

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

УДК: 618.2/.7:612.349:519.24/.27

ОШОВСЬКИЙ ВІКТОР ІВАНОВИЧ

**ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ ТА
ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

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

Вінниця – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Жук Світлана Іванівна,
Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова
МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1.

Офіційні опоненти:
доктор медичних наук, професор
Міщенко Валентина Павлівна,
Одеський державний медичний університет МОЗ України, професор
кафедри акушерства та гінекології №1;

доктор медичних наук, професор
Пирогова Віра Іванівна,
Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького
МОЗ України, завідувач кафедри акушерства, гінекології та
перинатології факультету післядипломної освіти.

Захист відбудеться "21" жовтня 2008 року о _12⁰⁰_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України за адресою: 21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

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

Автореферат розісланий " __19__ " _вересня__ 2008 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

С.Д. Хіміч

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Метаболічні порушення, що виникають унаслідок резистентності тканин до інсуліну та порушення утилізації глюкози, в сучасній науковій літературі об'єднуються в поняття «метаболічний синдром». Прояви цього синдрому зустрічаються майже у 20% населення планети (І. Чазова, 2005). Його значна поширеність пояснюється змінами режиму праці та харчування сучасної людини. Одним із чинників, який може сприяти прогресуванню метаболічних розладів на тлі інсулінорезистентності у жінок репродуктивного віку, є вагітність. Даний стан супроводжується фізіологічною інсулінорезистентністю, котра в нормі не призводить до патологічних змін.

У випадку зниження чутливості тканини до інсуліну, що передує гестації, фізіологічна інсулінорезистентність може набути риси патологічної і призвести до ускладненого перебігу вагітності, зокрема розвитку плацентарної патології та прееклампсій (В. Міщенко, 1998; Є. Пшенічнікова, 2006; А. Макацарія, 2007; В. Isomaa, 2001). У післяпологовому періоді метаболічні порушення можуть прогресувати та сприяти ожирінню, виникненню гіпертонічної хвороби, ішемічної хвороби серця, цукрового діабету, а отже, несприятливого фону для подальших вагітностей та якості життя в цілому (В. Пирогова, 2001; А. Pouta, 2004; К. Smirnakis, 2007). Лікування даної патології до теперішнього часу залишається переважно симптоматичним, тому що призначається за наявності вираженої клінічної картини. Однак значні клінічні прояви свідчать про глибокі метаболічні та судинні зміни, які важко й запізно корегувати.

Таким чином, профілактика акушерських ускладнень у жінок з інсулінорезистентністю під час вагітності та пологів залишається актуальним питанням, яке вимагає оптимізації з урахуванням сучасних знань.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана в рамках комплексної науково-дослідної програми кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова «Прогнозування, профілактика та лікування морфофункціональних порушень у жінок із ускладненим перебігом вагітності та обтяженим соматичним і гінекологічним анамнезом (№ державної реєстрації 0106U000258).

Мета дослідження: підвищення ефективності профілактики ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду в жінок зі зниженою чутливістю до інсуліну шляхом розробки та впровадження в клінічну практику методу корекції інсулінорезистентності під час вагітності.

Завдання дослідження:

1. Дослідити вплив інсулінорезистентності, визначеної на ранніх термінах гестації, на

перебіг вагітності та пологів.

2. З'ясувати наявність факторів, що можуть підсилювати ефекти інсулінорезистентності або сприяти її маніфестуванню під час вагітності.

3. Дослідити якість життя жінок з інсулінорезистентністю після народження дитини.

4. Розробити заходи профілактики ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду шляхом корекції інсулінорезистентності в жінок з даною патологією.

5. Провести клінічну оцінку ефективності використання розроблених рекомендацій із профілактики впливу інсулінорезистентності на вагітність, пологи та післяпологовий період і впровадити їх у практику охорони здоров'я.

Об'єкт дослідження: інсулінорезистентність у вагітних та породіль.

Предмет дослідження: перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду, ліпідний і вуглеводний обмін, якість життя, профілактичні й терапевтичні заходи в жінок з інсулінорезистентністю.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, ультрасонографічні, статистичні, метод математичного моделювання.

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше на достатньому клінічному матеріалі доведено негативний вплив інсулінорезистентності, що виявлена у ранні терміни гестації, на частоту виникнення ускладнень перебігу вагітності та пологів. Поглиблено знання про соматичний статус, репродуктивну функцію та гестаційні зміни в організмі даної категорії жінок. З'ясовано супутні фактори, котрі сприяють виникненню акушерської патології при зниженій чутливості до інсуліну та розраховано ступінь їхнього впливу. Вивчено поширеність інсулінорезистентності серед жінок, що народжують вперше.

Уперше в проспективному дослідженні вивчено вплив вагітності на прогресування проявів інсулінорезистентності після народження дитини.

Уперше розроблено комплексну програму ведення вагітності в жінок з інсулінорезистентністю й доведено її ефективність щодо зменшення ускладнень вагітності та пологів. Уперше вивчено можливості впливу на якість життя жінок з інсулінорезистентністю після народження дитини та створено патогенетично обґрунтовані рекомендації щодо його покращення.

Практична цінність роботи. Розроблено комплексну програму профілактики акушерських ускладнень та покращення якості життя після народження дитини в жінок з інсулінорезистентністю, яка складається з системи виявлення зниженої чутливості до інсуліну, обтяжуючих супутніх факторів та оцінки ризику під час вагітності; лікарського алгоритму ведення таких вагітних та породіль; рекомендацій для цільової групи щодо харчування, рухового режиму та інших аспектів поведінки під час вагітності, пологів, післяпологового періоду.

Запропоновану програму профілактики акушерських ускладнень впроваджено до

практичної охорони здоров'я. Програма застосовується у роботі відділення патології вагітних і Центру планування сім'ї та репродукції людини Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, Вінницького обласного Центру матері і дитини, 12 акушерських відділень центральних районних лікарень Вінницької області, Київського міського пологового будинку № 2. Теоретичні положення дисертаційної роботи увійшли до курсу лекцій профільних кафедр ВНМУ ім. М.І. Пирогова, НМАПО ім. П.Л. Шупика. За матеріалами дисертації видано інформаційний лист.

Особистий внесок здобувача. Особисто здобувачем визначені мета і завдання дослідження, обрані методологічні підходи клінічного вивчення проблеми інсулінорезистентності в акушерстві, самостійно проведено патентно-інформаційний пошук, аналіз наукової літератури за обраною темою. Автором особисто розроблено та організовано всі клінічні дослідження, проведена статистична обробка й аналіз отриманих результатів, їх упорядкування у вигляді таблиць та графічних зображень. Самостійно виконано написання розділів дисертації, формулювання висновків та практичних рекомендацій, а також їхнє відображення в періодичних виданнях та впровадження до клінічної практики.

Апробація результатів дисертації. Фрагменти дисертаційної роботи доповідалися на дванадцятій університетській (XXXXII вузівська) науково-практичній конференції молодих учених та фахівців (Вінниця, 2006); тринадцятій університетській (XXXXIII вузівська) науково-практичній конференції молодих учених та фахівців (Вінниця, 2007); чотирнадцятій університетській (XXXXIII вузівська) науково-практичній конференції молодих учених та фахівців (Вінниця, 2008); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2007); X з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Вінниця, 2007); науково-практичній конференції «Актуальные вопросы акушерства, гинекологии и перинатологии» (Судак, 2007); Всеукраїнському з'їзді асоціації акушерів-гінекологів України (Одеса, 2007).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 13 наукових робіт, у тому числі 7 статей у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 статей - у збірках Всеукраїнських та Міжнародних з'їздів; 1 деклараційний патент України.

Обсяг і структура дисертації. Матеріали дисертації викладено на 193 сторінках машинописного тексту. Робота складається зі вступу, 5 розділів, аналізу та узагальнення результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Дисертація ілюстрована 8 малюнками, 48 таблицями. Список використаних джерел включає 237 бібліографічних описів, із них – 77 кирилицею та 160 латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводились у три послідовних етапи.

Перший етап мав на меті встановлення зв'язку між інсулінорезистентністю, що діагностована в першому триместрі вагітності, та виникненням акушерських ускладнень на пізніх термінах гестації, для чого проведено проспективне когортне дослідження серед 650 жінок, котрі народжували вперше. Було встановлено достатньо високу розповсюдженість досліджуваної проблеми – 52 жінки (8 %) мали знижену чутливість до інсуліну і склали основну групу. Аналіз даних підтвердив гіпотезу про зв'язок інсулінорезистентності з ускладненнями вагітності й пологів.

На другому етапі протягом шести місяців проводилося обстеження вагітних (під час взяття на облік) щодо наявності інсулінорезистентності. Серед тих жінок, які мали знижену чутливість до інсуліну, для подальшого спостереження відібрано 70 осіб. Після стратифікації за індексом маси тіла (ІМТ) та інсулінемією їх було рандомізовано на дві групи по 35 вагітних. Одна з груп протягом вагітності брала участь у заходах, що були розроблені на основі даних когортного дослідження, і мали на меті покращення перебігу вагітності та пологів (І група). Друга група (ІІ група) не мала специфічних втручань, однак проходила обстеження, ідентичні тим, що проводилися у першій групі. Крім того, було сформовано групу контролю з 40 вагітних (ІІІ група), які не мали інсулінорезистентності, але відповідали вагітним І і ІІ груп за основними параметрами. На даному етапі було встановлено ефективність рекомендованих заходів та вивчено особливості перебігу вагітності на фоні інсулінорезистентності.

Заключним етапом дослідження було вивчення якості життя жінок з інсулінорезистентністю після народження дитини та впровадження заходів щодо його покращення. Із 70 жінок, що складали групи спостереження під час вагітності, у третьому етапі взяли участь 60 породіль (нерандомізоване контрольоване клінічне дослідження). Їх було розподілено на чотири групи по 15 осіб. Кожна група виконувала свою програму в той час, як обстеження було ідентичним (групи №1, №2, №3, №4).

Комітетом з біоетики ВНМУ ім. М.І. Пирогова встановлено, що дане наукове дослідження не суперечило основним біоетичним нормам (протокол №9 від 07.05.08). Усі етапи дослідження проводилися на базі кафедри акушерства та гінекології №1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова; Центру планування сім'ї та репродукції людини та відділення патології вагітних Вінницької обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова; Вінницького обласного ендокринологічного диспансеру; акушерських стаціонарів центральних районних лікарень області.

До когорти ввійшли 650 вагітних віком 14-38 років, які народжували вперше, у місті Вінниця та Вінницькій області. Розмір вибірки було обґрунтовано відповідними розрахунками, виходячи з необхідної статистичної потужності (80 %), рівня статистичної значущості (0,05), очікуваної різниці щодо виникнення ускладнень (20 %). Критеріями включення до когорти були: відсутність пологів у анамнезі; термін вагітності до 12 тижнів на момент звернення до жіночої консультації; постійне проживання у Вінниці або Вінницькій області. Клініко-лабораторні

обстеження включали деталізовану бесіду, повне фізикальне обстеження з визначенням антропометричних показників та оцінкою вітальних функцій; проведення загального та біохімічного аналізу крові, визначення концентрацій глюкози, тощакового інсуліну, с-пептиду, загального холестеролу, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності, тригліцеридів; загального аналізу крові, мазків на флору та цитологію. Інсулінорезистентність у першому триместрі, діагностовану в 52 жінок, було обрано як досліджуваний чинник (експозиційний фактор). Її наявність встановлювалася за індексом НОМА, вимірюваним двічі, при його значенні, що перевищувало 2,8. Жінки з нормальною чутливістю до інсуліну склали групу порівняння (598 осіб).

Дані про перебіг вагітності та пологів представниць когорти заносилися до бази даних, що була проаналізована після завершення першого етапу. Крім того, всі жінки, які мали інсулінорезистентність у першому триместрі, були анкетовані через 6 місяців після пологів щодо якості їхнього життя та стану здоров'я після народження дитини.

Виходячи з даних когортного дослідження, було розроблено спосіб ведення вагітності, що мав на меті профілактику акушерських ускладнень у жінок з інсулінорезистентністю, ефективність якого вивчалася у рандомізованому відкритому контрольованому клінічному дослідженні. Загалом у ньому взяли участь 110 вагітних віком 17-34 років, які народжували вперше в період від грудня 2006-го до травня 2007-го року. У I та II групах було по 35 осіб (знижена чутливістю до інсуліну), у III групі – 40 (жінки без інсулінорезистентності).

Схема першого клініко-лабораторного обстеження (у 12 тижнів) була ідентичною схемі, застосованій у когортному дослідженні. Додатково проводилося визначення активованого часткового тромбінового часу (АЧТЧ), протромбінового індексу. Повторне комплексне обстеження проводилося в термінах 24-26 тижнів та 34-36 тижнів.

При розробці заходів зі зменшення акушерських ускладнень ставилися такі вимоги: патогенетична обґрунтованість терапії, можливість впровадження під час вагітності, комплексність, простота, доступність, універсальність, можливість проведення моніторингу та оцінки.

Першим компонентом програми, яку проходила одна з груп (I група - 35 осіб), була раціоналізація харчування, що є основною вимогою до будь-яких мір, котрі спрямовані на підвищення чутливості тканин до інсуліну. Виходячи з того, що цільовою групою дослідження були вагітні, за мету раціоналізації харчування не ставилося зменшення маси тіла, оскільки на даному етапі це могло створити несприятливі умови для розвитку плода, викликати порушення процесів обміну, гіпертензію, психологічні стреси. Харчування мало бути доступним, приємним, нескладним, таким, що адекватно забезпечує розвиток плода та енергетичні процеси в організмі жінки, але не сприяє надлишковому набору маси тіла та поглибленню інсулінорезистентності.

Основними принципами запропонованого харчування були: структурований режим прийому; збалансованість вуглеводів, білків, жирів, мінералів та вітамінів, а також оптимізація їхніх джерел; адекватне водне навантаження. Жінкам були запропоновані таблиці розрахунку харчової цінності, приклади раціонів та набір рекомендованих меню, розроблених у співпраці з лікарями-дієтологами.

Перший компонент був підкріплений активізацією рухового режиму. Вагітним був рекомендований комплекс щоденних вправ, який враховував зміни в організмі жінки протягом гестації. Основою комплексу була щоденна 30-хвилинна ходьба (плавання, ходьба на лижах) та набір аеробних вправ, розроблених спільно зі спеціалістами з лікувальної фізкультури. Жінкам були запропоновані таблиці розрахунку енергетичних втрат і приклади комплексних вправ.

Для контролю виконання зазначених рекомендацій (як зовнішнього моніторингу, так і самостійного) пацієнткам були запропоновані спеціально розроблені щоденники. Кожен щоденник складався з таблиць, у яких необхідно відмічати спожиті та втрачені калорії, отримані препарати, записувати самопочуття, надавати коментарі щодо прийнятності програми.

Одним із додаткових принципів рекомендованих заходів було залучення партнерів (чоловік, сестра, мати, подруга) для підтримки вагітної у чіткому дотриманні всіх рекомендацій програми. З партнерами проводився семінар, на якому викладалися не тільки основи їхньої ролі у виконанні профілактичної інтервенції, але й принципи дії у випадках появи тривожних симптомів із боку вагітної чи плода.

Медикаментозний компонент програми включав «Актовегін», що має інсуліноподібну дію, призначався за схемою: 2 таблетки 3 рази на добу протягом 15 днів з 24 по 36 тижні вагітності з 2-тижневими перервами (3 курси по 15 днів); препарати магнію, які підвищують чутливість тканин до інсуліну, - по 300 мг щоденно з 22 по 36 тиждень вагітності протягом 15 днів з перервою на два тижні (разом - 4 курси, які, починаючи з 24 тижня, чергувалися з «Актовегіном»); фолієва кислота (профілактика ендотеліальної дисфункції) - по 600 мг таблетованих форм щоденно з 12 по 16 тиждень вагітності (приблизний термін завершення формування плаценти).

У заключному контрольованому клінічному дослідженні використання декількох медичних засобів у поєднанні зі змінами способу життя взяли участь 60 жінок віком 17-35 років, які спостерігалися на попередньому етапі, через 6 місяців після народження дитини. Крім відповідного клініко-лабораторного обстеження (фізикальне, антропометричне, біохімічне) учасниці дослідження заповнювали анкети оцінки якості життя за шкалою SF-36. Жінки були розподілені на 4 групи по 15 осіб, що були зіставні за ІМТ, інсулінемією та середнім коефіцієнтом якості життя за опитувальником SF-36.

Усім була призначена раціоналізація харчування та руховий режим, які відповідали принципам, котрі були запропоновані під час вагітності, з тією відмінністю, що харчування могло бути за бажанням жінки менш калорійним, а вправи – більш інтенсивними. Медикаментозний

компонент включав застосування препаратів трьох груп: бігуаніди – цукрознижуючі; тiazолідіндіони – інсулін-сенситайзери; блокатори кишкових ліпаз – інгібітори абсорбції холестерину.

Групу №1 склали 15 жінок, яким було призначено раціоналізацію харчування та підвищення фізичної активності. Групи №№ 2, 3 та 4 склали по 15 жінок, котрі, окрім виконання ідентичних рекомендацій, отримували відповідно розіглітазон у добовій дозі 4 мг; метформін у добовій дозі 850 мг; орлістат у добовій дозі 360 мг. В усіх групах проводився моніторинг печінкових трансфераз (АлТ, АсТ, γ -ГТ), у групі № 3 – глікемічний контроль. Обстеження, ідентичне первинному, проводилося через 3 місяці. Проведено порівняння груп за досліджуваними параметрами в динаміці.

Загальноклінічні методи дослідження (антропометрія, вітальні функції). Зріст, маса тіла, обводи стегон і талії вимірювалися рутинними способами. Окремо розраховувалося арифметичне співвідношення обводу стегон і талії, індекс маси тіла. Артеріальний тиск визначався за методом Короткова за допомогою ртутного тонометра згідно з загальноприйнятою методикою. Частота серцевих скорочень – шляхом пальпації на сонній артерії з фіксацією часу секундоміром.

Інсулінемія визначалася хемілюмінісцентним методом на апараті «Immunoassay System Access». Концентрації загального холестерину, ХС ЛПВЩ, тригліцеридів вимірювалися ферментативним методом на апараті «Microlab 300». ХС ЛПНЩ розраховувався за формулою Фрідвальда: $\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний холестерин} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{тригліцериди}/2,2$. Глюкозу крові визначали глюкоосцидесним методом (електрохімічний принцип) на апараті «Super GL». Протромбіновий час та активований частковий тромбіновий час визначалися турбометричним методом на апараті «CGL 2110». При зазначених дослідженнях враховано нормативи лабораторій.

Ультразвукове дослідження органів малого тазу та плоду проводили за допомогою ультразвукової системи HDI 4000.

Обробка даних виконувалася на персональному комп'ютері IBM Pentium-III у статистичних пакетах «ОСА» та SPSS 13 (©SPSS Inc.). Усі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані оброблені методами варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені: середнє значення, середнє квадратичне відхилення (δ), помилка середнього, медіана, 95% довірчий інтервал; для якісних даних - частоти (%).

Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл за допомогою тестів Колмогорова – Смірнова та Шапіро – Вілка) використовували метод ANOVA (для декількох груп) і t-критерій Ст'юдента для 2-х незалежних вибірок. Для порівняння непараметричних даних застосовували методи Круаскела-Уолліса (для декількох груп) та Менна-Уїтні для 2-х груп незалежних сукупностей. Порівняння залежних вибірок проводили за допомогою методів Фрідмена (для декількох груп) і критерію Вілкоксона (для 2-х груп). Для порівняння гомогенності дисперсій у досліджуваних групах використовувався тест Левена. Проводився мультифакторний

дисперсійний аналіз, що базувався на порівнянні внутрішньогрупових і міжгрупових дисперсій при 95%-му рівні значущості ($p < 0,05$).

Для знаходження відмінностей частот визначали співвідношення шансів (Odds Ratio), відносний ризик (Relative Risk); використовували метод визначення χ^2 (Пірсона) з поправкою Йетса на безперервність, для обчислення якого будували сітку «2x2», а також розраховували критерії Фішера та Крамера для визначення сили зв'язку. Співвідношення шансів (СШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників співвідношення шансів розраховували 95% довірчий інтервал (ДІ). Показник вважався достовірним, якщо в ДІ не входило значення співвідношення шансів, яке дорівнює 1.

Статистично значущими вважалися відмінності при $P < 0,05$ (95%-й рівень значущості) і при $P < 0,01$ (99%-й рівень значущості). Зв'язок між показниками, що вивчалися, оцінювався за результатами кореляційного аналізу з обчисленням коефіцієнта кореляції Пірсона (r) або Спірмена (R) і подальшим встановленням його значущості за t -критерієм. Для мультифакторного аналізу застосовувався метод логістичної регресії із визначенням критеріїв Hosmer-Lemeshov та Nagelkerke R^2 , проведенням Omnibus тесту.

Результати дослідження та їх обговорення. Частота інсулінорезистентності в когорті (650 осіб) склала 8% (52), що в цілому співпадає з даними про поширеність даного стану в популяції. Відмінності в основній групі (жінки з інсулінорезистентністю, що діагностована на ранніх термінах гестації) були зафіксовані на більшості етапів аналізу. Так, за результатами первинної бесіди встановлено, що жінкам з інсулінорезистентністю був більш властивий малорухомий спосіб життя (СШ: 2,64; ДІ [1,40 – 4,97]), ($p = 0,002$). При порівнянні даних сімейного анамнезу з'ясовано, що захворюваність на цукровий діабет (мати, батько, дідусь), гіпертонічну хворобу (мати, батько), ожиріння (мати, батько, дідусь, бабуся, тітка), ішемічну хворобу серця (мати, бабуся, дідусь) серед найближчих родичів у жінок з інсулінорезистентністю була значуще вища ($p < 0,05$). Даний факт підтверджує важливу роль спадковості в розвитку клінічних станів, які обумовлені або поєднані зі зниженням чутливості периферичних тканин до інсуліну. На зв'язок з інсулінорезистентністю опосередковано вказує те, що гіпертонія (СШ: 8,18; ДІ [3,22 - 20,78]), ожиріння (СШ: 4,355; ДІ [1,99 - 9,48]) та ішемічна хвороба серця частіше виникали в молодому віці ($p = < 0,001$).

Середній вік менархе в групі жінок з інсулінорезистентністю складав $12,94 \pm 0,99$ років, у групі без інсулінорезистентності ($M \pm s$) – $12,33 \pm 1,11$ років, що мало значущі відмінності ($p = 0,01$). Порушення оваріо-менструальної функції було підтверджено й вищою схильністю досліджуваної групи до СПКЯ (СШ: 39,84; ДІ [12,15 - 130,61]), непліддя (СШ: 8,44; ДІ [4,06 - 17,55]), пухлиноподібних утворень яєчників (СШ: 3,28; ДІ [1,62 – 6,66]), ПОМЦ (СШ: 4,2; ДІ [1,59 – 11,10]), лейоміом матки (СШ: 9,09; ДІ [1,98 – 47,98]), ($p < 0,01$). Саме з цим і пов'язане частіше

використання препаратів для лікування непліддя та оперативних втручань, що корегують овуляторну функцію ($p < 0,001$).

Аналіз структури супутніх соматичних захворювань показав вищу схильність експозиційної групи до есенціальної артеріальної гіпертензії (СШ: 7,58; ДІ [3,02 - 19,05]), НЦД за гіпертонічним типом (СШ: 3,24; ДІ [1,16 - 9,07]), гіпертонічної хвороби 2-го ступеню (СШ: 23,88; ДІ [2,13 - 267,94]) та хронічного пієлонефриту (СШ: 4,44; ДІ [1,36 - 14,49]), ($p < 0,01$).

При об'єктивному огляді фіксувалася більша схильність жінок з експозиційної групи до нігроїдних акантозів та абдомінального типу накопичення жиру ($p < 0,05$). Порівняння середніх значень показників вітальних функцій та антропометричних даних на момент первинного обстеження виявило значущі відмінності середніх значень ваги, індексу маси тіла, систолічного артеріального тиску, обводу талії, обводу стегон та співвідношення ОТ/ОС ($p < 0,01$). Порівняння середніх значень лабораторних показників встановило значущі відмінності середніх значень концентрацій глюкози, інсуліну, с-пептиду, ліпідного спектру крові ($p < 0,01$). Дані зміни були очікувані, вони свідчать на користь того, що жінки з інсулінорезистентністю більш схильні до опасистості, дисліпідемії та гіпертензивних порушень.

При порівнянні перебігу вагітності встановлено значущі відмінності за такими станами: патологічне збільшення маси тіла (СШ: 8,967; ДІ [4,89 - 16,5]), плацентарна дисфункція (СШ: 3,164; ДІ [1,59 - 6,27]), ЗВУР плода (СШ: 10,18; ДІ [3,6 - 28,6]), дистрес плода (СШ: 3,048; ДІ [1,66 - 5,58]), прееклампсії усіх ступенів важкості (відповідно СШ: 4,79 [1,64 - 14,00]; 2,58 [3,02 - 19,01]; 7,58 [3,02 - 19,01]), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (СШ: 24,8; ДІ [4,43 - 139,05]), гестаційний діабет (СШ: 4,79; ДІ [1,64 - 14,00]), передчасні пологи (СШ: 4,79; ДІ [1,6 - 14,0]), ($p < 0,05$).

При порівнянні перебігу пологів встановлено, що серед досліджуваної групи частіше виникали первинна слабкість пологової діяльності (СШ: 2,59; ДІ [1,29 - 5,2]), дистрес плода (СШ: 7,00; ДІ [2,66 - 18,42]), інтранатальна загибель плода (СШ: 3,29; ДІ [1,358 - 7,971]), гіпотонічні (СШ: 3,29; ДІ [1,358 - 7,971]) та коагулопатичні кровотечі (СШ: 5,94; ДІ [1,06 - 33,23]), ($p < 0,05$).

Частота виконання кесарського розтину в досліджуваній групі була значуще вища, ніж у контрольній (СШ: 2,79; ДІ: (1,38 - 2,62); $p = 0,03$). Це може бути пояснено оперативними втручаннями в інтересах плода за наявності важких прееклампсій, дистресу чи ЗВУР плода, частота яких була вищою у жінок з інсулінорезистентністю, а також ургентними кесарськими розтинами за умов передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

Вивчаючи найпоширеніші скарги серед жінок досліджуваної групи (підсилений апетит; значний приріст маси тіла, що не зменшується чи наростає; спрага; частий головний біль; недостатня кількість грудного молока), можна підкреслити поглиблення первинної інсулінорезистентності в післяпологовому періоді внаслідок виходу регуляторних механізмів за

межі адаптаційних змін.

При аналізі різних комбінацій компонентів метаболічного синдрому встановлено, що негативний вплив на вагітність і пологи спричиняється як самою інсулінорезистентністю, так і у комплексі з іншими компонентами метаболічного синдрому. Доведено, що наявність ізольованої інсулінорезистентності (без соматичної патології) збільшує шанси виникнення гестаційного діабету (СШ:29,5; ДІ [2,3– 371,2]; $p<0,001$) та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (СШ: 29,5; ДІ [2,3–371,2]; $p<0,001$), приєднання ожиріння додатково підвищує схильність до плацентарної недостатності (СШ:3,918; ДІ [1,015–15,3]; $p=0,042$) і ЗВУР плода (СШ:5,35; ДІ [1,1–28,2]; $p=0,035$), а поєднання з гіпертензією є найбільш несприятливим фоном щодо виникнення післяпологових кровотеч ($p<0,05$).

При побудові прогностичної моделі виникнення акушерських ускладнень у популяції встановлено значущий негативний вплив таких факторів: інсулінорезистентність за індексом McAuley (EXP (B)=0,76), збільшення індексу маси тіла (EXP (B)=1,1), маркерне захворювання у батьків (ожиріння, гіпертонічна хвороба, цукровий діабет 2-го типу), (EXP (B)=2,84), гіпертензивні розлади (EXP (B)=2,28). Збільшення значення фактора на «одиницю» змінює шанси виникнення акушерських ускладнень у EXP (B) разів.

Під час другого етапу (рандомізоване контрольоване дослідження), що мав на меті оцінку ефективності запропонованої програми, проводилося порівняння лабораторних показників на різних термінах вагітності та частот виникнення ускладнень.

При аналізі середніх значень лабораторних показників I групи (жінки з інсулінорезистентністю, що брали участь у профілактичній програмі) та II групи (жінки з інсулінорезистентністю, що не брали участі у програмі) під час *другого обстеження (24-26 тижнів вагітності)*, не з'ясовано відмінностей середніх у частоті серцевих скорочень, артеріального тиску, концентрації с-пептиду, холестерину ліпопротеїдів високої щільності, тригліцеридів ($p>0,05$).

Встановлено значущі відмінності між I і II групами щодо середніх значень приросту маси тіла, обводу стегон, концентрації глюкози крові, інсуліну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, АЧТЧ. Встановлено значущі відмінності між середніми значеннями індексів інсулінорезистентності: НОМА, McAuley, QUICKI (табл. 1).

При порівнянні середніх значень лабораторних показників I та II груп під час *третього обстеження (34-36 тижнів гестації)* з'ясовано значущі відмінності між групами у середніх значеннях приросту маси тіла, обводі стегон, концентрації глюкози крові, інсуліну, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів низької щільності, АЧТЧ (табл. 2).

Напередодні пологів середня маса тіла представниць I групи склала $(81,01 \pm 5,58)$ кг, у порівнянні з показником $(87,12 \pm 5,55)$ кг у II групі, що значуще відрізняється ($t=4,7$; $p<0,001$).

Середній показник обводу стегон у першій групі склав $(104,97 \pm 3,91)$ см, у другій групі – $108,34 \pm 3,9$ ($t=3,65$; $p<0,001$). Загальний набір ваги у II групі склав $(18,7 \pm 2,82)$ кг, у I групі – $(14,5 \pm 2,94)$ кг, що мало значущі відмінності ($t=6,5$; $p<0,001$).

Таблиця 1

**Динаміка деяких характеристик досліджуваних груп
під час II дослідження (24-26 тижнів)**

Схема обстеження	I група	II група	Значення t_{st}
	$M \pm s$	$M \pm s$	
Приріст маси тіла (кг)	$5,05 \pm 0,80$	$5,70 \pm 1,40^{**}$	2,51
Обвід стегон (см)	$102,2 \pm 3,83$	$104,85 \pm 3,23^{**}$	3,13
Глюкоза (ммоль/л)	$4,68 \pm 0,49$	$5,02 \pm 0,34^{**}$	3,39
Інсулін (мкМО/мл)	$16,94 \pm 2,28$	$19,44 \pm 3,07^{**}$	3,90
Загальний холестерол (ммоль/л)	$5,94 \pm 0,68$	$6,62 \pm 1,03^{**}$	3,20
Холестерин ЛПНЦ (ммоль/л)	$3,49 \pm 1,01$	$4,29 \pm 1,06^{**}$	4,03
АЧТЧ (с)	$31,76 \pm 0,9$	$30,04 \pm 1,40^{***}$	6,37
Індекс НОМА	$3,52 \pm 0,64$	$4,32 \pm 0,51^{***}$	5,78
Індекс McAuley	$5,77 \pm 0,48$	$5,36 \pm 0,63^{**}$	3,08
Індекс QUIKKI	$0,37 \pm 0,014$	$0,36 \pm 0,01^{***}$	8,35

Примітки:

- Тут і в подальшому наведено середнє арифметичне досліджуваних показників (M) і стандартне квадратичне відхилення (s).
- ** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,01$, розрахованої за t-критерієм.
- *** - рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою $p<0,001$, розрахованої за t-критерієм.

Таблиця 2

**Динаміка деяких характеристик досліджуваних груп
під час III дослідження (34-36 тижнів)**

Схема обстеження	Група I	Група II	Значення t_{st}
	$M \pm s$	$M \pm s$	
Систолічний АТ (мм рт.ст)	$122,42 \pm 9,87$	$127,71 \pm 7,41^*$	2,53

Маса тіла (кг)	78,22 ± 5,82	84,42 ± 5,37 ^{***}	4,62
Приріст маси тіла (кг)	6,65 ± 1,87	10,25 ± 2,68 ^{***}	6,50
Обвід стегон (см)	103,48 ± 3,95	106,22 ± 3,71 ^{***}	2,94
Глюкоза (ммоль/л)	4,37 ± 0,40	4,74 ± 0,57 ^{***}	3,12
Інсулін (мкМО/мл)	15,75 ± 4,54	18,57 ± 3,27 ^{***}	2,97
Холестерин ЛПНЩ (ммоль/л)	3,80 ± 1,03	4,33 ± 1,13 [*]	2,04
АЧТЧ (с)	33,84 ± 1,10	29,20 ± 1,24 ^{***}	17,18
Індекс НОМА	3,10 ± 1,01	3,90 ± 1,82 ^{***}	3,69

При порівнянні перебігу вагітностей та пологів I і II груп не було встановлено значущих відмінностей щодо тривалості гестації. При порівнянні перебігу вагітностей та пологів встановлено значущі відмінності за такими станами: артеріальна гіпертензія вагітних (СШ: 0,175; ДІ [0,035 – 0,881], преєклампсія легкого ступеню (СШ: 0,282; ДІ [0,08 – 0,995], дистрес плода (СШ: 0,265; ДІ [0,51 – 0,815]). У зв'язку з цим встановлено значуще вищу різницю частоти прийому гіпотензивних і дезагрегантних препаратів у II групі (p=0,00). У II групі частіше проводилася операція кесарського розтину (СШ: 0,234; ДІ [0,059 – 0,943]), а новонароджені частіше потребували інтенсивної терапії (СШ: 0,25; ДІ [0,078 – 0,80]), (p<0,01).

При порівнянні середніх значень лабораторних показників II та III (контрольної) груп *від час усіх трьох обстежень* встановлено значущі відмінності середніх у показниках приросту ваги та обводу стегон, артеріального тиску, концентрації глюкози, інсуліну, с-пептиду, загального холестерину, холестерину ліпопротеїдів високої і низької щільності, тригліцеридів, АЧТЧ (p=<0,001). При порівнянні перебігу вагітності та пологів II і III групи встановлено значущі відмінності за такими станами: плацентарна дисфункція, артеріальна гіпертензія вагітних, преєклампсія легкого ступеню. У пологах частіше виникала первинна та вторинна слабкість пологової діяльності, дистрес плода, гіпотонічні кровотечі (p<0,05). Кількість кесарських розтинів (СШ: 0,167; ДІ [0,05 – 0,57]) була значуще вищою у II групі, як і частота потреби новонароджених у інтенсивній терапії (СШ: 4,93 ДІ [1,23 – 19,37]).

Необхідно відмітити, що під час опитування породіль 82,67 % зазначили повну прийнятність профілактичної стратегії; 11,60 % відзначили незначні труднощі у виконанні рекомендацій; 5,73 % вважали профілактичну інтервенцію складною. 88,57% жінок відмітили, що для належного дотримання принципів інтервенції було винятково важливо мати підтримку спеціально підготовленого партнера. Доведено значущу різницю в частоті ускладнень вагітності та пологів у залежності від інтенсивності немедикаментозного втручання. Так, у групі, де жінки були менш дисциплінованими, частіше зустрічалися преєклампсії легкого ступеню, плацентарна

недостатність, первинна слабкість пологової діяльності ($p < 0,05$). Було встановлено, що соматичний статус породіль з інсулінорезистентністю був кращий через 6 місяців після народження дитини у випадку, коли жінки годували грудьми принаймні протягом 3 місяців ($p < 0,05$).

На останньому етапі, що мав на меті оцінку ефективності заходів після народження дитини (нерандомізоване контрольоване дослідження), проводилося порівняння лабораторних даних та показників якості життя за шкалою SF-36.

Аналіз результатів, отриманих через 3 місяці в групі № 1, показав, що раціоналізація харчування, активний руховий режим, підтримка партнера та можливість моніторингу власного стану й енергозабезпечення є ефективними мірами покращення якості життя, зниження ваги, обводу стегон, глюкоземії, інсулінемії, концентрації загального холестерину, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ ($p < 0,05$).

Однак, при порівнянні з рештою груп, встановлено, що поєднання даної практики з медикаментозною терапією покращує певні досліджувані параметри. Наприклад: розіглітазон був ефективнішим у зменшенні інсулінемії; орлістат допомагав скоріше знизити вагу, обвід стегон, талії, тригліциредемію; використання метформіну краще контролювало глікемію та сприяло більш швидкому зменшенню маси тіла.

Незважаючи на це, при аналізі форм оцінки якості життя отримано, на перший погляд, парадоксальні висновки: за переважною більшістю компонентів, котрі складають концепцію «якості життя» протоколу SF-36, показники у групі №1 (дієта/режим) були значуще вищими за відповідні показники у групах №№ 2,3 та 4, які отримували медикаментозну терапію.

Така ситуація може бути пояснена тим, що сам прийом лікарських препаратів знижує суб'єктивне відчуття здоров'я та якості життя пацієнтів. Не останню роль відіграють побічні ефекти медикаментів. Крім того, виходячи з даних інтерв'ю та записів у щоденниках, можемо зробити припущення, що жінки, котрі приймають додатково медичний препарат, покладають основні надії саме на нього, а не на раціоналізацію харчування чи виконання вправ. Цей факт є дуже суттєвим, оскільки відмічено, що дисципліна виконання немедикаментозного компоненту в таких групах була набагато нижча, ніж у контрольній.

Однак не завжди раціоналізація харчування й активізація рухового режиму можуть у прийнятні терміни і достатньому обсязі вирішити проблеми, пов'язані з гіперінсулінемією, тому медикаментозне лікування залишається необхідним компонентом у терапії інсулінорезистентності.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення результатів клініко-лабораторного

дослідження перебігу вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок з інсулінорезистентністю, а також запропоновано комплекс профілактичних заходів і рекомендацій з метою запобігання акушерських ускладнень у жінок даної групи.

1. Встановлено, що під час вагітності на фоні інсулінорезистентності, яка зустрічається у 8 % жінок, що народжують вперше, відбувається підвищення частоти акушерських ускладнень, а саме: патологічного збільшення маси тіла (50,0 % проти 10,0 %), плацентарної дисфункції (25,0 % проти 9,5 %), ЗВУР плода (13,5 % проти 2,3 %), дистресу плода (36,5 % проти 15,9 %), прееклампсії середнього (15,4 % проти 2,3 %) та важкого ступенів (3,8 % проти 0,3 %), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (9,6 % проти 1,1 %), гестаційного діабету (7,7 % проти 0,3 %), первинної слабкості пологової діяльності (23,0 % проти 10,3 %), гіпотонічних (13,5 % проти 4,5 %) та коагулопатичних кровотеч (3,8 % проти 0,6 %), ($p < 0,05$).

2. Доведено, що у вагітних з інсулінорезистентністю як при наявності супутньої патології, так і без неї, різною мірою має місце підвищення частоти акушерських ускладнень. Показано, що в інсулінорезистентних жінок без соматичних змін вірогідність виникнення гестаційного діабету та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у 29,5 разів вища, ніж у відносно здорових вагітних. Ймовірність виникнення плацентарної недостатності у жінок з інсулінорезистентністю та надмірною масою тіла у 3,9 разів вища, ніж у жінок з ожирінням та нормальною чутливістю до інсуліну, а вірогідність ЗВУР плода – вища у 5,28 разів. Поєднання гіпертензії, ожиріння та зниження чутливості тканин до інсуліну збільшує шанси виникнення післяпологових кровотеч, порівняно з соматично відповідним контингентом без інсулінорезистентності у 5 разів ($p < 0,05$).

3. Встановлено, що в жінок з інсулінорезистентністю після народження дитини частіше, ніж у жінок з нормальною чутливістю до інсуліну, зустрічаються інтенсивний приріст маси тіла ($\chi^2 = 14,68$; $p < 0,001$), гіпертензивні стани ($\chi^2 = 8,45$; $p < 0,01$), гіпогалактія ($\chi^2 = 6,17$; $p < 0,01$), стресове нетримання сечі ($\chi^2 = 5,68$; $p < 0,01$), що суттєво погіршує якість життя.

4. Розроблено комплекс лікувально-профілактичних заходів, котрі спрямовані на профілактику акушерських та перинатальних ускладнень. Комплекс складається з раціоналізації харчування, активізації рухового режиму, самоконтроля за допомогою щоденника, партнерської підтримки, виконання комплексу вправ Kegel та патогенетичної медикаментозної терапії (депротейнізовані гемодеривати, препарати магнію, фолієва кислота) під час вагітності, сприяння грудному вигодовуванню (щонайменше протягом 3 місяців).

5. Доведено, що запропоновані заходи покращують чутливість до інсуліну (індекс НОМА: $3,10 \pm 1,01$ проти $3,90 \pm 1,82$) під час вагітності, запобігають надлишковому приросту маси тіла ($14,5 \pm 2,94$ проти $18,7 \pm 2,82$ кг), зменшують абсолютний ризик виникнення артеріальної

гіпертензії вагітних на 20 %, прееклампсії легкого ступеню на 20 %, дистресу плода на 22 %, операцій кесарського розтину на 25 %, потреби в інтенсивній терапії новонароджених на 20 %, а також покращують якість життя у післяпологовому періоді ($p < 0,05$).

6. Встановлено, що індивідуально підібрана медикаментозна терапія після припинення лактації сприяє кращому вирішенню окремих терапевтичних завдань у жінок з інсулінорезистентністю (зниження маси тіла, інсулінемії, корекція обміну вуглеводів та ліпідів), але вона менш позитивно впливає на якість життя пацієнтів у порівнянні з раціоналізацією харчування та активізацією рухового режиму, які за умов дотримання є ефективними заходами для поступового зменшення маси тіла ($z=2,7$; $p=0,007$), обводу стегон ($z=1,97$; $p=0,049$), глікемії ($z=2,02$; $p=0,043$), інсулінемії ($z=2,29$; $p=0,021$), концентрації загального холестерину та його фракцій ($z=2,2$; $p=0,027$, ХС ЛПВЩ ($z=2,29$; $p=0,022$), ХС ЛПНЩ ($z=2,21$; $p=0,027$) у жінок без виражених проявів метаболічного синдрому.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Визначення інсулінорезистентності на ранніх термінах вагітності необхідно проводити серед усіх жінок, що мають обтяжений спадковий анамнез щодо цукрового діабету, ожиріння, гіпертонічних розладів та патології серцево-судинної системи; обтяжений власний анамнез щодо порушень менструального циклу, непліддя, склерополікістозу яєчників, інших гормональних порушень; надлишкову вагу, гіпертензію, порушення толерантності до глюкози, тромбофілію.

Профілактичні рекомендації із ведення вагітності у жінок з інсулінорезистентністю. Основними принципами харчування, яке має бути запропоновано, є частий прийом їжі малими порціями (до 6 разів на добу, останній раз - за 1,5 години до сну) загальним калоражем 30-35 кКал на 1 кг маси тіла. Основою раціону (50 % - 60 % харчової цінності) мають бути складні вуглеводи зі зниженим глікемічним індексом; загальна кількість жирів не має перевищувати 30% від загального калоражу, сатурованих жирів – 10%. Кількість білків тваринного та рослинного походження має складати не менше 70-80 г на добу. Рекомендується включати до раціону вагітних продукти, багаті на клітковину та вживати не менше 2 л рідини на добу. Жінкам слід запропонувати таблиці розрахунку харчової цінності, приклади раціонів та набір рекомендованих меню, розроблених із дієтологами.

Вагітним потрібно призначити щоденний руховий комплекс, який складається з 30-хвилинної ходьби (плавання, ходьба на лижах) та набору аеробних вправ, розроблених за участю спеціалістів ЛФК. Фізичні навантаження мають бути еквівалентні за енергетичними витратами не менше ніж 100 кКал (водночас не більше 200 кКал).

Необхідно пояснити всім жінкам важливість ведення щоденника, у якому слід відмічати

спожиті та втрачені за добу калорії, отримані препарати, самопочуття, різні аспекти прийняття програми, коментарі, а також необхідність підтримки партнера (чоловік, сестра, мати, подруга) для максимального виконання всіх рекомендацій. Із обраним партнером слід провести спеціальний курс - інструктаж з приводу майбутніх обов'язків.

Препарат «Актовегін» призначається за схемою: 2 таблетки 3 рази на добу протягом 15 днів із перервою на два тижні з 24 по 36 тижнів вагітності (3 курси по 15 днів). Препарати магнію (лактат, цитрат) рекомендується за схемою: 300 мг щоденно протягом 15 днів з перервою на два тижні з 16 по 36 тижнів вагітності (разом - 4 курси, які, починаючи з 24 тижня, чергуються з «Актовегіном»). Схема прийому фолієвої кислоти - 600 мг таблетованих форм щоденно з 12 по 16 тижнів вагітності.

Профілактичні рекомендації із ведення пологів. Необхідно мати високу клінічну настороженість щодо виникнення первинної слабкості пологової діяльності, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, післяпологових кровотеч.

Рекомендації до ведення післяпологового періоду. Слід пояснити жінці важливість сприяння лактації щонайменше протягом 3 місяців; проведення комплексу вправ Kegel з третього триместру; після припинення лактації - раціоналізації харчування, активізації рухового режиму, партнерської підтримки; проведення моніторингу показників обміну вуглеводів, ліпідів та інсуліну один раз на півріччя; один раз на рік - консультація гінеколога-ендокринолога.

У випадку призначення медикаментозної терапії слід орієнтуватися на такі принципи: жінкам із первинними дефектами обміну інсуліну й високими рівнями інсулінемії рекомендовано розіглітазон, який має безпосередню дію на рецепторному рівні; жінкам з надлишковою масою тіла, гіпертензією та дисліпідемією показано орлістат, що сприяє зниженню всмоктування жирів і зменшує об'єм жирових відкладень, чим покращує чутливість тканин до інсуліну та нормалізує артеріальний тиск; жінкам з надлишковою масою тіла та порушенням толерантності до глюкози рекомендовано метформін, який покращує утилізацію глюкози м'язами, зменшуючи гіперглікемію та гіперінсулінемію. Корекція доз і тривалість призначення – в індивідуальному порядку. Моніторинг печінкових трансфераз (АлТ, АсТ, γ -ГТ), глікемічний контроль – згідно з вихідними показниками.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Жук С.І. Патогенетичне обґрунтування використання препарату Рогліт у прекоцепційній підготовці вагітних жінок з метаболічним синдромом/ С.І. Жук, В.І. Ошовський, Т.Т. Ошовська // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – №3 (32). – С.18–20.
2. Ошовський В.І. Метаболічний синдром як фактор ризику тромбоемболії легеневої

артерії. Можливості прогнозування та профілактики/ В.І. Ошовський // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2007. – №4.– С. 22–23.

3. Ошовський В.І. Зв'язок інсулінорезистентності на ранніх термінах гестації з ускладненнями вагітності та пологів. Результати когортного дослідження / В.І. Ошовський // Вісник морфології ВНМУ. – 2008. – С. 94–101.

4. Ошовський В.І. Покращення якості життя жінок з інсулінорезистентністю в післяпологовому періоді / В.І. Ошовський // Збірник наукових праць співробітників НМАПО. – 2008.– С. 168 – 180.

5. Жук С.І. Ефективність профілактичної інтервенції у жінок з інсулінорезистентністю на ранніх термінах вагітності. Результати клінічного дослідження / С.І. Жук, В.І. Ошовський // Здоров'я жінки. – 2008. – №1. – С. 82–88.

6. Камінський В.В. Вітчизняний та світовий досвід у проблемі емболізму в акушерській практиці / В.В. Камінський, В.І. Ошовський, С.Б. Чечуга // Репродуктивне здоров'я жінки. – 2008. – №1. – С. 34–41.

7. Жук С.І. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із метаболічним синдромом, який виник у репродуктивному віці / С.І. Жук, В.І. Ошовський // Збірник наукових праць Асоціації акушерів–гінекологів України. – Донецьк, 2006.– С. 276–278.

8. Жук С.І. Акушерські ускладнення інсулінорезистентності. Первинні результати когортного дослідження / С.І. Жук, В.І. Ошовський // Труды Крымского государственного медицинского университета им. С.И. Ге-оргиевского .– 2007.– Т. 143, Ч.3.– С. 82–83.

9. Жук С.І. Інсулінорезистентність в акушерській практиці/ С.І. Жук, В.І. Ошовський, Ю.В. Банах // Збірник наукових праць співробітників ВОКЛІ ім. М.І. Пирогова.– 2007. – С. 37–38.

10. Ошовський В.І. Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду на фоні інсулінорезистентності / В.І. Ошовський, І.О. Ошовська // Українські медичні вісті. – 2007. – Т. 7. – С.193.

11. Ошовський В.І. Вплив інсулінорезистентності на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду / В.І. Ошовський // Збірник наукових праць молодих учених.– 2007. – С.11.

12. Ошовський В.І. Профілактика акушерських ускладнень інсулінорезистентності. Результати клінічного дослідження / В.І. Ошовський // Збірник наукових праць молодих учених. – 2008. – С.93–94.

13. Пат. на корисну модель №35061, Україна, МПК А61К31/00; Спосіб ведення вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок з інсулінорезистентністю /В.І. Ошовський: Пат. №35061, Україна, МПК А61К31/00.– Заявл. 15.05.2008; Опубл. 26.08.2008, Бюл. №16, 2008 р.

14. Профілактичні заходи при веденні вагітності, пологів та післяпо-логового періоду в жінок з інсулінорезистентністю: Інформаційний лист / ВНМУ ім. М.І. Пирогова, НМАПО ім. П.Л. Шупика. – №93. – Київ, 2008. – 4 с.

АНОТАЦІЯ

Ошовський В.І. Перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та профілактика ускладнень у жінок з інсулінорезистентністю. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за фахом – 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Вінницький національний медичний університет МОЗ України. – Вінниця, 2008.

Дослідження, що лежить в основі роботи, мало на меті вивчення ролі інсулінорезистентності в змінах здоров'я жінки під час вагітності, пологів та післяпологового періоду. Проведено проспективне когортне дослідження серед 650 жінок, котрі народжували вперше. Встановлено, що інсулінорезистентність може самотійно або в комплексі з іншими чинниками підвищувати ризик виникнення патології вагітності та пологів. Продемонстровано, що вагітність на фоні інсулінорезистентності може супроводжуватися порушенням обміну вуглеводів, дисліпідемією та тромбофілією. Наявність інших компонентів метаболічного синдрому підсилює негативний вплив інсулінорезистентності.

Для з'ясування ефективності розробленої профілактичної програми у вагітних з інсулінорезистентністю проведено рандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження. У дослідженні взяли участь 110 вагітних. Профілактичні заходи склалися з раціонального харчування, активного рухового режиму, самоконтролю жінки за допомогою щоденника, активного залучення партнера та патогенетичної медикаментозної терапії. Програма допомогла зменшити деякі ускладнення вагітності та пологів, частоту оперативних втручань, потребу в інтенсивній терапії новонароджених.

Для вивчення якості життя жінок з гіперінсулінемією в післяпологовому періоді проведено нерандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження використання декількох медичних засобів у поєднанні зі змінами способу життя (60 жінок). Продемонстровано важливість профілактичної роботи з даним контингентом жінок після народження дитини.

Ключові слова: інсулінорезистентність, патологія вагітності, метаболічний синдром, якість життя, профілактична програма.

АННОТАЦИЯ

Ошовский В.И. Течение беременности, родов, послеродового периода и профилактика осложнений у женщин с инсулинорезистентностью. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности – 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Винницкий национальный медицинский университет им. М.И. Пирогова. – Винница. – 2008.

Целью исследования, положенного в основу диссертационной работы, было изучение роли инсулинорезистентности в изменениях состояния здоровья женщины во время беременности, родов и послеродового периода.

Для поиска связи между первичной инсулинорезистентностью в первом триместре беременности и возникновением осложнений в третьем триместре, родах и послеродовом периоде проведено проспективное когортное исследование среди 650 женщин, рожавших впервые. Установлено, что инсулинорезистентность может самостоятельно или в комплексе с другими связанными факторами повышать риск возникновения патологического увеличения массы тела, плацентарной дисфункции, ЗВУР плода, дистресса плода, преэклампсии всех степеней тяжести, преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты, гестационного диабета, первичной слабости родовой деятельности, интранатальной гибели плода, гипотонических и коагулопатических кровотечений. Продемонстрировано, что беременность на фоне инсулинорезистентности может сопровождаться нарушением обмена углеводов, дислипидемией и тромбофилией. Наличие других компонентов метаболического синдрома (ожирение, артериальная гипертензия) усиливают негативное влияние инсулинорезистентности. Для оценки эффективности разработанной профилактической программы у беременных с инсулинорезистентностью проведено рандомизированное открытое контролируемое исследование. В исследовании приняли участие 110 беременных. Профилактические мероприятия включали в себя рациональное питание, активный двигательный режим, самоконтроль женщины с помощью дневника, вовлечение партнера, а также патогенетическую медикаментозную терапию (депротеинизированные гемодериваты, препараты магния и фолиевой кислоты). Программа помогла предотвратить избыточный набор массы тела, дислипидемию, нарушение обмена углеводов, тромбофилии, а также уменьшить абсолютный риск таких состояний, как артериальная гипертензия беременных на 20%, преэклампсия легкой степени на 20%, дистресс плода на 22 %; частоту операций кесарева сечения на 25%, необходимость в интенсивной терапии новорожденных на 20%.

Для изучения качества жизни женщин с инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией в послеродовом периоде проведено нерандомизированное открытое контролируемое клиническое испытание использования нескольких медикаментозных средств в сочетании с изменениями образа жизни (60 женщин). Продемонстрирована важность профилактической работы с данным контингентом женщин после рождения ребенка.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, патология беременности, метаболический синдром, качество жизни, профилактическая программа.

SUMMARY

Oshovsky V.I. The course of pregnancy, labour, postpartum and prophylactic of complications in women with insulin resistance. – Manuscript.

Dissertation for scientific degree of candidate of medical sciences in obstetrics and gynecology. – 14.01.01. – Vinnytsia National Medical University n.a. M.I. Pirohov. – Vinnytsia, 2008.

The survey that was put at the basement of dissertation aimed to discover the role of insulin resistance in women's health during pregnancy, labour and postpartum. The prospective cohort study including 650 nulliparas was hold. It was proved that insulin resistance alone or accompanied by other factors can rise the risks of certain complications in pregnancy and labour.

It was shown that a pregnancy in women with insulin resistance can be accompanied with carbohydrate and lipid metabolism pathology, thrombophylic states. The presence of other metabolic syndrome components aggravates an influence of influence resistance. To detect the efficacy of developed prophylactic programme in pregnant with decreased insulin sensitivity the randomized opened clinical controlled study was conducted. 110 women took part in it. Prophylactic measures included rational feeding, active life style, self-control by means of a diary, active partner's support and administration of deproteinized hemoderivates, magnum, folic acid. The intervention helped to prevent pathologic gain weight, carbohydrate and lipid disorders, thrombophylic states and decreased the absolute risk of such states as arterial hypertension by 20%, mild preeclampsia by 20%, fetal distress by 22%; cesarean section rate by 25%, newborn intensive care by 20%.

To study the quality of life in hyperinsulinemic women in postpartum the non-randomized opened controlled clinical investigation of few medicines accompanied with lifestyle changes was hold (involved 60 women). It was shown the importance of prophylactic work with this contingent after giving birth.

Keywords: insulin resistance, pathological pregnancy, metabolic syndrome, quality of life, prophylactic programme.

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АЧТЧ	– активований частковий тромбопластиновий час
ДІ	– 95 % довірчий інтервал
ЗАР	– зменшення абсолютного ризику
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку плода
ІМТ	– індекс маси тіла
ОТ/ОС	– співвідношення обводу талії до обводу стегон

ПОМЦ – порушення оваріо–менструального циклу

РДС – респіраторний дистрес–синдром

СПКЯ – склерополікістоз яєчників

СШ – співвідношення шансів

ХС ЛПВЩ – холестерин ліпоротеїдів високої щільності

ХС ЛПНЩ – холестерин ліпоротеїдів низької щільності