%. Аналогічні показники для адипонектину були 67,74 % за 95 % ДІ, 54,43% – 78,69% та 94,87% за 95 % ДІ, 82,99%–98,42%, відповідно (табл. 5.7).

Показник поширеності перинатальної патології за результатами рівня резистину та адипонектину становив 32,86 % при 95 % ДІ, 22,09% – 45,12%, а для лептину – 30,0 % при 95 % ДІ, 19,62% – 42,13%. Загальна ймовірність того, що пацієнтка була правильно класифікована встановлена щодо резистину – 94,29 % при 95 % ДІ, 86,01% – 98,42%, до адипонектину – 82,86 % при 95 % ДІ, 71,91% - 90,82% та для лептину – 67,14% при 95 % ДІ, 54,88% – 77,91%.

#### **5.4 Оцінка динаміки рівня ендогліну та металопротеїнази-9 внаслідок превентивної терапії у вагітних пацієнток із ожиріння I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну Д**

Ми проводили аналіз показників про- та антиангіогенних факторів ендотеліального походження на 31–33 тижнях гестації, лише у пацієнток, які не мали гіпертензивних порушень під час вагітності. Нами було встановлено, що у вагітних жінок із ожиріння I ступеня, які на доданок до 100 мг АСЦ для профілактики гіпертензивних розладів отримували різні дози вітаміну Д, відзначали підвищення сироваткового рівня sEng (табл.5.8). До того ж, статистично вірогідна відмінність результатів нами була встановлена між пацієнтками II клінічної підгрупи (початковий рівень 25(ОН)D 22,1-28,0 нг/мл), які приймали 2000 МО вітаміну Д на добу, проти практично здорових вагітних жінок із контрольної групи нашого проспективного дослідження ( $p=0,007$ ). На вищенаведеному терміні вагітності не було зазначено будь-яких статистично вірогідних відмінностей стосовно сироваткового рівня розчинної форма

ендогліну, як під час порівняння із аналогічним показником у обстежених вагітних жінок із контрольної групи, так й у процесі проведення аналізу між клінічними підгрупами ( $p > 0,05$ ) нашого дослідження.

Також було зазначено зниження рівня матричної металопротеїнази-9 у сироватці крові вагітних пацієток із клінічної групи дослідження.

Таблиця 5.8 - Сироватковий рівень розчинної форми ендогліну та металопротеїнази-9 у вагітних пацієток із клінічної групи дослідження,  $n=101$ , ( $M \pm \delta$ )

Вагітні жінки	I клінічна підгрупа, $n=24$	II клінічна підгрупа, $n=26$	III клінічна підгрупа, $n=25$	Контрольна група, $n=26$
Параметри				
31-33 тижень вагітності				
Розчинна форма ендогліну (sEng), нг/мл	$10,71 \pm 1,63$ $P_{1-2} = 0,47$ $P_{1-3} = 0,36$	$12,22 \pm 1,28$ $P_{2-3} = 0,06$	$8,83 \pm 1,22$ $P_{3-к} = 0,50$	$7,82 \pm 0,87$ $P_{1-к} = 0,125$ $P_{2-к} = 0,007$
Металопротеїніза-9 (ММР-9), нг / мл	$176,28 \pm 16,58$ $P_{1-2} = 0,47$ $P_{1-3} = 0,70$	$160,39 \pm 13,79$ $P_{2-3} = 0,26$	$185,59 \pm 17,17$ $P_{3-к} = 0,49$	$202,08 \pm 16,59$ $P_{1-к} = 0,28$ $P_{2-к} = 0,06$

Примітка.  $P_{1-2}$  - відмінності між пацієтками I та II клінічних підгруп;  $P_{1-3}$  - відмінності між пацієтками I та III клінічних підгруп;  $P_{2-3}$  - відмінності між пацієтками II та III клінічних підгруп;  $P_{1,2,3-к}$  - відмінності між жінками клінічних підгруп і контрольної групи.

Проте зазначені зміни також не мали статистично вірогідної різниці, як у порівнянні із практично здоровими жінками, так й поміж підгрупами проспективного клінічного дослідження ( $p > 0,05$ ).

## Резюме

Отже, аналізуючи клінічну ефективність комплексної профілактичної терапії за результатами перебігу вагітності та пологів у пацієток із ожиріння I ступеня і

зниженим статусом вітаміну нами було встановлено, що більш позитивний ефект було досягнуто при додатковій саплементації вітаміну Д вагітним жінкам у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу за попередньо встановленого рівня 25(OH)D <20 нмоль/л (12 нг/мл), проти призначення 2000 МО вітаміну Д (50 мкг) пацієнткам із рівнем 25(OH)D 20-30 нмоль/л (8-12 нг/мл). Клінічна ефективність зазначеної раніше превентивної стратегії полягала насамперед у суттєвому зменшенні випадків перинатальної патології (у 2 рази), гіпертензивні розладів *de novo* (у 3,7 рази), плацентарної дисфункції (у 5,5 рази) та ЗРП (у 4,6 рази), фетального дистресу (у 3,1 рази), субінволюції матки (у 3,7 рази), післяпологових септичних ускладнень (у 7,3 рази), порушення ранньої неонатальної адаптації (у 2,5 рази), асфіксії новонародженого (у 3,2 рази), а також достовірному зменшенню випадків аномалій пологової діяльності ( $p=0,04$ ), бактеріального вагінозу ( $p=0,03$ ).

У процесі використання запропонованої профілактичної терапії, не було встановлено випадків побічної дії препаратів, як у матері, так і у плода та новонародженої дитини.

Під час вживання препарату пацієнтками із попереднім дефіцитом вітаміну Д у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу спостерігали нормалізацію рівня 25(OH)D на 36-37 тижні вагітності у сироватці крові матері ( $p=0,91$  та  $p=0,37$ , порівно із показником у контрольній групі), на відміну від пацієток, які мали попередню недостатність вітаміну Д у сироватці крові та отримували препарат у дозі 2000 МО (100 мкг) на добу ( $p=0,06$  та  $p=0,009$ , порівно із показником у контрольній групі).

Зазначена вище ефективність профілактичної саплементації вітаміну Д у дозі 4000 МО була підтверджена й за динамікою маркерів порушення метаболізму ліпідів у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну Д. У терміні вагітності 31-33 тижня, відзначали статистично вірогідне зменшення сироваткового рівня резистину ( $p=0,006$ ) та аналогічне підвищення рівня адипонектину ( $p=0,025$ ) у вагітних пацієток, які отримували препарат вітаміну Д у дозі 4000 МО, порівняно із тотожними показниками II клінічної підгрупи дослідження.

Нами було встановлено, що саме резистин та адипонектин можуть слугувати, до того ж, маркерами розвитку перинатальної патології за показниками специфічності (91,5% та 78,7%, відповідно), чутливості (100,0% та 91,3%, відповідно); позитивному відношенні ймовірності (11,75 та 4,29%, відповідно), негативній прогностичній цінності (100,0% та 94,9%, відповідно) та точності тесту (94,3% та 82,9%, відповідно).

### **Список робіт, опублікованих за даним розділом дисертації:**

1. Боднарчук О. В. Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із помірним ожирінням та порушенням метаболізму вітаміну Д / Боднарчук О. В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 3. С.397–404. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(3\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-09).
2. Bulavenko, O., Bodnarchuk O., Honcharenko, O., Kosianenko, S., Konkov, D. Dynamics of markers of lipid metabolism during combined preventive therapy of pregnant women with obesity and reduced vitamin D status. *Reproductive endocrinology*. 2022; 4(66) : 54–60. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.54-60>.

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Медико-соціальне значення проблеми перинатальних ускладнень у вагітних жінок із ожирінням зумовлює її актуальність протягом багатьох десятиліть. Ожиріння під час вагітності пов'язане з підвищеним ризиком низки серйозних несприятливих наслідків. Приблизно 50% жінок, які завагітніли, мають надмірну вагу (ІМТ>25–30) або ожиріння (ІМТ>30) [18]. У 2014 році в усьому світі кількість вагітних жінок із зайвою вагою або ожирінням становила 8,9 та 14,6 мільйона відповідно. У жінок з ожирінням під час вагітності підвищується ризик розвитку невиношування вагітності, преєклампсії, фетальної мальформації, акушерських кровотеч і післяпологових септичних ускладнень. Проте, це не лише значуща проблема структури патології вагітності та плода, а й проблема здоров'я дітей, народжених від матерів із ожирінням, які мають, як правило, високу перинатальну захворюваність та неонатальну смертність [42, 86, 170]. Діти, народжені жінками з ожирінням, також стикаються з низкою ризиків для здоров'я [49, 73, 145, 172, 179].

Паралельно з пандемією ожиріння спостерігають високу поширеність нестачі / дефіциту вітаміну Д. Зростає кількість епідеміологічних доказів, які пов'язують низький рівень вітаміну Д з ожирінням. Окрім того, обсерваційні дослідження також показують, що ожиріння під час вагітності є фактором ризику низької концентрації вітаміну D у матері та новонародженого [33]. Однак недостатньо знань, щоб зрозуміти, чи існує причинно-наслідковий зв'язок між ними [49, 108, 187]. До того ж, під час вагітності недостатність або дефіцит вітаміну Д може додатково спровокувати низку ускладнень як у матері (остеомалаяція, гестаційний діабет, зростання випадків первинного кесаревого розтину), так й у плода (фетальний дистрес, МГВП) та у новонародженої дитини (порушення адаптації у немовлят, неонатальна гіпокальціємія, рахіт, погіршення формування зубної емалі, ожиріння) [55, 87, 196, 198, 242, 268]. Загальноновизнаним прямим лабораторним маркером вітамін Д-статусу є рівень

його транспортної фракції після первинного гідроксилування в печінці – концентрація в сироватці крові 25-гідроксивітамін (25(OH)D).

Незважаючи на те, що останні роки в літературі широко обговорюють фактори та механізми, що сприяють розвитку перинатальних і гіпертензивних розладів у вагітних із ожирінням та зниженим статусом вітаміну Д, єдина картина патогенезу цих ускладнень на сьогоднішній день відсутня [72, 76]. Залишаються дискусійними, вимагають подальшого вивчення та певною мірою перегляду питання моніторингу вагітних із ожирінням через знижений статус вітаміну Д, вибору методів подальшої диференційованої патогенетично-зумовленої та раціональної профілактики, оптимальних термінів і методів розродження. У нашій дисертаційній роботі з метою виявлення нових механізмів розвитку ранньої прееклампсії та зниження частоти акушерської й неонатальної патології шляхом розроблення персоніфікованої профілактики перинатальної патології у вагітних жінок із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д було проведено обстеження 101 жінки у терміні вагітності 10-12 тижнів, зокрема й 75 вагітних жінок із ожирінням I ступеня (основна група дослідження) та 26 практично здорових жінок із неускладненим перебігом вагітності (контрольна група), які добровільно прийняли рішення про участь у клінічному проспективному дослідженні. Основним завданням дослідження було визначено пошук детермінант розвитку ранньої прееклампсії та визначення їх значущості у патогенезі супутньої перинатальної патології плацентарного генезу.

Для досягнення поставленої мети, першим етапом нашого дослідження у вагітних жінок із ожирінням, було виконано обстеження рівня маркера вітаміну Д-статусу, а саме: сироваткова концентрація 25(OH)D у пацієток основної клінічної та контрольної груп нашого проспективного дослідження, для з'ясування статусу вітаміну Д.

Нами було встановлено, що 85,3% жінок із ожиріння I ступеня (основна група дослідження) мали недостатність (66,7%) та дефіцит (18,6%) вітаміну Д у сироватці крові. Лише 14,7% жінок із ожирінням з основної клінічної групи мали оптимальний рівень 25(OH)D у сироватці крові, проти 92,3% за аналогічний

показник у вагітних жінок із контрольної групи, ВШ 0,014, 95 % ДІ [0,003 – 0,07],  $p < 0,0001$ . Статус вітаміну Д - оцінювали згідно зі світовими рекомендаціями, за якими референсний рівень 25(OH)D у сироватці крові має бути більше за 30 нг/мл, субоптимальний рівень (недостатність вітаміну Д) – 20-29,9 нг/мл, дефіцит –  $< 19,9$  нг/мл, зокрема й помірний дефіцит – 10–19,9 нг/мл, важкий дефіцит  $< 10$  нг/мл.

Отриманий нами результат повністю узгоджується із даними інших дослідників. Нещодавній систематичний огляд показує, що поширеність дефіциту вітаміну Д на 35% вище у людей з ожирінням й на 24% вище у осіб із зайвою вагою порівняно з еутрофною групою [194]. Інші обсерваційні дослідження показали, що вагітні жінки з ожирінням (ІМТ (у  $\text{кг}/\text{м}^2$ )  $>30$ ) мають значно нижчий статус вітаміну D, ніж вагітні жінки без ожиріння [140]. Andersen LB із співавт. [2013] повідомили, що збільшення ІМТ на  $5 \text{ кг}/\text{м}^2$  пов'язане зі зниженням статусу вітаміну D на  $3,7 \text{ нмоль}/\text{л}$  у вагітних жінок [38]. Karlsson T. із співавт. [2015] повідомили, що незважаючи на більш високе споживання вітаміну Д з їжею та аналогічні добавки, вагітні жінки з ожирінням мали нижчий рівень вітаміну Д сироватки крові у першому триместрі, ніж вагітні жінки з нормальною вагою [140]. Взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну Д та ожирінням може опосередковуватися кількома механізмами, включно зі зниженням біодоступності вітаміну Д та посиленням адипогенезу, що залежить від інгібування гамма-рецептора, активованого проліферативним пероксисом і підсилювача, що зв'язує білок альфа, який модулюється 1,25-гідроксивітаміном D через рецептори вітаміну Д [269].

На наступному етапі було проведено проспективний аналіз соціального, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу жінок із ожирінням і зниженням сироваткового рівня вітаміну Д.

Нами було встановлено, що ожиріння I ступеня та недостатність або дефіцит вітаміну Д, у вагітних жінок основної групи дослідження, було статистично-вірогідно асоційоване із проблемами матеріального забезпечення ( $p=0,031$ ); незбалансованим харчуванням ( $p=0,03$ ); гіподинамією ( $p=0,001$ );

стресовими умовами праці ( $p=0,0045$ ) та тютюнопалінням ( $p=0,0045$ ). Жінки із ожирінням і зниженим статусом вітаміну Д мали підвищений ризик захворювань серцево-судинної системи ( $p=0,029$ ) та захворювань шлунково-кишкового тракту ( $p=0,006$ ). Окремо хотілося б зазначити те, що спадковий анамнез у пацієнок основної клінічної групи був обтяжений хронічною артеріальною гіпертензією ( $p=0,02$ ); ожирінням ( $p=0,017$ ) та цукровим діабетом ( $p=0,02$ ). Вагітні пацієнтки зі зниженим статусом вітаміну Д і ожиріння I ступеня мали достовірно меншу тривалість, як менструального циклу ( $p=0,02$ ), так й тривалість і крововтрату під час місячних ( $p=0,004$  та  $p=0,02$ ), відповідно. Також для пацієнок із ожирінням I ступеня та зниженням рівня 25(OH)D у сироватці крові було притаманно збільшення кількості випадків обтяжливого гінекологічного анамнезу ( $p=0,0001$ ), зокрема, випадків СПКЯ ( $p=0,03$ ); частоти самовільного викидня ( $p=0,042$ ) та антенатальних ускладнень загалом ( $p=0,0012$ ).

Дослідники з різних країн вказують на те, що жінки з надмірною вагою або ожирінням мали приблизно в 2 рази підвищений ризик спонтанного викидня [ВР 1,67, 95 % ДІ 1,25-2,25], також спостерігали 2-кратний підвищений ризик мертвонародження серед жінок з найвищою категорією ІМТ [ВР 2,19; 95 % ДІ = 2,03-2,36] порівняно з жінками з нормальним ІМТ [172]. Існують постійні докази того, що надмірна вага або ожиріння під час вагітності збільшують ризик розвитку прееклампсії, гестаційного діабету та передчасних пологів. Останні огляди також продемонстрували, що вплив надмірної ваги або ожиріння матері до вагітності на результати потомства, що сприяє збільшенню ваги дитини під час народження (макросомія) та вищому ІМТ у дітей-підлітків [105, 110, 221].

Результати інших досліджень вказують на те, що пацієнтки з ожирінням (індекс маси тіла [ІМТ]  $\geq 30$ ) мали значно більший ризик множинних захворювань ( $p < 0,05$ ), включно з гестаційним діабетом; допологовою кровотечею; передчасними пологами до 37 і 33 тижнів вагітності; індукцією пологів; застосування знеболювання (крім інгаляційних методів та місцевої інфільтрації); первинний кесарів розтин; масивна післяпологова кровотеча;



більша маса тіла під час народження; більша потреба у госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії новонароджених порівняно з матерями з ІМТ <30. Ці висновки додають до зростального консенсусу про те, що ожиріння збільшує ризики, пов'язані з вагітністю [204,212].

У метаналізі більше ніж 1 мільйон жінок із патологічною прибавкою ваги під час вагітності, було пов'язано із більш високим ризиком МГВП та ЗРП [США/Європа (ВР 1,51; 95 % ДІ = 1,39, 1,63), Азія (ВР 1,63; 95 % ДІ = 1,45, 1,82)] та передчасними пологами [США/Європа (ВР 1,35; 95 % ДІ = 1,17, 1,56), Азія (ВР 1,06; 95 % ДІ = 0,78, 1,44)]. Патологічна прибавка ваги під час вагітності також була асоційована із більш високим ризиком макросомії для США /Європи (ВР = 1,87; 95 % ДІ = 1,70, 2,06) та Азії (ВР = 2,18; 95 % ДІ = 1,91, 2,49) [110]. Основним компонентом до цього огляду є порівняння азіатських досліджень із застосуванням регіональних категорій ІМТ порівняно з Категорією ІМТ Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ). Аналіз показав, що в усіх категоріях ІМТ до вагітності та у різних етнічних груп недостатня прибавка ваги під час вагітності була пов'язана з підвищеним ризиком МГВП та передчасних пологів, тоді як надлишок прибавки ваги був пов'язаний із підвищеним ризиком макросомії та кесаревого розтину. У метааналізі 13 досліджень жінки, які мали вищу прибавку ваги під час вагітності, частіше мали гіпертензивні розлади під час вагітності (ГРВ) (ВР 1,82; 95 % ДІ = 1,53, 2,17), прееклампсію (ВР 1,92; 95 % ДІ = 1,36, 2,72) або гестаційну гіпертензію (ВР 1,67; 95 % ДІ = 1,43, 1,95) [212,256]. Однак вплив взаємодії між концентраціями вітаміну Д у матері та ІМТ перед вагітністю із ЗРП досі не зрозумілі.

У метааналізі 21 дослідження підвищені шанси на ГРВ були найбільшими серед жінок із зайвою вагою та ожирінням до вагітності та тими, хто набрав вагу, що перевищує рекомендації ВООЗ (ВР 2,17; 95 % ДІ = 1,56, 3,02).<sup>41</sup> Вплив ІМТ до вагітності на передчасні пологи не зрозумілий, ризик може відрізнятися залежно від досліджуваної популяції та типу передчасних пологів. У багатоцентровому дослідженні в Бразилії (n = 3273 передчасних пологів, n = 920 доношених), недостатня вага, незалежно від початкового ІМТ, підвищувала

ризик спонтанних передчасних пологів на 76% (ВР 1,76; 95 % ДІ = 1,34, 2,31), а також надлишок ваги збільшував ризик передчасних пологів у жінок із зайвою вагою (ВР 1,43; 95 % ДІ = 1,16, 1,77) і ожирінням (ВР 1,76; 95 % ДІ = 1,37, 2,26). У ретроспективному когортному дослідженні в Перу ( $n = 8964$ ) існувала незалежна асоціація між вагою пацієнтки та передчасними пологами, за цих обставин захисний ефект спостерігали у жінок з недостатньою вагою (ВР 0,91; 95 % ДІ = 0,82, 1,00) [71, 232]. Незважаючи на те, що ІМТ і прибавка ваги під час вагітності є незалежними факторами ризику перинатальної патології, необхідні подальші високоякісні дослідження щодо їх незалежного та адитивного впливу [141].

Зайва вага та ожиріння визначаються як серйозні клінічні фактори ризику розвитку преєклампсії. Метааналіз Bartsch E. із співавт. [2016] продемонстрував, що ІМТ під час вагітності  $>25$  і  $>30$  кг/м<sup>2</sup> пов'язаний із підвищеним ризиком преєклампсії (частота ваги надлишкової маси ВР 2,1, 95 % ДІ = 2,0, 2,2; ВР при ожирінні = 2,8, 95 % ДІ = 2,6, 3,1) [48].

Рекомендації Міжнародного товариства з вивчення гіпертензії під час вагітності (ISSHP) вказують на те, що хоча в першому або другому триместрі вагітності немає тесту для точного прогнозування преєклампсії, всі жінки повинні пройти скринінг протягом першого триместру на наявність факторів ризику, які, як відомо, тісно пов'язані з преєклампсією. Фактори ризику включали ІМТ матері  $>30$  кг/м<sup>2</sup>, преєклампсію в анамнезі, хронічну гіпертензію, діабет, антифосфоліпідний синдром і допоміжні репродуктивні технології. Жінкам, які мають клінічні фактори ризику розвитку преєклампсії, включно з ожирінням, рекомендовано лікування аспірином (75–165 мг/добу) до 16 тижнів вагітності як втручання для запобігання преєклампсії [63].

Вищий ІМТ, який зазвичай спостерігають у жінок із СПКЯ, поширюється на вагітність у жінок із СПКЯ, які мають вищий ІМТ під час зачаття [стандартна середня різниця (ССР) 0,63 кг/м<sup>2</sup>; 95 % ДІ = 0,42, 0,84] та більш висока прибавка ваги під час вагітності (ССР 0,26 кг/м<sup>2</sup>; 95 % ДІ = 0,03, 0,50), порівняно з жінками без СПКЯ. Не зрозуміло, чи ця вища вага при СПКЯ є клінічно значущою. Крім

того, вагітність при СПКЯ частіше ускладнювалася ГЦД, гестаційною гіпертензією та преєклампсією. Несприятливі наслідки для матері погіршуються, але виникають незалежно від ожиріння при СПКЯ, про що свідчить ризик у жінок із СПКЯ та без нього під час порівняння результатів у жінок з ІМТ >30 кг/м<sup>2</sup> на момент зачаття [43-45].

За результатами дослідження Жемели Н. І. [2019] дефіцит вітаміну D значно підвищує ризик розвитку запальних захворювань нижнього відділу генітального тракту: кольпіту ВШ=5,53 [95 % ДІ 1,27-24,09], цервіциту ВШ=3,03 [95 % ДІ 0,39-23,62]; дисбіотичних процесів піхви ВШ=6,83 [95 % ДІ 1,57-29,63], порушень МЦ 1,92 [95 % ДІ 0,7-5,30], генітального ендометріозу 1,56 [95 % ДІ 0,34-7,08] [9].

Відповідно до даних доказової медицини, надмірна вага та ожиріння пов'язані із гестаційною ендотеліопатією, що є передвісником розвитку гіпертензії. До того ж, дефіцит вітаміну D може бути важливим незалежним фактором, що лежить в основі асоціації ожиріння із гіпертензією та захворюваннями серцево-судинної системи, потенційно опосередкованою ендотеліальною дисфункцією [58].

Визначення гестаційної ендотеліопатії, як незалежного предиктора розвитку перинатальної патології, у нашому дослідженні, було встановлено за показниками мікроальбумінурії (МАУ) та ендотелійзалежної вазодилатації судин (ЕЗВД). ГЕ діагностувалася за результатом відносини альбуміну до креатиніну > 5,0 мг / ммоль. ЕЗВД визначалася за допомогою ультразвукового апарата фірми Toshiba Xario XG та лінійного датчика 12 МГц (визначали в поздовжньому зрізі плечову артерію). Діаметр артерій вимірювали початково, а також після п'ятихвилинної оклюзії. Розраховували відсоток приросту зазначених показників після оклюзії. Дилатація артерій менше 10% від вихідного діаметра розцінювали, як патологічну реакцію, що підтверджує наявність ГЕ, менше 15%, як потенційний тест [7, 8, 109]. Наслідком ендотеліальної дисфункції є синтез ішемізованою плацентою антиангіогенних факторів, що підсилюють вазоконстрикцію. ЕЗВД визначає вазомоторну реакцію артерій у

відповідь на синтез ендотеліальним глікокаліксом NO. Збільшення синтезу NO в ендотеліоцитах відбувається під дією напруги зсуву. Використання нами комплексного підходу з оцінкою механочутливості ендотелію судин, вазоактивних факторів ендотеліального походження та особливостей мікроциркуляції відкриває нові можливості в розумінні патогенетичних механізмів плацентарної дисфункції [10]. У першому триместрі вагітності у жінок із ожиріння I ступеня і зниженим статусом вітаміну D було діагностовано достовірне зростання випадків мікроальбумінурії із рівнем більшим за 5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну ( $p < 0,0001$ ) та зменшенням випадків ендотелій-залежної вазодилатації із показником меншим за 15,0 % ( $p < 0,0001$ ).

Прогностичні значення мікроальбумінурії в патогенезі прееклампсії за результатами проспективного дослідження Abou Senna та Elraouf Abonar [2017] були такими: чутливість 80%, специфічність 72,2%, позитивний коефіцієнт вірогідності 288%, негативний коефіцієнт ймовірності 22,7%, позитивна прогностична цінність 24,2%, негативна прогностична цінність 97%, ВР 10,4 та точність 76,1% [230].

Натомість дослідження Babu RP із співавт., [2017] вказувало на те, що МАУ мала найвищу чутливість (100%) та хорошу специфічність (77,6%). МАУ мала найкращий предикторний показник як для діагностики прееклампсії, так і для оцінки функції нирок. МАУ також мала хорошу кореляцію із систолічним артеріальним тиском у випадках легкої ниркової дисфункції. Авторами було встановлено, що МАУ мало значну кореляцію із систолічним артеріальним тиском у групі вагітних жінок із гіпертензією. МАУ може тісніше корелювати із іншими клінічними ознаками тяжкості захворювання, оскільки вона може точніше відображати клубочкову дисфункцію, пов'язану з клубочковим ендотеліозом при ПЕ. МАУ може бути високоспецифічним маркером ПЕ, а також допомогти оцінити стан функції нирок під час вагітності. МАУ рекомендовано використовувати для предикторної діагностики розвитку перинатальної патології з метою зменшення негайних і віддалених ускладнень [42].

Jayaballa M, Sood S, із співавт., [2017] показали, що допологовий пік МАУ є корисним простим маркером, який допомагає передбачити несприятливі наслідки для матері та плода. Первинний результат був сукупністю поганих наслідків для матері та плода, включно з преєклампсією, материнською смертністю, еклампсією, мертвонародженістю, смертю новонароджених, ЗРП, передчасними пологами та відшаруванням плаценти. Оскільки передпологовий піковий рівень МАУ (у мг/ммоль) зростав від нормоальбумінурії (А/К <3,5) до мікроальбумінурії (А/К 3,5-35) до макроальбумінурії (А/К >35), відсоток жінок з первинним складним результатом зростав поступово (з 13,8% до 24,1% та до 62,1% відповідно,  $p < 0,001$ ). Після корекції коваріатів, включно з артеріальною гіпертензією в анамнезі, хронічною хворобою нирок і терапією аспірином під час вагітності, МАУ залишався значущим провісником розвитку перинатальних ускладнень [136].

Згідно із рандомізованим проспективним дослідженням Конькова Д. Г. [2015] кров'яні виділення у першому триместрі (ВШ 2,93, 95 % ДІ [1,11 – 7,74],  $p = 0,03$ ) у вагітних жінок із ендотеліальною дисфункцією можуть свідчити про першу маніфестацію гестаційної ендотеліопатії як інтегральний показник клінічного прояву неповноцінної інвазії цитотрофобласту, порушення ремодуляції спіральних артерій та розвитку первинної хоріально-плацентарної недостатності [10].

Дослідження Brandao A. із співавт. [2014] довело предиктивну значущість динаміки ЕЗВД під час вагітності стосовно розвитку преєклампсії. У пацієток із ранньою та пізньою ПЕ приріст діаметра плечової артерії після оклюзійної проби склав відповідно  $4,0 \pm 6,0$  і  $3,0 \pm 3,0\%$ , що істотно менше, ніж було визначено у вагітних жінок із нормальним перебігом гестаційного процесу ( $9,0 \pm 5,0\%$ ;  $p < 0,05$ ) [61].

У дослідженні ЕЗВД у вагітних M. Savvidou із співавт. [2003] доповнювали ультразвуковим доплерографічним дослідженням кровоплину в маткових артеріях. Вагітні жінки, у яких в подальшому була преєклампсія, демонстрували статистично достовірну різницю за меншим приростом діаметра артерії після

оклюзії, порівняно із пацієнтками із фізіологічним перебігом гестації та пацієнток із плацентарною дисфункцією, але з неускладненим результатом вагітності ( $3,58 \pm 2,76$ ,  $8,59 \pm 2,76$  та  $8,15 \pm 4,32\%$  відповідно;  $p < 0,05$ ). Показники ЕЗВД вагітних пацієнток, у яких згодом була встановлена ЗРП були статистично вірогідно нижчі, ніж у жінок із нормальним перебігом вагітності ( $6,17 \pm 2,82\%$  проти  $8,59 \pm 2,76\%$ ;  $p < 0,05$ ) [222].

Хотілося б зазначити, що у нашому дослідженні індекс резистентності у маткових артеріях, випадки появи ранньої латеральної та білатеральної діастолічної виїмки був статистично вірогідно більшим у вагітних жінок із основної клінічної групи, порівняно із аналогічними показниками у практично здорових пацієнток із контрольної групи дослідження ( $p = 0,04$ ,  $p=0,02$  та  $p=0,02$ ), відповідно.

Відповідно до завдань нашого клінічного проспективного дослідження стосовно впливу ожиріння I ступеня та зниженого статусу вітаміну D, на перинатальні наслідки, у першому триместрі було встановлено статистично вірогідні відмінності, за результатами глікемії натще ( $p=0,024$ ) й після навантаження ( $p=0,007$ ); інсулінемії ( $p < 0,0001$ ) та зростання показника інсулінорезистентності ( $p=0,0001$ ), порівняно із вагітними жінками, які мали нормативний ІМТ та рівень вітаміну D у сироватці крові, хоча й зазначене вище зростання показників було в нормативних межах. Під час внутрішньогрупового розподілу, із урахуванням типу зниженого статусу вітаміну D (недостатність або дефіцит) було з'ясовано, що через недостатність та дефіцит вітаміну D у вагітних жінок основної групи зберігалася достовірна відмінність результатів дослідження вуглеводного метаболізму: за рівнем глікемії натщерце ( $p=0,01$  та  $p=0,0008$ , відповідно) і після навантаження ( $p=0,006$  та  $p=0,0004$ , відповідно); інсулінемії ( $p < 0,0001$  та  $p < 0,0001$ , відповідно).

Дефіцит вітаміну D є незалежним фактором ризику розвитку діабету, що узгоджується з деякими наявними повідомленнями про рівень 25-гідроксивітаміну D у сироватці матері на ранніх термінах вагітності та ризик гестаційного цукрового діабету (ГЦД) [35]. Причиною може бути те, що вітамін

D бере участь у гомеостазі глюкози, а механізм, можливо, стосується секреції інсуліну та дії інсуліну [263]. Більше того, нещодавній метааналіз показав, що низький рівень вітаміну D у матері прискорює ризик розвитку ГЦД, а нижчий рівень вітаміну D підвищує ризик діабету 2 типу та метаболічного синдрому [144]. Причиною також може бути те, що вітамін D впливає на секрецію інсуліну. Вітамін D регулює секрецію інсуліну  $\beta$ -клітинами підшлункової залози та впливає на рівень глюкози в кровообігу [263]. Отже, низький рівень вітаміну D є фактором ризику розвитку інсулінорезистентності, непереносимості глюкози та особливостей метаболічного синдрому в пацієнтів із нормою глікемії. Дефіцит вітаміну D на ранніх термінах вагітності значно підвищує ризик гестаційного діабету на пізніх термінах вагітності [253]. Підтримка оптимального статусу вітаміну D, починаючи із раннього терміну вагітності, на нашу думку, може бути протективним фактором для розвитку гестаційного цукрового діабету.

У процесі дослідження метаболізму ліпідів у вагітних жінок із ожиріння I ступеня і порушенням метаболізму вітаміну D у першому триместрі, було діагностовано достовірне зростання у сироватці крові рівня ЗХС ( $p=0,028$ ) та ТГ ( $p=0,029$ ), порівняно із аналогічним показником у вагітних пацієток із контрольної групи дослідження. До того ж, під час проведення аналізу отриманих результатів дослідження через недостатність та дефіцит вітаміну D у пацієток із клінічної групи відзначали достовірну відмінність результатів за показниками: зростання сироваткового рівня загального холестерину ( $p=0,045$  та  $p=0,008$ , відповідно); збільшення концентрації тригліцеридів ( $p=0,03$  та  $p=0,009$ , відповідно); зниження рівня ліпопротеїнів високої щільності у сироватці крові пацієток із дефіцитом вітаміну D ( $p=0,026$ ).

Аналіз параметрів адипокінового профілю у вагітних жінок із клінічної та контрольної груп дослідження дозволив встановити достовірні відмінності за зростанням рівня лептину ( $p < 0,0001$ ) і резистину ( $p < 0,0001$ ) та зниженням показників адипонектину ( $p=0,006$ ) у жінок із порушенням метаболізму вітаміну D на фоні ожиріння I ступеня, проти аналогічних показників у практично здорових пацієток. Внутрішньогруповий розподіл жінок із групи проблемної

патології підтвердив подібну різницю у пацієток, як із нестачею (25(OH)D 20-29,9 нг/мл), так й із дефіцитом вітаміну Д (25(OH)D 12-19,9 нг/мл).

Адипокіни безпосередньо беруть участь у генезі інсулінорезистентності. Рівень лептину в крові відбиває сумарний енергетичний резерв жирової тканини [80, 102, 242].

Лептин необхідний для розвитку вагітності, тому що для клітин трофобласту він є трофічним та мітогеним фактором, що знижує апоптичну активність і стимулює проліферацію [184]. Лептин стимулює синтез фетального фібронектину, матричних металопротеїназ-2 та 9, тим самим надає інвазивний фенотип клітин цитотрофобласту [72]. Також лептин сприяє плацентарному ангиогенезу, синергічно діє з декількома факторами росту, включно з фактором росту ендотелію судин, основний фактор росту фібробластів і тромбоцитарний фактор росту [193].

G. Vanjas із співавт. [2021] опублікували результати власного дослідження, згідно з якими концентрація резистину в 1-му триместрі була статистично вищою у жінок, у яких розвинулася преєклампсія, порівняно з тими, у яких преєклампсія не розвивалася ( $p < 0.001$ ). Аналіз ROC показав, що включення резистину ( $AUC = 0,870$ ) покращило діагностичну точність базової моделі, включно з демографічними та клінічними параметрами ( $AUC = 0,777$ ) для прогнозу преєклампсії ( $p < .05$ ), концентрація резистину в 1-му триместрі може сприяти наявним прогностичним моделям преєклампсії [47].

M.S. Burnett та співавт. опублікували дані дослідження, згідно з якими рівень циркулювального резистину можна розглядати прогностичним маркером ожиріння, порушення чутливості тканин до інсуліну та ЦД 2-го типу [67]. Участь резистину в стимуляції механізмів запалення, активації ендотелію та проліферації клітин гладкої мускулатури судин дає можливість розглядати його як маркер або навіть етіологічний фактор розвитку гестаційної патології. Отримано неоднозначні дані про роль резистину при преєклампсії, що демонстрували підвищений рівень циркулювального резистину у вагітних з ПЕ порівняно зі здоровими пацієнтками та відсутність кореляції експресії мРНК



резистину в підшкірній жировій тканині черевної стінки та плаценті із рівнем цього адипонектину в плазмі. Сироваткова концентрація резистину залежить від клубочкової фільтрації та збільшується у процесі прогресувальної ниркової недостатності. Отже, порушення функції нирок за ПЕ призводить до збільшення рівня резистину до плазми крові. На противагу цьому є результати досліджень, що демонстрували зниження концентрації циркулювального резистину за ПЕ порівняно зі здоровими вагітними у тому ж терміні [82]. Автори вважали, що причиною зниження концентрації резистину є дисфункція плаценти, що часто супроводжує розвиток ПЕ, що призводить до скорочення плацентарної продукції резистину.

Адипонектин пригнічує адгезію моноцитів, знижує їхню фагоцитарну активність та зменшує накопичення змінених ліпопротеїнів у стінці судин [153]. Окрім того, адипонектин зменшує пошкодження ендотелію судин і стимулює вироблення оксиду азоту [142]. Виходячи з цієї інформацією стає очевидним, що гіпоадипонектинемія є фактором ризику порушень судинно-тромбоцитарного та коагуляційного гемостазу, що призводить до посилення процесів тромбоутворення. У першому триместрі вагітності адипонектин впливає на функцію хоріону через рецептори AdipoR1 та AdipoR2, що експресуються клітинами трофобласту [88]. Адипонектин також сприяє модулюванні процесів оптимальної плацентації, сприяючи повноцінній міграції та диференціювання трофобласту.

При материнському ожирінні порушення секреторної активності жирової тканини проявляються зниженням рівня адипонектину з одночасним підвищенням рівня ІЛ-6 та ФНП- $\alpha$  та можуть сприяти розвитку ендотеліальної дисфункції, інсулінорезистентності, активації прозапального статусу [246]. Адипонектин має протилежний лептин і прозапальні цитокіни механізм дії та попереджає розвиток інсулінорезистентності. Показано, що адипонектин активує фосфорилування інсулінових рецепторів. Отримано суперечливі дані про роль адипонектину в розвитку преекламсії. У дослідженні Nanda та співавт. [2011] підвищений рівень циркулювального адипонектину в першому триместрі

zareєстрований у жінок, друга половина вагітності, яких ускладнилася ПЕ [186]. Протилежні дані отримали D'Anna зі співавт. [2005], показавши, що у пацієток з гестаційною гіпертензією та ПЕ, що розвивається у пізні терміни вагітності, у першому триместрі реєструються значно нижчі концентрації адипонектину порівняно зі здоровими вагітними з групи контролю [85]. В інших дослідженнях не виявлено значних відмінностей у концентраціях адипонектину в ранні та пізні терміни гестації за розвитку ПЕ та фізіологічної вагітності [207]. Етіологія таких суперечливих результатів залишається остаточно не з'ясованою. Було зроблено припущення, що збільшення концентрації адипонектину за ПЕ є фізіологічним механізмом підвищення чутливості до інсуліну та судинної функції за ПЕ. Оскільки адипонектин є антагоністом ангіотензину-II, його зниження може пояснити, принаймні частково, гіпертензію, що спостерігають при метаболічному синдромі, а також при аномальній плацентації у жінок із ожирінням. Адипонектин сприяє обмеженню активності запальної реакції ендотеліальної дисфункції за ПЕ, підвищуючи продукцію оксиду азоту, інгібуючи ядерний фактор (NF- $\kappa$ B), із зниженням рівень С-реактивного протеїну [208].

У результатах інших досліджень повідомляли, що ожиріння під час вагітності пов'язане зі зниженням експресії адипонектину в жировій тканині матері та гіпоадипонектинемією, що, також буде стимулювати інсулінорезистентність, спричинену вагітністю [217], з потенційним впливом на ріст плода. Попередні дослідження зазначали, що сироватковий рівень вітаміну Д безпосередньо пов'язаний з адипонектином, їхній зв'язок варіюється в залежності від категорій ІМТ, сильніший із збільшенням ІМТ [271]. Окрім того, зниження рівня адипонектину у вагітних жінок було пов'язано з розвитком ЗРП, асоціацією, на яку впливають відсоток жирової тканини та інсулінорезистентність [76]. Поєднуючи разом, можна уявити, що адипонектин може сприяти впливу взаємодії між концентрацією вітаміну Д у сироватці крові матері та ІМТ до вагітності з ризиком виникнення ЗРП. Необхідні подальші

дослідження для більш глибокого вивчення цих асоціацій та їхніх фізіологічних механізмів.

Незалежно від того чи виникає перинатальна патологія внаслідок неадекватного ремоделювання спіральних артерій на ранніх термінах вагітності або переповнення плацентарних мікроворсинок наприкінці вагітності, обидва вони призводять до періодичної гіпоксії плаценти. Вважають, що такий стан порушення перфузії / гіпоксії створює основу для пошкодження плаценти (наприклад, руйнування тканин) та подальшого вивільнення плацентарних факторів у кровоплин матері. Потрапляючи в кровообіг матері, найбільш вірогідно, що ці субстанції плацентарного походження активують материнську відповідь, що характеризується системною вторинною ендотеліальною дисфункцією [209,210,238].

Розчинний ендоглін (sEng) є антиангіогенним фактором, що синтезується у плаценті та виділяється в кровообіг матері. Потрапляючи в кровоплин матері, він викликає стимуляцію проникності судин та гіпертензію, через втручання в передачу сигналів TGF $\beta$ -шляху [224]. За прееклампсії концентрації sEng у плазмі крові значно підвищуються в кровообігу матері за два-три місяці до початку клінічних проявів та корелюють із тяжкістю прееклампсії [225]. Надзвичайно широкий спектр MMP та тканинних інгібіторів MMP експресується природними клітинами-кілерами матки, децидуальними клітинами та трофобластами [244]. Їхня значущість у посередництві розвитку плаценти підкріплюється результатами експериментів *in vitro* [189]. MMP-9 (колагеназа IV типу) є ключовим ефектом ремоделювання ЕСМ, який руйнує колагени типів IV, V та IX, денатурований колаген (желатин), а також еластин. Активна MMP-9 значно експресується в місці імплантації ембріона трофобластами, а також причетна до їхніх процесів інвазії та плацентації [154, 199]. Достатньо велика кількість досліджень вказують на роль MMP-9 у розвитку ПЕ [155]. Нещодавно було показано, що варіант MMP-9 є корисним біомаркером сприйнятливості до тяжкості ПЕ та її раннього початку [117].

Отже, біологічно вірогідно, що sEng та MMP-9 можуть бути біомаркером

розвитку патології вагітності в антенатальному періоді з огляду на те, що може вказувати на дисфункцію плаценти, нашим кроком у цьому напрямку дослідження було оцінити зв'язок між концентраціями sEng та MMP-9 у плазмі матері та рівнем вітаміну Д у сироватці крові у жінок із ожирінням I ступеня.

У вагітних пацієток основної клінічної групи дослідження із ожирінням I ступеня та нестачею або дефіцитом вітаміну Д було виявлено статистично-достовірне зростання показників sEng ( $p=0.0005$ ) та зниження MMP-9 ( $p=0.028$ ), порівняно із аналогічним результатом у практично здорових вагітних респонденток із контрольної групи дослідження. Через недостатність (25(OH)D 20-29,9 нг/мл) та дефіцит вітаміну Д (25(OH)D 12-19,9 нг/мл), відзначали зростання рівня розчинної форми ендогліну ( $p=0.01$  та  $p=0.0008$ , відповідно), а також зниження сироваткової концентрації металопротеїнази-9 ( $p=0.03$  та  $p=0.001$ , відповідно).

Попередні дослідження виявили значну зворотну кореляцію між рівнями сироваткового sEng та гестаційним віком під час відбору проб, а також позитивну кореляцію із систолічним артеріальним тиском та рівнями креатиніну, сечової кислоти, АСТ та ЛДГ у сироватці крові [197]. Більше того, інші фахівці також виявили значну негативну кореляцію між рівнями сироваткового sEng й масою дитини під час народження та кількістю тромбоцитів, а також позитивну кореляцію зі співвідношенням МАУ [156]. Вони також оцінили зв'язок між рівнями sEng у сироватці крові та індивідуальними ризиками несприятливих наслідків вагітності. Жінки, чий сироватковий рівень sEng був в межах найвищого квартилю, показали підвищений ризик комбінованих несприятливих наслідків для матері. Крім того, ризик комбінованих несприятливих наслідків і різних індивідуальних побічних ефектів, включно з гострою нирковою недостатністю, відшаруванням плаценти, потребою в ендотрахеальній інтубації та інотропних підтримувальних препаратах, тромбоцитопенією, підвищенням рівня печінкових ферментів, передчасними пологами та SGA немовлят, був прогресивно вищим. Квартилі рівня sEng у сироватці крові зростали навіть після врахування гестаційного віку під час забору, найвищого систолічного та

діастолічного артеріального тиску та протеїнурії. Отже, ми підтвердили та розширили попередні спостереження щодо зв'язку між рівнями сироваткового sEng під час первинної оцінки та подальшими несприятливими результатами у жінок групи ризику з підозрою на прееклампсію.

Знижена активність MMP-9 та підвищений вміст колагену в судинах також можуть збільшити ригідність судини та знижують її пластичність, у такий спосіб, сприяючи підвищенню судинного опору та гіпертензії. Це узгоджується з повідомленнями про те, що желатинолітична активність MMP-9 зменшується, а відкладення колагену збільшується у пацієнтів із гіпертензією в порівнянні з пацієнтами з нормальним тиском [77]. У дослідженні Jia JP [2022] під час порівняння з контрольною групою рівень експресії білка MMP-9 був значно зниженим ( $p < 0.05$ ), тоді як рівень експресії білка PPAR $\gamma$  був значно підвищеним у тканинах плаценти групи прееклампсії ( $p < 0.05$ ). На основі аналізу рівноваги Харді-Вайнберга два поліморфізми як MMP-9, так й PPAR $\gamma$  були тотожні за розподілом генетичної рівноваги ( $p > 0.05$ ). Кореляційний аналіз генів показав, що поліморфізм rs101201 та його алелі в промоторній ділянці гена MMP-9 та поліморфізм rs201018 та його алелі в промоторній ділянці гена PPAR $\gamma$  корелювали з виникненням прееклампсії ( $p < 0.05$ ). Крім того, значення індексу маси тіла (ІМТ), гестаційного віку, систолічного артеріального тиску та рівня креатиніну в сироватці крові у пацієнтів з прееклампсією з генотипом GG rs101201 у промоторній ділянці гена MMP-9 статистично достовірно не відрізнялися від показників у контрольній групі ( $p > 0.05$ ) [138]. Lakowska [2017] повідомила, що знижений рівень MMP-9 може бути залучений до патологічних процесів під час вагітності, таких як: обмеження росту плода (ЗРП) та прееклампсії [154].

Контраверсійним є призначення препаратів, що містять вітамін Д під час вагітності [134]. Вагітним жінкам радять приймати вітамін Д (10 мкг / 400 МО) на добу, що міститься у вітамінно-мінеральних комплексах (ВМК). Жінкам з високим ризиком дефіциту вітаміну D рекомендовано приймати 25 мкг (1000 МО) холекальціферолу на добу у складі ВМК [255]. Жінкам, які мають високий

ризик розвитку преєклампсії, рекомендовано приймати 20 мкг (800 МО) з кальцієм, як 10 мкг (400 МО) двічі на день [128]. Інші дослідники вважають, що для більшості жінок, у яких був виявлений дефіцит вітаміну Д, доцільне лікування протягом 6 тижнів холекальціферолом у дозі 20 000 МО на тиждень з такою добовою дозою, що призначають пацієнтам з високим ризиком дефіциту (1000 ОД на добу) [96]. Експерти Американського товариства ендокринологів рекомендують вагітним призначати з профілактичною метою 600 МО вітаміну Д, вагітним групою ризику дефіциту вітаміну Д – здоровий від 1500 до 2000 МО/добут для підтримки рівня 25(ОН)D у крові вище 30 нг/мл, за допустимого верхнього рівня споживання вітаміну Д 4000 МО [122]. В Українській клінічній настанові «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді, 2022» зазначено, що вживання вітаміну Д під час вагітності асоціюють зі знизеним ризиком розвитку преєклампсії. Збільшення дози вітаміну Д асоціюють із зменшенням частоти ПЕ. Вагітним жінки з рівнем 25(ОН)D - 30–49 нмоль/л рекомендовано 1000 МО (25 мкг) /д; <30 нмоль/л (12 нг/мл) слід починати 2000 МО (50 мкг)/д; 20-30 нмоль/л (8-12 нг/мл) слід починати 4000 МО (100 мкг)/д (7 тижнів); <20 нмоль/л слід починати 4000 МО (100 мкг)/д (14 тижнів). Повторно – рівень вітаміну Д на 28 тижні вагітності. Вагітні жінки з рівнем 25(ОН)D вище 50 нмоль/л (20 нг/мл): слід вживати 400 МО вітаміну Д щодня [23]. Проте, незважаючи на поточні рекомендації щодо саплементації вітаміну D для підтримки концентрації 25(ОН)D у матері, адекватність наведених рекомендацій поряд із впливом ожиріння матері у відповідь на вживання вітаміну D під час вагітності не була розглянута у такий спосіб.

У залежності від ініціального рівня 25(ОН)D в обстежених пацієнток було виділено такі підгрупи: I підгрупа клінічної групи проспективного дослідження - 24 жінки, які мали рівень 25(ОН)D у сироватці крові менше за 22,0 нг/мл, на доданок до АСК (100 мг на добу) отримували препарати вітаміну Д (4000 МО на добу), II клінічну підгрупу склали 26 вагітних жінок, які отримували АСК (100 мг на добу) та препарати вітаміну Д (2000 МО на добу) із ініціальною сироватковою концентрацією 25(ОН)D 22,1-28,0 нг / мл та III підгрупа – 25

пацієток, які отримували АСК (100 мг на добу) препарати вітамін Д (1000 МО на добу), які мали вміст 25(OH)D у сироватці крові більше за 28,1 нг/мл. Практично здорові вагітні жінки із контрольної групи отримували 600 МО вітаміну Д на добу.

Аналіз клінічного результату вагітності та особливості перебігу пологів і післяпологового періоду були простежені у 100,0% пацієток із основної клінічної групи та практично здорових вагітних жінок з контрольної групи.

Клінічний позитивний ефект, у плані профілактики розвитку перинатальної патології, було встановлено у вагітних жінок, які отримували додаткову саплементацию вітаміну Д у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу за попередньо встановленого рівня 25(OH)D <20 нмоль/л (12 нг/мл), проти призначення 2000 МО вітаміну Д (50 мкг) пацієткам із рівнем 25(OH)D 20-30 нмоль/л (8-12 нг/мл). Клінічна ефективність зазначеної раніше превентивної стратегії полягала насамперед у суттєвому зменшенні випадків перинатальної патології (у 2 рази), гіпертензивні розладів *de novo* (у 3,7 рази), плацентарної дисфункції (у 5,5 рази) та ЗРП (у 4,6 рази), фетального дистресу (у 3,1 рази), субінволюції матки (у 3,7 рази), післяпологових септичних ускладнень (у 7,3 рази), порушення ранньої неонатальної адаптації (у 2,5 рази), асфіксії новонародженого (у 3,2 рази), а також достовірному зменшенню випадків аномалій пологової діяльності ( $p=0,04$ ), бактеріального вагінозу ( $p=0,03$ ).

У процесі використання запропонованої профілактичної терапії, не було встановлено випадків побічної дії препаратів, як у матері, так і у плода та новонародженої дитини.

Можливими ускладненнями вагітності через дефіцит вітаміну Д є преєклампсія, гестаційний діабет та передчасні пологи. Доведено, що саплементация вітаміну Д у період вагітності знижує вірогідність цих ускладнень, що також зменшує частку розродження шляхом кесаревого розтину [215, 216]. Преєклампсію частіше виявляють у вагітних із дефіцитом вітаміну Д. Зазначена роль вітаміну Д як універсального модулятора імунної системи обґрунтовує зниження його рівня в контексті імунної відповіді вагітних [20-22]. Дефіцит

вітаміну D може призвести до підвищення запальної реакції, яка характеризує преєклампсію, а також ендотеліальну дисфункцію через пряму дію на ген транскрипції ангіогенезу, зокрема й фактора ендотелію судин [83]. У трьох дослідженнях жінок із преєклампсією було встановлено, що при низькому рівні вітаміну B (25(OH)D < 50 нмоль/л) ризик виникнення тяжкої преєклампсії збільшився у 5 разів [130, 177, 270]. Низький рівень вітаміну D в першій половині вагітності (25(OH)D < 37,5 нмоль/л) був пов'язаний із ризиком розвитку преєклампсії [146]. В іншому дослідженні жінки з тяжкою ранньою преєклампсією до 34 тижнів вагітності мали достовірно низький рівень вітаміну D в порівнянні з жінками без гіпертензивних ускладнень вагітності [216]. Зниження до вагітності 25(OH)D до рівня < 20 нг/мл збільшувало ризик розвитку преєклампсії вдвічі, а в період вагітності підвищувало ризик її тяжкості в 4 рази. Крім того, в немовлят від жінок з ранньою тяжкою преєклампсією та затримкою росту плода сироватковий показник вітаміну D був значно нижчим [18, 20].

У рандомізованому дослідженні Christopher R Sudfeld із співавт. [2022] не було виявлено жодної різниці у ризику МГВП між групами жінок, які отримували вітамін D3 (229 МГВП народжень серед 1070 живонароджених) та плацебо (236 МГВП народжень серед 1091 живонароджених) (ВР 1,03, 95 % ДІ 0,87 до 1,22,  $p = 0,70$ ). Також не було різниці у ризику затримки росту в немовлят у віці 1 року між групами вітаміну D3 (407 випадків серед 867 немовлят) та плацебо (413 випадків серед 873 немовлят) (ВР 1,00, 95 % ДІ 0,92–1,10,  $p = 0,95$ ). Також дослідники не виявили впливу вітаміну D під час вагітності та лактації на відставання у розвитку немовлят або інші показники росту немовлят. Покращення статусу вітаміну D у немовлят у 6 тижнів та 6 місяців у наведеному вище дослідженні, ймовірно, пояснюють покращенням вмісту вітаміну D у грудному молоці протягом періоду виключного грудного вигодовування, однак частота та інтенсивність грудного вигодовування мають тенденцію до зниження протягом періоду прикорму в немовлят, що, можливо, сприяє тому, що не впливає на концентрацію 25(OH)D у немовлят у віці 12 місяців. Тим не менш, покращення статусу вітаміну D у немовлят не вплинуло на результати росту дитини. [241].



Останній огляд Cochrane не виявив впливу вживання вагітними жінками вітаміну Д на ризик передчасних пологів у 7 рандомізованих дослідженнях, які включали 1640 вагітних жінок, але було 45% зниження ризику народження дітей із низькою вагою у 5 дослідженнях, які включали загалом 697 пацієнток [191]. До метааналізу було об'єднано 8 досліджень із загалом 6530 жінками. Імовірність розвитку анемії у вагітних з дефіцитом вітаміну D зростає на 61% (OR = 1,61; 95 % ДІ, 1,41-1,83; I2 = 48%) [159].

У дослідженні Жемели Н. І. [2019], було вказано на те, що ускладнений загрозою переривання гестаційний процес в пізні терміни частіше має місце у жінок з нестачею або дефіцитом вітаміну D ( $26,5 \pm 0,8$  % проти 7,7 % в контрольній групі; ВШ 4,08 [95 % ДІ 0,49-33,58]). Дефіцит вітаміну D асоційований з ризиком передчасних пологів ( $21,1 \pm 1,1$ % проти 12,5 % у контрольній групі; ВШ 3,21 [95 % ДІ 0,39-26,73], преєклампсією  $14,1 \pm 0,2$  % проти 7,7 % у контрольній групі; ВШ 1,97 [95 % ДІ 0,23-16,84]), що зумовлює високу частоту розродження операцією кесаревого розтину ( $27,8$  % і  $31,4$  % проти 15,4 %; ВШ 2,31 [95 % ДІ 0,47-11,33] [9].

Вітамін Д може відігравати роль у регуляції судинного кровообігу у плода. Проспективне когортне дослідження оцінювало взаємозв'язок між цереброплацентарним відношенням (ЦПВ) та призначенням вітаміну Д у плодів із раннім ЗРП. Дослідження показало, що через 1 тиждень ЦПВ було значно вище ( $p = 0,0455$ ) у плодів пацієнтів, які отримували вітамін Д у дозі 2000 МО 1,75 (IQR: 1,47; 2,06) проти <500 МО групи 1,51 (IQR: 1,51; 1,52). Аналогічно, черенз 2 тижні: ( $p < 0,0001$ )—2,39 (IQR: 1,82; 2,69) проти 1,21 (IQR: 0,98; 1,52). На думку авторів призначення вітаміну Д у дозі 2000 МО може вплинути на збільшення ЦПВ у плодів із раннім ЗРП [135].

У процесі вживання препарату пацієнтками із попереднім дефіцитом вітаміну Д у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу спостерігали нормалізацію рівня 25(OH)D на 36-37 тижні вагітності у сироватці крові матері ( $p=0,91$  , порівно із показником у контрольній групі), на відміну від пацієнток, які мали попередню недостатність вітаміну Д у сироватці крові та отримували препарат у дозі 2000 МО (100 мкг) на добу ( $p=0,06$  та  $p=0,009$ , порівно із показником у контрольній

групі). Наведена вище різниця може бути пов'язана з секвестрацією вітаміну D в жировій тканині у вагітних пацієток із ожирінням. Інші фізіологічні зміни матері, включно з гестаційним збільшення ваги, гемодилуцією та об'ємним розведенням, також можуть впливати на статус вітаміну D [95]. Вважають, що гемодилуція та гестаційне збільшення ваги мають подібний вплив на статус вітаміну D у різних категоріях ІМТ [140]. Хоча попередні дослідження вказували на те, що ефект на дозу у вагітних жінок продемонстрували підвищення концентрації 25(OH)D у матері [33,219], визначення адекватної або оптимальної концентрації 25(OH)D для здоров'я матері залишається суперечливим, а доцільність порівняння концентрацій у вагітність з цільовими порогоми, встановленими для невагітних дорослих, обговорюють.

Аналогічно, не існує жодних відомих порогових значень для концентрації 25(OH)D в пуповині, які б вказували на покращення стану здоров'я немовлят. Крім того, не існує глобального консенсусу щодо того, що є достатнім рівнем вітаміну D під час вагітності. Поточна рекомендація Великої Британії щодо 10 мкг вітаміну D для всіх вагітних та жінок, які годують була встановлена з метою запобігання дефіциту в матері та дитини ( $>25$  нмоль/л) [228]. Європейське агентство з безпеки харчових продуктів (EFSA) зазначило, що наразі немає даних, які б припускали інше цільове значення для концентрації 25(OH)D для вагітних жінок порівняно з невагітними, а Інститут медицини пропонує цільовий поріг  $>30$  нмоль/л [97]. Крім того, навіть якщо вагітність починається з достатнім статусом вітаміну D, стратегія призначення UK SACN 600 МО на добу може бути недостатньою для досягнення достатньої концентрації 25(OH)D у пуповині.

Проте дослідження Forde H. із співавт. [2021] свідчило, що не було жодної кореляції між споживанням вітаміну D та АТ матері в 1-3 триместрі або через 5 років спостереження. Статус вітаміну D на 13 тижні вагітності негативно корелював із середнім артеріальним тиском у першому триместрі ( $r = -0,152$ ,  $p = 0,044$ ). Проте не було кореляції між 25OHD на 28 тижні вагітності та АТ на 28 або 34 тижні вагітності або 25OHD та АТ на 5-річному терміні спостереження [103].

Зазначена вище ефективність профілактичної саплементатії вітаміну D у

дозі 4000 МО була підтверджена й за динамікою маркерів порушення метаболізму ліпідів у вагітних жінок із ожиріння I ступеня та зниженим статусом вітаміну Д. У терміні вагітності 31-33 тижня, відзначалось статистично-вірогідне зменшення сироваткового рівня резистину ( $p=0,006$ ) та аналогічне підвищення рівня адипонектину ( $p=0,025$ ) у вагітних пацієнток, які отримували препарат вітаміну Д у дозі 4000 МО, порівняно із тотожними показниками II клінічної підгрупи дослідження.

Нами було встановлено, що саме резистин та адипонектин можуть слугувати, до того ж, маркерами розвитку перинатальної патології за показниками специфічності (91,5% та 78,7%, відповідно), чутливості (100,0% та 91,3%, відповідно); позитивному відношенню ймовірності (11,75 та 4,29%, відповідно), негативній прогностичній цінності (100,0% та 94,9%, відповідно) та точності тесту (94,3% та 82,9%, відповідно).

Отже, наше дослідження, засноване на комплексній оцінці клінічної ефективності вітаміну Д у вагітних жінок із ожирінням I ступеню показало, що наявність зниженого статусу вітаміну Д є незалежним прогностичним фактором, що асоційований з несприятливими наслідками вагітності. У вагітних пацієнток із нестачею або дефіцитом сироваткового рівня 25ОНД були виявлені виразні порушення ліпідного та вуглеводного метаболізму, розлади ендотеліальної регуляції та зміни параметрів матково-плацентарної гемодинаміки, що дозволяє глибше зрозуміти патогенез різних форм перинатальної патології, намітити шляхи прогнозування ускладнень на ранніх етапах та розробити диференційовану та персоналізовану тактику ведення цієї категорії пацієнток. Патогенетично обґрунтована та дозозалежна медикаментозна профілактика дозволила значно поліпшити результати вагітності. За такої умови достовірно кращі результати мали пацієнтки, які отримували превентивну терапію із використанням 4000 МО вітаміну Д, що дозволило поліпшити не тільки лабораторні результати, але й значно знизити кількість випадків перинатальної патології.

## ВИСНОВКИ

На цей час питання консультування жінок з гіпертензією, які планують вагітність, і жінок, у яких попередня вагітність була ускладнена гіпертензивними розладами, з метою розроблення персоналізованої превентивної стратегії надзвичайно актуально в Україні. Незважаючи на існування чисельних методів діагностики та профілактики прееклампсії, їхній ефект є абсолютно недостатнім для вагітних жінок із ожирінням. У зв'язку з цим, саме комбінована профілактична стратегія з урахуванням метаболічних особливостей та нутритивного статусу в жінок із надмірною вагою набуває першочергового значення. У дисертаційному дослідженні представлено вирішення нагальних завдань клінічного акушерства – зниження частоти акушерської патології шляхом оптимізації профілактики ранньої прееклампсії у вагітних жінок із ожирінням на основі розроблення та впровадження персоналізованих діагностично-профілактичних заходів.

1. Додатковими факторами ризику розвитку ранньої ПЕ у жінок із ожирінням, належать недостатнє матеріальне забезпечення ( $p=0,031$ ); незбалансоване харчування ( $p=0,03$ ); гіподинамія ( $p=0,001$ ); стресові умови праці ( $p=0,0045$ ); захворювання ССС ( $p=0,029$ ), захворювання ШКТ ( $p=0,006$ ); хронічна артеріальна гіпертензія ( $p=0,02$ ), ожиріння ( $p=0,017$ ) та цукровий діабет ( $p=0,02$  у найближчих родичів; СПКЯ ( $p=0,03$ ); самовільний викидень ( $p=0,042$ ) та антенатальні ускладнення в анамнезі ( $p=0,0012$ ).

2. У 85,3% жінок із ожирінням I класу виявлено : недостатність (66,7%) та дефіцит (18,6%) вітаміну Д у сироватці крові. Встановлено, що позитивний ефект було досягнуто за додаткової саплементації вітаміну Д вагітним жінкам у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу на зменшення випадків перинатальної патології (у 2 рази), гіпертензивних розладів *de novo* (у 3,7 рази), плацентарної дисфункції (у 5,5 рази), ЗРП (у 4,6 рази), фетального дистресу (у 3,1 рази), субінволюції матки (у 3,7 рази), післяпологових септичних ускладнень (у 7,3 рази), порушення ранньої

неонатальної адаптації (у 2,5 рази), асфіксії новонародженого (у 3,2 рази); зменшенні випадків аномалій пологової діяльності ( $p=0,04$ ), бактеріального вагінозу ( $p=0,03$ ); зменшення рівня резистину ( $p=0,006$ ) та підвищення рівня адипонектину ( $p=0,025$ ).

3. У вагітних жінок із ожиріння I ступеня і недостатністю або дефіцитом вітаміну Д в порівнянні з контрольною групою, діагностовано вірогідне зростання випадків мікроальбумінурії ( $p < 0,0001$ ), зменшенням випадків ЕЗВД  $< 15,0\%$  ( $p < 0,0001$ ); ІР у маткових артеріях, рання латеральна та білатеральна діастолічні виїмки були більшими ( $p = 0,04$ ,  $p=0,02$  та  $p=0,02$ ); нижчий рівень  $\beta$ -ХГЛ у I триместрі вагітності ( $p = 0,034$ ); вищий показник глікемії натще ( $p=0,024$ ) й після навантаження ( $p=0,007$ ); інсулінемії ( $p < 0,0001$ ), показника інсулінорезистентності ( $p=0,0001$ ); достовірне зростання у сироватці крові рівня ЗХС ( $p=0,028$ ) та ТГ ( $p=0,029$ ); зниження рівня ЛПВЩ у сироватці крові ( $p=0,026$ ); зростанням рівня лептину ( $p < 0,0001$ ), резистину ( $p < 0,0001$ ) та зниженням адипонектину ( $p=0,006$ ); зростання sEng ( $p=0,0005$ ) та зниження ММР-9 ( $p=0,028$ ).

4. Призначення препарату вітаміну Д у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу у пацієток з дефіцитом вітаміну Д призводило до нормалізації рівня 25(ОН)Д на 36–37 тижні вагітності у сироватці крові матері ( $p=0,91$ , порівно із показником у контрольній групі), на відміну від пацієток, які мали попередню недостатність вітаміну Д у сироватці крові та отримували препарат у дозі 2000 МО (100 мкг) на добу ( $p=0,06$  та  $p=0,009$ , порівно із показником у контрольній групі).

## ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Під час доклінічної діагностики ризику розвитку ранньої прееклампсії у жінок із ожирінням доцільно визначати статус вітаміну Д, МАУ та ЕЗВД. У разі виявлення зниження сироваткового рівня вітаміну Д, ЕЗВД < 15,0% та підвищення МАУ > 5,0 мг /ммоль слід очікувати високий ризик ПЕ.

2. Сироваткові показники резистину та адипонектину, у вагітних жінок із ожирінням можуть бути використані як маркери ризику розвитку перинатальної патології за показниками специфічності (91,5% та 78,7%, відповідно), чутливості (100,0% та 91,3%, відповідно); позитивному відношенню ймовірності (11,75 та 4,29%, відповідно), негативній прогностичній цінності (100,0% та 94,9%, відповідно) та точності тесту (94,3% та 82,9%, відповідно).

3. Додаткова саплементція вітаміну Д вагітним жінкам із ризиком розвитку ранньої прееклампсії, ожирінням рівні 25(ОН)D < 20 нмоль/л (12 нг/мл) має бути щонайменше у дозі 4000 МО (100 мкг) на добу для попередження випадків перинатальної патології, із початком 16 тижнів гестації.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Белкания Г. С., Коньков Д. Г., Диленян Р. Л. Антропофизиологический взгляд на адаптацию кровообращения при беременности как циркуляторную основу преэклампсии [Електронний ресурс] / Г. С. Белкания , Д. Г. Коньков , Р. Л. Диленян. Researchgate: 2019:1–25. doi: 10.13140/RG.2.2.14608.56321/1.
2. Боднарчук О. В. Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із помірним ожирінням та порушенням метаболізму вітаміну Д / Боднарчук О. В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 3. С. 397–404. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(3\)-09](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(3)-09).
3. Боднарчук О. В. Метаболічні аспекти розвитку преєклампсії / О. В. Боднарчук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 1 (49). С. 5–15.
4. Булавенко О. В. 2008. Недостатність лютеїнової фази: клініка, діагностика та лікування: Автореф. дис. д-ра мед. наук: спец. 14.01.01. «Акушерство та гінекологія». ДУ «ІПАГ НАМН України». К : 37.
5. Відмінності антропометричних, соматотипологічних і показників компонентного складу маси тіла у дівчат із первинною дисменореєю / Г. В. Чайка, Д. Г. Коньков, О. А. Таран, Б. О. Маркевич // Репродуктивна ендокринологія. 2021. № 1 (57). С. 29–36.
6. Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді: свідоцтво про реєстрацію авторського права на твір 107634 UA / Коньков Д. Г., Медведь В. І., Жилка Н. Я. [та ін.]. – с202105221 ; заявл. 22.07.2021; опубл. 30.09.2021, Бюл. № 66. – Режим доступу: <https://sis.ukrpatent.org/uk/search/detail/1620672/>.
7. Деклараційний патент на корисну модель № 71862 А Україна, МПК G01N 33/48. Спосіб доклінічної діагностики гестаційної ендотеліопатії /

Запорожан В. М., Галич С. Р., Коньков Д. Г.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. № U 201201377; заявл. 09.02.2012; опубл. 25.07.2012. Бюлетень № 14.

8. Деклараційний патент на корисну модель № 77984 А Україна, МПК А61В 10/00. Спосіб неінвазивної діагностики функціонального стану ендотелію при вагітності / Запорожан В. М., Коньков Д. Г., Галич С. Р., Луцкер О.Л.; заявник та патентовласник Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова. № U 2012074361; заявл. 19.06.2012; опубл. 11.03.2013. Бюлетень № 5.

9. Жемела Н. І. Акушерські та перинатальні аспекти порушень мікронутрієнтного стану і вітамінного балансу при вагітності: дис. ...кандидата мед.наук: 14.01.01. / Жемела Наталія Ігорівна. Львів, 2019. 177 с.

10. Коньков Д. Г. Патогенез та профілактика перинатальних втрат, що обумовлені ендотеліальною дисфункцією: автореф. дис. ... доктора мед. наук / Д. Г. Коньков. Вінниця, 2015. 38 с.

11. Ларіна О. В. Вплив дефіциту вітаміну D на стан репродуктивного здоров'я жінки. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2017.;3(59):28-34. [https://doi.org/10.24026/1818-1384.3\(59\).2017.110889](https://doi.org/10.24026/1818-1384.3(59).2017.110889).

12. Ластовецька О. Б. Профілактика ембріональних втрат у жінок пізнього репродуктивного віку із порушенням метаболізму фолатів : дис. ... д-ра філософії : 222 / Ластовецька Оксана Богданівна ; Вінниц. нац. мед. ун-т ім. М. І. Пирогова. – Вінниця, 2021. – 199 с.

13. Междисциплинарный подход к решению проблемы ожирения в Украине / Б. Н. Маньковский, Т. Ф. Татарчук, О. В. Зиньч и др. // Здоров'я України 21 сторіччя. – 2020. – № 5 (474). – С. 22–23.

14. Мікроальбумінурія - предиктор гестаційної патології: навч. посіб. / Коньков Д. Г., Медведь В. І., Чайка Г. В., Рудь В. О. – Вінниця: ТВОРИ, 2022. – 46 с.

15. Особливості персоналізованого підходу до лікування кардіо-васкулярної патології під час вагітності / Д. Г. Коньков, О. В. Булашенко, Н. В.



Адамчук [та ін.] // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2021. - Т. 25, № 3. - С. 498-509.

16. Особливості статусу вітаміну Д та клінічна характеристика у жінок із ожиріння I ступеня при гестаційній ендотеліопатії / Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Боднарчук О. В., Клімас Л. А. // Вісник Вінницького національного медичного університету. - 2022. - Т. 26, № 2. - С. 239-247. [https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26\(2\)-12](https://doi.org/10.31393/reports-vnmedical-2022-26(2)-12).

17. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії: (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Піскун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. - 2022. - № 3 (58). - С. 49-61. - DOI: <https://doi.org/10.30841/2708-8731.3.2022.262376>.

18. Пирогова ВІ, Ошуркевич ОО, Охабська ІІ. Вітамінно-мінеральні комплекси у профілактиці репродуктивних втрат та ускладнень вагітності. Здоровье женщины. 2019(1):36-9. doi 10.15574/HW.2019.137.36.

19. Сучасний погляд на лікування ожиріння в дорослих (огляд літератури) / В. І. Величко, Б. М. Маньковський, Т.Ф. Татарчук та ін. // Репродуктивна ендокринологія. – 2021. – № 5 (61). – С. 45–48. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.61.45-50>.

20. Сучасні стратегії клінічного менеджменту дефіциту вітаміну D у практиці акушера-гінеколога / О. В. Булавенко, Т. Ф. Татарчук, Д. Г. Коньков, О. В. Фурман // Репродуктивна ендокринологія. - 2018. - № 1. - С. 38-44. DOI: <http://dx.doi.org/10.18370/2309-4117.2018.39.38-44>

21. Татарчук Т, Косей Н, Регеда С, із спіавт. Дефіцит вітаміну Д при різних формах метаболічного синдрому у жінок раннього та активного репродуктивного віку. Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 1 (45) (2020): 61-67. DOI: [https://doi.org/10.35278/2664-0767.1\(45\).2020.212250](https://doi.org/10.35278/2664-0767.1(45).2020.212250).

22. Татарчук, Т. Ф., Косей, Н. В., Регеда, із спіавт.. Роль порушень репродуктивного здоров'я в розвитку метаболічного синдрому у жінок. Журнал Національної академії медичних наук України. 2019. 25;1:77-87.

23. Уніфікований клінічний протокол первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Гіпертензивні розлади під час вагітності, пологів та у післяпологовому періоді»: наказ МОЗ України № 151 від 24.01.2022. - Київ, 2022. - 56 с.

24. Шурпяк, С., Пирогова, В., & Малачинська, М. Оцінка ефективності корекції дефіциту вітаміну D на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності засобом ДевіСол Стронг. РЕПРОДУКТИВНА ЕНДОКРИНОЛОГІЯ, (59), 35–38. <https://doi.org/10.18370/2309-4117.2021.59.35-38>.

25. Abdel-Aleem H, Merialdi M, Elsnosy ED, et al. The effect of calcium supplementation during pregnancy on fetal and infant growth: a nested randomized controlled trial within WHO calcium supplementation trial. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2009 Feb;22(2):94-100. doi: 10.1080/14767050802464569.

26. Abraham T, Romani AMP. The Relationship between Obesity and Pre-Eclampsia: Incidental Risks and Identification of Potential Biomarkers for Pre-Eclampsia. *Cells.* 2022 May 5;11(9):1548. doi: 10.3390/cells11091548.

27. ACOG Practice Bulletin No. 202: Gestational Hypertension and Preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2019 Jan;133(1):1. doi: 10.1097/AOG.0000000000003018.

28. Acosta-Manzano P, Leopold-Posch B, Simmons D, et al. The unexplored role of sedentary time and physical activity in glucose and lipid metabolism-related placental mRNAs in pregnant women who are obese: the DALI lifestyle randomised controlled trial. *BJOG.* 2022 Apr;129(5):708-721. doi: 10.1111/1471-0528.16945.

29. Acosta-Manzano P, Flor-Aleman M, Migueles JH, et al. Association of Mediterranean diet adherence during pregnancy with maternal and neonatal lipid, glycemic and inflammatory markers: The GESTAFIT project. *Matern Child Nutr.* 2022 Nov 27:e13454. doi: 10.1111/mcn.13454.

30. Adu-Gyamfi EA, Fondjo LA, Owiredo WKBA, et al. The role of adiponectin in placentation and preeclampsia. *Cell Biochem Funct.* 2020 Jan;38(1):106-117. doi: 10.1002/cbf.3458.

31. Aguilar-Cordero MJ, Lasserrot-Cuadrado A, Mur-Villar N, et al. Vitamin

D, preeclampsia and prematurity: A systematic review and meta-analysis of observational and interventional studies. *Midwifery*. 2020 Aug;87:102707. doi: 10.1016/j.midw.2020.102707.

32. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009 Oct 20. 120(16):1640-5.

33. Alhomaïd RM, Mulhern MS, Strain J, Laird E, Healy M, Parker MJ, McCann MT. Maternal obesity and baseline vitamin D insufficiency alter the response to vitamin D supplementation: a double-blind, randomized trial in pregnant women. *Am J Clin Nutr*. 2021 Sep 1;114(3):1208-1218. doi: 10.1093/ajcn/nqab112.

34. Alqudah A, McKinley MC, McNally R, Graham U, Watson CJ, Lyons TJ, McClements L. Risk of pre-eclampsia in women taking metformin: a systematic review and meta-analysis. *Diabet Med*. 2018 Feb;35(2):160-172. doi: 10.1111/dme.13523.

35. Al-Shafei AI, Rayis DA, Mohieldein AH, et al. Maternal early pregnancy serum level of 25-Hydroxyvitamin D and risk of gestational diabetes mellitus. *Int J Gynaecol Obstet*. 2021 Mar;152(3):382-385. doi: 10.1002/ijgo.13389.

36. Alston MC, Redman LM, Sones JL. An Overview of Obesity, Cholesterol, and Systemic Inflammation in Preeclampsia. *Nutrients*. 2022 May 17;14(10):2087. doi: 10.3390/nu14102087.

37. American College of Obstetricians and Gynecologists' Committee on Practice Bulletins—Obstetrics. Obesity in Pregnancy: ACOG Practice Bulletin, Number 230. *Obstet Gynecol*. 2021 Jun 1;137(6):e128-e144. doi: 10.1097/AOG.0000000000004395.

38. Andersen LB, Abrahamsen B, Dalgard C, Kyhl HB, et al. Parity and tanned white skin as novel predictors of Vitamin D status in early pregnancy: a population-based cohort study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013;79(3):333–41.

39. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. Obesity associated

advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. *Hum Reprod.* 2018 Apr 1;33(4):654-665. doi: 10.1093/humrep/dey029.

40. Arendt LH, Pedersen LH, Pedersen L, et al. Glycemic control in pregnancies complicated by pre-existing diabetes mellitus and congenital malformations: A Danish population-based study. *Clin Epidemiol.* 2021 Jul 26;13:615-626. doi: 10.2147/CLEP.S298748.

41. Arroyo-Jousse V, Jaramillo A, et al. Adipokines underlie the early origins of obesity and associated metabolic comorbidities in the offspring of women with pregestational obesity. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2020 Feb 1;1866(2):165558. doi: 10.1016/j.bbadis.2019.165558.

42. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, Joseph M. Microalbuminuria - A better marker in hypertensive disorders of pregnancy. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2015;26: 941-6. doi: 10.4103/1319-2442.164574.

43. Bahri Khomami M and Moran LJ. Polycystic ovary syndrome and gestational weight gain. *Curr Opin Endocr Metabol Res* 2020; 12: 20–25. doi: 10.1111/cen.13579.

44. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al. Increased maternal pregnancy complications in polycystic ovary syndrome appear to be independent of obesity-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev.* 2019; 20: 659–674. doi: 10.1111/obr.12829.

45. Bahri Khomami M, Joham AE, Boyle JA, et al. The role of maternal obesity in infant outcomes in polycystic ovary syndrome-A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Obes Rev* 2019; 20: 842–858. doi: 10.1111/obr.12832.

46. Bahri Khomami M, Teede HJ, Joham AE, Moran LJ, Piltonen TT, Boyle JA. Clinical management of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome: An expert opinion. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2022 Apr 5. doi: 10.1111/cen.14723.

47. Banjac G, Ardalic D, Mihajlovic M, Antonic T, et al. The role of resistin in early preeclampsia prediction. *Scand J Clin Lab Invest.* 2021 Oct;81(6):432-437. doi: 10.1080/00365513.2021.1938205.

48. Bartsch E, Medcalf KE, Park AL, et al. Clinical risk factors for pre-eclampsia determined in early pregnancy: systematic review and metaanalysis of large cohort studies. *BMJ* 2016; 353: i1753. doi: 10.1136/bmj.i1753.
49. Bassatne A, Chakhtoura M, Saad R, Fuleihan GE. Vitamin D supplementation in obesity and during weight loss: A review of randomized controlled trials. *Metabolism*. 2019 Mar;92:193–205. doi: 10.1016/j.metabol.2018.12.010.
50. Belkaniya GS, Dilenyan LR, Konkov DG, et al. An anthropogenic model of cardiovascular system adaptation to the Earth's gravity as the conceptual basis of pathological anthropology. *J Physiol Anthropol*. 2021 Aug 27;40(1):9. doi: 10.1186/s40101-021-00260-2.
51. Bhandari HM, Tan BK, Quenby S. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage. *BJOG*. 2016 Jan;123(2):217-22. doi: 10.1111/1471-0528.13806.
52. Bhowmik B, Siddiquee T, Mdala I, et al. Vitamin D3 and B12 supplementation in pregnancy. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Apr;174:108728. doi: 10.1016/j.diabres.2021.108728.
53. Bhowmik B, Siddique T, et al. Maternal BMI and nutritional status in early pregnancy and its impact on neonatal outcomes at birth in Bangladesh. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019 Nov 11;19(1):413. doi: 10.1186/s12884-019-2571-5.
54. Bi S, Zhang L, Huang L, Li Y, et al. Long-term effects of preeclampsia on metabolic and biochemical outcomes in offspring: What can be expected from a meta-analysis? *Obes Rev*. 2022 May;23(5):e13411. doi: 10.1111/obr.13411.
55. Bodnar LM, Platt RW, Simhan HN. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes. *Obstet Gynecol*. 2015; 125(2):439–47. <https://doi.org/10.1097/AOG.0000000000000621>.
56. Boots C, Stephenson MD. Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. *Semin Reprod Med*. 2011 Nov;29(6):507-13. doi: 10.1055/s-0031-1293204.
57. Borgen I, Aamodt G, Harsem N, et al. Maternal sugar consumption and risk of preeclampsia in nulliparous Norwegian women. *Eur J Clin Nutr*. 2012

Aug;66(8):920-5. doi: 10.1038/ejcn.2012.61.

58. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Am J Hypertens*. 2017 Feb;30(2):124-129. doi: 10.1093/ajh/hpw135.

59. Borzenko I, Konkov D, Kondratova I, Basilayshvili O, Gargin V. Influence of endotheliopathy of spiral arteries on placental ischemia // *Georgian Med News*. 2019;11(296):131-134.

60. Bramham K, Parnell B, Nelson-Piercy C, Seed PT, Poston L, Chappell LC. Chronic hypertension and pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2014 Apr 15;348:g2301. doi: 10.1136/bmj.g2301.

61. Brandão AH, Félix LR, Patrício Edo C, Leite HV, Cabral AC. Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet*. 2014 Sep;290(3):471-7. doi: 10.1007/s00404-014-3243-3.

62. Brombach C, Tong W, Giussani DA. Maternal obesity: new placental paradigms unfolded. *Trends Mol Med*. 2022 Oct;28(10):823-835. doi: 10.1016/j.molmed.2022.05.013.

63. Brown MA, Magee LA, Kenny LC, et al. Hypertensive disorders of pregnancy: ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice. *Hypertension* 2018; 72: 24–43. doi: 10.1016/j.preghy.2018.05.004.

64. Brownfoot FC, Hastie R, Hannan NJ, et al. Metformin as a prevention and treatment for preeclampsia: effects on soluble fms-like tyrosine kinase 1 and soluble endoglin secretion and endothelial dysfunction. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Mar;214(3):356.e1-356.e15. doi: 10.1016/j.ajog.2015.12.019.

65. Bulavenko OV, Furman OV, Ocheretna OL, Kelman VV. Особливості відновлення овуляторної функції у жінок. *Reproductive endocrinology*. 2021;24(60):96-100. Doi: 10.18370/2309-4117.2021.60.96-100.

66. Bulavenko, O., Bodnarchuk O., Honcharenko, O., Kosianenko, S., Konkov, D. Dynamics of markers of lipid metabolism during combined preventive therapy of pregnant women with obesity and reduced vitamin D status.

REPRODUCTIVE ENDOCRINOLOGY. 2022;4(66):54–60.  
<https://doi.org/10.18370/2309-4117.2022.66.54-60>.

67. Burnett M.S., Devaney J.M., Adenika R.J. Cross-Sectional Associations of Resistin, Coronary Heart Disease, and Insulin Resistance *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2006;91(1):64-68. doi: 10.1210/jc.2005-1653.

68. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr.* 2019 Jan 1;10(suppl\_1):S4-S9. doi: 10.1093/advances/nmy055.

69. Cantin C., Arenas G., San Martin S., Leiva A. Effects of lipoproteins on endothelial cells and macrophages function and its possible implications on fetal adverse outcomes associated to maternal hypercholesterolemia during pregnancy. *Placenta.* 2021;106:79–87. doi: 10.1016/j.placenta.2021.02.019.

70. Capalbo A, Hoffmann ER, et al. Human female meiosis revised: new insights into the mechanisms of chromosome segregation and aneuploidies from advanced genomics and time-lapse imaging. *Hum Reprod Update.* 2017 Nov 1;23(6):706-722. doi: 10.1093/humupd/dmx026.

71. Carnero AM, Mejia CR and Garcia PJ. Rate of gestational weight gain, pre-pregnancy body mass index and preterm birth subtypes: a retrospective cohort study from Peru. *BJOG* 2012; 119: 924–935. doi: 10.1111/j.1471-0528.2012.03345.x.

72. Castro NP, Euclides VV, Simões FA, Vaz-de-Lima LR, et al. The relationship between maternal plasma leptin and adiponectin concentrations and newborn adiposity. *Nutrients.* 2017 Feb 23;9(3):182. doi: 10.3390/nu9030182.

73. Catalano P, deMouzon SH. Maternal obesity and metabolic risk to the offspring: why lifestyle interventions may have not achieved the desired outcomes. *Int J Obes (Lond).* 2015 Apr;39(4):642-9. doi: 10.1038/ijo.2015.15.

74. Cavalcante MB, Sarno M, Peixoto AB, Araujo Júnior E, Barini R. Obesity and recurrent miscarriage: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol Res.* 2019 Jan;45(1):30-38. doi: 10.1111/jog.13799.

75. Cha J, Sun X, Dey SK. Mechanisms of implantation: strategies for successful pregnancy. *Nature medicine.* 2012 Dec;18(12):1754-67. doi: 10.1038/nm.3012.

76. Chen HY, Zhang HP, Yang J, Huang ZQ, Xu HX, Jin J, Xu K, Tong Y, Dong QQ, Zheng JQ. The relationship between maternal vitamin D deficiency and glycolipid metabolism and adverse pregnancy outcome. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2020 Dec;93(6):713-720. doi: 10.1111/cen.14298.
77. Chen J, Khalil R. Matrix metalloproteinases in normal pregnancy and preeclampsia. *Prog Mol Biol Transl Sci*. 2017;148:87–165. doi: 10.1016/bs.pmbts.2017.04.001.
78. Chen KW, Chen CW, Yuan KC, et al. Prevalence of vitamin D deficiency and associated factors in critically ill patients: A multicenter observational study. *Front Nutr*. 2021 Dec 13;8:768804. doi: 10.3389/fnut.2021.768804.
79. Chung S., Parks J.S. Dietary cholesterol effects on adipose tissue inflammation. *Curr Opin Lipidol*. 2016;27:19–25. doi: 10.1097/MOL.0000000000000260.
80. Comminos AN, Jayasena CN, Dhillon WS. The relationship between gut and adipose hormones, and reproduction. *Hum Reprod Update*. 2014; 20(2):153-174. doi: 10.1093/humupd/dmt033.
81. Coomarasamy A, Devall AJ, Brosens JJ, et al. Micronized vaginal progesterone to prevent miscarriage: a critical evaluation of randomized evidence. *American journal of obstetrics and gynecology*. 2020 Aug 1;223(2):167-76. doi: 10.1016/j.ajog.2019.12.006.
82. Cortelazzi D, Corbetta S, Ronzoni S, et al. Maternal and foetal resistin and adiponectin concentrations in normal and complicated pregnancies. *Clinical Endocrinology*. 2007;66(3):447-453. doi: 10.1111/j.1365-2265.2007.02761.
83. Cortes M, Liu SY, Kwan W, et al. Accumulation of the vitamin D precursor cholecalciferol antagonizes hedgehog signaling to impair hemogenic endothelium formation. *Stem Cell Reports*. 2015 Oct 13;5(4):471-9. doi: 10.1016/j.stemcr.2015.08.010.
84. da Silva SG, Hallal PC, Domingues MR, Bertoldi AD, et al. A randomized controlled trial of exercise during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: results from the PAMELA study. *Int J Behav Nutr Phys Act*. 2017 Dec 22;14(1):175.



doi: 10.1186/s12966-017-0632-6.

85. D'Anna R, Baviera G, Corrado F, et al. Plasma adiponectin concentration in early pregnancy and subsequent risk of hypertensive disorders. *Obstetrics & Gynecology*. 2005;106(2):340-344. doi: 10.1097/01.aog.0000168441.79050.03.

86. Dantas EM, Pereira FV, Queiroz JW, et al. Preeclampsia is associated with increased maternal body weight in a northeastern Brazilian population. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2013 Aug 8;13:159. doi: 10.1186/1471-2393-13-159.

87. Daraki V, Roumeliotaki T, Chalkiadaki G, Katrinaki M, Karachaliou M, Leventakou V, et al. Low maternal vitamin D status in pregnancy increases the risk of childhood obesity. *Pediatr Obes*. 2018; 13(8):467– 75. <https://doi.org/10.1111/ijpo.12267>.

88. Daskalakis G, Bellos I, Nikolakea M, et al. The role of serum adipokine levels in preeclampsia: A systematic review. *Metabolism*. 2020; 106:154172. doi: 10.1016/j.metabol.2020.154172.

89. de Kneegt VE, Hedley PL, Eltvedt AK, et al. First-trimester maternal serum adiponectin/leptin ratio in pre-eclampsia and fetal growth. *Life*. 2023; 13(1):130. <https://doi.org/10.3390/life13010130>.

90. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, et al. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Care of Women with Obesity in Pregnancy: Green-top Guideline No. 72. *BJOG*. 2019 Feb;126(3):e62-e106. doi: 10.1111/1471-0528.15386.

91. Dhillon-Smith RK, Middleton LJ, Sunner KK, et al. Levothyroxine in women with thyroid peroxidase antibodies before conception. *N Engl J Med*. 2019 Apr 4;380(14):1316-1325. doi: 10.1056/NEJMoa1812537.

92. Dimitriadis, E., Menkhorst, E., Saito, S. et al. Recurrent pregnancy loss. *Nat Rev Dis Primers* 6, 98 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00228-z>.

93. D'Ippolito S, Ticconi C, Tersigni C, et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2020 Jan;83(1):e13200. doi: 10.1111/aji.13200.

94. Dong AC, Morgan J, Kane M, Stagnaro-Green A, Stephenson MD.

Subclinical hypothyroidism and thyroid autoimmunity in recurrent pregnancy loss: a systematic review and meta-analysis. *Fertil Steril*. 2020 Mar;113(3):587-600.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2019.11.003.

95. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2012;20(7):1444–8. doi: 10.1038/oby.2011.404.

96. Duan L, Han L, Liu Q, Zhao Y, Wang L, Wang Y. Effects of Vitamin D supplementation on general and central obesity: Results from 20 Randomized Controlled Trials Involving Apparently Healthy Populations. *Ann Nutr Metab*. 2020;76(3):153-164. doi: 10.1159/000507418.

97. EFSA Panel on Dietetic Products, Nutrition, and Allergies (NDA). Dietary reference values for vitamin D. Scientific Opinion. [www.efsa.europa.eu/efsajournal](http://www.efsa.europa.eu/efsajournal): EFSA Journal; 2016. Report no.14 (10).

98. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, et al. ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2018 Apr 6;2018(2): hoy004. doi: 10.1093/hropen/hoy004.

99. Eubanks AA, Nobles CJ, Mumford SL, et al. The safety of low-dose aspirin on the mode of delivery: secondary analysis of the effect of aspirin in gestation and reproduction randomized controlled trial. *Am J Perinatol*. 2022 Apr;39(6):658-665. doi: 10.1055/s-0040-1718581.

100. Evans J, Salamonsen LA, Winship A, et al. Fertile ground: human endometrial programming and lessons in health and disease. *Nature Reviews Endocrinology*. 2016 Nov;12(11):654-67. doi: 10.1038/nrendo.2016.116.

101. Ewington LJ, Tewary S, Brosens JJ. New insights into the mechanisms underlying recurrent pregnancy loss. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Research*. 2019 Feb;45(2):258-65. doi: 10.1111/jog.13837.

102. Fang H, Judd RL. Adiponectin regulation and function. *Compr Physiol*. 2018 Jun 18;8(3):1031-1063. doi: 10.1002/cphy.c170046.

103. Forde H, Crowley RK, McKenna MJ, et al. No effect of calcium and vitamin D intake on maternal blood pressure in a healthy pregnant population. *Eur J*

Obstet Gynecol Reprod Biol. 2021 Sep;264:8-14. doi: 10.1016/j.ejogrb.2021.07.005.

104. Fu B, Zhou Y, Ni X, et al. Natural Killer Cells Promote Fetal Development through the Secretion of Growth-Promoting Factors. *Immunity*. 2017 Dec 19;47(6):1100-1113.e6. doi: 10.1016/j.immuni.2017.11.018.

105. Gaillard R, Welten M, Oddy WH, et al. Associations of maternal prepregnancy body mass index and gestational weight gain with cardio-metabolic risk factors in adolescent offspring: a prospective cohort study. *BJOG* 2016; 123: 207–216. doi: 10.1111/1471-0528.14285.

106. Gallo S, McDermid JM, Al-Nimr RI, et al. Vitamin D Supplementation during Pregnancy: An Evidence Analysis Center Systematic Review and Meta-Analysis. *J Acad Nutr Diet*. 2020 May;120(5):898-924.e4. doi: 10.1016/j.jand.2019.07.002.

107. Gamliel M, Goldman-Wohl D, Isaacson B, et al. Trained memory of human uterine NK cells enhances their function in subsequent pregnancies. *Immunity*. 2018 May 15;48(5):951-962.e5. doi: 10.1016/j.immuni.2018.03.030.

108. Gangloff A, Bergeron J, Lemieux I, Després JP. Changes in circulating vitamin D levels with loss of adipose tissue. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 2016 Nov;19(6):464–70.

109. Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply / D. Konkov, G. Belkania, L. Dilenyan [et al.] // Preeclampsia [Internet] / ed. H. Abduljabbar. - London : IntechOpen, 2022. - [cited 2022 Feb 17]. - Available from : <https://www.intechopen.com/chapters/79595>. - doi: 10.5772/intechopen.100737.

110. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, et al. Gestational weight gain across continents and ethnicity: systematic review and meta-analysis of maternal and infant outcomes in more than one million women. *BMC Med* 2018; 16: 153. doi: 10.1186/s12916-018-1128-1.

111. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 2018 Nov;80(5):e13022. doi: 10.1111/aji.13022.

112. Gorman N. , Nicolaidis K. H., Poon L. C. The use of ultrasound and other markers for early detection of preeclampsia. *Womens Health (London)*. 2016; 12(2): 199-207 <https://dx.doi.org/10.2217/whe.15.95>.
113. Gruhn JR, Zielinska AP, Shukla V, et al. Chromosome errors in human eggs shape natural fertility over reproductive life span. *Science*. 2019 Sep 27;365(6460):1466-1469. doi: 10.1126/science.aav7321.
114. Guerby P, Tasta O, Swiader A, et al. Role of oxidative stress in the dysfunction of the placental endothelial nitric oxide synthase in preeclampsia. *Redox Biol*. 2021 Apr;40:101861. doi: 10.1016/j.redox.2021.101861.
115. Hastie R, Bergman L, Cluver CA, et al. Proton pump inhibitors and preeclampsia risk among 157 720 women. *Hypertension*. 2019 May;73(5):1097-1103. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.118.12547.
116. Hawkes N. Trial of Viagra for fetal growth restriction is halted after baby deaths. *BMJ*. 2018 Jul 25;362:k3247. doi: 10.1136/bmj.k3247.
117. Heimberger S, Perdigo JL, Mueller A, et al. Women's perspectives and attitudes towards the utility of angiogenic biomarkers in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2022 Jun;28:109-113. doi: 10.1016/j.preghy.2022.03.005.
118. Henderson JT, Vesco KK, Senger CA, Thomas RG, Redmond N. Aspirin use to prevent preeclampsia and related morbidity and mortality: Updated Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. *JAMA*. 2021 Sep 28;326(12):1192-1206. doi: 10.1001/jama.2021.8551.
119. Hirt MN, Muttardi A, Helms TM, van den Bussche H, Eschenhagen T. General practitioners' adherence to chronic heart failure guidelines regarding medication: the GP-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2016 May;105(5):441-50. doi: 10.1007/s00392-015-0939-8.
120. Hoeltzenbein M, Tissen-Diabaté T, Fietz AK, et al. Pregnancy outcome after first trimester use of angiotensin AT1 receptor blockers: an observational cohort study. *Clin Res Cardiol*. 2018 Aug;107(8):679-687. doi: 10.1007/s00392-018-1234-2.
121. Hofmeyr GJ, Manyame S, Medley N, Williams MJ. Calcium supplementation commencing before or early in pregnancy, for preventing

hypertensive disorders of pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019 Sep 16;9(9):CD011192. doi: 10.1002/14651858.

122. Holick MF, Binkley NC, Bischoff-Ferrari HA. [et al.]. Evaluation, treatment, and prevention of vitamin D deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011; 96 (7): 1911-1930. doi: 10.1210/jc.2011-0385.

123. Homer HA. Modern management of recurrent miscarriage. *Aust N Z J Obstet Gynaecol.* 2019 Feb;59(1):36-44. doi: 10.1111/ajo.12920.

124. [http://www.socbdr.org/rds/authors/unit\\_tables\\_conversions\\_and\\_genetic\\_dictionaries/conversion\\_in\\_si\\_un](http://www.socbdr.org/rds/authors/unit_tables_conversions_and_genetic_dictionaries/conversion_in_si_un).

125. [https://www.cdc.gov/reproductivehealth/pdfs/maternal-infant-health/pregnancy-weight-gain/tracker/single/Obese\\_Weight\\_Tracker\\_508Tagged.pdf](https://www.cdc.gov/reproductivehealth/pdfs/maternal-infant-health/pregnancy-weight-gain/tracker/single/Obese_Weight_Tracker_508Tagged.pdf).

126. <https://www.health.govt.nz/system/files/documents/publications/diagnosis-and-treatment-of-hypertension-and-pre-eclampsia-in-pregnancy-in-new-zealand-v3.pdf>.

127. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng133/resources/hypertension-in-pregnancy-diagnosis-and-management-pdf-66141717671365>.

128. <https://www.nhs.uk/pregnancy/keeping-well/vitamins-supplements-and-nutrition/>

129. <https://www.onlinecjc.ca/action/showPdf?pii=S0828-282X%2818%2930182-X>.

130. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. Vitamin D Levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. *nutrients.* 2022 Feb 27;14(5):999. doi: 10.3390/nu14050999.

131. Huai, Jing; Yang, Zi; Yi, Yan-Hong; Wang, Guang-Jiao Different effects of pravastatin on preeclampsia-like symptoms in different mouse models. *Chinese Medical Journal.* 2018; 131(4):461-470. doi: 10.4103/0366-6999.225058.

132. Hypertensive Disorders of Pregnancy ISSHP classification, diagnosis, and management recommendations for international practice, 2018 - <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/HYPERTENSIONAHA.117.10803>.

133. Ikem E, Halldorsson TI, Birgisdóttir BE, et al. Dietary patterns and the risk of pregnancy-associated hypertension in the Danish National Birth Cohort: a prospective longitudinal study. *BJOG*. 2019 Apr;126(5):663-673. doi: 10.1111/1471-0528.15593.
134. Institute of Medicine. Dietary reference intakes for calcium and vitamin D. Washington (DC): National Academies Press; 2011.
135. Jakubiec-Wisniewska K, Huras H, Kolak M. Effect of Vitamin D Supplementation on the Cerebral Placental Ratio in Pregnancy Complicated with Early Fetal Growth Restriction. *J Clin Med*. 2022 May 7;11(9):2627. doi: 10.3390/jcm11092627.
136. Jayaballa M, Sood S, Alahakoon I, Padmanabhan S, Cheung NW, Lee V. Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 2015 Oct;5(4):303-7. doi: 10.1016/j.preghy.2015.08.001.
137. Jenabi E, Afshari M, Khazaei S. The association between preeclampsia and the risk of metabolic syndrome after delivery: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2021 Oct;34(19):3253-3258. doi: 10.1080/14767058.2019.1678138.
138. Jia JP, Wu JH, Hu JR. Correlations of MMP-9 and PPAR $\gamma$  gene polymorphisms with occurrence of preeclampsia. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2022 Feb;26(3):771-778. doi: 10.26355/eurrev\_202202\_27985.
139. Kakita-Kobayashi M, Murata H, Nishigaki A, et al. Thyroid hormone facilitates in vitro decidualization of human endometrial stromal cells via thyroid hormone receptors. *Endocrinology*. 2020 Jun 1;161(6):bqaa049. doi: 10.1210/endocr/bqaa049.
140. Karlsson T, Andersson L, Hussain A, et al. Lower vitamin D status in obese compared with normal-weight women despite higher vitamin D intake in early pregnancy. *Clin Nutr* 2015;34(5):892–8. doi: 10.1016/j.clnu.2014.09.012.
141. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020 Apr 30;134(8):961-984. doi: 10.1042/CS20190266.
142. Kelly CB, Hookham MB, Yu JY, Lockhart SM, et al. Circulating

adipokines are associated with pre-eclampsia in women with type 1 diabetes. *Diabetologia*. 2017 Dec; 60(12):2514-2524. doi: 10.1007/s00125-017-4415-z.

143. Kew S, Ye C, Hanley AJ, Connelly PW, Sermer M, Zinman B, Retnakaran R. Cardiometabolic implications of postpartum weight changes in the first year after delivery. *Diabetes Care*. 2014 Jul;37(7):1998-2006. doi: 10.2337/dc14-0087.

144. Khan H, Kunutsor S, Franco OH, et al Vitamin D, type 2 diabetes and other metabolic outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Proc Nutr Soc*. 2013 Feb;72(1):89-97. doi: 10.1017/S0029665112002765.

145. Killion MM. Obesity in Pregnancy and Childbirth. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2021 Nov-Dec 01;46(6):360. doi: 10.1097/NMC.0000000000000771.

146. Kinshella MW, Omar S, Scherbinsky K, et al. The Precise Conceptual Framework Working Group. Effects of maternal nutritional supplements and dietary interventions on placental complications: an umbrella review, Meta-Analysis and Evidence Map. *Nutrients*. 2021 Jan 30;13(2):472. doi: 10.3390/nu13020472.

147. Knight JS, Kanthi Y. Mechanisms of immunothrombosis and vasculopathy in antiphospholipid syndrome. *Semin Immunopathol*. 2022 May;44(3):347-362. doi: 10.1007/s00281-022-00916-w.

148. Konkov D. G. The features of placental angiogenesis in early preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun // Actual questions of modern gynecology and perinatology. - 2018. - №4. - P. 25-29.

149. Konkov D. The features of tension of hemodynamic alteration in women who had high risk of preeclampsia / D. Konkov, G. Belkaniya, V. Rud // The proceedings of the 27th biannual European Congress of Obstetrics and Gynaecology EBCOG, (Bergen, 14-16 of May 2020). – Bergen (Norway), 2020. - ID 26481.

150. Konkov D.G. Abnormal spiral artery remodelling in the decidual segment during gestational endotheliopathy / D. G. Konkov, V. M. Zaporozhan, V. N. Grinevich // Proceedings of the 3rd European Conference on Biology and Medical Sciences. «East West» Association for Advanced Studies and Higher Education GmbH. Vienna. - 2014. - P. 76-81.

151. Korhonen P, Tihtonen K, Isojärvi J, et al. Calcium supplementation during

pregnancy and long-term offspring outcome: a systematic literature review and meta-analysis. *Ann N Y Acad Sci.* 2022 Apr;1510(1):36-51. doi: 10.1111/nyas.14729.

152. Laisk T, Soares AL, Ferreira T, et al. The genetic architecture of sporadic and recurrent miscarriage. *bioRxiv.* 2019:575167.

153. Lara-Barea A, Sánchez-Lechuga B, Campos-Caro A, Córdoba-Doña JA, et al. Angiogenic imbalance and inflammatory biomarkers in the prediction of hypertension as well as obstetric and perinatal complications in women with gestational diabetes mellitus. *J Clin Med.* 2022 Mar 10;11(6):1514. doi: 10.3390/jcm11061514.

154. Laskowska M. Altered maternal serum matrix metalloproteinases MMP-2, MMP-3, MMP-9, and MMP-13 in severe early and late-onset preeclampsia. *Biomed Res Int.* 2017;643:2426. <https://doi.org/10.1155/2017/6432426>.

155. Laskowska M. Maternal serum matrix metalloproteinase 9 in pregnancies complicated by severe preeclampsia and/or intrauterine fetal growth restriction. *MOJ Women's Health.* 2017;4(5):127-131. DOI: 10.15406/mojwh.2017.04.00099.

156. Leañós-Miranda A, Navarro-Romero CS, Sillas-Pardo LJ, et al. Soluble endoglin as a marker for preeclampsia, its severity, and the occurrence of adverse outcomes. *Hypertension.* 2019 Oct;74(4):991-997. doi: 10.1161/hypertensionaha.119.1334.

157. Ledger WL. Superfertility is more prevalent in obese women with recurrent early pregnancy miscarriage. *BJOG.* 2016 Jan;123(2):223. doi: 10.1111/1471-0528.13815.

158. León-Reyes G, Maida-Claros RF, Urrutia-Medina AX, et al. Oxidative profiles of LDL and HDL isolated from women with preeclampsia. *Lipids Health Dis.* 2017 May 16;16(1):90. doi: 10.1186/s12944-017-0480-z.

159. Lima MS, Pereira M, Castro CT, Santos DB. Vitamin D deficiency and anemia in pregnant women: a systematic review and meta-analysis. *Nutr Rev.* 2022. 10;80(3):428-438. doi: 10.1093/nutrit/nuab114.

160. Liu Q, Wang J, Xu Q, Kong L, Wang J. A retrospective cohort study of obstetric complications and birth outcomes in women with polycystic ovarian



syndrome. *J Obstet Gynaecol*. 2022 May;42(4):574-579. doi: 10.1080/01443615.2021.1931066.

161. Lopez-Jaramillo P, Barajas J, Rueda-Quijano SM, Lopez-Lopez C, Felix C. Obesity and Preeclampsia: Common Pathophysiological Mechanisms. *Front Physiol*. 2018 Dec 19;9:1838. doi: 10.3389/fphys.2018.01838.

162. Lucas ES, Dyer NP, Murakami K et al. Loss of endometrial plasticity in recurrent pregnancy loss. *Stem Cells*. 2016;34(2):346-56. doi: 10.1002/stem.2222.

163. Lucas ES, Vrljicak P, Muter J, et al. Recurrent pregnancy loss is associated with a pro-senescent decidual response during the peri-implantation window. *Commun Biol*. 2020 Jan 21;3(1):37. doi: 10.1038/s42003-020-0763-1.

164. Luke B, Hediger ML, Nugent C, Newman RB, Mauldin JG, Witter FR, et al. Body mass index-specific weight gains associated with optimal birth weights in twin pregnancies. *J Reprod Med*. 2003; 48:217–24.

165. Ma RCW, Schmidt MI, Tam WH, McIntyre HD, Catalano PM. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy, and post partum. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1037-1049. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30278-9.

166. Magee LA, Nicolaides KH, von Dadelszen P. Preeclampsia. *N Engl J Med*. 2022 May 12;386(19):1817-1832. doi: 10.1056/NEJMra2109523.

167. Magee LA, Smith GN, Bloch C, et al. Guideline No. 426: Hypertensive disorders of pregnancy: diagnosis, prediction, prevention, and management. *J Obstet Gynaecol Can*. 2022 May;44(5):547-571.e1. doi: 10.1016/j.jogc.2022.03.002

168. Magnay, J.L., O'Brien, S., Gerlinger, C. et al. A systematic review of methods to measure menstrual blood loss. *BMC Women's Health* **18**, 142 (2018). <https://doi.org/10.1186/s12905-018-0627-8>.

169. Magnus MC, Wilcox AJ, Morken NH, et al. Role of maternal age and pregnancy history in risk of miscarriage: prospective register based study. *BMJ*. 2019 Mar 20;364:1869. doi: 10.1136/bmj.1869.

170. Mahutte N, Kamga-Ngande C, Sharma A, et al. Obesity and Reproduction. *J Obstet Gynaecol Can* [Internet. 2018; 40:950-966.

doi.org/10.1016/j.jogc.2018.04.030.

171. Manten G.T.R., van der Hoek Y.Y., Marko Sikkema J., et al. The role of lipoprotein in pregnancies complicated by pre-eclampsia. *Med. Hypotheses*. 2005;64:162–169. doi: 10.1016/j.mehy.2004.04.026.

172. Marchi J, Berg M, Dencker A, Olander EK, Begley C. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews. *Obes Rev*. 2015;16(8):621-638.

173. Marron K, Walsh D, Harrity C. Detailed endometrial immune assessment of both normal and adverse reproductive outcome populations. *J Assist Reprod Genet*. 2019 Feb;36(2):199-210. doi: 10.1007/s10815-018-1300-8.

174. Mayer SB, Graybill S, Raffa SD, Tracy C, Gaar E, Wisbach G, Goldstein MG, Sall J. Synopsis of the 2020 U.S. VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Adult Overweight and Obesity. *Mil Med*. 2021 Aug 28;186(9-10):884-896. doi: 10.1093/milmed/usab114.

175. MBRRACE-UK: saving lives, improving mothers' care - implications for anaesthetists /. Freedman RL, Lucas DN. // *Int J Obstet Anesth*. 2015 May;24(2):161-73. doi: 10.1016/j.ijoa.2015.03.004.

176. Meander L, Lindqvist M, Mogren I, et al. Physical activity and sedentary time during pregnancy and associations with maternal and fetal health outcomes: an epidemiological study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Feb 27;21(1):166. doi: 10.1186/s12884-021-03627-6.

177. Milajerdi A, Abbasi F, Mousavi SM, Esmailzadeh A. Maternal vitamin D status and risk of gestational diabetes mellitus: A systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Clin Nutr*. 2021 May;40(5):2576-2586. doi: 10.1016/j.clnu.2021.03.037.

178. Mitriuc D, Popușoi O, Catrinici R, Friptu V. The obstetric complications in women with hereditary thrombophilia. *Med Pharm Rep*. 2019 Apr;92(2):106-110. doi: 10.15386/cjmed-1097.

179. Moussa HN, Alrais MA, Leon MG, et al. Obesity epidemic: impact from preconception to postpartum. *Futur Sci OA*. 2016;2:FSO137; RANZCOG.

Management of Obesity in Pregnancy [Internet]. 2017. Available from: [https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG\\_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27sHealth/](https://www.ranzcog.edu.au/RANZCOG_SITE/media/RANZCOG-MEDIA/Women%27sHealth/).

180. Mrema D, Lie RT, Østbye T, Mahande MJ, Daltveit AK. The association between pre pregnancy body mass index and risk of preeclampsia: a registry based study from Tanzania. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Feb 21;18(1):56. doi: 10.1186/s12884-018-1687-3.

181. Muhammad HFL, Pramono A, Rahman MN. The safety and efficacy of supervised exercise on pregnant women with overweight/obesity: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Obes*. 2021 Apr;11(2):e12428. doi: 10.1111/cob.12428.

182. Mulley JF. Greater loss of female embryos during human pregnancy: a novel mechanism. *BioEssays*. 2019 Nov;41(11):1900063. doi: 10.1002/bies.201900063.

183. Mumford SL, Garbose RA, Kim K, et al. Association of preconception serum 25-hydroxyvitamin D concentrations with livebirth and pregnancy loss: a prospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2018 Sep;6(9):725-732. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30153-0.

184. Münzberg H, Morrison CD. Structure, production and signaling of leptin. *Metabolism*. 2015; 64(1):13-23. doi: 10.1016/j.metabol.2014.09.010.

185. Nancy P, Tagliani E, Tay CS, et al. Chemokine gene silencing in decidual stromal cells limits T cell access to the maternal-fetal interface. *Science*. 2012 Jun 8;336(6086):1317-21. doi: 10.1126/science.1220030.

186. Nanda S, Yu CKH, Giurcaneanu L, et al. Maternal Serum Adiponectin at 11–13 Weeks of Gestation in Preeclampsia. *Fetal Diagnosis and Therapy*. 2011;29(3):208-215. doi: 10.1159/000322402.

187. Nansseu JR, Noubiap JJ, Bigna JJ. Epidemiology of overweight and obesity in adults living in Cameroon: A systematic review and meta-analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2019 Oct;27(10):1682–92. doi: 10.1002/oby.22566.

188. Naruse K., Akasaka J., Shigemitsu A., et al. Involvement of visceral

adipose tissue in immunological modulation of inflammatory cascade in preeclampsia. *Mediat. Inflamm.* 2015;2015:325932. doi: 10.1155/2015/325932.

189. Nissi R, Talvensaaari-Mattila A, Kotila V, et al. Circulating matrix metalloproteinase MMP-9 and MMP-2/TIMP-2 complex are associated with spontaneous early pregnancy failure. *Reprod Biol Endocrinol.* 2013;11:2. doi: 10.1186/1477-7827-11-2.

190. Opray N, Grivell RM, Deussen AR, Dodd JM. Directed preconception health programs and interventions for improving pregnancy outcomes for women who are overweight or obese. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jul 14;(7):CD010932. doi: 10.1002/14651858.CD010932.pub2.

191. Palacios C, Kostiuk LK, Peña-Rosas JP. Vitamin D supplementation for women during pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2019; 7(7):CD008873. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD008873.pub4> P.

192. Palomo M, Youssef L, Ramos A, et al. Differences and similarities in endothelial and angiogenic profiles of preeclampsia and COVID-19 in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Mar 26:S0002-9378(22)00227-7. doi: 10.1016/j.ajog.2022.03.048.

193. Patenaude J, Lacerte G, Lacroix M, Guillemette L, et al. Associations of maternal leptin with neonatal adiposity differ according to pregravid weight. *Neonatology.* 2017;111(4):344-352. doi: 10.1159/000454756.

194. Pereira-Santos M, Costa PR, Assis AM, Santos CA, Santos DB. Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev Off J Int Assoc Study Obes.* 2015;16(4):341–349. <https://doi.org/10.1111/obr.12239>.

195. Pereza N, Ostojić S, Kapović M, Peterlin B. Systematic review and meta-analysis of genetic association studies in idiopathic recurrent spontaneous abortion. *Fertility and sterility.* 2017;107(1):150-9.

196. Perez-Lopez FR, Pasupuleti V, Mezones-Holguin E, Benites-Zapata VA, Thota P, Deshpande A, et al. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Fertil Steril.* 2015; 103(5):1278–88. <https://doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.03.048>.

doi.org/10.1016/j.fertnstert.2015.02.019.

197. Perucci LO, Gomes KB, Freitas LG, et al. Soluble endoglin, transforming growth factor-Beta 1 and soluble tumor necrosis factor alpha receptors in different clinical manifestations of preeclampsia. *PLoS One*. 2014;9:e97632. doi: 10.1371/journal.pone.0097632.

198. Pirdehghan A, Vakili M, Dehghan R, Zare F. High prevalence of vitamin D deficiency and adverse pregnancy outcomes in Yazd, a central province of Iran. *J Reprod Infertil*. 2016; 17(1):34–8. PMID: 26962481.

199. Poon LC, Nekrasova E, Anastassopoulos P, Livanos P, Nicolaides KH. First-trimester maternal serum matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) and adverse pregnancy outcome. *Prenat Diagn*. 2009 Jun;29(6):553-9. doi: 10.1002/pd.2234.

200. Portelli M, Baron B. Clinical presentation of preeclampsia and the diagnostic value of proteins and their methylation products as biomarkers in pregnant women with preeclampsia and their newborns. *J Pregnancy*. 2018 Jun 28;2018:2632637. doi: 10.1155/2018/2632637.

201. Poston L, Caleyachetty R, Cnattingius S, et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2016 Dec;4(12):1025-1036. doi: 10.1016/S2213-8587(16)30217-0.

202. Prejbisz A, Dobrowolski P, Kosiński P, et al. Management of hypertension in pregnancy: prevention, diagnosis, treatment and long-term prognosis. *Kardiol Pol*. 2019 Aug 23;77(7-8):757-806. doi: 10.33963/KP.14904.

203. Prochazka M, Procházková J, Lubušský M, et al. Markers of endothelial activation in preeclampsia. *Clin Lab*. 2015;61(1-2):39-46.

204. Raja UA, McAree T, Bassett P, Sharma S, The implications of a raised maternal BMI: a DGH experience, *J Obstet Gynaecol*, 2012,32(3):247–51. doi: 10.3109/01443615.2011.645920.

205. Rajamoorthi A, LeDuc CA, Thaker VV. The metabolic conditioning of obesity: A review of the pathogenesis of obesity and the epigenetic pathways that "program" obesity from conception. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022 Oct 18;13:1032491. doi: 10.3389/fendo.2022.1032491.

206. Rana S, Lemoine E, Granger JP, Karumanchi SA. Preeclampsia: Pathophysiology, Challenges, and Perspectives. *Circ Res.* 2019 Mar 29;124(7):1094-1112. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.313276.
207. Rao S, Kumari A, Sharma M, Kabi BC. Predicting maternal serum adiponectin and leptin level as biomarkers of pre-eclampsia: A prospective study. *J Obstet Gynaecol India.* 2021 Feb;71(1):58-65. doi: 10.1007/s13224-020-01378-6.
208. Rasouli N, Kern PA. Adipocytokines and the metabolic complications of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2008;93(11\_supplement\_1):s64-s73. doi: 10.1210/jc.2008-1613.
209. Redman CW, Staff AC. Preeclampsia, biomarkers, syncytiotrophoblast stress, and placental capacity. *Am J Obstet Gynecol.* 2015 Oct;213(4 Suppl):S9.e1, S9-11. doi: 10.1016/j.ajog.2015.08.003.
210. Redman CWG, Staff AC, Roberts JM. Syncytiotrophoblast stress in preeclampsia: the convergence point for multiple pathways. *Am J Obstet Gynecol.* 2022 Feb;226(2S):S907-S927. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.047.
211. Reichetzer C. Overweight and obesity in pregnancy: their impact on epigenetics. *Eur J Clin Nutr.* 2021 Dec;75(12):1710-1722. doi: 10.1038/s41430-021-00905-6.
212. Ren M, Li H, Cai W, et al. Excessive gestational weight gain in accordance with the IOM criteria and the risk of hypertensive disorders of pregnancy: a meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth* 2018; 18: 281. doi: 10.1186/s12884-018-1922-y.
213. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, et al. Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod.* 2016 Jun;31(6):1315-26. doi: 10.1093/humrep/dew048.
214. Robillard PY, Dekker G, Chaouat G, et al. Historical evolution of ideas on eclampsia/preeclampsia: A proposed optimistic view of preeclampsia. *J Reprod Immunol.* 2017 Sep;123:72-77. doi: 10.1016/j.jri.2017.09.006.
215. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Association of maternal vitamin D and placenta growth factor with the diagnosis of early onset

severe preeclampsia. *Am J Perinatol*. 2013 Mar;30(3):167-72. doi: 10.1055/s-0032-1322514.

216. Robinson CJ, Wagner CL, Hollis BW, Baatz JE, Johnson DD. Maternal vitamin D and fetal growth in early-onset severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Jun;204(6):556.e1-4. doi: 10.1016/j.ajog.2011.03.022.

217. Rodríguez L, Panadero MI, Roglans N, et al. Fructose only in pregnancy provokes hyperinsulinemia, hypoadiponectinemia, and impaired insulin signaling in adult male, but not female, progeny. *Eur J Nutr*. 2016 Mar;55(2):665-674. doi: 10.1007/s00394-015-0886-1.

218. Rossen LM, Ahrens KA, Branum AM. Trends in risk of pregnancy loss among US women, 1990-2011. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2018 Jan;32(1):19-29. doi: 10.1111/ppe.12417.

219. Roth DE, Gernand AD, Mahmud AAL. Vitamin D supplementation in pregnancy and lactation and infant growth: REPLY. *N Engl J Med*. 2018;379(19):1881. doi: 10.1056/NEJMoa1800927.

220. Saad AF, Kechichian T, Yin H, et al. Effects of pravastatin on angiogenic and placental hypoxic imbalance in a mouse model of preeclampsia. *Reproductive Sciences*. 2014;21(1):138-145. doi:10.1177/1933719113492207.

221. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126: 984–995. doi: 10.1111/1471-0528.15661.

222. Savvidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop preeclampsia. *Lancet*. 2003 May 3;361(9368):1511-7. doi: 10.1016/S0140-6736(03)13177-7.

223. Schiffer V, Evers L, de Haas S, et al. Spiral artery blood flow during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020 Nov 11;20(1):680. doi: 10.1186/s12884-020-03150-0.

224. Schmella MJ, Assibey-Mensah V, Parks WT, et al. Plasma concentrations of soluble endoglin in the maternal circulation are associated with maternal vascular malperfusion lesions in the placenta of women with preeclampsia. *Placenta*. 2019 Mar;78:29-35. doi: 10.1016/j.placenta.2019.02.014.

225. Schmella MJ, Roberts JM, Conley YP, et al. Endoglin pathway genetic variation in preeclampsia: A validation study in Norwegian and Latina cohorts. *Pregnancy Hypertens*. 2018 Apr;12:144-149. doi: 10.1016/j.preghy.2017.10.005.

226. Schoenaker DA, Soedamah-Muthu SS, et al. Prepregnancy dietary patterns and risk of developing hypertensive disorders of pregnancy: results from the Australian Longitudinal Study on Women's Health. *Am J Clin Nutr*. 2015 Jul;102(1):94-101. doi: 10.3945/ajcn.114.102475.

227. Scholten RR, Spaanderman ME, Green DJ, Hopman MT, Thijssen DH. Retrograde shear rate in formerly preeclamptic and healthy women before and after exercise training: relationship with endothelial function. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2014 Aug 1;307(3):H418-25. doi: 10.1152/ajpheart.00128.2014.

228. Scientific Advisory Committee on Nutrition (SACN). Vitamin D and health report. Public Health England. London: The Stationary Office; 2016.

229. Semeniuk LM. Progesterone insufficiency as a predictor of future reproductive losses. Proceedings of the 2nd Annual Conference 30 October 2018 Tallinn, Estonia, Technology transfer: innovative solutions in medicine. 2018:24-27.

230. Senna AHFA, Abonar EAEA (2017) Early Pregnancy Microalbuminuria as a Predictor of Pre-Eclampsia. *JFIV Reprod Med Genet* 5: 196. doi: 10.4172/2375-4508.1000196.

231. Shi P, Liu A, Yin X. Association between gestational weight gain in women with gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: a retrospective cohort study. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jul 14;21(1):508. doi: 10.1186/s12884-021-03982-4.

232. Silva FP, Souza RT, Cecatti JG, et al. Role of Body Mass Index and gestational weight gain on preterm birth and adverse perinatal outcomes. *Sci Rep* 2019; 9: 13093. doi: 10.1038/s41598-019-49704-x.



233. Silvia Fogacci, Federica Fogacci, Maciej Banach, et al. Vitamin D supplementation and incident preeclampsia: A systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials, *Clinical Nutrition*. 2020;39(6):1742-1752 - <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.08.015>.
234. Specialties of hystomorphometrical changes in placenta of women with early and late preeclampsia / D. G. Konkov, A. O. Piskun, O. A. Taran, G. V. Kostur // *Wiadomości Lekarskie*. - 2020. - Vol.73 (1). - P. 151-155.
235. Spracklen C.N., Smith C.J., Saftlas A.F., Robinson J.G., Ryckman K.K. Maternal hyperlipidemia and the risk of preeclampsia: A meta-analysis. *Am. J. Epidemiol.* 2014;180:346–358. doi: 10.1093/aje/kwu145.
236. Spradley F.T., Palei A.C., Granger J.P. Immune mechanisms linking obesity and preeclampsia. *Biomolecules*. 2015;5:3142–3176. doi: 10.3390/biom5043142.
237. Spradley FT. Metabolic abnormalities and obesity's impact on the risk for developing preeclampsia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Jan 1;312(1):R5-R12. doi: 10.1152/ajpregu.00440.2016.
238. Staff AC. The two-stage placental model of preeclampsia: An update. *J Reprod Immunol*. 2019 Sep;134-135:1-10. doi: 10.1016/j.jri.2019.07.004.
239. Stephanie Brown. Comprehensive literature review of perinatal loss supports. *Online Journal of Complementary & Alternative Medicine*. 2019;1(4): DOI: 10.33552/OJCAM.2019.01.000516.
240. Subramanian S, Han CY, Chiba T, et al. Dietary cholesterol worsens adipose tissue macrophage accumulation and atherosclerosis in obese LDL receptor-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008 Apr;28(4):685-91. doi: 10.1161/ATVBAHA.107.157685.
241. Sudfeld CR, Manji KP, Muhihi A, Duggan CP, Aboud S, Alwy Al-Beity FM, Wang M, Zhang N, Ulenga N, Fawzi WW. Vitamin D3 supplementation during pregnancy and lactation for women living with HIV in Tanzania: A randomized controlled trial. *PLoS Med*. 2022 Apr 15;19(4):e1003973. doi: 10.1371/journal.pmed.1003973.

242. Sutton EF, Lob HE, Song J, et al. Adverse metabolic phenotype of female offspring exposed to preeclampsia in utero: a characterization of the BPH/5 mouse in postnatal life. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2017 Apr 1;312(4):R485-R491. doi: 10.1152/ajpregu.00512.2016.
243. Tall A.R., Yvan-Charvet L. Cholesterol, inflammation and innate immunity. *Nat. Rev. Immunol*. 2015;15:104–116. doi: 10.1038/nri3793.
244. Tency I, Verstraelen H, Kroes I, Holtappels G, Verhasselt B, Vaneechou-ette M, Verhelst R, Temmermar M. Imbalances between matrix metallo- proteinases (MMPs) and tissue inhibitor of metalloproteinases (TIMPs) in Maternal Serum during Preterm Labour. *PLoS ONE*. 2012;7:11–4.
245. Tewary S, Lucas ES, Fujihara R, et al. Impact of sitagliptin on endometrial mesenchymal stem-like progenitor cells: A randomised, double-blind placebo-controlled feasibility trial. *EBioMedicine*. 2020 Jan;51:102597. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.102597.
246. Thagaard IN, Hedley PL, Holm JC, et al. Leptin and Adiponectin as markers for preeclampsia in obese pregnant women, a cohort study. *Pregnancy Hypertens*. 2019 Jan;15:78-83. doi: 10.1016/j.preghy.2018.12.002.
247. The new Ukrainian clinical algorithm for severe preeclampsia can improved perinatal outcomes [Electronic resource]: poster review “Catastrophic complications in labor” / D. G. Konkov, V. I. Medved, V. V. Klivak, S. M. Kosianenko, O. Bondarchuk // The proceedings of the e-posters of the 7-th edition Birth Congress “Challenges in Labor and Delivery” 07-10 December 2022. - Milan (Italy), 2022. - 1 p. – ID 6. DOI: 10.13140/RG.2.2.28084.12164.
248. Thilaganathan B. Placental syndromes: getting to the heart of the matter. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2017 Jan;49(1):7-9. doi: 10.1002/uog.17378.
249. Ticconi C, Pietropolli A, Di Simone N, et al. Endometrial immune dysfunction in recurrent pregnancy loss. *Int J Mol Sci*. 2019 Oct 26;20(21):5332. doi: 10.3390/ijms20215332.
250. Tong S, Kaitu'u-Lino TJ, Hastie R, Brownfoot F, Cluver C, Hannan N. Pravastatin, proton-pump inhibitors, metformin, micronutrients, and biologics: new

horizons for the prevention or treatment of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol*. 2022 Feb;226(2S):S1157-S1170. doi: 10.1016/j.ajog.2020.09.014.

251. Trapani A Jr, Gonçalves LF, Trapani TF, et al. Perinatal and hemodynamic evaluation of sildenafil citrate for preeclampsia treatment: a randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2016 Aug;128(2):253-259. doi: 10.1097/AOG.0000000000001518.

252. Udumudi A, Lava C. Genetic markers for inherited thrombophilia related pregnancy loss and implantation failure in Indian population - implications for diagnosis and clinical management. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2022 Feb 9:1-9. doi: 10.1080/14767058.2022.2038560.

253. Urrutia-Pereira M, Sole D. Vitamin D deficiency in pregnancy and its impact on the fetus, the newborn and in childhood. *Rev Paul Pediatr*. 2015;33(1):104–13. doi: 10.1016/j.rpped.2014.05.004.

254. Vinketova K, Mourdjeva M, Oreshkova T. Human decidual stromal cells as a component of the implantation niche and a modulator of maternal immunity. *J Pregnancy*. 2016;2016:8689436. doi: 10.1155/2016/8689436.

255. Vitamin D in Pregnancy UHL Obstetric GuidelineV3.1 Trust Ref: C4/2017:1-7.

256. Voerman E, Santos S, Inskip H, et al. Association of gestational weight gain with adverse maternal and infant outcomes. *JAMA*. 2019; 321: 1702–1715. doi: 10.1001/jama.2019.3820.

257. WHO recommendation: Calcium supplementation during pregnancy for the prevention of pre-eclampsia and its complications. Geneva: World Health Organization; 2018. PMID: 30629391.

258. Williams PJ, Bulmer JN, Searle RF, et al. Altered decidual leucocyte populations in the placental bed in pre-eclampsia and foetal growth restriction: a comparison with late normal pregnancy. *Reproduction*. 2009 Jul;138(1):177-84. doi: 10.1530/REP-09-0007.

259. Woolner AM, Nagdeve P, Raja EA et al. Family history and risk of miscarriage: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Acta*

obstetricia et gynecologica Scandinavica. 2020 Dec;99(12):1584-94.

260. World Health Organization. Obesity and overweight fact sheet No 311 2013 [1 July 2013]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.

261. Wu D, Kimura F, Zheng L, et al. Chronic endometritis modifies decidualization in human endometrial stromal cells. *Reprod Biol Endocrinol*. 2017 Mar 4;15(1):16. doi: 10.1186/s12958-017-0233-x.

262. Xue T, Zhu T, Geng G, Zhang Q. Association between pregnancy loss and ambient PM<sub>2.5</sub> using survey data in Africa: a longitudinal case-control study, 1998–2016. *The Lancet Planetary Health*. 2019 May 1;3(5):e219-e225. doi: 10.1016/S2542-5196(19)30047-6.

263. Yang C, Jing W, Ge S, Sun W. Vitamin D status and vitamin D deficiency risk factors among pregnancy of Shanghai in China. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021 Jun 18;21(1):431. doi: 10.1186/s12884-021-03889-0.

264. Yanque-Robles O, Becerra-Chauca N, Nieto-Gutiérrez W, et al. Clinical practice guideline for the prevention and management of hypertensive disorders of pregnancy. *Rev Colomb Obstet Ginecol*. 2022 Mar 30;73(1):48-141. English, Spanish. doi: 10.18597/rcog.3810.

265. Yip KC, Luo Z, Huang X, et al. The role of aspirin dose and initiation time in the prevention of preeclampsia and corresponding complications: a meta-analysis of RCTs. *Arch Gynecol Obstet*. 2022 Jan 9. doi: 10.1007/s00404-021-06349-4.

266. Zen M, Haider R, Simmons D, et al. Aspirin for the prevention of preeclampsia in women with pre-existing diabetes: Systematic review. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. 2022 Feb;62(1):12-21. doi: 10.1111/ajo.13460.

267. Zhang L, Liu W, Hou K, Lin J, et al. Air pollution-induced missed abortion risk for pregnancies. *Nature sustainability*. 2019 Nov;2(11):1011-7. <https://doi.org/10.1038/s41893-019-0387-y>

268. Zhang MX, Pan GT, Guo JF, Li BY, Qin LQ, Zhang ZL. Vitamin D deficiency increases the risk of gestational diabetes mellitus: a meta-analysis of observational studies. *Nutr*. 2015; 7(10):8366–75. <https://doi.org/10.3390/nu7105398>.

269. Zhang Q, Zhang C, Wang Y, et al. Relationship of maternal obesity and vitamin D concentrations with fetal growth in early pregnancy. *Eur J Nutr.* 2022 Mar;61(2):915-924. doi: 10.1007/s00394-021-02695-w.

270. Zhao R, Zhou L, Wang S, Xiong G, Hao L. Association between maternal vitamin D levels and risk of adverse pregnancy outcomes: a systematic review and dose-response meta-analysis. *Food Funct.* 2022 Jan 4;13(1):14-37. doi: 10.1039/d1fo03033g.

271. Zhou J, Su L, Liu M, Liu Y, Cao X, Wang Z, Xiao H. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China. *Eur J Clin Nutr.* 2014 Aug;68(8):925-30. doi: 10.1038/ejcn.2014.99.

**ДОДАТОК А****НАУКОВІ ПРАЦІ, В ЯКИХ ОПУБЛІКОВАНІ ОСНОВНІ НАУКОВІ  
РЕЗУЛЬТАТИ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Особливості статусу вітаміну Д та клінічна характеристика у жінок із ожиріння І ступеня при гестаційній ендотеліопатії / Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Боднарчук О. В., Клімас Л. А. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 2. С. 239–247.

<https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1002>

2. Боднарчук О. В. Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із помірним ожирінням та порушенням метаболізму вітаміну Д / Боднарчук О. В. // Вісник Вінницького національного медичного університету. 2022. Т. 26, № 3. С. 397–404.

<https://reports-vnmedical.com.ua/index.php/journal/article/view/1032>

3. Боднарчук О. В. Метаболічні аспекти розвитку прееклампсії / О. В. Боднарчук // Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України. 2022. № 1 (49). С. 5–15. <http://zbirnyk.aagu.com.ua/article/view/266320>

4. Перспективні напрямки для створення стратегії ефективної медикаментозної профілактики прееклампсії: (огляд літератури) / Д. Г. Коньков, Г. В. Бевз, А. О. Пісчун, О. В. Боднарчук // Репродуктивне здоров'я жінки. 2022. № 3 (58). С. 49–61. DOI: <https://repro-health.com.ua/article/view/262376> .

5. Bulavenko O., Bodnarchuk O., Honcharenko O., Kosianenko S., Konkov D. Dynamics of markers of lipid metabolism during combined preventive therapy of pregnant women with obesity and reduced vitamin D status. Reproductive endocrinology. 2022;4(66):54–60. <http://reproduct-endo.com/article/view/268858>

6. Боднарчук О. В. Клініко-лабораторні кореляції помірного ожиріння та дисбалансу вітаміну Д з предикторами прееклампсії / Боднарчук О. В. Здоров'я жінки. 2023. 4(167): С. 20–26.

<https://med-expert.com.ua/journals/ua/kliniko-laboratorni-koreljacii-pomirnogo-ozhirinnja-ta-disbalansu-vitaminu-d-z-prediktorami-preeklampsii/> .

## НАУКОВІ ПРАЦІ, ЯКІ ЗАСВІДЧУЮТЬ АПРОБАЦІЮ МАТЕРІАЛІВ ДИСЕРТАЦІЇ

7. The new Ukrainian clinical algorithm for severe preeclampsia can improved perinatal outcomes [Electronic resource]: poster review “Catastrophic complications in labor” / D. G. Konkov, V. I. Medved, V. V. Klivak, S. M. Kosianenko, O. Bodnarchuk // The proceedings of the e-posters of the 7-th edition Birth Congress “Challenges in Labor and Delivery” 07–10 December 2022. Milan (Italy), 2022. 1 p. – ID 6.

<https://www.researchgate.net/publication/366605506> THE NEW UKRAINIAN CLINICAL ALGORITHM FOR SEVERE PREECLAMPSIA CAN IMPROVED PERINATAL OUTCOMES

### ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

– Міжнародний медичний конгрес «Сучасні аспекти збереження та відновлення здоров’я жінки», Вінниця 06–07 травня, 2021: Сучасні аспекти профілактики перинатальної патології у жінок із ожирінням. Усна доповідь;

– Пленум асоціації акушер-гінекологів України «Акушерство, гінекологія, репродуктологія : нові реалії» (27–28 жовтня, 2022 р., Київ). Нові горизонти ефективної та оптимальної профілактики гестаційної гіпертензії. Усна доповідь;

– VII міжнародний конгрес «Challenges in Labor and Delivery» (07–10 грудня 2022. Мілан (Італія). The new Ukrainian clinical algorithm for severe preeclampsia can improved perinatal outcomes. Стендова доповідь, публікація тез.

## ДОДАТОК Б-1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Директор КНП «ВОКЛ ім. М.І.Пірогова»

В.В.Паненко

«    » 2023 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Сучасні аспекти профілактики ранньої прееклампсії у жінок з ожирінням».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пірогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул. Пірогова,56,21018.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Боднарчук Олеся Віталіївна.
4. **Джерело інформації:** стаття  
Коньков Д. Г., Булавенко О. В., Боднарчук О. В., Клімас Л. А.-2022- Особливості статусу вітаміну Д та клінічна характеристика у жінок із помірним ожирінням при гестаційній ендотеліопатії. Вісник Вінницького національного медичного університету. Т. 26, № 2. - С. 239-247.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пірогова».
6. **Результати застосування пропозицій:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі пологового відділення КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пірогова»
7. **Строк впровадження:** 2023
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі пологового відділення КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пірогова» дозволяє відмітити позитивний ефект щодо превенції перинатальної патології внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії на прекоцепційному етапі.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи пологового відділення КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пірогова».

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач пологового відділення  
КНП «ВОКЛ ім.М.І.Пірогова»

Ю.В.Банах



## ДОДАТОК Б-2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор КНП «ВМКПБ №1»



О.Л.Банах

2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** « Аналіз динаміки сироваткового рівня вітаміну Д у пацієток із ранньою прееклампсією у жінок з ожирінням».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул. Пирогова,56,21018.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Боднарчук Олеся Віталіївна.
4. **Джерело інформації:** стаття  
Боднарчук О. В. 2022 Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із помірним ожирінням та порушенням метаболізму вітаміну Д. Вісник Вінницького національного медичного університету. Т26, №3. – С.397-404.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** КНП «ВМКПБ №1»
6. **Результати застосування пропозицій:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботі пологового відділення КНП «ВМКПБ №1».
7. **Строк впровадження:** 2022
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі пологового відділення КНП «ВМКПБ №1» дозволяє відмітити позитивний ефект при застосування препаратів в профілактичній дозі для вагітних жінок з ожирінням.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи пологового відділення КНП «ВМКПБ №1».

Відповідальний за впровадження:  
Завідувач пологового відділення  
КНП «ВМКПБ №1»

Ю.М.Голуда

## ДОДАТОК Б-3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор ТОВ

«Інномед-Пологовий будинок»

С.Б.Чечуга



«    »    2022 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** «Доцільність лабораторних показників досліджень у вагітних жінок з ожирінням».
2. **Установа-розробник:** Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова, МОЗ України, кафедра акушерства та гінекології №2, м.Вінниця, вул. Пирогова,56,21018.
3. **Прізвище, ім'я, по батькові автора:** Боднарчук Олеся Віталіївна.
4. **Джерело інформації:** стаття  
Боднарчук О. В. 2022 Аналіз клінічної ефективності превентивної терапії у вагітних жінок із помірним ожиріння та порушенням метаболізму вітаміну Д. Вісник Вінницького національного медичного університету. Т26, №3. – С.397-404.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** ТОВ «Інномед-Пологовий будинок»
6. **Результати застосування пропозицій:** Матеріали використовуються в діагностичній та лікувальній роботах пологового відділення ТОВ «Інномед-Пологовий будинок».
7. **Строк впровадження:** 2022
8. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Використання результатів наукових досліджень у діагностичній та лікувальній роботі пологового відділення ТОВ «Інномед-Пологовий будинок» дозволяє відмітити позитивний ефект щодо превенції перинатальної патології, розвитку ранньої прееклампсії, внаслідок призначення комплексної профілактичної терапії.
9. **Зауваження, пропозиції:** рекомендується для впровадження в діагностичну та лікувальну роботи пологового відділення ТОВ «Інномед-Пологовий будинок».

Відповідальний за впровадження:

Директор ТОВ

«Інномед-Пологовий будинок»

С.Б.Чечуга