

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО МОЗ УКРАЇНИ

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

ФРАНЧУК УЛЯНА ЯРОСЛАВІВНА

УДК : 618.3-008.6-036.8-06:616-008.9

ДИСЕРТАЦІЯ

**ОСОБЛИВОСТІ ВЕДЕННЯ ВАГІТНИХ З ВИСОКИМ РИЗИКОМ
РОЗВИТКУ ПІЗНЬОГО ГЕСТОЗУ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО
СИНДРОМУ**

222 – Медицина

22 – Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктор філософії.

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

_____ У. Я. Франчук.

Науковий керівник – Хміль Стефан Володимирович, заслужений діяч науки і
техніки України, доктор медичних наук, професор

Тернопіль – 2022

АНОТАЦІЯ

Франчук У.Я. Особливості ведення вагітних з високим ризиком розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 «Охорона здоров'я»). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2021.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2022.

У дисертації узагальнено та по-новому вирішено наукове завдання, що полягає в підвищенні ефективності профілактики та лікування преєклампсії у жінок групи високого ризику розвитку на тлі метаболічного синдрому шляхом удосконалення методів лікування з оптимізацією модифікованого лікування, яка включає запропоновану терапію L-аргініном, карбонатом кальцію, сульфатом магнію, ацетилсаліциловою кислотою та вітаміном D, що використовується для профілактики виникнення даного ускладнення вагітності.

Дисертаційне дослідження включало 3 етапи: ретроспективний аналіз медичної документації; проспективний – клінічний, на якому проведено обстеження та лікування жінок з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому, та морфологічний – гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу у жінок досліджуваних груп. Діагноз преєклампсії та тактика ведення пацієнток верифікувався на підставі діагностичних критеріїв тяжкості преєклампсії/еклампсії, згідно із наказом МОЗ № 676 від 31.12.2004 року. Метаболічний синдром діагностували на основі критеріїв метаболічного синдрому ВООЗ, критеріїв метаболічного синдрому NCEP

АТР III та критеріїв метаболічного синдрому Американської асоціації клінічних ендокринологів.

За дизайном дослідження всіх обстежених пацієнток було розподілено на три групи, залежно від запропонованого модифікованого лікування. I група – 31 жінка, вагітність яких ускладнилась преєклампсією на тлі метаболічного синдрому, пацієнтки отримували модифіковану терапію – протокольне лікування + вітамін D у дозі 2000 МО, L-аргінін – 3000 мг, кальцію карбонат – 1000 мг, сульфат магнію – 1000 мг та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу. Група II – 38 жінок, вагітність яких супроводжувалась преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Пацієнтки з даної групи отримували стандартну протокольну терапію. Група III – 40 жінок, фізіологічна вагітність без ускладнень та екстрагенітальної патології.

Результати ретроспективного, клініко-анамнестичного аналізу у вагітних з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому дозволив встановити поширеність виникнення даного ускладнення. Легка преєклампсія була у 74,69 % вагітних, преєклампсія середньої тяжкості – у 23,43 % пацієнток, тяжка – у 1,88 % вагітних. У 20,93 % пацієнток, із усіх обстежених, вагітність ускладнилася метаболічним синдромом. Перебіг вагітностей із ускладненнями спостерігався у 72,38 % жінок. А саме, плацентарна недостатність була у 27,83 % пацієнток, сідничне передлежання – у 13,4 %, передчасні пологи у терміні 32–34 тижні вагітності – в 24,74 % вагітних, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 3,09 %, передчасний розрив плодових оболонок – у 15,46 % жінок. Перебіг пологів ускладнився первинною слабкістю пологової діяльності у 4,12 % пацієнток, в 3,09 % жінок – вторинною слабкістю пологової діяльності; кровотечею у III періоді пологів – у 2,06 %; обвиттям пуповини навколо шийки плода – в 10,3 %, дистресом плода – у 1,03 %, затримкою плаценти і плідних оболонок, без кровотечі – в 2,06 %, розривом промежини при розродженні – у 13,4 %, акушерським розривом шийки матки – в 2,06 % пацієнток.

Досліджуючи стан системи гемостазу встановлено, що рівень фібриногену поступово підвищувався у пацієток зі зростанням тяжкості преєклампсії. У свою чергу, в результаті гіперінсулінемії відбуваються зміни ліпідного профілю крові (дисліпідемія), що характеризується підвищенням атерогенних факторів: тригліцеридів, ліпопротеїнів низької щільності, ліпопротеїнів дуже низької щільності і зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності, що призводить до виникнення обов'язкового компонента метаболічного синдрому – артеріальної гіпертензії та формування вісцерального ожиріння, гіперінсулінемії та дисліпідемії.

Вивчаючи додаткові маркери діагностики, а саме плацентарний, інсуліноподібний фактор росту, інгібін А та вітамін D встановлено пропорційний взаємозв'язок між рівнем інгібіну А та розвитком преєклампсії. Аналіз вмісту інгібіну А у терміні 16-18 тижнів вагітності свідчить, що при значеннях > 250 нг/л ризик розвитку преєклампсії збільшується, при значеннях < 190 нг/л зменшується. Ризик виникнення легкої преєклампсії зростає у 1,9 разів, та у 2,3 рази підвищується ризик розвитку преєклампсії середнього ступеня, на відміну від фізіологічно перебігаючої вагітності. З огляду на стабільні показники неускладненого перебігу вагітності, підвищення рівня інгібіну А, визначення якого може здійснюватися без особливих труднощів на практиці, може послужити маркером для виділення пацієнта в групу ризику розвитку преєклампсії. Тому доцільно призначати визначення даного маркера розвитку преєклампсії у терміні 16-18 тижнів вагітності для ранньої діагностики, профілактики та лікування даного ускладнення у жінок з метаболічним синдромом. Вивчаючи плацентарний фактор росту, встановлено, що у всіх жінок досліджувальних груп у першому триместрі даний показник становив $(45,93 \pm 11,74)$ пг/мл, що відповідає нормальним показникам та співставляється з літературними джерелами. Середній рівень інсуліноподібного фактора росту у жінок I та II досліджувальних груп знижується, порівняно із групою контролю, що

корелює з ризиком виникнення преєклампсії на тлі метаболічного синдрому. Таким чином, даний показник може слугувати предиктором розвитку даного ускладнення, визначаючи який можна якнайшвидше спрогнозувати та профілакувати його перебіг у жінок групи високого ризику розвитку. У жінок I групи у термін 16-18 тижнів спостерігалася недостатність вітаміну D, у пацієток II групи – дефіцит вітаміну D.

Перебіг вагітностей у жінок, які отримували запропоноване лікування, ускладнився у 38,7 % жінок дисфункцією плаценти, у 32,2 % – передчасним старінням плаценти, у 12,9 % – маловоддям, у 45,1 % – багатоводдям, у 6,45 % – центральним передлежанням плаценти, у 16,1 % – передчасними пологами, у 16,1 % – передчасним розривом навколоплідних оболонок, у 9,67 % – синдромом затримки розвитку плода. У пацієток, котрі отримували протокольну базову терапію, перебіг вагітності ускладнився у 47,3 % фетоплацентраною недостатністю, у 44,7 % – передчасним старінням плаценти, у 18,4 % – маловоддям, у 55,2 % – багатоводдям, у 10,52 % – центральним передлежанням плаценти, у 15,7 % – передчасними пологами, у 18,42 % – передчасним розривом навколоплідних оболонок, у 13,15 % – синдромом затримки розвитку плода.

Результати вагітності, ускладненої преєклампсією, в проспективному дослідженні також були значно гіршими, ніж у контрольній групі, що відповідає даним, отриманим у ретроспективному дослідженні. У пацієток, які отримували модифіковане, патогенетично-обґрунтоване лікування, перебіг вагітності був сприятливіший, ніж у жінок, які отримували лише протокольну терапію. Досліджено, що у 22,5 % жінок I групи спостерігалися порушення гемодинаміки в маткових артеріях, у 25,8 % – передчасний розрив плодових оболонок, у 25,8 % – передчасні пологи і лише у 3,22 % жінок – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, на відміну від II групи, де дані ускладнення відмічено у більшості жінок, зокрема порушення гемодинаміки в маткових артеріях – у 34,2 %,

передчасний розрив плідних оболонок – у 50 %, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 10,5 %.

Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій пацієнтки з преєклампсією частіше розроджувались шляхом кесаревого розтину. Термін родорозрішення був більше раннім у жінок з преєклампсією. Результат пологів у жінок I групи завершився терміновими пологами у 51,6 %, на відміну від 28,9 % у II досліджувальній групі. Кесаревим розтином у 22,5 % відбулося родорозрішення у жінок I групи, на відміну від 34,2 % у пацієнток II групи. Однократне обвиття пуповини навколо шиї плода спостерігалось у 9,67 % пацієнток I групи, у 15,78 % – II групи. Розрив промежини спостерігався у 2,44 рази частіше у пацієнток II групи, які отримували лише протокольне лікування. Дистрес плода у 1,3 рази частіше був у II досліджувальній групі. Первинна слабкість пологової діяльності спостерігалась у 6,45 % жінок I групи та у 10,5 % – II групи, вторинна слабкість – у 6,45 % пацієнток I групи та у 13,15 % – II групи. Амніотомія у обох групах зустрічалась приблизно однаково. Розрив шийки матки був у 5,26 % пацієнток II групи, а у пацієнток I групи – лише у 3,22 %.

На підставі результатів гістологічного дослідження можна стверджувати, що комплексна модифікована терапія пізнього гестозу дозволяє нормалізувати структуру плаценти, що об'єктивно підтверджується зменшенням частоти виявлення альтеративних змін у плацентарному амніоні, епітелії та стромі хоріальних ворсинок, децидуальній оболонці.

Розроблено алгоритм прогнозування розвитку преєклампсії у пацієнток з високим ризиком розвитку ускладнення на тлі метаболічного синдрому. Виділено основні фактори ризику: вік пацієнтки понад 35 років, рівні протеїнурії, сечовини, сечової кислоти, вітамін D, інгібін А.

Наукова новизна отриманих результатів. Розширено наукові дані щодо особливостей перебігу вагітності та пологів у жінок, вагітність яких ускладнилась преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Доведено, що

при проведенні запропонованого модифікованого лікування перебіг вагітності та пологів був значно сприятливішим, ніж при отриманні лише протокольного лікування. Розширено наукові поняття щодо предикторів розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому, які частіше зустрічаються за умов збільшення віку пацієнток, зростання індексу маси тіла. Уточнено суттєві взаємозв'язки між розвитком дефіциту вітаміну D і зростанням інгібіну A та їх впливом на розвиток преєклампсії. Додано наукові дані щодо стану ліпідного обміну у пацієнтів із прогресуючою преєклампсією.

Встановлено пропорційний взаємозв'язок між рівнем інгібіну A та виникненням преєклампсії. Аналіз вмісту даного маркера свідчить, що при значеннях > 250 нг/л ризик розвитку преєклампсії збільшується, при значеннях < 190 нг/л – зменшується.

За нашими результатами обґрунтовано призначати вітамін D з 16-18 тижнів вагітності, що впливає на сприятливий перебіг вагітності та пологів. При призначенні дози вітаміну D у дозі 2000 МО на 16-18 тижнів вагітності не було тяжкого перебігу преєклампсії. Прийом вітаміну D дозволяє досягти нижньої межі його нормального рівня.

Уперше проведено апробацію модифікованого лікування вагітних з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Доведена достовірна ($p < 0,05$) ефективність модифікованої терапії (L-аргініном, карбонатом кальцію, сульфатом магнію та ацетилсаліциловою кислотою + вітамін D) на прояви виникнення преєклампсії у жінок з метаболічними порушеннями.

Практичне значення отриманих результатів. Результати проведеного дослідження дозволяють запропонувати для практичного використання патогенетично обґрунтовану тактику лікування преєклампсії у жінок групи високого ризику розвитку на тлі метаболічного синдрому з включенням L-аргініну 3000 мг, карбонату кальцію 1000 мг, сульфату магнію 1000 мг та ацетилсаліцилової кислоти 75 мг, вітаміну D 2000 МО 1 раз на день.

Отримані дані науково обґрунтовують математичне прогнозування преєклампсії на тлі метаболічного синдрому із доведеною ймовірністю прогнозування – 98,3 %.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено в практичну роботу КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та Медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ), Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів). Наукові розробки, теоретичні положення та практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І. Я. Горбачевського МОЗ України.

Ключові слова: преєклампсія, метаболічний синдром, інгібін А, вітамін D, профілактика.

SUMMARY

Franchuk U. Peculiarity of pregnancy with a high risk of late preeclampsia associated with metabolic syndrome. – Manuscript.

Dissertation for the philosophy doctor degree in specialty 222 «Medicine» (22 «Health»). – Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2021.

Ivan Horbachevsky Ternopil National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine», Ternopil, 2022.

The dissertation research generalizes and solves in a new way prevention and treatment of women with high risk developing preeclampsia associated with

metabolic syndrome by improving and modifying treatment methods: L-arginine, calcium carbonate, magnesium sulfate, acetylsalicylic acid and vitamin D.

The dissertation research included 3 stages: retrospective analysis of medical data; prospective – clinical; morphological – histological aspects of remodeling of the placental complex in women of the studied groups. The diagnosis of preeclampsia and patients management tactics was verified according to diagnostic criteria for the severity of preeclampsia / eclampsia (MOH of Ukraine order № 676, 31 Dec 2004). Metabolic syndrome was diagnosed based on WHO metabolic syndrome criteria, NCEP ATP III metabolic syndrome criteria and the American Association of Clinical Endocrinologists metabolic syndrome criteria.

According to the study design, all examined patients were divided into three groups, depending on the proposed modified treatment. Group I – 31 women whose pregnancies was complicated by preeclampsia associated with metabolic syndrome, patients received modified therapy (protocol treatment + vitamin D 2000 IU, L-arginine 3000 mg, calcium carbonate 1000 mg, magnesium sulfate 1000 mg and acetylsalicylic acid 75 mg per day). Group II – 38 women whose pregnancies was accompanied by preeclampsia associated with metabolic syndrome. Patients in this group received standard protocol therapy. Group III – 40 women, physiological pregnancies without complications and extragenital pathology.

The results of retrospective study allowed to establish that mild preeclampsia was present in 74,69 % of pregnant women, moderate preeclampsia – 23,43 % of patients, and severe preeclampsia – 1,88 % of pregnant women. In 20,93 % pregnancy was complicated by metabolic syndrome. The course of pregnancy with complications was observed in 72,38 % women. Placental insufficiency was present in 27,83 % patients, gluteal presentation – 13,4 %, premature birth at 32-34 weeks of pregnancy – 24,74 % of pregnant women, premature detachment of the normally located placenta – 3,09 % , premature rupture of membranes – 15.46 % women. The labor course was complicated by

primary labor weakness in 4,12 % of patients, in 3,09 % – secondary labor weakness; bleeding in the third period of childbirth – 2,06 %; umbilical cord entanglement around the fetal neck – 10,3 %, fetal distress – 1,03 %, placental and amniotic sac retention, no bleeding – 2,06 %, perineal rupture at birth – 13,4 %, cervical uterus rupture – 2,06 % of patients.

As a result of hyperinsulinemia there are changes in the lipid profile (dyslipidemia): increased triglycerides, low-density lipoproteins, very low-density lipoproteins and decreased high-density lipoproteins, which leads to hypertension and visceral obesity.

Observing the placental growth factor, inhibin A and vitamin D, was found a proportional correlation between inhibin A values and the development of preeclampsia. Analysis of the inhibin A in the period of 16-18 weeks of pregnancy shows that values >250 ng/l – the risk of preeclampsia increases and values <190 ng/l – the risk of preeclampsia decreases. Given the stable rates of uncomplicated pregnancy, an increase inhibin A level can serve as a marker of preeclampsia. Therefore, it is advisable to prescribe inhibin A at 16–18 weeks of pregnancy for early diagnosis, prevention and treatment of preeclampsia.

Observing the placental growth factor, it was found that in all women of the study groups in the first trimester, this value was $(45,93 \pm 11,74)$ pg/ml, which corresponds to normal levels. The mean level of insulin-like growth factor in women in study groups I and II is reduced compared to the control group, which correlates with the risk of preeclampsia associated with metabolic syndrome. Thus, insulin-like growth factor can serve as a predictor of the preeclampsia developing. Vitamin D deficiency was found in group I women for 16–18 weeks and vitamin D insufficiency – in second group.

The course of pregnancies in women who received the proposed treatment was complicated in 38,7 % with placental dysfunction, 32,2 % – premature aging of the placenta, 12,9 % – dehydration, 45,1 % – polyhydramnios, 6,45 % – central placenta previa, 16,1 % – premature birth, 16,1 % – premature rupture of amniotic

membranes, 9,67 % – fetal growth retardation syndrome. In patients receiving protocol basic therapy, pregnancy was complicated by fetoplacental insufficiency in 47,3 %, premature aging of the placenta – 44,7 %, dehydration – 18,4 %, polyhydramnios – 55,2 %, central placenta previa – 10,52 %, premature birth – 15,7 %, premature rupture of amniotic membranes – 18,42 % and fetal growth retardation syndrome was found in 13,15 %.

The results of pregnancies complicated by preeclampsia in the prospective study were also significantly worse than in the control group, which corresponds to the data obtained in the retrospective study. Patients who received modified treatment had a more favorable course of pregnancy than women who received only protocol therapy. It was observed that in 22,5 % of women from I group hemodynamic disturbances in uterine arteries were present, in 25,8 % – premature rupture of membranes, in 25,8 % – premature birth and only in 3,22 % – premature detachment of normally located placenta. In group II hemodynamic disorders in the uterine arteries – 34,2 %, premature rupture of membranes – in 50,0 %, premature detachment of the normally located placenta – 10,5 %.

According to current clinical guidelines, patients with preeclampsia were more likely to be delivered by cesarean section. Delivery was earlier in women with preeclampsia. The result of childbirth in women of group I ended by urgent childbirth in 51,6 %, in contrast to 28,9 % in study group II. Cesarean section – 22,5 % in group I and 34,2 % – in patients of group II. A single umbilical cord entanglement around the fetal neck was observed in 9,67 % I group and – in 15,78 % of group II. Perineal rupture was 2,44 times more common in group II patients who received only protocol treatment. Fetal distress also was 1,3 times more common in study group II. Primary weakness of labor was observed in 6,45 % of group I and 10,5 % of group II. Secondary weakness – in 6,45 % of group I and 13,15 % – of group II. Amniotomy was approximately the same in both groups. Rupture of the cervix was in 5,26 % of group II, and in 3,22 % of group I.

Based on the results of histological examination, it can be stated that complex modified therapy of late gestosis allows to normalize the structure of the placenta, which is objectively confirmed by reducing the frequency of alternative changes in the placental amnion, epithelium and stroma of chorionic villi, decidual membrane.

An algorithm for predicting the development of preeclampsia in patients at high risk of complications associated with metabolic syndrome has been developed. The main risk factors are identified: the patient's age over 35 years, levels of proteinuria, urea, uric acid, vitamin D, inhibin A.

Scientific novelty of the obtained results. Scientific data on the peculiarities of pregnancy and childbirth in women complicated by preeclampsia associated with metabolic syndrome have been expanded. It is proved that the course of pregnancy and childbirth was more favorable with the proposed modified treatment than with only protocol treatment. Scientific concepts for the predictors of the development of preeclampsia associated with metabolic syndrome have been expanded (more common with increasing age of patients, increasing body mass index). Significant correlations between vitamin D deficiency, inhibin A and their impact on the development of preeclampsia have been clarified. Scientific data on the state of lipid profile in patients with progressive preeclampsia have been added.

Significant correlations have been established between inhibin A levels and the occurrence of preeclampsia. Analysis of the data shows that at inhibin A values >250 ng/l the risk of preeclampsia increases and at values <190 ng/l – decreases. According to our results, it is reasonable to prescribe vitamin D (2000 IU) from 16–18 weeks of pregnancy, which leads to more favorable course of pregnancy and childbirth.

For the first time, a trial for this modified treatment in pregnant women with preeclampsia associated with metabolic syndrome was observed. Efficacy of modified therapy (L-arginine, calcium carbonate, magnesium sulfate and

acetylsalicylic acid + vitamin D) on the manifestations of preeclampsia in women with metabolic disorders has been proven ($p < 0,05$).

The practical significance of the obtained results. The results of the study allow to propose for practical use a modified treatment of preeclampsia in women associated with metabolic syndrome by L-arginine 3000 mg, calcium carbonate 1000 mg, magnesium sulfate 1000 mg and acetylsalicylic acid 75 mg, vitamin D 2000 M 1 time a day.

The obtained data scientifically substantiate the mathematical prediction of preeclampsia associated with metabolic syndrome (probability of prediction 98,3 %). The materials of the dissertation research have been introduced into practical work at Ternopil Regional Clinical Perinatal Center "Mother and Child", State Institution "Carpathian Center for Human Reproduction" of the Ministry of Health of Ukraine, Medical Center for Reproductive Health "Damia" (Ivano-Frankivsk), Medical Center "Professor's S. Khmil Clinic" (Ternopil) and Medical Center "Professor's S. Khmil Clinic" (Lviv). Scientific developments, theoretical positions and practical recommendations on the materials of the dissertation are used in the educational process at the departments of obstetrics and gynecology № 1, obstetrics and gynecology of the Faculty of Postgraduate Education I. Horbachevsky Ternopil National Medical University of Ministry of Health of Ukraine.

Key words: preeclampsia, metabolic syndrome, inhibin A, vitamin D, prevention.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці, в яких опубліковані основні результати дисертації:

1. Хміль С. В., Франчук У. Я. Особливості перебігу вагітності у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4 (89).

С. 16–19. (Здобувач здійснила науковий пошук, виконала набір матеріалу, провела аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

2. Хміль С. В., Франчук У. Я., Корда І. В. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі метаболічного синдрому. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4 (93). С. 94–97. (Здобувач здійснила науковий пошук, виконала набір матеріалу, провела статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

3. Хміль С. В., Маланчук Л. М., Франчук У. Я. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2 (24). С. 98–102. (Здобувач провела огляд літератури, провела аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

4. Franchuk U., Khmil S., Malanchuk L., Franchuk M. Application of the decision tree method to optimize the diagnosis of late preeclampsia on the background of metabolic syndrome. *Pol. Mercur. Lekarski*. 2021. Vol. XLIX, № 291. P. 198–202. (Здобувач здійснила науковий пошук, провела підбір пацієнток, статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

5. Оптимізація діагностики ступеня тяжкості прееклампсії на тлі метаболічного синдрому з оцінкою психосоматичного стану жінок / С. В. Хміль, У. Я. Франчук, Л. М. Маланчук, М. В. Франчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1 (27). С. 135–139. (Здобувач здійснила науковий пошук, провела підбір пацієнток, статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

6. Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ре моделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. № 3 (25). С. 394–397. (Здобувач

здійснила науковий пошук, провела підбір пацієнток, статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

7. Математична модель прогнозування виникнення прееклампсії середнього ступеня у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому / С. В. Хміль, У. Я. Франчук, Л. М. Маланчук, М. В. Франчук. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 3. С. 157–161. (Здобувач здійснила науковий пошук, провела підбір пацієнток, статистичну обробку та аналіз результатів, підготувала статтю до друку).

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

8. Франчук У. Особливості визначення ступеня тяжкості прееклампсії на тлі метаболічного синдрому із використанням маркерів діагностики. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 89. (Здобувач провела збір матеріалу, його аналіз та підготувала тези і дизайн доповіді).

9. Франчук У. Я. Хміль С. В. Особливості системи гемостазу, ліпідного профілю у пацієнток з високим ризиком розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому. *Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України*, 21-22 жовтня 2021 р. Київ, 2021. С. 12–13. (Здобувач провела збір матеріалу, його аналіз та підготувала тези і дизайн доповіді).

10. Franchuk U., Khmil S. Histological aspects of the placental complex in pregnancy women complicated by late preeclampsia and metabolic syndrome. *VIII International scientific and practical conference : abstracts*, 2021 October 17–19. Madrid, 2021. P. 49–50. (Здобувач провела збір матеріалу, його аналіз та підготувала тези до друку).

ЗМІСТ

	Стор.
Перелік умовних скорочень	18
Вступ	19
Розділ 1 Еволюція поглядів на патогенез, діагностику та лікування пreekлампсії на тлі метаболічного синдрому (Огляд літератури)	26
1.1 Пізні гестози: причини і частота виникнення	26
1.2 Метаболічний синдром, його особливості та поширеність при вагітності	32
1.3 Особливості перебігу вагітності на тлі метаболічного синдрому	36
1.4 Сучасні підходи до ведення вагітних з метаболічним синдромом	41
Розділ 2 Матеріал та методи дослідження	49
2.1 Матеріали дослідження	49
2.1.1 Загально-клінічне обстеження хворих	54
2.1.2 Інструментальні методи дослідження	56
2.1.3 Гістологічне дослідження плаценти	57
2.1.4 Додаткові вузькоспецифічні дослідження.	57
2.2 Дизайн дослідження	61
2.3 Методи лікування жінок з пізніми гестозами на тлі метаболічного синдрому	62
2.4 Статистичний аналіз отриманих даних	63
Розділ 3 Результати ретроспективного аналізу пацієток з пreekлампсією на тлі метаболічного синдрому	67
3.1 Ретроспективне дослідження пацієток з пreekлампсією на тлі метаболічного синдрому	67
3.2 Застосування метода дерева рішень для оптимізації діагностики пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому	71

Розділ 4 Аналіз анамнестичних, клінічних та лабораторних даних жінок досліджуваних груп	79
4.1 Аналіз даних соціального, соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок з групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому	79
4.2 Вивчення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза у жінок вагітність, яких ускладнилась пізніми гестозами на тлі метаболічного синдрому	91
4.3 Оцінка системи гемостазу, ліпідного профілю у пацієнток з високим ризиком розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому	96
4.4 Вивчення ролі інгібіну А, плацентарного, інсуліноподібного фактору росту, вітаміну D в динаміці прееклампсії при метаболічному синдромі	99
4.5 Особливості перебігу вагітності, пологів у жінок з пізніми гестозами на тлі метаболічного синдрому	103
Розділ 5 Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої прееклампсією на тлі метаболічного синдрому при різних варіантах його корекції	107
Розділ 6 Математична модель прогнозування виникнення прееклампсії середнього ступеня у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому	120
Розділ 7 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	124
Висновки	137
Практичні рекомендації	140
Список використаних джерел	141
Додатки	168

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ПЕ – преєклампсія

МС – метаболічний синдром

ТГ – тригліцериди

ЛПВЩ – ліпопротеїни високої щільності

ЛПНЩ – ліпопротеїни низької щільності

ЛПДНЩ – ліпопротеїни дуже низької щільності

ФЛ – фосфоліпіди

ПРПО – передчасний розрив плодових оболонок

ПВНРП – передчасне відшарування нормально розташованої плаценти

АТФ – аденозинтрифосфат

ТНФ- α – фактор некрозу пухлини

АГ – артеріальна гіпертензія

РДС – респіраторний дистрес синдром

ДВЗ – дисеміноване внутріщньосудинне згортання

ПФР (PlGF) – плацентарний фактор росту

ІФР – інсуліноподібний фактор росту

АЛТ – аланінамінотрансфераза

АСТ – аспартатамінотрансфераза

СРБ – с-реактивний білок

ІМТ – індекс маси тіла

ВСТУП

Актуальність теми. Важливою проблемою сучасного акушерства є наявність пізніх гестозів. У всьому світі преєклампсія (ПЕ) ускладнює близько 5 % всіх вагітностей [159], та є важливою причиною материнської, плодової та неонатальної захворюваності та смертності [26, 67]. Дане ускладнення посідає 3 місце в структурі материнської смертності. Найскладнішим в проблемі ПЕ є визначення його етіології. З логічної точки зору, безсумнівна першопричина гестозу криється в плодовому яйці, і тому найбільш вірогідно в плані пояснення етіології гестозу концепції, що базується на патофізіологічних механізмах порушення взаємин між плодовим яйцем і материнським організмом. Перебіг ведення вагітності у жінок з метаболічним синдромом характеризується високим ризиком ускладнень. У зв'язку з цим питання ранньої діагностики та оцінки тяжкості є ключовими для профілактики материнської та перинатальної смертності. Також в сучасній літературі немає достатньої інформації щодо маркерів діагностики та лікування пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому, тому проблема діагностики та вибору оптимальної лікувальної тактики ведення даних жінок і надалі залишається актуальною. Все це викликає підвищений інтерес до патогенезу даної проблеми. Незважаючи на великий інтерес дослідників до цієї проблеми, в даний час питання етіології та патогенезу залишається дискусійним. На даний час відсутня єдина класифікація, методи діагностики та прогнозування, а також алгоритм ведення вагітних жінок з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому [4, 16, 30].

До факторів ризику розвитку преєклампсії відносять: першу вагітність, розвиток преєклампсії при попередній вагітності, вік, багатоплідну вагітність, недоїдання, генетичні фактори, ендокринну патологію, обтяжений акушерський і гінекологічний анамнез, запальні захворювання статевих шляхів, захворювання серцево-судинної системи [108, 201]. На сьогоднішній

день немає сумнівів, що ПЕ пов'язана з системною запальною реакцією, ендотеліальною дисфункцією та дисбалансом ангіогенних і антиангіогенних факторів і метаболічних порушень [2, 6, 173, 216].

Таким чином вибір діагностики, визначення предикторів розвитку даного ускладнення, профілактики, лікування преєклампсії на фоні метаболічного синдрому є важливим та актуальним питанням сьогодення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Матеріали дисертації є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства та гінекології № 2, кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України «Клініко-патологічні аспекти діагностики, лікування та профілактики ускладнень у жінок з порушенням репродуктивної функції та при супутній екстрагенітальній патології» (№ держреєстрації: 0116U003909). Автор є співвиконавцем зазначеної науково-дослідної роботи.

Мета дослідження: підвищити ефективність діагностики, профілактики, лікування пізнього гестозу на фоні метаболічного синдрому шляхом розробки адекватних, патогенетично обумовлених стандартів медичної практики.

Завдання дослідження:

1. Провести ретроспективний, клініко-анамнестичний аналіз у вагітних з пізнім гестозом на фоні метаболічного синдрому.
2. Вивчити стан системи гемостазу, ліпідного профілю у пацієнток з високим ризиком розвитку преєклампсії.
3. Вивчити роль інгібіну А, плацентарного, інсуліноподібного фактору росту, вітаміну D в динаміці пізнього гестозу при метаболічному синдромі.

4. Дослідити перебіг вагітності та пологів у пацієнток з високим ризиком розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому з застосуванням комплексу модифікованої терапії.
5. Оцінити гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої прееклампсією на тлі метаболічного синдрому при різних варіантах його корекції.
6. Створити математичну модель прогнозування виникнення прееклампсії у жінок високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому.

Об'єкт дослідження: пацієнтки групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.

Предмет дослідження: анамнестичні дані, клінічний перебіг вагітних жінок з прееклампсією на тлі метаболічного синдрому, ультразвукові, морфологічні та статистичні дані.

Методи дослідження: загально-клінічні (для оцінки перебігу вагітності), біохімічні (для визначення у сироватці крові концентрації маркерів розвитку прееклампсії), морфологічні (для вивчення структури плацентарного комплексу), ультразвукова діагностика та математично-статистичні (для обробки одержаних даних).

Наукова новизна одержаних результатів. Отримано оновлені дані щодо клініко-анамнестичних факторів в розвитку прееклампсії. Вперше встановлено доцільність визначення плацентарного, інсуліноподібного фактора росту, інгібіну А та вітаміну D, як прогностичного критерія розвитку виникнення прееклампсії на тлі метаболічного синдрому у жінок групи високого ризику. Проведена порівняльна характеристика між традиційним лікуванням пацієнток та комплексом модифікованої терапії L-аргініном у дозі 3000 мг, карбонатом кальцію 1000 мг, сульфатом магнію 1000 мг та ацетилсаліциловою кислотою у дозі 75 мг та вітаміном D – 2000 МО у терміні 16-18 тижнів вагітності, один раз на день протягом 10 днів.

Розширено наукові поняття щодо предикторів розвитку ПЕ на тлі метаболічного синдрому, які частіше зустрічаються за умов збільшення віку пацієнток, зростанні індексу маси тіла. Уточнені суттєві взаємозв'язки між розвитком дефіциту вітаміну D, та зростанні інгібіну А. Додано наукові дані щодо стану ліпідного обміну у пацієнтів із прогресуючою преєклампсією. Через гіперінсулінемію змінюється ліпідний профіль крові, що характеризується підвищенням рівня тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), а рівень ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ) знижується, що призводить до обов'язкового компонента метаболічного синдрому – гіпертонії та вісцерального ожиріння, гіперінсулінемії та дисліпідемії.

Встановлено пропорційний взаємозв'язок між рівнем інгібіну А та виникненням преєклампсії. Аналіз вмісту інгібіну А свідчить, що при значеннях >250 нг/л ризик розвитку пізнього гестозу збільшується, при значеннях <190 нг/л зменшується. З огляду на механізм появи інгібіну А в крові вагітних жінок, можна припустити, що збільшення виробництва цього маркера пов'язано з розвитком ПЕ, з порушенням нормального утворення плаценти на ранніх термінах вагітності.

За нашими результатами доведено доцільність прийому вітаміну D з 16-18 тижня вагітності, що впливає на сприятливий перебіг вагітності та пологів. У пацієнтів з ПЕ на тлі метаболічного синдрому виявлено низький вміст 25-гідроксихолекальциферолу в крові. Прийом вітаміну D у дозі 2000 МО дозволяє досягти нижньої межі його нормального рівня.

Уперше проведено апробацію модифікованого лікування вагітних з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Доведена достовірна ($p < 0,05$) ефективність модифікованої терапії (L-аргініном, карбонатом кальцію, сульфатом магнію, ацетилсаліциловою кислотою та вітаміном D) на прояви виникнення ПЕ у жінок з метаболічними порушеннями.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані результати поглиблюють та уточнюють дані щодо клініко-патогенетичних особливостей діагностики та лікування преєклампсії на тлі метаболічного синдрому. Результати проведеного дослідження дозволяють запропонувати для практичного використання патогенетично обґрунтовану діагностику та обґрунтовану тактику лікування преєклампсії у жінок групи високого ризику розвитку на тлі метаболічного синдрому з включенням L-аргініну у дозі 3000 мг, карбонату кальцію – 1000 мг, сульфату магнію – 1000 мг, ацетилсаліцилову кислоту – 75 мг, вітамін D – 2000 МО.

Розроблено алгоритм прогнозування розвитку преєклампсії у пацієток з високим ризиком розвитку ускладнення на тлі метаболічного синдрому. Виділено основні фактори ризику, куди увійшли вік пацієнтки понад 35 років, рівні протеїнурії, сечовини, сечової кислоти, аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази, вітамін D, інгібін А. Ймовірність прогнозування становить 98,3 %.

Досліджено вплив модифікованої терапії на морфологічну структуру плаценти, та доведено, можливість нормалізації структури плаценти, що об'єктивно підтверджується зменшенням частоти виявлення альтеративних змін у плацентарному амніоні, епітелії та стромі хоріальних ворсинок, децидуальній оболонці. Вагому роль в цьому процесі відіграє ремоделювання мікроциркуляторного русла ворсинкового хоріону та активація проліферативних процесів в епітелії хоріальних ворсинок.

Результати дисертаційного дослідження впроваджено в лікувальну практику: КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР, Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України та Медичного центру репродуктивного здоров'я «Дамія» (м. Івано-Франківськ), Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Тернопіль) та Медичного центру «Клініка професора С. Хміля» (м. Львів). Наукові розробки, теоретичні положення та

практичні рекомендації за матеріалами дисертації використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології № 1, акушерства та гінекології факультету післядипломної освіти Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано спеціальну наукову літературу за темою дисертації, визначено мету і завдання дослідження, розроблено методичні підходи до вирішення поставлених завдань. Самостійно проведено відбір та формування груп жінок, забір матеріалу для досліджень, освоєно методики проведення досліджень, а також виконано статистичну обробку даних. Здобувачем проаналізовано отримані результати, сформульовано висновки, розроблено практичні рекомендації, написано усі розділи дисертації та підготовлено матеріали до публікації.

Планування досліджень, інтерпретація наукових положень і висновків проведено спільно з науковим керівником.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, що стосується новизни, викладено дані автора, які отримані ним у процесі виконання дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дослідження. Основні положення дисертації оприлюднені та обговорені на XXIV Міжнародному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2020), Всеукраїнській науково-практичній конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (Тернопіль, 2021), XV з'їзді акушерів-гінекологів України (Київ, 2021), VIII International scientific and practical conference (Madrid, 2021), Осінній фаховій школі акушер-гінекологів та онкогінекологів професора Франчука А. Ю. «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» (Тернопіль, 2021).

Публікації. Основні наукові положення за темою дисертації опубліковано 10 наукових праць, із них 1 стаття в іноземному періодичному

виданні, що індексується в базі Scopus, 6 статей у фахових виданнях України, рекомендованих МОН України, 3 публікації у матеріалах конференцій.

Структура та об'єм дисертації. Дисертаційна робота викладена на 177 сторінках комп'ютерного тексту, складається з вступу, огляду літератури, матеріалів та методів досліджень, чотирьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 236 бібліографічних описів (142 кирилицею і 94 латиницею, що складає 27 сторінок), і додатків. Робота ілюстрована 40 таблицями і 23 рисунками. Список використаних джерел і додатки викладено на 37 сторінках.

РОЗДІЛ 1

ЕВОЛЮЦІЯ ПОГЛЯДІВ НА ПАТОГЕНЕЗ, ДІАГНОСТИКУ ТА ЛІКУВАННЯ ПІЗНЬОГО ГЕСТОЗУ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ. (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Пізні гестози: причини і частота виникнення

Проблема виникнення пізнього гестозу є однією із вагомих ускладнень в сучасному акушерстві. Прееклампсія залишається грізним захворюванням другої половини вагітності, попри суттєві досягнення в діагностиці профілактиці та лікуванні прееклампсії. За даними різних авторів, частота виникнення коливається від 6 до 20 % [23, 25, 102, 148, 166, 194]. У структурі материнської смертності вагітність, ускладнена прееклампсією займає 3 місце. На його частку припадає 15-25 % випадків [25, 107, 161, 165]. Дане ускладнення, загрожує життю матерів, збільшуючи ризик перинатальної втрати в 5 разів і спричиняючи понад 50 000 смертей матерів у всьому світі щороку [22, 154, 166, 180, 194]. У дітей, народжених від матерів, які перенесли гестоз, перинатальна захворюваність досягає 78 %, а смертність в 3-4 рази перевищує популяційну. Крім цього, страждає розумовий і фізичний розвиток дитини, а у жінок підвищується ймовірність розвитку хронічної патології нирок і гіпертонічної хвороби [25, 144].

Етіологічні аспекти розвитку ПЕ в наукових колах сприяють до виникнення дискусій. Існує кілька теорій розвитку гестозу: імунна, дезадаптації, ішемії плаценти, гормональна, токсичного впливу і т.д. Багато положень і результатів досліджень або не відповідають на всі виниклі питання або взагалі суперечать один одному. Невідомо, чому клінічні прояви гестозу розвиваються тільки після 20-тижневого терміну гестації, чому це ускладнення притаманне тільки людині і відсутній у високорозвинених тварин, в тому числі у людиноподібних мавп, не зустрічається при

аненцефалії, має прогресуючий перебіг; після родорозршення симптоми гестоза швидко регресують. Тяжкість гестозу корелює з виникненням ендотеліальної дисфункції. Пошкодження мікросудин ендотелію в органах-мішенях матері, включаючи нервово-специфічні білки, такі як, антигени, призводить до розвитку прееклампсії.

Вивчення маркерів діагностики пізніх гестозів виявляє, що лише значна протеїнурія може достовірно вказувати на тяжкий перебіг прееклампсії, та приєднуватися найбільшими модифікаціями рівня нейроспецифічного білка [7, 71, 174, 178]. За кордоном, як вказують Е. К. Айламазян і М. А. Рєпіна було запропоновано поняття «прееклампсія» розширити, включаючи прояви всіх стадій ускладнень, що передують еклампсії, тим самим усунувши найважливіший період, безпосередньо перед настанням судом. За цією класифікацією розрізняють прееклампсію помірного ступеня і важку (*milde and severe*), далі – еклампсія. У створених в нашій країні документах «Діагностика та лікування серцево-судинних захворювань при вагітності» також згадувалася класифікація по відношенню до гестозів, що складається з двох понять: прееклампсія та еклампсія. Однак практика показала недоцільність такої градації [4, 5, 41].

За даними авторів, відомо, що у вагітних з прееклампсією часто виникає стресовий дисбіотичний стан. Під час вагітності комплекс дисбіозу з імунodefіцитом, значно ускладнює її перебіг. Дисбіоз розглядають, як патогенетичну ланку в ланцюгу окремих патологічних процесів, оскільки відіграє роль пускового механізму. Тому важливо знати, що комплексна терапія будь якого захворювання повинна включати відновлення кишкового еубіозу [38]. Щодо патогенезу прееклампсії, хоча існує ще велика кількість невідомих причин, основні правила визначені. Досліджено, що основною патогенною ланкою є системна ендотеліальна дисфункція [8, 9, 25, 108, 144].

Ендотелій судин вважається активною метаболічною системою, яка підтримує судинний гомеостаз, регулюючи напругу судин, транспортуючи

розчинені речовини до клітин судинної стінки, їх зростання, а також регулюючи процеси запалення та відновлення у відповідь на місцеве пошкодження. Недостатність L-аргініну, чи гальмування ендотеліальної NO-синтази може призвести до дефіциту азоту. Гіпоксія, асиметричний диметиларгінін, TNF- α , селективні ендогенні інгібітори NO-синтази можуть викликати дисфункцію ендотелію. Основна роль в ініціації ушкодження ендотелію, яке взаємозв'язане з розвитком пізнього гестозу належить оксидативному стресу [173]. Важливим продуктом оксидативного стресу, який руйнує оксид азоту і знижує ендотелій залежну вазодилатацію є супероксидний аніон. Внаслідок відбувається послабленням ендотелію, його антиоксидантних можливостей та накопиченням АФК, що, як наслідок сприяє гибелі клітин [93]. Як активно функціонуюча тканина, ендотелій забезпечує продукцію багатьох вазоактивних компонентів, активаторів і інгібіторів різних етапів коагуляційного каскаду і фібринолізу, є учасником імунних і метаболічних процесів, що постійно протікають в організмі. Дисфункція ендотелію, первинно пов'язана з матково-плацентарних руслом, швидко приймає генералізований характер з негативним ефектом відносно інших органів і систем матері. До закінчення формування плаценти (20 тижнів) відбувається накопичення своєрідною «критичної маси» пошкодження судинної системи до стадії клінічних проявів гестозу (артеріальна гіпертензія, порушення функції органів).

Саме на цьому етапі виникають найбільш складні питання оцінки всіх ризиків продовження вагітності і вибору подальшої лікувальної тактики [99, 122, 132]. У роботі Г. М. Савельєвої і співавторів [103], присвяченій еклампсії в сучасному акушерстві, на основі аналізу клінічних спостережень доведено, що несвоєчасно виділене поняття «пreekлампсія», як спеціальний діагноз, призводить до запізненого надання невідкладної допомоги та нерідко завершується еклампсією. Діагноз стану, за яким слід напад, є важливим, тому що він вимагає негайної інтенсивної терапії, частіше – розродження

найбільш шадним методом в залежності від акушерської ситуації [41, 103]. Тому ендотеліальна дисфункція, як один із компонентів ожиріння та метаболічного синдрому, є фактором ризику порушень гемодинаміки та порушень фізіологічної системи.

Гестоз – синдром критичного стану, що виникає при вагітності на основі безлічі послідовно розвинутих дисфункцій органів, внаслідок недостатності перфузійно-метаболічного процесу та розвитку структур плодового яйця. Гестоз, як синдром множинної органної дисфункції, обов'язково пов'язаний з вагітністю та є критичним станом. Причому саме дисфункції, а не неспроможності, оскільки дисфункція є більш широким поняттям порушення функції органу, яке може носити як гіпо-, так і гіпердинамічний характер.

Динамічним станом гестозу вважається патогенез і клінічні прояви, які розвиваються слідом за структурною динамікою плодового яйця. У міру зміни структури плодового яйця змінюється ступінь тяжкості гестозу, форма його клінічного прояву. Звідси і повинні витікати різні тактики, що визначають подальший алгоритм лікування. Єдино вірною з позиції етіопатогенезу тактикою лікування є формування поліорганної недостатності та вирішення питань щодо родорозрішення, успішне проведення якого неможливо без адекватної терапії, спрямованої не тільки на ліквідацію симптоматичних проявів захворювання, частково є компенсаторною реакцією, але і на корекцію перфузійно-метаболічних розладів. Загально визнано, що в даний час повністю не ідентифіковані біохімічні, функціональні і морфологічні зміни, що характеризують ступінь тяжкості гестозу на основі оцінки ступеня гормонального дисбалансу [3, 21, 143]. Терапія, спрямована на корекцію, передбачає зменшення клінічних проявів захворювання, що потенціюють один одного [14, 25, 84, 97, 118, 210, 214].

Преeklampsія завжди вважалася одним з найсерйозніших ускладнень вагітності та пологів. Сотні років досліджень патогенезу всієї хвороби

сформували її поетичну назву – «Великого маскування» через її різноманітність, складність і підступність [11, 167, 218, 219]. Завдяки дослідженням численних авторів, велике значення віддається проблемі ендотеліальної дисфункції, поєднанню гальмування інвазії цитотрофобласта в спіральних артеріях матки, оксидантного стресу та порушення мікроциркуляції, гіперкоагуляції. Пусковий механізм цих процесів остаточно не встановлено. Відомо тільки, що зміни формуються в плаценті в кінцевому рахунку призводять до її гіпоксії і сприяють розвитку плацентарної недостатності, а поширюючись на життєво важливі органи вагітної, формують специфічні клінічні прояви прееклампсії. Доведено, що при ранньому початку гестозу частота різних ускладнень в 1,5-3,4 рази вище, ніж при пізньому його прояві [37, 41, 54, 204, 220].

Останнім часом багато дослідників описують специфічну гістологічну картину при морфологічному дослідженні плаценти, що прикордонна зона між материнською та плодовою частинами розвинена непропорційно, що неповний цитотрофобласт проникає в материнську спіральну артерію [25, 200]. Збільшення простору між кровотоком і ворсинками хоріона в спіральних артеріях, а також вазоконстрикційна здатність, що зберігається спіральною артерією, призводять до ішемії трофобласта і підвищення проникності плацентарного бар'єру [25, 39, 45, 185]. Перебіг ангіогенезу контролюється аншвогенними та антиангіогенними факторами, а саме: ендотеліальним фактором росту ендотелію судин (VEGF) і плацентарним фактором росту (PlGF) і розчинним фактором росту ендотелію рецептора 1 [25]. Велика кількість досліджень показала, що недостатність цих факторів призводить до розвитку ПЕ [25, 92, 164, 183, 185, 203]. Основні зміни показників прееклампсії настільки глибокі і впливають на різні ступені регуляції, тому симптоматичне лікування ускладнень неможливе. Протягом багатьох років пошук ефективних патогенних впливів на прояви прееклампсії також до кінця не вивчені. Тому сучасне ведення

вагітних з ПЕ включає нормалізацію життєдіяльності, вибір оптимального терміну та методу родорозрішення, профілактику респіраторних захворювань у недоношених дітей. Для вирішення останньої проблеми використовуються звичайні критерії тяжкості гестозу (тріада Цангемейстера) та стану плода. Тому важливо знайти індивідуальні критерії для визначення оптимального часу для пологів, крім компенсації стану плода, важливо враховувати особливості регуляції кровоносних судин вагітної жінки та тканинного дихання [11].

Прееклампсія залишається актуальною медико-соціальною проблемою, оскільки є широко поширеною патологією з високим ризиком ускладнень [42, 44, 48, 191, 207, 221]. В останні роки в багатьох дослідженнях вивчалися фактори високого ризику, етіологія та патогенез, лікування та профілактика АГ та прееклампсії у вагітних [168]. Проте у деяких пацієнтів у ранньому та пізньому післяпологовому періоді могли прогресувати симптоми прееклампсії та еклампсії [56, 63]. Як правило, високий артеріальний тиск і протеїнурія у більшості жінок з ПЕ зникають протягом першого тижня після пологів [59, 62, 168]. Суперечливою залишається інформація щодо точного часу зникнення даних станів [168, 207].

Існують інші фактори, які впливають на ризик клінічних проявів і розвиток пізніх гестозів, а саме, патологічне збільшення ваги під час вагітності, яке спричинює оксидантний стрес та виникнення ендотеліальної дисфункції [76, 88, 145]. Плацентарна ішемія сприяє синтезу прозапальних цитокінів, що викликає системну васкулопатію. [22, 46, 60, 150, 175, 189, 235]. Патогенетичною ланкою ПЕ є гіповолемія, яка пов'язана з активацією симпатичного барорефлексу [23, 154, 163, 166]. Гіперсимпатикотонія сприяє зростанню периферичної опірності судин та зниження серцевого викиду [22, 194].

Окрім того, гіперсимпатикотонія посилює запальну активність та властивості агрегації тромбоцитів. Мікротромбози у плаценті поглиблюють

ішемію та стимулюють синтез вазоконстрикторів [23, 175]. В даний час не існує ідеальної моделі ведення пацієнтів з ПЕ. Прогнозування та профілактика ПЕ зазвичай базуються на вивченні біохімічних та біофізичних маркерів, а також на вивченні показників кровотоку маткових артерій на основі ультразвукової доплерометрії [22, 148, 235]. У випадках, коли тяжкість прееклампсії прогресує, результати лікування вагітних з ПЕ не є задовільними. Тому необхідно створити систему з урахуванням несприятливих наслідків цього захворювання. Важливу роль у розвитку гемодинамічних порушень відіграє порушення вегетативної регуляції. Однак у патогенезі гестозу є ще багато невирішених проблем. Це говорить про те, що прееклампсію все ще можна класифікувати як «таємничу» хворобу [22, 149, 153, 224, 234].

1.2 Метаболічний синдром, його особливості та поширеність при вагітності.

Метаболічний синдром (МС) – вагома проблема в порушенні загального стану людини, показники якої невпинно зростають у всіх сферах медицини. Важливі фактори ризику метаболічного синдрому, такі як гіперліпідемія, ожиріння, гіпертонія та гіперглікемія натще, пов'язані зі стресовими факторами: курінням, незбалансованим харчуванням, малорухливим способом життя. Залищається велика група науковців, які підтримують гіпотезу, що ризик розвитку МС у людей визначається впливом ще на перинатальному етапі [29, 57, 91, 198]. Близько 30 % населення планети страждають надлишковою масою тіла. За останніми даними, частота ожиріння серед жіночого населення становить від 29,7 % до 35,5 %. Відсоток вагітних із ожирінням в економічно розвинених країнах сягає до 35-38 %, що збільшує частоту розвитку акушерських і перинатальних ускладнень близько на 50 %. Ожиріння є основним симптомом людей з

високим ризиком розвитку РС. Розповсюдженість МС у жінок репродуктивного віку становить від 6 % до 35 %. Серед жінок із ожирінням розповсюдженість МС складає 50-60 %, а серед вагітних коливається від 14 до 24 % [15, 29, 79]. До теперішнього часу не систематизовані відомості про значні порушення в становленні репродуктивної системи, при вагітності, гінекологічних захворюваннях у жінок із МС. Основою патогенетичних ланок гестаційного ожиріння є розлади гормональної регуляції та зростання рівня лептину, інсуліну, що може викликати у пацієток ускладнення під час вагітності та пологів [217].

Викидень, плацентарна недостатність, гестоз, дані ускладнення пов'язані з існуванням супутнього метаболічного синдрому [28, 31, 61, 105, 117, 138, 212, 228]. Ожиріння вважається однією з першочергових проблем сучасної медицини, а також воно є центром уваги багатьох експертів. Це пов'язано з серйозними наслідками порушення обміну речовин у пацієнтів з ожирінням [73, 77, 115, 134]. Зростає ризик ускладнень у жінок з надмірною вагою порівняно з жінками з нормальною вагою [31, 36, 115, 139, 142]. Інсулінорезистентність відіграє важливу роль у розвитку ожиріння, що впливає на виникнення функціональних порушень органів та систем [40, 115].

Розповсюдження ожиріння пов'язане з неінфекційними захворюваннями – виникненням цукрового діабету II типу, неалкогольної жирової хвороби печінки [53, 70, 104, 200]. Нормальну масу тіла мають тільки 29,3 % населення нашої країни, надмірну – 70,7 % [70]. Щорічно зростають ознаки ожиріння у дітей, зараз у 10 разів вищий, на відміну від попередніх років [123]. В дорослому віці ожиріння виявляє кореляційні зв'язки із метаболічними порушеннями [75, 171, 197, 212].

З розвитком науки змінились й основні положення, щодо ожиріння. В першу чергу встановлено, що саме ожиріння є фактором ризику розвитку метаболічного синдрому, а також доведена ендокринна функція жирової

тканини (власне продукція адипокінів, які виконують широкий спектр функцій). Ожиріння сприяє інсулінорезистентності, що є основним патогенетичним механізмом розвитку системного запалення та ендотеліальної дисфункції [44, 53, 121, 137, 170, 182, 193, 226]. Інсулінорезистентність супроводжується трансформацією метаболічних порушень [20, 26, 35, 88]. Факти про взаємозв'язок вагітності та ожиріння, враховуючи значні досягнення у вивченні етіології та патогенезу, майже відсутні.

Недостатньо досліджені показники метаболічних процесів у вагітних залежно від ступеня тяжкості ожиріння, їх поєднання з ускладненнями в ранні та пізні терміни вагітності. Дослідження показників ліпідограми, для базової діагностики інсулінорезистентності є не до кінця відомими. Також не вивчені прояви ендотеліальної дисфункції у вагітних жінок із супутнім ожирінням [49, 69, 73]. Ожиріння в старшому віці програмується за рахунок харчування в ранньому дитинстві [196, 236]. Ось чому зусилля лікарів повинні бути направлені на підтримку репродуктивного здоров'я вагітних жінок [85, 141].

Ожиріння має кореляційним зв'язок з майже всіма органами і системами. Розвиток захворювань серцево-судинної системи, порушень опорно-рухового апарату, цукрового діабету пов'язано з ожирінням в анамнезі [52, 69, 193]. Резистентність до інсуліну в значній мірі обумовлено розвитком серцевої недостатності [211]. У жінок із МС у 2-3 рази збільшується відсоток виникнення розвитку серцево-судинних захворювань [209]. Гіпоталамічний синдром пубертатного періоду є найбільш частим ускладненням ожиріння, яке з віком трансформується в МС [50].

Отже, ожиріння і метаболічний синдром взаємопов'язані і мають виражений вплив на розвиток системних порушень в організмі, в тому числі кардіоваскулярних хвороб, що супроводжується достовірним підвищенням показників лептину [68]. Інсулінорезистентність характеризується

порушенням обміну речовин, що проявляється резистентністю клітин різних органів і тканин до глюкозознижучої дії інсуліну [20, 23, 46].

Для розуміння метаболічних порушень при ожирінні, спричинених інсулінорезистентністю, потрібно надати короткий опис саме впливу інсуліну на дану проблему. Інсулін посідає основну роль в забезпеченні тканин енергією [31]. Сенсори, що реагують на зміну рівня глюкози і запускають секрецію інсуліну, локалізуються в цитозолі α - і β -клітин підшлункової залози. Основними субстратами мітохондріального окиснення та синтезу аденозинтрифосфату (АТФ) є глюкоза та вільні жирні кислоти. Жирні кислоти транспортуються до клітин за допомогою ліпопротеїдів дуже низької щільності (ЛПДНЦ), які, в свою чергу, синтезуються в гепатоцитах. Гідроліз тригліцеролів, що входять до складу ліпопротеїдів відбувається за допомогою постгепаринової ліпопротеїнової ліпази, а тригліцероли тваринного походження (пальмітинові) значно повільніше гідролізуються, ніж олеїнові. Настільки повільніше, що може не забезпечувати синтез достатньої кількості АТФ. Синдром інсулінорезистентності розвивається при дефіциті екзогенних жирних кислот в стані гіперглікемії та гіперліпідемії. В свою чергу гепатоцити і міоцити утримують не більше 500 грамів глюкози, а решта трансформується в жирні кислоти [58]. Глюкоза – основне джерело накопичення тригліцеролів. Отже, збільшення рівнів глюкози, жирних кислот та амінокислот в крові стимулюють синтез і секрецію інсуліну, що призводить до гальмування продукції гормонів з гіперглікемічним ефектом.

Важливою причиною рецепторної дисфункції є утворення ендогенних пептидів при надмірному протеолізі [36]. Але головний фактор зниження чутливості тканин до інсуліну полягає у дефектах транспорту глюкози. Інсулінорезистентність і МС виражено взаємообтяжуються первинним клітинним дефектом сигнального шляху інсуліну [51]. Індикатором запального процесу в умовах інсулінорезистентності є підвищення рівня с-

реактивного білка (СРБ). Встановлені коливання рівнів СРБ залежно від віку, що характеризується мінімальними його значеннями у здорових новонароджених (до 0,17 – 0,20 мкг/мл) і зростанням у дорослих віком 18 – 60 років (0,47 – 1,34 мкг/мл). На його концентрацію не впливає час доби і прийому їжі [79]. Оцінка ступеня вираженості МС також проводиться за кількістю лейкоцитів в крові, що пропорційно до ступеня ожиріння і значень ліпідограми. Лейкоцити продовжують запальний процес і збільшують адипоцити в об'ємі.

1.3 Особливості перебігу вагітності на тлі метаболічного синдрому

В Україні соматичний стан здоров'я у жінок обумовлюється захворюваннями сечостатевої системи, системи кровообігу, анемією. Відомі фактори, які впливають на репродуктивне здоров'я та спосіб життя [141]. Україна серед 176 країн світу, посідає 74 місце, в залежності від умов материнства [42]. МС є ґрунтом для виникнення важких ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду. Основні принципи ведення вагітності та безпечного родорозрішення у жінок з МС є актуальною проблемою сучасних досліджень. Дотепер немає загальноприйнятих і вичерпних критеріїв діагностики МС [38].

Ожиріння вважають важливою причиною порушень репродуктивної системи, яка призводить до зниження якості життя жінок [80, 81, 133]. Частота МС у дівчат-підлітків з розладом менструального циклу та ожирінням складає 35 %, з них 27,5 % має повну форму, неповну – у 7,5 % пацієнток. В фертильному віці у 30–59 % жінок спостерігається зниження репродуктивної функції [94].

Фактором ризику як для матері, так і для плода є наявність ожиріння [54, 156, 198]. Нестійкий стан фетоплацентарного комплексу характерний при ожирінні. Порушення гормональної функції сприяє розвитку великого

плоду та зниженню резистентності до зовнішніх впливів у жінок вагітність, яких протікала на тлі метаболічного синдрому [83].

У 96,5 % випадків, у жінок з аліментарно-конституційним ожирінням, вагітність і пологи супроводжуються зростанням ускладнень таких, як преєклампсія, акушерський травматизм, анемія, кесарів розтин та інші. Також зростає частота гіпоксії, асфіксії новонароджених, що пов'язано з порушенням адаптації новонароджених. Розлади балансу ендокринної системи вагітних, проявляється зниженням рівнів прогестерону, естрадіолу і плацентарного лактогену. Чим більше зростає ступінь ожиріння, тим збільшується частота акушерських та перинатальних ускладнень, про що свідчить різниця частоти загрози переривання вагітності, ранніх гестозів, преєклампсії, слабкості пологової діяльності, вроджених аномалій розвитку та макросомії [117, 137, 194, 189, 200].

У третьому триместрі вагітності у пацієнок вагітність, яких протікала на фоні метаболічного синдрому присутні інсулінорезистентність та гіперінсулінемія та підвищення плацентарного лактогену та кортизолу [117].

Ускладнення вагітності у пацієнок з МС зустрічаються частіше, чим у вагітних з нормальною вагою, а саме – невиношування вагітності, преєклампсія, за рахунок яких зростають перинатальні втрати. Вагітність і пологи на тлі ожиріння часто набувають патологічного перебігу (84,8 %): майже вдвічі частіше діагностується плацентарна дисфункція та синдром затримки розвитку плоду, в 9 раз – дистрес плоду [57]. Наявний взаємозв'язок між кількістю компонентів МС, ступенем ожиріння, і частотою виникнення ускладнень вагітності [80, 81].

І. О. Макарова разом з авторами опрацьовували зв'язок між надлишковою вагою і фетоплацентарною недостатністю [19, 61]. Метаболічний синдром має багатофакторний і ще не повністю вивчене походження. Інсулінорезистентність є ключовим елементом, який з'єднує всі прийняті компоненти МС (ожиріння, дисліпемія, високий кров'яний тиск і

гіперглікемія). Існують переконливі докази того, що епігенетичні зміни при розвитку плоду є ключовими чинниками розвитку МС. Дані зміни викликані материнським харчуванням, яке впливає на внутрішньоутробне середовище. Середземноморська дієта показала, що вона є здоровою їжею та захищає від розвитку МС у дорослих. Крім того, середземноморська дієта може мати подібну дію під час вагітності, захищаючи плід від розвитку МС на протязі всього життя.

Ряд вчених вивчали зібрані дослідження, котрі проведені, як на тваринах, так і на людях, щодо впливу епігенетичних модифікацій, пов'язаних із споживанням основних компонентів середземноморської дієти під час вагітності. Також пояснюється зв'язок між цими модифікаціями та виникненням факторів, що впливають на розвиток МС. Окрім, обговорюються результати щодо дотримання середземноморської дієти, як один із маркерів лікування МС. Існує майбутня лінія активації з метою підвищення рівня знань про прихильність до середземноморської дієти як інструменту профілактики розвитку метаболічних порушень. [74, 172]

МС відносять до тяжких хронічних захворювань. Однією з ключових проблем для сучасного клініциста є наявність ожиріння та супутньої патології. На це впливає стереотип харчування, що призводить до відновлення нормальної маси тіла. Є також суперечки, що надійних методів лікування ожиріння поки що не існує. Протоколи терапії ожиріння та МС включають підвищення фізичної активності, корекцію надмірної маси тіла та медикаментозну корекцію.

Активність запального процесу може бути контрольованою при корекції інсулінорезистентності та метаболічних порушень. До факторів контролю обміну ліпідів відносяться «рецептори-активатори проліфератора пероксисом». Дані рецептори мають вплив на регуляцію експресії генів, що впливають на обмін ліпідів, продукцію цитокінів та активність запалення, що відіграє основну роль у регуляції ліпідного та енергетичного обміну [112].

Присутні декілька факторів, що ініціюють інсулінорезистентність, основними є патогенетичний механізм розвитку ожиріння, оскільки провідну роль відіграє обмеження фізичної активності та споживання висококалорійної їжі. Ключовим механізмом – є фізіологічний стан, який пов'язаний з адаптацією організму до нових умов життєдіяльності [20, 47, 116]. Безліч факторів мають вплив на чутливість тканин до інсуліну, а саме ожиріння, особливо розподіл жирової тканини, наявність артеріальної гіпертензії, дисліпідемії та інші. Абдомінальне ожиріння відіграє важливу роль в патогенезі інсулінорезистентності, яка є поліетіологічним фактором, про що свідчить наявність значної кількості досліджень [115]. Існує багато протиріч, що пояснює розвиток інсулінорезистентності незалежно від ожиріння [103]. В деяких випадках зниження чутливості до інсуліну спостерігається у людей з фізіологічною масою тіла [139].

Дисліпідемія при абдомінальному ожирінні характеризується підвищенням рівня ТГ, зниженням концентрації ЛПВЩ, підвищенням ЛПДНЩ [134]. Експериментально доведено, що після навантаження пальмітиновою кислотою, підвищується синтез холестерину та фосфоліпідів (ФЛ) [86]. Жирні кислоти викликають дисфункцію рецепторів та гальмують ферменти тканинного дихання, тим самим, потенціюючи інсулінорезистентність та інші прояви ожиріння і МС [32]. Даний механізм впливу жирних кислот науковці назвали поняттям «адипогенотоксикоз». Крім цього для визначення тяжкості захворювання необхідно дослідження параметрів доплерометрії кровотоку в системі мати-плацента-плід, гемостазу, зокрема числа тромбоцитів, печінкових ферментів, креатиніну та сатурації кисню. Необхідно враховувати рекомендації Е. К. Айламазяна, М. А. Репіної, що при коливанні в визначенні ступеня тяжкості гестозу слід схилитися до більш важкої [4, 40].

При виборі тактики вичікувально ведення, тобто в клінічних ситуаціях, що не несуть на даному конкретному етапі загрози для життя

матері і плоду, показані стаціонарне спостереження з моніторингом показників, інформативно відображають динаміку стану обох пацієнтів. Необхідно розуміти, що медикаментозна терапія при вагітності, ускладненої гестозом, надає тільки симптоматичний ефект, не припиняючи розвитку патологічного процесу в судинній системі, індукованою вагітністю. Порушення функції ендотелію та вазоспазм неминуче супроводжуються розвитком синдрому ДВЗ крові (синдром дисемінованого внутрішньосудинного згортання). Мікрозгортки, розсіяні в судинах малого калібру, є одним з провідних індукторів розвитку органної дисфункції, що супроводжує цей процес та призводить до погіршення гемостатического потенціалу (коагулопатія споживання). активації системи гемостазу, що починається з моменту ускладнення вагітності гестозом [98, 186, 190].

Зниження ниркової функції при МС в першу чергу проявляється мікроальбумінурією та зниженням швидкості клубочкової фільтрації внаслідок гіперліпідемії [135]. При метаболічному синдромі досить часто спостерігається ураження травної системи, що проявляється хронічним панкреатитом [55, 95]. Доведено, що резистентність до інсуліну та порушення ліпідного обміну прямопропорційно залежна від прогресування панкреатиту [17].

Стан гіперурикемії при ожирінні та МС пов'язують з розвитком метаболічного ацидозу [120]. Встановлено, що гіперурикемія є прямим фактором ризику розвитку артеріального гіпертензії, цукрового діабету 2 типу, фатальних серцево-судинних подій. Нормальні значення сечової кислоти в крові з підвищенням її екскреції прирівнюється посиленню її продукції. Прийнято вважати, що артеріальний тиск підвищується внаслідок дисфункції ендотелію. [32, 111].

1.4 Сучасні підходи до ведення вагітних з преєклампсією на тлі метаболічним синдромом

Преєклампсія є синдромом, специфічним для вагітності. Однією з гіпотез щодо етіології преєклампсії є дефіцит вітаміну D під час вагітності. Призначення вітаміну D має захисний ефект від рецидиву преєклампсії. Лікувальна терапія вітаміну D під час вагітності може допомогти зменшити частоту гестаційної гіпертензії та виникнення преєклампсії [140, 157, 225]. ПЕ залишається загадковою головоломкою для клініцистів та дослідників, які їх розкривають протягом десятиліть. Пошук нових сучасних маркерів діагностики для можливості ранньої профілактики даного ускладнення полегшить перебіг вагітності та пологів [162]. Преєклампсія може впливати на 2 – 8 % всіх вагітностей. Це серйозно впливає на стан здоров'я матері після вагітності. Результати дослідження вчених показали, що додавання вітаміну D може значно знизити ризик преєклампсії. Подібні результати спостерігались у дослідженнях із застосуванням полівітамінів. Вміст вітамінів може зменшити початок преєклампсії [235].

Вітамін D відіграє важливу роль у житті, однак, оптимальний стан вітаміну D під час вагітності наразі незрозумілий. Вчені досліджували стан материнського вітаміну D та його вплив на антропометричні і пізніше дитячі нейрокогнітивні наслідки. Об'ємні дослідження вітаміну D необхідні для подальшого вивчення в сфері акушерства та гінекології [158, 191]. Дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний з підвищеним ризиком розвитку респіраторного дистрес синдрому у недоношених немовлят. Рекомендоване доповнення вітаміну D під час вагітності може зменшити частоту розвитку респіраторного дистрес синдрому (РДС) у недоношених новонароджених [212].

Вітамін D відіграє важливу роль у модуляції імунної відповіді, і його дія відбувається через рецептор вітаміну D [231]. Вагітність пов'язана з

істотними змінами в обміні речовин вітаміну D, зокрема збільшенням рівня материнського рівня активного вітаміну D 1,25-дигідроксивітаміну (1,25(OH)₂D). Це, мабуть, пояснюється, в першу чергу, підвищенням ниркової активності ферменту 25-гідроксивітаміну D-1 α -гідроксилази, що каталізує синтез 1,25(OH)₂D. Точна функція плацентарного синтезу 1,25(OH)₂D залишається незрозумілою, але, ймовірно, вона включає локалізовані специфічні тканинні реакції, як з децидуальною оболонкою, так і з трофобластом, що також експресує рецептор вітаміну D для 1,25(OH)₂D.

Вчені описують імуномодулюючу реакцію до 1,25(OH)₂D різними популяціями клітин, що експресують, досліджуючи деталізацію ролі вітаміну D під час вагітності з точки зору трофобластів з особливим акцентом на потенційну роль 1,25(OH)₂D як регулятора вторгнення трофобластів на ранніх термінах вагітності. Дефіцит вітаміну D є поширеним у вагітних жінок, і широкий спектр досліджень пов'язують із низьким рівнем вітаміну D та небажаними явищами під час вагітності [233]. Вітамін D має імуномодулюючі властивості, що дає йому можливість впливати на мікробну колонізацію кишкового тракту. Ряд вчених досліджували концентрацію 25-гідроксивітаміну D у плазмі крові матері та вплив на ключові бактеріальні таксони в межах мікробіозу. Дані вказують на те, що вітамін D впливає на велику кількість ключових бактеріальних таксонів у мікробіоті новонароджених. Враховуючи, що кишковий мікробіотичний гомеостаз може бути важливим фактором у профілактиці імуноетичних опосередкованих захворювань, і що статус вітаміну D є змінним чинником, подальше дослідження впливу вітаміну D є актуальним в сучасному акушерстві [185].

Вітамін D – це секреторний гормон з багатьма різноманітними функціями, включаючи регуляцію рівня кальцію в крові, проліферацію клітин та імунітет. Вітамін D активується 25-гідроксилазою і альфагідроксилазою і деградується 24-гідроксилазою. Вітамін D транспортується вітамін D-зв'язуючим білком (група-специфічний

компонент) через кров'яний рух і регулює дії клітин, зв'язуючись з рецептором вітаміну D [234]. У цьому контексті вітамін D розглядається як важливий регулятор як природного, так і адаптивного імунітету, регулюючи проліферацію, диференціювання та апоптоз клітин.

Обмін речовин вітаміну D під час вагітності виявляє яскраві відмінності у порівнянні з невагітними жінками. Кальцитріол збільшується у 2-3 рази в перші тижні вагітності, тоді як материнський 25-гідроксивітамін D перетинає плацентарний бар'єр і являє собою основний басейн вітаміну у плода. Більше того, під час вагітності рецептор вітаміну D та нормативні метаболічні ферменти, що виражені у плаценті та децидуальній оболонці вказують на потенційну критичну точку імуномодуляції матері та плоду. З огляду на ці ефекти, материнський гіповітаміноз D під час вагітності може бути пов'язаний з розладами, пов'язаними з вагітністю [187].

Ефекти вітаміну D при поєднанні кальцію або без нього під час вагітності призводить до зниження ризику прееклампсії та артеріальної гіпертензії. Проведений аналіз показав, що кальцій та вітамін D можуть знизити ризик прееклампсії порівняно з плацебо. Саме тому, препарати кальцію та вітамін D можуть застосовуватися для профілактики прееклампсії та запобігають виникненню ендотеліальної дисфункції, яка викликана плацентарною ішемією, шляхом зниження резистентності до плацентарної розчинної FMS-подібної тирозин-кінази-1 [151, 152, 232].

Існують відмінності в силі генетичних детермінант концентрації 25-OHD в сироватці крові під час вагітності між матерями діабетичного і недіабетичного типу. Проведені результати підкреслюють, що внутрішньоутробне середовище, включаючи метаболізм вітаміну D в матері, має бути важливим напрямком дослідження при пошуку сучасних факторів, які ведуть до раннього програмування діабету 1-го типу [179]. Вітамін D може відігравати ключову роль у регуляції секреції інсуліну та чутливості до інсуліну. Проте вплив прийому вітаміну D з дієти або з боку дієтичних

добавок на розвиток гестаційного цукрового діабету залишається невідомим. Науковці розглянули зв'язок попереднього прийому вітаміну D із дієтою та ускладнень, що виникли під час вагітності, з ризиком виникнення гестаційного діабету. До вагітності додатковий прийом вітаміну D істотно та зворотно пов'язаний з ризиком розвитку гестаційного діабету, що вказує на потенційні переваги збільшення споживання вітаміну D з добавок у профілактиці ускладнень у жінок репродуктивного віку [82, 155, 206, 208].

Встановлено, що добавки кальцію, магнію та цинку відіграють важливу роль в профілактиці преєклампсії, а їх призначення під час вагітності може бути недорогим і доступним методом зменшення ускладнень [224, 226]. Вітамін D відіграє ключову роль в регулюванні балансу між кальцієм і фосфором, а також в диференціюванні, проліферації клітин, підтримці функції стабільності генома, апоптозу та бере участь у запальній реакції, виконує імунну функцію. Під час вагітності знайдені рецептори вітаміну D в плаценті та децидуальній оболонці, що вказує на потенційну роль в механізмі імуномодуляції, а його дефіцит буде прямопропорційно впливати на перебіг вагітності та ступінь вираженості супутньої патології [184].

Важливим в діагностиці преєклампсії набуло вивчення концентрації рівня інгібіну А одночасно в материнській сироватці та плаценті залежно від ступеня тяжкості преєклампсії, і встановлено важливість даного біомаркера в діагностиці та моніторингу ПЕ [203]. Доведено значимість інгібіну А, що підтверджують проведені дослідження та надані кількісні дані, що вказують на прямий зв'язок у виникненні преєклампсії [167].

Плацентарний фактор росту є важливим маркером прогнозування, діагностики та лікування преєклампсії. Він впливає на фетоплацентарну циркуляцію та ріст трофобластів. Механізми вираженості PlGF ще досі досліджуються, але встановлено, що зниження PlGF є предиктором прояву клінічного захворювання при вагітностях, ускладнених преєклампсією.

Подальше вивчення PlGF є перспективним і може допомогти у вирішенні проблеми прогнозування найвищих ризиків несприятливих наслідків вагітності [160]. Вивчено, що білкові фактори можуть відігравати важливу роль у патогенезі преєклампсії, і є багато білків, які на сьогоднішній день не вивчені в діагностиці ПЕ. Немає попередніх досліджень, що оцінюють концентрації LIF, флуस्ताціна, HGF, HB-EGF та PDGF-BB у плазмі жінок з ПЕ; отже, отримані результати вказують на те, що ці білки є новими факторами, які можуть відігравати важливу роль у патомеханізмах ПЕ [146].

Ендоглін, інгібін А і PlGF дуже прогнозують преєклампсію. Кількісна оцінка про-RLX2 не в змозі передбачити преєклампсію. Тим не менше, потенційне залучення релаксина-2 у патофізіологію преєклампсії вимагає подальшого вивчення [213]. Враховуючи досить високий відсоток поширеності преєклампсії, дана патологія може маскувати клінічну картину та різко змінювати курс перебігу, що призводить до несприятливих наслідків для матері та плоду. На даний момент немає чіткого тесту прогнозування ризику ПЕ [147].

Раннє призначення ацетилсаліцилової кислоти з низькою дозою у жінок високого ризику знижує ризик раннього розвитку преєклампсії. Вивчено значимість впливу ацетилсаліцилової кислоти на інтеграцію трофобластів та його вплив на ангиогенні та інвазивні шляхи при преєклампсії. Ацетилсаліцилова кислота покращує інтеграцію трофобластних клітин до ендотелію шляхом інгібування ефекту TNF-а, без значного впливу на антиангиогенні, інвазивні або ендотеліальні маркери активації [223, 230].

В світових медичних періодичних виданнях можна знайти безліч публікацій, присвячених можливостям прогнозування розвитку преєклампсії взагалі, а також тяжких її форм. Серед останніх – інсулінорезистентність та порушення ліпідного обміну [10, 11], генетичний поліморфізм генів, що визначають функцію ендотеліальної NO-синтези [11, 12], артеріо-венозний

показник (співвідношення пульмаційного індексу грудного відділу аорти та пульсаційного індексу нижньої порожнистої вени [11, 13], підвищений сироватковий вміст сечової кислоти в першому триместрі вагітності [11, 229]. Відсутність ефективних методів профілактики прееклампсії різко зменшує цінність всіх прогностичних тестів.

Одним із найбільш перспективних чинників прогнозування прееклампсії наразі є розчинна форма тирозинкіназа подібного рецептора sFlt-1. Субстанція виступає антагоністом ендотеліального та плацентарного фактору росту. Maayanard et al. описали можливий внесок підвищеної її концентрації на ранніх термінах вагітності та оцінювали вплив на розвиток ендотеліальної дисфункції та всіх асоційованих з нею гестаційних ускладнень. В подальшому визначення цього чинника було запропоновано в якості скринінгового методу виділення вагітних у групу високого ризику розвитку прееклампсії [202].

Враховуючи багатофакторний вплив на процеси ангіогенезу при вагітності, динамічність цих змін, а також принцип «вадного кола», який проявляється при прееклампсії, вченими було досліджено концентрацію sFlt-1 та його головного антагоніста – плацентарного фактору росту PlGF, а також їх співвідношення у вагітних з різним ступенем тяжкості прееклампсії та супутніми ускладненнями [11].

Підвищена концентрація гомоцистеїну в плазмі на ранніх термінах вагітності корелює з більш високим ступенем ймовірності гестозу і затримкою внутрішньоутробного розвитку [24, 205]. В експерименті було показано, що судинна мережа в процесі вагітності може демонструвати підвищену чутливість до гомоцистеїну. Даний вплив гомоцистеїну виникає, мабуть, в результаті втрати опосередкованої NO вазодилатації, характерної для окислювальному деактивації кофактора NO-синтази [24, 195]. Концентрація гомоцистеїну отримує негативний вплив зі сторони різноманітності в харчуванні (зокрема, в споживанні продуктів із зниженим

вмістом фолієвої кислоти і вітаміна В12), що веде до підвищення рівня гомоцистеїна та порушення синтезу NO [24, 175]. Підвищення синтезу адипокінів та зниження продукції адипонектина спостерігається при метаболічному синдромі. Системна концентрація адипокінів та хронічне підвищення вносить визначальний вклад у розвиток метаболічного синдрому. Відомо, що ТНФ- α , ІЛ-6 і резистин відіграють ключову роль у розвитку хронічного запалення, а ангіотензин, лептин, дефіцит адипонектина – у розвитку артеріальної гіпертензії і атеросклерозу [1, 222].

Вивчаючи хронічне системне запалення в пацієток з МС вчені встановили, що ТНФ- α , (маркер запалення в крові) тісно корелює з інсулінорезистентністю, а її ступінь вираженості пропорційний супутньому абдомінальному ожирінню [65, 96]. У пацієнтів з метаболічним синдромом в анамнезі, виявлено високий рівень вазоконстриктора ЕТ-1, що свідчить про дисфункцію ендотелію [100, 227].

Вчені досліджували взаємообтяження між вагітними жінками з ожирінням та із жінками з нормальним індексом маси тіла та фетоплацентарною дисфункцією [44].

Основними пріоритетами немедикаментозного лікування пацієнтів з індексом маси тіла (ІМТ) більше 25 кг/м² є дієтотерапія. Вона побудована на принципах здорового харчування [64, 109, 110]. Враховуючи патогенез МС, що пусковим механізмом його розвитку є зниження чутливості до інсуліну, важливим заходом профілактики буде зниження власне концентрації інсуліну в крові. Відомо, що рівень інсуліну натщесерце залежить від багатьох чинників, в першу чергу від харчування та маси тіла.

У той же час результати досліджень ефективності застосування ацетилсаліцилової кислоти у вагітних з гестозом залишаються сумнівними, що, можливо, пов'язано з необоротним пригніченням ацетилсаліциловою кислотою біосинтезу циклооксигенази-1. Як відомо, цей ензим є важливим

учасником системного біосинтезу простацикліну, що є ефективним вазодилататором і антагоністом тромбоксану А₂. Оцінці дії аспірину присвячені два великих метааналізи, проте їх результати не дають переконливих даних на користь призначення зазначених антитромбоцитарних агентів. Очевидна необхідність пошуку інших засобів, що володіють помірним антикоагулянтною дією, здатних знижувати агрегацію тромбоцитів і тим самим покращувати умови мікрокровотока при вагітності, ускладненої гестозом. Такі компоненти не повинні володіти побічними ефектами, які могли б негативно вплинути на стан матері, стан і розвиток плода. В даний час накопичено достатньо тривалий і великий позитивний досвід застосування з цією метою методу системної ензимотерапії [98]. Рівень лептина у сироватці крові підвищується зі збільшенням ступеня ожиріння [87, 89, 90, 121] та позитивно корелює з підвищенням артеріального тиску, рівнем загального холестерину, сечової кислоти, С-пептида та негативно – з рівнем холестерину та ЛПВЩ.

Підсумовуючи аналіз вищеописаної літератури можна встановити, що на даний момент відсутня одна чітка думка щодо зв'язку акушерської патології з метаболічними порушеннями та ожиріння вагітних жінок, немає одностайного патогенетичного обґрунтування даної проблеми, а, отже, і відсутні швидкі, доступні тести скринінгової діагностики. Перспективи розвитку проблеми вбачають подальший сучасний пошук та необхідні дослідження маркерів розвитку прееклампсії. Можливість вибору обґрунтованої тактики ведення пацієнток, вагітність яких ускладнилась прееклампсією на тлі метаболічних порушень.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [127, 128].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ОБСТЕЖЕННЯ

2.1 Матеріали та дизайн дослідження

Дана наукова праця виконувалася у Тернопільському національному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського МОЗ України.

При виконанні роботи було передбачено дотримання правил безпеки пацієнтів, збереження прав та канонів людської гідності, а також морально-етичних норм відповідно до основних положень GCP, Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (від 04.04.1997 р.), Гельсінської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964-2000 рр.) і наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 р., що підтверджено комісією з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 65 від 01.09.2021 р).

Дисертаційна робота виконана на базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, а також у приватних медичних центрах «Клініка професора Стефана Хміля» у Тернополі та «Клініка професора Стефана Хміля» у Львові в період 2018–2021 рр.

Для досягнення мети та поставлених завдань дисертаційне дослідження виконувалось у декілька етапів. В ході виконання I етапу було проведено одноцентрове когортне ретроспективне дослідження, що включило 640 історій хвороби жінок з прееклампсією, які лікувалися на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний

перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради. Матеріалом дослідження слугувала історія хвороби та пологів. Ретроспективний аналіз проводили шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних, аналізу об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів досліджень. Критерії включення в дослідження:

- вагітні жінки віком від 18 до 40 років
 - одноплідна вагітність;
 - верифікований діагноз прееклампсії після 20 тижня вагітності згідно протоколу МОЗ № 676 від 31.12.2004 р (табл. 2.1, 2.2);
- здоровий психосоматичний стан.

Таблиця 2.1 – Діагностичні критерії тяжкості прееклампсії / еклампсії

Діагноз	Діастолічний АТ, мм рт.ст.	Протеїнурія, г/д	Інші ознаки
Гестаційна гіпертензія або легка прееклампсія	90-99	< 0,3	-
Прееклампсія середньої тяжкості	100-109	0,3-5,0	Набряки на обличчі, руках, головний біль
Тяжка прееклампсія	≥ 110	> 5	Набряки генералізовані, головний біль, порушення зору, біль в епігастрії або/та правому підребер'ї, гіперрефлексія, олігурія (< 500 мл/доб), тромбоцитопенія
Еклампсія	≥ 90	≥ 0,3	Судомний напад (один чи більше)

Примітка. Наявність у вагітної хоча б одного з критеріїв більш тяжкої прееклампсії є підставою для відповідного діагнозу.

Таблиця 2.2 – Додаткові клініко-лабораторні критерії преєклампсії

Ознаки	Легка преєклампсія	Преєклампсія середньої тяжкості	Тяжка преєклампсія
Сечова кислота, ммоль/л	< 0,35	0,35 – 0,45	> 0,45
Сечовина, ммоль/л	< 4,5	4,5 – 8,0	> 8
Креатинін, мкмоль/л	< 75	75 – 120	> 120 або олігурія
Тромбоцити, $\cdot 10^9$ /л	> 150	80 – 150	< 80

Критерії виключення з дослідження:

- гострі запальні захворювання під час даної вагітності;
- тяжкі форми екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації;
- онкологічні та аутоімунні захворювання;
- будь-яке інше серйозне гостре або хронічне соматичне або психіатричне захворювання, яке може заважати інтерпретації результатів дослідження;

На II етапі роботи проведено багатоцентрове когортне проспективне дослідження 109 вагітних жінок, перебіг вагітності у яких ускладнився преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Дані жінки лікувалися на базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, а також у приватних медичних центрах «Клініка професора Стефана Хміля» у Тернополі та «Клініка професора Стефана Хміля» у Львові. Матеріалом дослідження слугували клінічні спостереження, що включали загально-клінічні, лабораторні, інструментальні та морфологічні методики.

Критерії включення в дослідження:

- одноплідна вагітність;
- вагітні жінки віком від 18 до 40 років;

- жінки з групи високого ризику розвитку преєклампсії (метаболічний синдром) (табл. 2.3, 2.4, 2.5);
- верифікований діагноз преєклампсії у другому триместрі згідно з протоколом МОЗ № 676 від 31.12.2004 р;
- підписана інформована згода.

Критерії виключення з дослідження:

- гострі запальні захворювання під час даної вагітності;
- преєклампсія важкого ступеня;
- тяжкі форми екстрагенітальної патології в стадії декомпенсації;
- вади розвитку плода;
- онкологічні та аутоімунні захворювання;
- алергія і/або гіперчутливість до препарату та його компонентів, що буде застосовуватись в дослідженні;
- пацієнти, які вживають наркотичні засоби чи зловживають алкоголем або робили це раніше;
- будь-яке інше серйозне гостре або хронічне соматичне або психіатричне захворювання, яке може підвищити ризик, пов'язаний з участю в дослідженні або яке може заважати інтерпретації результатів дослідження;

Таблиця 2.3 – Критерії метаболічного синдрому, що рекомендуються Всесвітньою організацією охорони здоров'я

Критерій	Значення показника
Артеріальний тиск, мм рт. ст.	> 160/90
Ожиріння, ІМТ, кг/м ²	> 30
Абдомінальне ожиріння, ОТ/ОС	жінки > 0,85
Дисліпідемія ТГ, ммоль/л	1,7
Порушення вуглеводного обміну	Порушення толерантності до глюкози, інсулінонезалежний діабет
Мікроальбумінурія, мкг/хв	> 20

Таблиця 2.4 – Критерії метаболічного синдрому, що рекомендуються АТР III (Adult treatment panel III)

Критерій	Значення показника
Абдомінальне ожиріння (об'єм талії), см	жінки > 88
Тригліцериди, мг/дл (ммоль/л)	> 150 (1,69)
Холестерин ліпопротеїди високої щільності, мг/дл (ммоль/л)	жінки < 50 (1,29)
Артеріальний тиск	130/85
Рівень глюкози натще, мг/дл (ммоль/л)	> 100 (> 6,1)

Таблиця 2.5 – Критерії метаболічного синдрому Американської асоціації клінічних ендокринологів

Критерій	Значення показника
Надмірна вага / індекс маси тіла, кг/м ²	> 25
Підвищення рівня тригліцеридів, мг/дл (ммоль/л)	> 150 (1,7)
Холестерин (ЛПВЩ), мг/дл (ммоль/л)	< 50 (1,29)
Артеріальна гіпертензія, мм рт. ст	> 130/85
Рівень глюкози через 2 години після навантаження, мг/дл	> 140
Рівень глюкози натще, мг/дл (ммоль/л)	> 110 – 126 (> 6,1)
Фактори ризику	Сімейний анамнез Інсулінонезалежний діабет Артеріальна гіпертензія Серцево-судинні захворювання Синдром полікістозу яєчників Гіподинамія Похилий вік

2.1.1 Загально-клінічне обстеження хворих

Всім пацієнткам проводився аналіз даних соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Велика увага приділялася аналізу перенесених інфекційно-запальних захворювань, порівняльна характеристика перебігу і наслідків попередніх вагітностей (присутність в анамнезі вагітностей, мимовільних викиднів і їх кількість, багатоводдя і маловоддя, внутрішньоутробне ураження плода, наявність вад розвитку плода, наявність перинатальних втрат). Об'єктивне обстеження складалося із загального огляду, оцінюванні стану серцево-судинної, нервової, дихальної, сечовидільної і травної систем.

Для вимірювання артеріального тиску застосовували загальноприйнятий метод Короткова. На сьогоднішній день це єдиний офіційний метод неінвазивного вимірювання АТ, затверджений ВООЗ ще у 1935 році. Базується на застосуванні тонометра та вислуховуванні тонів Короткова від пульсуючої пережатої артерії в ліктьовій ямці за допомогою стетоскопа. Дане обстеження проводилося після 5 хвилинного відпочинку пацієнтки, в сидячому положенні, рука з манжетою перебувала на рівні серця, нижній край манжети – на 2 см вище ліктьового згину. Розмір затягнутої манжети відповідав розміру руки. Вимірювання АТ проводили двічі, з інтервалом 2-3 хвилини. В 2017 році Американський коледж кардіології / Американська асоціація серця внесли зміни до норм артеріального тиску. Сучасна класифікація АТ представлена в таблиці 2.6.

Індекс маси тіла – це показник пропорційності маси тіла до зросту, що визначається за формулою:

$$\text{ІМТ} = \text{маса (кг)} / \text{зріст (м}^2\text{)}.$$

Для зручності використовували он-лайн калькулятор ІМТ доступний безкоштовно за посиланням: <http://medfond.com/imt.html>. Класифікація ІМТ представлена в таблиці 2.7.

Таблиця 2.6 – Класифікація АТ (мм рт. ст.)

Категорія АТ	Систолічний АТ		Діастолічний АТ
Нормальний	< 120	i	< 80
Підвищений	120 – 129	i	< 80
Гіпертензія I ст.	130 – 139	або	80 – 89
Гіпертензія II ст.	≥ 140	або	≥ 90

Таблиця 2.7 – Класифікація ІМТ (кг/м²)

Недостатня маса	< 18,5
Норма	18,5 – 24,9
Надлишкова маса	> 25,0
Передожиріння (гладкість)	25,0 – 29,9
Ожиріння I ступеня	30,0 – 34,9
Ожиріння II ступеня	35,0 – 39,9
Ожиріння III ступеня	> 40,0

Усі жінки проходили планові призначення та обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (сечова кислота, глюкоза, аланінамінотрансфераза та аспартатамінотрансфераза, загальний білок, креатинін, сечовина, білірубін, лужна фосфатаза,), ліпідограма (загальний холестерол, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцероли). Референтні межі лабораторних показників крові та сечі представлені нижче (табл. 2.8, 2.9).

Таблиця 2.8 – Референтні межі лабораторних показників крові (ммоль/л)

Показник	Норма	Донори (n = 33)
1	2	3
Сечова кислота (ммоль/л)	180–340	320 ± 0,11

1	2	3
Креатинін (ммоль/л)	44–97	79,5 ± 11,6
Сечовина (ммоль/л)	2,2–6,7	4,51 ± 0,72
Загальний холестерол (ммоль/л)	< 5,2	5,1 ± 0,46
Ліпопротеїни високої щільності (ммоль/л)	> 1,68	1,19 ± 0,19
Ліпопротеїни низької щільності (ммоль/л)	< 2,59	2,48 ± 0,86
Тригліцероли (ммоль/л)	< 2,3	2,15 ± 0,62
Глюкоза (ммоль/л)	3,58–6,11	4,76 ± 0,99
Лужна фосфатаза (Од/л)	40-130	101 ± 16,45
Білірубін загальний (ммоль/л)	до 21	15 ± 2,13

Таблиця 2.9 – Референтні межі лабораторних показників сечі

Показник	Норма
Еритроцити	Відсутні
Лейкоцити	До 10 в полі зору
Білок	Відсутній
Епітеліальні клітини:	
плоскі	Одиничні в полі зору
перехідні	Одиничні в полі зору
ниркові	Не виявляються
Бактерії	Відсутні
Слиз	Відсутній
Неорганічний осад	Не виявляється

2.1.2 Інструментальні методи дослідження

Важливим етапом роботи було визначення параметрів кровотоку в матково – плацентарних і плодово – плацентарних судинах. Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводились за допомогою апарату «Voluson E8 Expert». Використовували доплерівський блок з комбінованим

датчиком та частотою 3,5 МГц, який працює в імпульсному режимі з частотним фільтром 100 Гц.

2.1.3 Гістологічне дослідження плаценти

Забір матеріалу для гістологічних досліджень здійснювався із периферичних, медіальних та центральних відділів плацентарного диску та плацентарного амніону. Фрагменти тканини після фіксації в 10 % розчині нейтрального забуференого формаліну обробляли у гістопроесорі LogosOne та заливали в парафінові блоки. Тканинні зрізи товщиною 5 мкм, отримані на роторному мікротомі AMR400, забарвлювали гематоксиліном і еозином [18]. Отримані гістологічні препарати досліджували за допомогою світлового мікроскопа Nikon Eclipse Ci-E. Алгоритм гістологічного дослідження регламентувався загальноприйнятим протоколом патологоанатомічного дослідження посліду [66, 72]. Зміни гістологічної структури у кожному випадку вивчали у 20 полях зору, тому кількість спостережень для групи контролю склала $n=40$, для першої досліджуваної групи $n=80$, для другої групи – $n=80$. Для фотодокументування застосовували цифрову відеокамеру Sigeta M3CMOS14000 з програмним забезпеченням Tour View. За допомогою інструментів цього програмного продукту також проводили морфометричні дослідження.

2.1.4 Додаткові вузькоспецифічні дослідження

Одним із надзвичайно важливих та актуальних показників для нашої роботи було вивчення змін інсуліноподібного фактору росту (ІФР) у вагітних з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. Тому що саме ІФР має кореляційні властивості з розвитком ПЕ. Референтні значення даного показника представлені нижче в таблиці 2.10.

ІФР – систем складається з ІФР-1 та ІФР-2, шести ІФР – зв'язуючих білків та двох рецепторів ІФРР-1 і ІФРР-2. Рецептор ІФР-1 схожий за

будовою з рецепторами інсуліну і складається з двох позаклітинних альфа-субодиниць і двох трансмембранних бета-субодиниць. ІФР може мати різний вплив на клітини-мішені, що обумовлюється взаємодіями ІФР з рецепторами. Циркулює в плазмі у вигляді комплексів із специфічними зв'язуючими білками. Найбільш поширений ІФР-зв'язуючий білок 3 типу. Період напіврозпаду комплексу ІФР-1 + ІФР-зв'язуючий білок 3 типу становить 3-18 годин. Тому концентрація ІФР-1 протягом доби залишається відносно постійною. ІФР-зв'язуючі білки перешкоджають зв'язуванню ІФР з рецепторами, і тим самим пригнічують дію ІФР на клітини-мішені. ІФР-1 відіграє найважливішу роль в аутокринній і паракринній регуляції різних функцій клітин. Паракринний ефект ІФР-1 полягає в модуляції диференціювання клітин, контролі клітинного циклу, регуляції апоптозу.

Таблиця 2.10 – Референтні межі інсуліноподібного фактору росту

Критерій	Значення показника
ІФР, нг/мл = мкг/л	115,0-307,0

За допомогою аналізатора і тест-системи Beckmann Coulter (Німеччина); ELISA Testkit, Access-Inhibin A Kit von Beckmann Coulter проводили визначення Інгібіну А – маркера розвитку преєклампсії. Референтні значення даного показника представлені нижче в таблиці 2.11.

Таблиця 2.11 – Референтні межі інгібіну А

Критерій	Значення показника
Інгібін А, нг/л	до 20,0

Інгібін А виробляється домінантним фолікулом і жовтим тілом, під час вагітності основним місцем синтезу є плацента. Фізіологічна функція інгібіну А полягає в інгібуванні синтезу і звільнення фолікулостимулюючого

гормону. На початку фолікулярної фази рівень інгібіну А є мінімальний, згодом починає підвищуватися і досягає піку в середині лютеїнової фази. Рівні інгібіну А і естрадіолу значно корелюють між собою протягом фолікулярної фази. Через тиждень з моменту утворення жовтого тіла починається зворотній його розвиток, при цьому секретується менше естрадіолу, прогестерону та інгібіна А. Зниження рівнів інгібіна А усуває його блокуючий ефект на гіпофіз і секрецію фолікулостимулюючого гормону. Характерним є низький рівень інгібіну А при недостатності лютеїнової фази. У жінок в міру старіння, в результаті зниження оваріального резерву відзначається падіння концентрації інгібіна А, а тому цей тест використовується як додатковий маркер ще й оваріального резерву.

Наступним додатковим вузькоспецифічним показником для вивчення слугував плацентарний фактор росту. Рівні даного показника дозволяють оцінити ризик розвитку прееклампсії у вагітних. Також зміни ПФР можуть вказувати на ризик розвитку гіпертонічної хвороби, ниркових уражень, цукрового діабету, аутоімунних захворювань, тромбофілії. Референтні значення представлені у таблиці 2.12.

Таблиця 2.12 – Референтні межі плацентарного фактору росту

Критерій	Значення показника
ПФР, пг/мл	23,9 – 251,0

Плацентарний фактор росту (ПФР) – глікопротеїн, основна його функція – забезпечення ангиогенезу, це зростання нових кровоносних судин під час ембріонального розвитку, після травми, ішемічної травми та під час інтенсивних фізичних навантажень для забезпечення розвитку колатерального кровопостачання. Під час вагітності основне місце синтезу відбувається в плаценті, яка забезпечує ангиогенез для зростаючого плода. До кінця II триместру концентрація рівнів плацентарного фактора росту під час

фізіологічного процесу вагітності зростає в чотири рази. Прееклампсія характеризується системною ендотеліальною дисфункцією, клінічними проявами якої є артеріальна гіпертензія та протеїнурія після 20 тижнів вагітності. Встановлено, що в основі цього ускладнення лежить розвиток ендотеліальної дисфункції, яка розвивається внаслідок дисбалансу ангіогенних факторів у плаценті.

Визначення рівнів ПФР, необхідно проводити в першому триместрі вагітності. Також доведено, що рівень ПФР достовірно знижується в першому триместрі вагітності і відповідає терміну гестації. З огляду на те, що прееклампсія сьогодні розглядається як ендотеліальна дисфункція та супроводжується патологією ангіогенезу і судинної проникності, зміни рівня ПФР відбуваються задовго до появи клінічних симптомів прееклампсії, що є надзвичайно важливим з огляду на ранню профілактику та попередження розвитку ускладнень. Зростання значень ПФР може спостерігатись у пацієнток із серцево-судинними захворюваннями як маркер мікро- і макроваскулярних порушень, атеросклерозу, та є ознакою патологічного ангіогенезу. Крім того, ПФР є незалежним предиктором смертності та ускладнень, пов'язаних з серцево-судинними захворюваннями у пацієнтів з цукровим діабетом 1 і 2 типу.

Також за допомогою аналізатора і тест-системи Immulite (Siemens AG, Німеччина), визначали концентрацію вітаміну D в сироватці крові пацієнток, для визначення патогенетично-обґрунтованого взаємозв'язку дефіциту вітаміну D та його вплив на розвиток виникнення прееклампсії. Основна роль вітаміну D в організмі пов'язана з регулюванням кальцієвого обміну. Рівень вітаміну D залежить від багатьох факторів. Наприклад у літніх людей частіше спостерігається зниження даного показника, влітку значення будуть вищі ніж взимку. Прямий вплив на рівні вітаміну D має характеру прийнятої їжі, етнічної та географічної популяції, спостерігається зниження вмісту в крові вітаміну D при вагітності. Референтні значення предаставлені в таблиці 2.13.

Таблиця 2.13 – Референтні межі вітаміну D

Критерій	Значення показника
25- (ОН) D, нг/мл	30,0-50,0

Вітаміном D називають кілька жиророзчинних речовин до складу яких входить D2 (ергокальциферол) і D3 (холекальциферол). Вітамін D3 надходить з їжею, а також утворюється в результаті ендогенного синтезу в шкірі під впливом ультрафіолетового випромінювання. Вітамін D2 надходить тільки з їжею. Попередник холекальциферола – превітамін D3- синтезується в епідермісі з провітаміну D3 під дією ультрафіолетового опромінення. Холекальциферол міститься в багатьох продуктах, особливо його багато в риб'ячому жирі, печінці ссавців, птахів, риб, яєчному жовтку. Ергокальциферол утворюється в клітинах рослин з ергостеролу. Ергокальциферол, засвоєний в кишечнику, переноситься в печінку вітамін-D-зв'язуючим білком.

2.2 Дизайн дослідження

В процесі обстеження у всіх вагітних групи високого ризику розвитку преєклампсії, які дали згоду на участь у дослідженні, виявлено супутній метаболічний синдром. За дизайном дослідження всіх обстежених хворих було розподілено на три групи, залежно від запропонованого модифікованого лікування. Виходячи із мети та поставлених завдань було обстежено 109 вагітних жінок. По результатах дослідження в залежності від отриманих клініко-лабораторних даних, поставленого діагнозу і розроблених критеріїв включення, пацієнтки були розподілені на 3 групи: I група – 31 жінка, вагітність яких ускладнилась преєклампсією на тлі метаболічного синдрому, пацієнтки отримували модифіковану, патогенетично обґрунтовану терапію – протокольне лікування + вітамін D у дозі 2000 МО + L-аргінін у дозі 3000 мг,

кальцію карбонат – 1000 мг, сульфат магнію – 1000 мг та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу. Дана група поділялася на підгрупи за важкістю перебігу прееклампсії: Іа підгрупа – 27 жінок з легкою прееклампсією, Іб – 4 пацієнтки з прееклампсією середньої тяжкості. Група ІІ – 38 жінок, вагітність яких проходила з прееклампсією на тлі метаболічного синдрому. Пацієнтки з даної групи отримували стандартну протокольну терапію. Дана група поділялася також на підгрупи за важкістю перебігу прееклампсії: ІІа підгрупа – 28 жінок з легкою прееклампсією, ІІб – 10 пацієнток з прееклампсією середнього ступеня. Група ІІІ – 40 жінок, фізіологічна вагітність, яких перебігала без ускладнень та екстрагенітальної патології.

2.3 Методи лікування жінок з пізніми гестозами на тлі метаболічного синдрому.

Враховуючи те, що пацієнти відносилися до високої групи ризику розвитку прееклампсії, та мали супутні метаболічні порушення (метаболічний синдром), в якості профілактичної терапії обрано препарати L-аргініну у дозі 3000 мг, карбонату кальцію 1000 мг, сульфат магнію 1000 мг, ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг та вітамін D 2000 МО. Дані препарати використовуються для прегравідарної підготовки та для профілактики виникнення прееклампсії.

У зв'язку з нестачею вітаміну D та патологічним зв'язком між вітаміном D і виникненням пізніх захворювань вагітності ми обрали препарат-вітамін D3. Вміст в 1 капсулі: вітамін D3-50 мкг (2000 міжнародних одиниць). Можна використовувати як додаткове джерело вітаміну D3. Сприяє нормальному функціонуванню імунної системи. Сприяє засвоєнню кальцію і фосфору та підтримує нормальний рівень кальцію в крові.

2.4 Статистичний аналіз отриманих результатів

Статистичний аналіз отриманих результатів здійснювали з вирахуванням середнього значення величини (M) та стандартної похибки середнього значення величини (m). Якісні показники представлено у вигляді %. Порівняння кількісних показників з нормальним розподіленням відбувалось за критерієм Стюдента ($p < 0,05$), порівняння кількісних показників з ненормальним розподіленням при непов'язаних вибірках – за допомогою критерія Манна-Уїтні (критерій U), порівняння відносних величин – за допомогою χ^2 (хі-квадрат). Для оцінки взаємозв'язку між окремими показниками використовували кореляційний аналіз (з розрахунком як параметричних (Пірсона), так і непараметричних (Спірмена) коефіцієнтів кореляції). Усі розрахунки здійснювали на персональному комп'ютері за допомогою пакету статистичних програм Statistica 10.0 (StatSoft Inc., США) і пакету статистичних функцій Microsoft Office Excel 2016 (Microsoft Corp., США).

2.4.1 Нейронні мережі в медицині

Поки, окрім точної діагностики та ефективного лікування ожиріння, існує також проблема використання діагностичних біохімічних маркерів для прогнозування розвитку прееклампсії. Іншими словами, яка ймовірність помірної прееклампсії у жінок, які ризикують розвинути прееклампсію в контексті метаболічного синдрому? Як пропонується, для вирішення таких складних проблем використовуються нейронні мережі або «штучний інтелект». У середині ХХ століття з'явився термін «нейронна мережа». У 1943 році Уоррен Мак – Каллох та Уолтер Піттс розробили комп'ютерну модель нейронної мережі на основі математичних алгоритмів та теорій активності мозку. Вони засновані на будові біологічних нейронів: дендритів,

нейронних тіл і аксонів. Дендрити – це розгалужений процес збору інформації.

У разі вхідної інформації для активації нейрона генерується хвиля збудження, вона проходить через мембрану тіла нейрона, а потім через аксон, звільняючи нейромедіатор, сигнал передається до інших нервових клітин або тканин. Штучний нейрон – це обчислювальна одиниця, яка отримує інформацію, виконує на ній прості обчислення, а потім передає її. Він поділяється на три основні типи: вхідний (синій), прихований (рожевий) та вихідний (зелений). Кожен нейрон має два основні параметри: вхідні дані та вихідні дані.

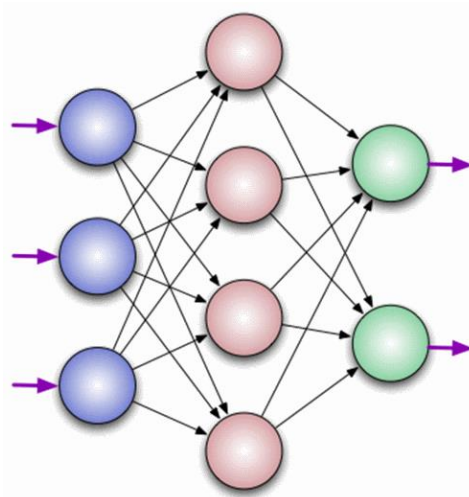


Рисунок 2.1 – Будова штучного нейрона

Нейронна мережа-це нелінійна система, яка порівняно з традиційними лінійними методами дозволяє краще класифікувати дані. Вони активно використовуються в медицині. Можливість значно покращити специфічність діагностики без зниження чутливості-ось основне призначення нейронних мереж. Ще на початку 1970 -х років Стенфорд розробив систему діагностики септичного шоку (MUSICIN).

Половина пацієнтів помирає від цього стану протягом доби, і лікарі можуть виявити сепсис лише у 50% випадків. MUSICIN, здається, справжня перемога для експертних системних технологій, оскільки він може виявити

сепсис у 100 % випадків. Однак, після ретельного вивчення цієї експертної системи, лікарі зробили явні вдосконалення традиційних методів діагностики, і MYCIN втратив сенс і став системою навчання. У 1990 році Вільям Бакст з Каліфорнійського університету в Сан -Дієго використав нейронну мережу для виявлення інфаркту міокарда у пацієнтів, які надходили у відділення з болями в грудях. Мета – створити інструмент, який може допомогти лікарям, які не можуть впоратися з потоком даних, що характеризує стан їх пацієнта. Ще одна мета – поліпшити діагноз. Дослідник використовував лише 20 параметрів, серед яких були вік, стать, локалізація болю, реакція на нітрогліцерин, нудота, блювання, потовиділення, непритомність, частота дихання, частота серцевих скорочень, інфаркт міокарда в анамнезі, діабет, гіпертонічна хвороба, зміни на ЕКГ. Точність 92 % продемонструвала мережа при виявленні інфаркту міокарда. Дослідники з університету Дьюка навчили нейромережі визначати мамографію злоякісної тканини на основі восьми ознак, з якими часто стикаються рентгенологи. Мережа здатна виконувати поставлену задачу з чутливістю близько 100 % і специфічністю 59 %. Подібну мету вирішує «штучний інтелект» в клініці Мейо (Міннесота), тоді як аналізує результати ультразвукового аналізу молочної залози. Колектив дослідників з Ноттінгемського університету розробила алгоритм здатний оцінити ступені ризику серцево-судинних захворювань пацієнтів. Досвідчений штучний інтелект визначав небезпеку кардіологічних захворювань ефективніше реальних лікарів. Точність алгоритму становила 74–76,4 %.

З огляду на те, що застосування новітніх технологій обрахунку однозначно має місце в сучасній медицині і дозволить, в даному випадку, спрогнозувати перспективу розвитку захворювання без аналізу додаткових лабораторних показників.

2.4.2 Метод дерева рішень.

Одним з популярних методів вирішення завдань класифікації та прогнозування є метод дерева рішень (decision trees). Іноді цей метод, називають Data Mining, деревами вирішальних правил та деревами класифікації і регресії. Якщо залежна, тобто цільова змінна (той атрибут (фактор), вплив на який іншими атрибутами і досліджується) набуває дискретних значень (наприклад, “ТАК” або “НІ”; 36.6, 36.7, 36.8, 36.9 і т.п.), то за допомогою методу дерева рішень вирішується завдання класифікації. Якщо ж залежна змінна приймає неперервні значення (які неможливо всі перелічити і які належать до якогось числового інтервалу), то дерево рішень встановлює залежність цієї змінної від незалежних змінних, тобто розв’язує задачу чисельного прогнозування.

Дерево рішення було вперше запропоновано Говелендом та Хантом наприкінці 1950 -х років. У найпростішому вигляді дерево рішень – це спосіб вираження правил у ієрархічній, послідовній структурі. Основа цієї структури полягає в тому, що відповідь так чи ні на деякі питання. Дерева рішень дозволяють створювати класифікаційні моделі в областях, де аналіз важко формалізувати. Алгоритм дерева рішень не вимагає від користувача вибору вхідних атрибутів (незалежних змінних). На вході алгоритму можна подати всі існуючі атрибути, і алгоритм вибере найважливіші з них і використовуватиме їх лише для побудови дерева. Наприклад, у порівнянні з нейронними мережами це значно полегшує роботу користувача, оскільки в нейронних мережах вибір кількості вхідних атрибутів істотно вплине на час навчання.

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ ПАЦІЄНТОК З ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ НА ТЛІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

3.1 Ретроспективне дослідження пацієнток з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому.

Аналізуючи медичні карти стаціонарного хворого КНП «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» ТОР встановлено, що у 2016 р. вагітність ускладнилася преєклампсією у 140 жінок, в 2017 р. – у 220 пацієнток і у 2018 р. – в 280 жінок, що свідчить про зростання частоти виникнення даного ускладнення. Легка преєклампсія була у 478 вагітних (74,69 %), преєклампсія середньої тяжкості – у 150 пацієнток (23,43 %), тяжка преєклампсія – у 12 вагітних (1,88 %). У 134 пацієнтки (20,93 %) вагітність ускладнилася преєклампсією на тлі метаболічного синдрому (рис. 3.1).

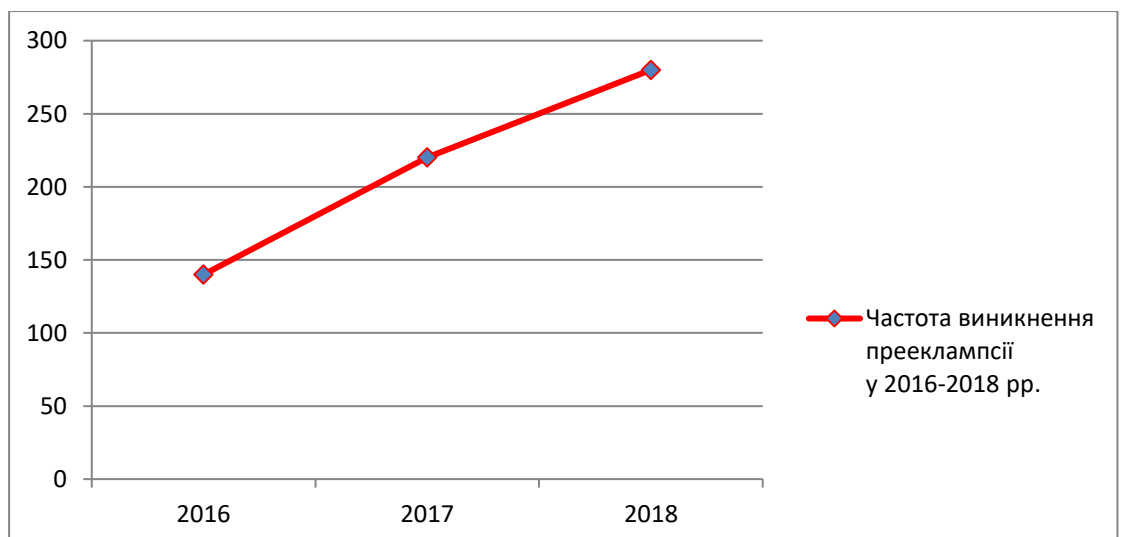


Рисунок 3.1 – Частота виникнення преєклампсії вагітних у 2016–2018 рр.

Діагноз метаболічного синдрому ґрунтувався на діагностичних критеріях Американської асоціації клінічних ендокринологів, до яких

належить абдомінальне ожиріння, підвищення артеріального тиску та зміни в ліпідному профілі пацієток. В 33,58 % жінок вагітність настала за допомогою допоміжних репродуктивних технологій. Середній вік пацієток складав $(29,91 \pm 4,39)$ року, тобто більшість була у віці найвищої репродуктивної функції. Серед вагітних були домогосподарки – 100 (74,63 %), приватні підприємці – 18 (13,43 %), продавчині – 16 (11,94 %); шлюб зареєстрований у 95,5 % жінок. Маса тіла пацієток складала $(79,46 \pm 6,28)$ кг, ріст – $(160,88 \pm 4,33)$ см. Індекс маси тіла визначали за формулою $\text{маса} / \text{зріст}^2$. Індекс маси тіла (ІМТ) становив $30,91 \pm 0,88$, що вказує на наявність ожиріння I ступеня серед жінок. Використовували у дослідженні критерії ожиріння за рекомендаціями ВООЗ: ожиріння I ступеня ІМТ – 30,0 – 34,9; II ступеня – 35,0 – 39,9; III ступеня – 40 і більше. Курили 34,3 % пацієток. Статеве життя розпочали у віці $(18,73 \pm 1,89)$ року. Тому результати обстеження, які ми отримали, показують, що ранній початок статевого життя, часта зміна статевих партнерів створюють умови для виникнення сексуально-трансмисивних інфекцій.

При з'ясуванні анамнезу особливу увагу приділяли характеру менструальної функції: часу встановлення менархе, тривалості менструального циклу, його порушенням. Початок менархе у пацієток був у віці $(11,62 \pm 0,97)$ років. Тривалість менструації становила в середньому 4,5–8 днів. Супутня патологія характеризувалась гідронефрозом у 18 жінок (13,43 %) та дифузним зобом – у 25 пацієток (18,65 %). Супутня екстрагенітальна патологія у вигляді анемії легкого ступеня була у 27,6 % пацієток. Важливим є визначення факторів ризику розвитку преєклампсії. Проаналізовано, що ПЕ при попередніх вагітностях була у 20,89 % жінок, вагітність на тлі ожиріння – у 100 %, багатоплідні вагітності – в 11,94 %, спадкова схильність – у 27,61 % пацієток. Преєклампсію легкого ступеня виявили у 114 жінок (85,07 %), преєклампсію середнього ступеня – в 20 (14,93 %).

TORCH-інфекції – це найнебезпечніша група внутрішньоутробних інфекцій, більшість збудників яких для дорослих людей не становить жодної небезпеки, але вони можуть несприятливо впливати на здоров'я дитини. Серед найпоширеніших вважають: віруси краснухи та простого герпесу, токсоплазмоз, цитомегаловірус, вірус гепатиту А і В, ентеровіруси. У 40,3 % пацієнток була цитомегаловірусна інфекція, в 13,44 % – токсоплазмоз. Проаналізовано рівень протеїнурії, що становив $(0,44 \pm 0,65)$ г/л, рівень глікемії – $(5,67 \pm 0,92)$ ммоль/л.

Перебіг вагітностей у жінок із преєклампсією на тлі метаболічного синдрому ускладнився в 97 жінок (72,38 %). А саме, плацентарна недостатність була у 27 пацієнток, сідничне передлежання – у 13, передчасні пологи у терміні 32–34 тижні вагітності – в 24 вагітних, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 3, передчасний розрив плідних оболонок – в 15 жінок (рис. 3.2).

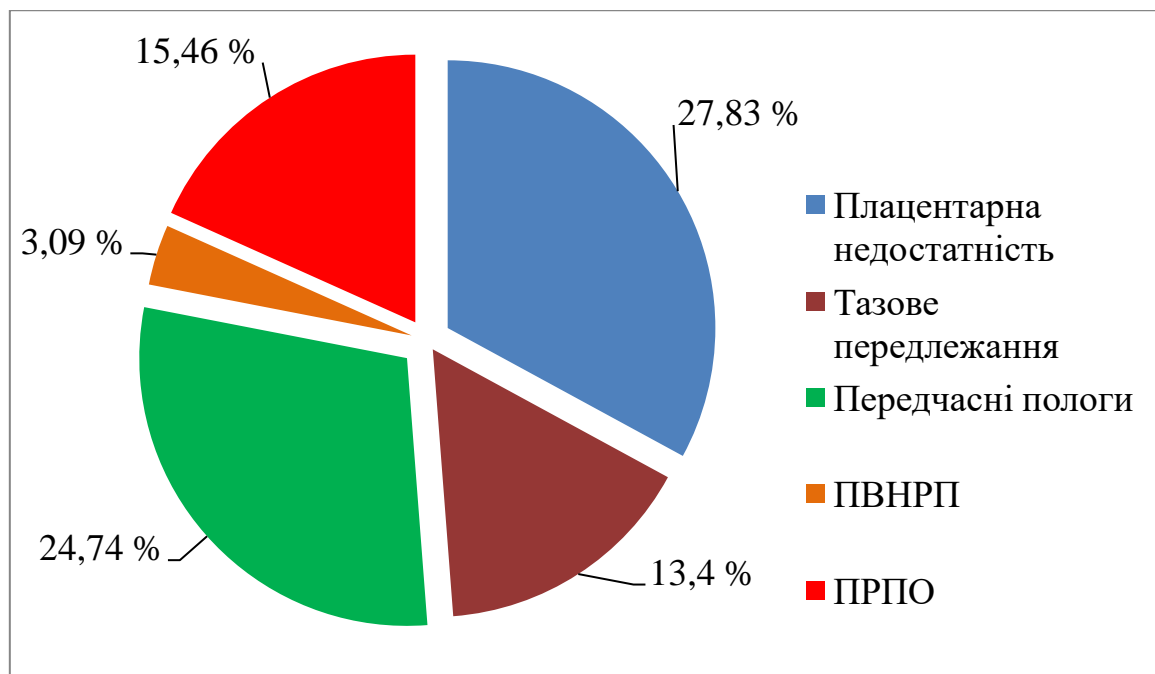


Рисунок 3.2 – Перебіг вагітності у жінок із преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Перебіг пологів ускладнився первинною слабкістю пологової діяльності у 4 пацієток; в 3 жінок – вторинною; кровотечею у III періоді пологів – у 2; обвиттям пуповини навколо шийї плода – в 10, дистресом плода – у 1, затримкою плаценти і плідних оболонок, без кровотечі – в 2, розривом промежини при розродженні – у 13, акушерським розривом шийки матки – в 2 пацієток (рис. 3.3). У 27,62 % жінок вагітність та пологи на тлі метаболічного синдрому перебігали без ускладнень.

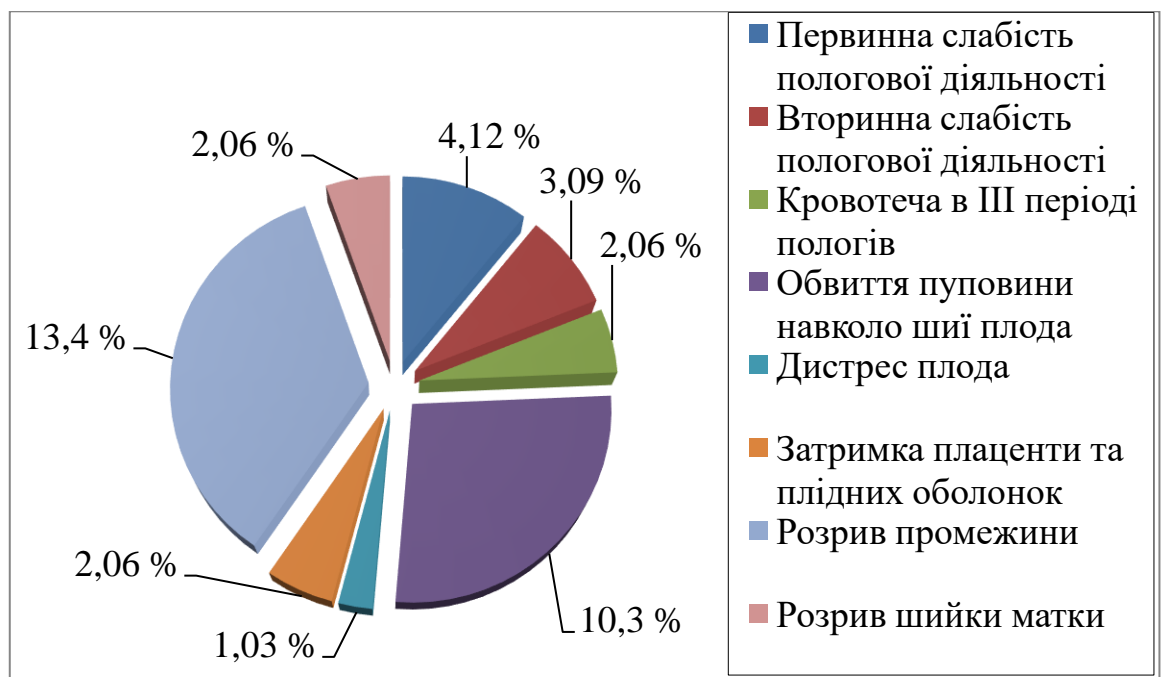


Рисунок 3.3 – Перебіг пологів у жінок із преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Дані ретроспективного аналізу клінічного перебігу вагітності, пологів у жінок із преєклампсією на тлі метаболічного синдрому (72,38 %) за останні 3 роки свідчать про зростання цих ускладнень. Серед факторів високого ризику розвитку ПЕ потрібно звертати увагу на наявність вагітності, яка перебігає з ожирінням, супутнім метаболічним синдромом, багатопліддям та враховувати спадкову схильність. Тому важливо визначати предиктори розвитку даного ускладнення вагітності.

3.2 Застосування метода дерева рішень для оптимізації діагностики пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому

Метод дерева рішень – це засіб прийняття рішень при статистичній обробці і аналізі визначеної бази даних за допомогою штучного інтелекту. Суть методу полягає в складанні математичної моделі, яка встановлює залежність так званої цільової змінної – атрибута (фактора, вплив на який досліджують), від багатьох інших незалежних змінних і прогнозує ймовірність певного значення змінної. Якщо цільова змінна приймає дискретні значення (наприклад, «так» або «ні»), то за допомогою методу дерева рішень встановлюється її залежність від багатьох інших незалежних змінних і вирішується задача прогнозування. Вчені-програмісти Йельського університету США Е. Hunt і С. Hovland ще в 60 – роки XIX століття вперше запровадили дерево рішень (data mining). Основою такої структури є відповіді “так” або “ні”. Дискретні значення в вигляді відповідей “yes” або “no” (математично обґрунтовано значення “1” або “0”) вносили в таблицю MS Excel 2016. Отримані дані в подальшому були доступні для необхідного математичного обчислення спеціально розробленим для метода індукції дерева рішень алгоритмом C 4.5, доступним в ліцензійному середовищі RStudio.

В залежності від отриманих особливостей перебігу вагітності, клініко-лабораторних досліджень та критеріїв включення в подальше дослідження, було рандомізовано 134 пацієнтки. Беручи до уваги, різний генез розвитку преєклампсії, для уточнення факторів ризику розвитку основну групу розподілено на 2 підгрупи. I – 97 пацієнток з легкою преєклампсією на тлі метаболічного синдрому, та II – 37 пацієнток з преєклампсією середньої тяжкості на тлі МС.

Процес створення дерева рішень для жінок з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому починається з встановлення залежної (цільової)

змінної, тобто головного параметра, зв'язок, якого з іншими потрібно встановити, математично довести силу даного взаємозв'язку і розрахувати вірогідність значення самої перемінної. Перебіг вагітності у жінок з ПЕ на тлі МС ускладнився плацентарною недостатністю у 27 пацієток. Проводимо методику побудови дерева рішень на прикладі виявлення особливості впливу плацентарної недостатності і для встановлення вірогідності виявлення даного ускладнення на фоні інших досліджуваних атрибутів. Для забезпечення коректної роботи алгоритму цільова змінна (плацентарна недостатність) повинна отримати аббревіатуру на англійській мові. Назвали її "PN". Аналогічно потрібно встановити англійські назви для всіх атрибутів, зв'язок між якими вивчається. Дерево, яке буде змодельоване, дає відповідь, на взаємообтяження плацентарної дисфункції у жінок з ПЕ на тлі МС при наявних інших атрибутів. Реалізація даної задачі полягає в пошуку саме таких атрибутів, які будуть найбільш інформативними по відношенню до цільової змінної, а саме плацентарної недостатності. Таким чином, найбільш значимі параметри з 50 показників для кожної вивченої історії пологів алгоритмом С 4.5 наступні (табл. 3.1).

Із цих показників алгоритм вибирає визначені атрибути в якості внутрішніх вузлів дерева, по яким відбувається його подальше поступове розгалуження. При побудові дерева необхідно, щоб цільова змінна "PN" приймала значення одного типу "yes" або "no", що становлять листя дерева. Кожне листя характеризує вірогідність отримання цільової змінної конкретного значення. Наступним кроком є конструювання дерева, яке проходить в два етапи: побудова класифікаційної моделі та її використання.

Для побудови даного дерева рішень використовують наступні елементи: корінь дерева, який має сильний інформаційний зв'язок (attribute usage 100 %) з досліджувальною змінною. В даному випадку "obvut" (обвиття навколо шиї плода).

Таблиця 3.1 – Позначення атрибутів для оцінки досліджувальних даних.

Позначення атрибута	Назва атрибута	Позначення атрибута	Назва атрибута
C1 (PE 1st)	Легка прееклампися	AD1 (rybec)	Рубець на матці
D1 (PE ser)	Прееклампися середнього ступеня	AE1 (GRVI)	ГРВІ
E1 (PE tag)	Тяжка пре еклампися	AF1 (Age>36)	Вік старше 36 років
F1 (DRT)	Допоміжні репродуктивні технології	AG1 (G.oper)	Гінекологічні операції
G1 (pp)	Приватний підприємець	AH1 (vukud)	Викидень в анамнезі
H1 (prod)	Продавець	AI1 (PP)	Передчасні пологи
I1 (dg)	Домогосподарка	AJ1 (PRPO)	Передчасний розрив плідних оболонок
J1 (wlyb+)	Шлюб зареєстрований	AK1 (KS)	Кесарів розтин
K1 (wlyb-)	Шлюб не зареєстрований	AL1 (Sidn)	Сідничне передлежання
Q1 (SSS)	Серцево-судинна патологія	AM1 (PN)	Планцетарна недостатність
R1 (nur)	Захворювання нирок	AN1 (Anem)	Анемія
S1 (WKT)	Захворювання шлунково-кишкового тракту	AO1 (CMV)	Цитомегаловірусна інфекція
T1 (sech)	Захворювання сечо-видільної системи	AP1 (TOXO)	Токсоплазмоз
U1 (zir)	Захворювання органів зору	AQ1 (BV)	Багатоплідна вагітність
V1 (endo)	Захворювання ендокринної системи	AR1 (PVNRP)	Передчасне відшарування нормально розташованої плаценти
W1 (chlam)	Хламідіоз	AS1 (prv.sl)	Первинна слабкість
X1 (miom)	Лейоміома матки	AT1 (vt.sl)	Вторинна слабкість
Y1 (adnek)	Аднексит	AU1 (mlvd)	Маловоддя
Z1 (gerp)	Герпетичні захворювання	AV1 (bgtv)	Багатоводдя
AA1 (polip)	Поліп ендометрію	AW1 (dustr)	Дистрес плода
AB1 (endom)	Ендометріоз	AX1 (obvut)	Обвиття навколо шийї плода
AC1 (kolpit)	Кольпіт	AY1 (rzzrpr)	Розрив промежини

Внутрішні вузли дерева – це інші відібрані атрибути в співвідношенні їх інформативністю по відношенню з цільовою змінною – “PN” (плацентрана недостатність). У всіх досліджуваних жінок наявний перебіг вагітності на тлі ПЕ у поєднанні з метаболічним синдромом. Ці атрибути називаються атрибутами розщеплення. Для побудованого дерева ці атрибути наступні: “PE_1st” (пreekлампсія легкого ступеня), “PP” (передчасні пологи), “bgtv” (багатоводдя), “PE_ser” (пreekлампсія середнього ступеня). Листя дерева, або кінцевий вузол дерева, представляє значення цільової змінною, а саме “PN”, яке пропонує тільки два варіанта відповіді: “yes” or “no” (“так” або “ні”), так звана, бінарна модель дерева рішень. Листя дерева характеризує вірогідність отримання цільовою змінною конкретного значення p . Чим більше значення p , тим більша вірогідність конкретного значення (“так” або “ні”) головного атрибута, котрий вивчається. Гілка дерева характеризує послідовність варіантів відповіді (“yes” or “no”) (рис. 3.4).

Плацентарна недостатність ($r=0,95$) у жінок з ПЕ на тлі метаболічного синдрому ускладнює перебіг вагітності обвиттям пуповини навколо шиї плода, враховуючи підвищену рухову активність плода $6/8$ ($r=0,75$), сприяє виникненню передчасних пологів $93/105$ ($r=0,88$), багатоводдя $6/6$ ($r=0,99$). Таким чином, база даних, обчислена методом дерева рішень для встановлення взаємозв’язку між плацентарною недостатністю та ПЕ на тлі метаболічного синдрому, становила $134 \cdot 48 = 6432$ атрибути.

Технологія статистичного обчислення даних Data Mining довела, що у жінок вагітність, яких протікала на фоні ПЕ тісно пов’язана та призводить до виникнення плацентарної недостатності. Доведено, що, якщо у пацієнтки вагітність протікає на фоні помірної пreekлампсії та супутнього метаболічного синдрому, є ризик розвитку передчасних пологів, багатоводдя та високий ризик виникнення обвиття пуповини навколо шиї плода.

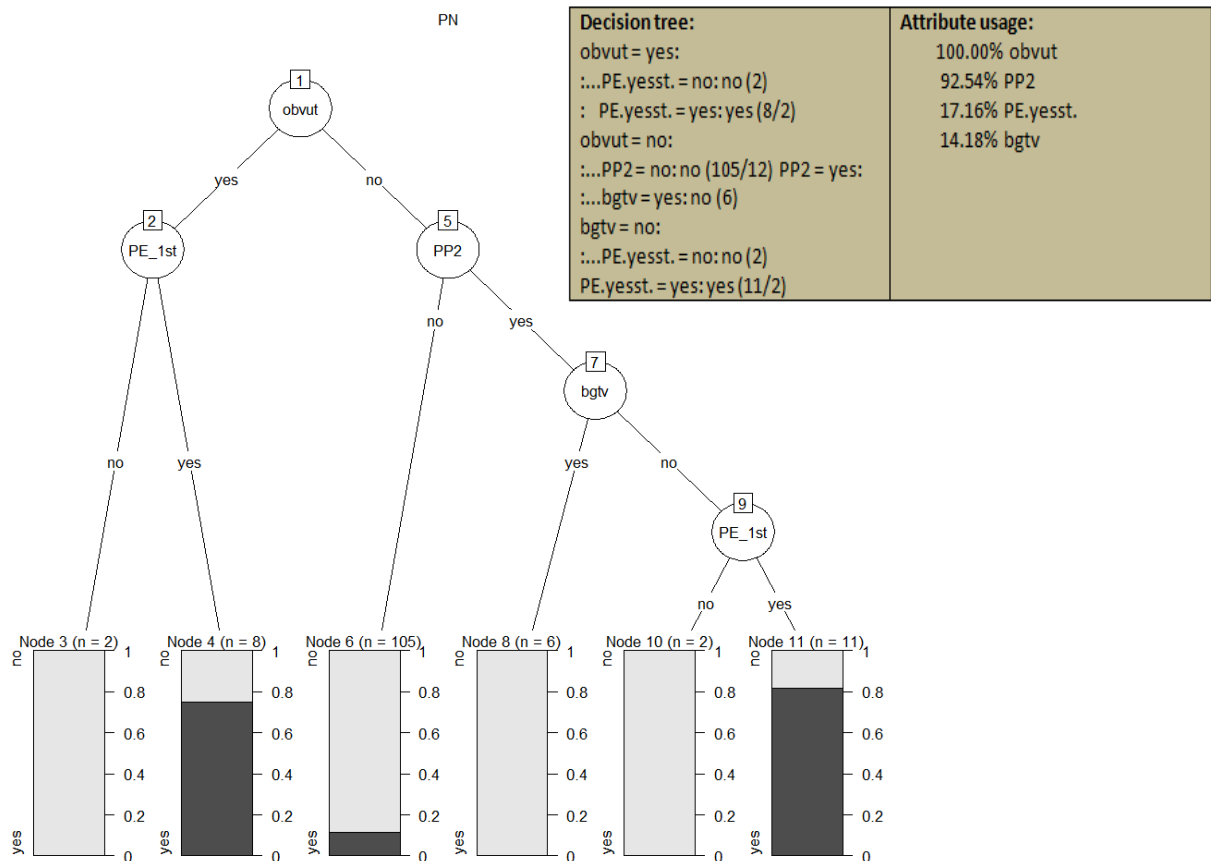


Рисунок 3.4 – Побудоване дерево рішень для атрибута PN

Аналізуючи дане, побудоване дерево рішень, згідно I групи жінок, встановлено виражені взаємообтяження між преекламписією легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому із наявними викиднями в анамнезі з вірогідністю 8/8, ($r = 1$), захворюваннями сечо-видільної системи 15/15 ($r = 1$) у 100 % жінок, токсоплазмозом 6/6, ($r = 1$) у 42,54 %, сідничним передлежанням плода 13/13 ($r = 1$) у 88,81 %, розривом промежини 11/11($r = 1$) у 79,10 %, аднекситом в анамнезі 2/2, ($r = 1$) у 66,42 %, лейоміомою 6/6 ($r = 1$) у 70,90 %, цитомегаловірусною інфекцією 25/26, ($r = 0,96$) у 64,93 %, ендометріозом 4/4, ($r = 1$) у 45,52 %, хламідіозом 9/10, ($r = 0,9$) у 38,06 %, з вагітністю, яка наступила за допомогою допоміжних репродуктивних технологій 7/9, ($r = 0,77$) у 30,60 %, кольпітом 16/21, ($r = 0,76$) у 17,91 %. (рис. 3.5).

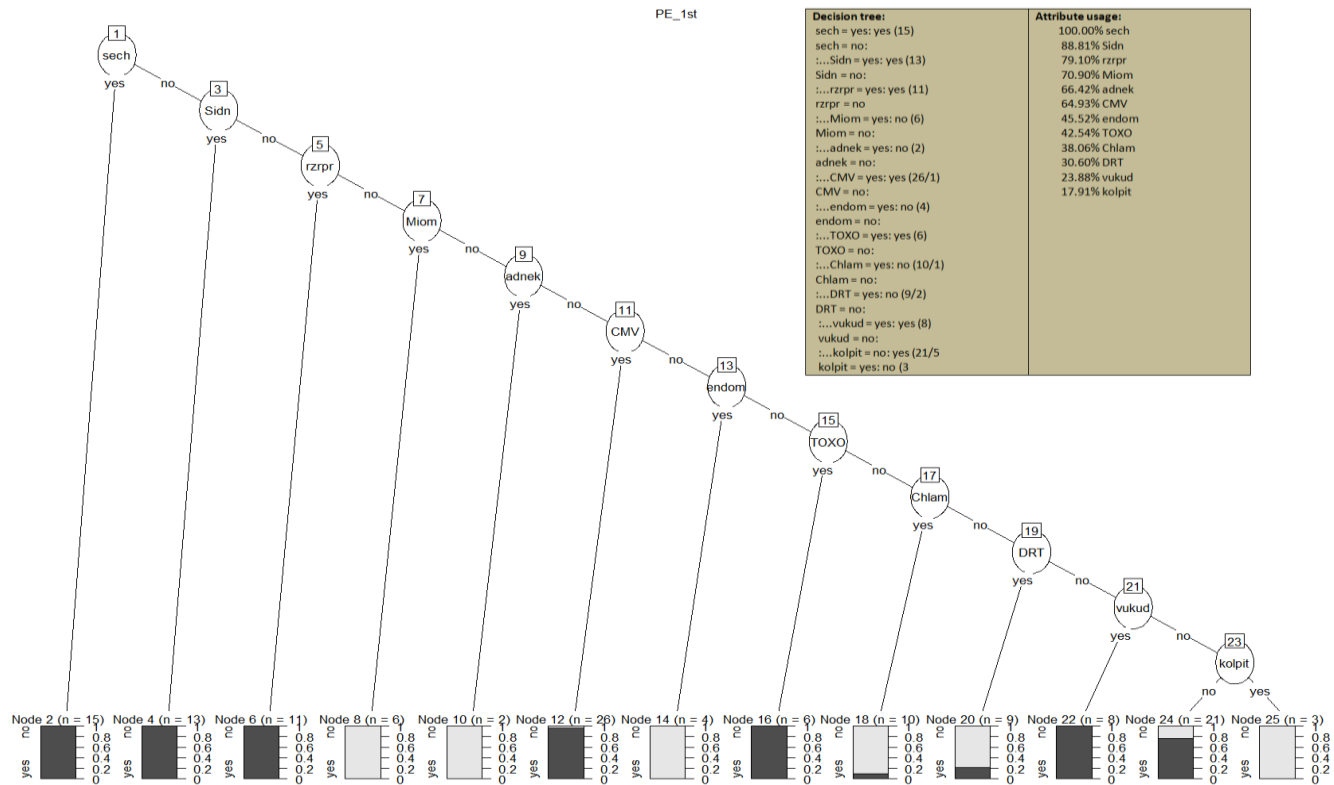


Рисунок 3.5 – Побудоване дерево рішень для атрибута PE_1st

Згідно з побудованим деревом рішень для II підгрупи жінок математично доведено тісний інформаційний зв'язок преекламписії середнього ступеня із виникненням передчасного відшарування нормально розташованої плаценти. Даний атрибут “PVNRP” розбиває всі досліджувані показники на дві підмножини. В одному з них атрибут має значення “yes”, таких випадків 3, та значення “no”, таких випадків 23 + 40 + 5 + 3 + 10 + 5 + 11 + 28 + 6 = 131. Таким чином, аналіз показує, що у 131 – 3 = 128 випадках, тобто у 128/131 ($r = 0,97$) були характерні наступні атрибути. У жінок домогосподарок вірогідність розвитку ПЕ на тлі метаболічного синдрому становить 23/23 ($r = 1$), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти 3/3 ($r = 0,99$), розвиток цитомегаловірусної інфекції 37/40 ($r = 0,9$), ендометріоз в анамнезі 5/5 ($r = 1$), захворювання сечо-видільної системи 3/3 ($r = 1$), розвиток токсоплазмозу 9/10 ($r = 0,9$), лице хламідіоз 11/11 ($r = 1$),

поєднання хламідіозу з токсоплазмозом 4/9 ($r = 0,44$), викидень в анамнезі 11/11 ($r = 1$), кольпіт 20/28 ($r = 0,71.$) (рис. 3.6).

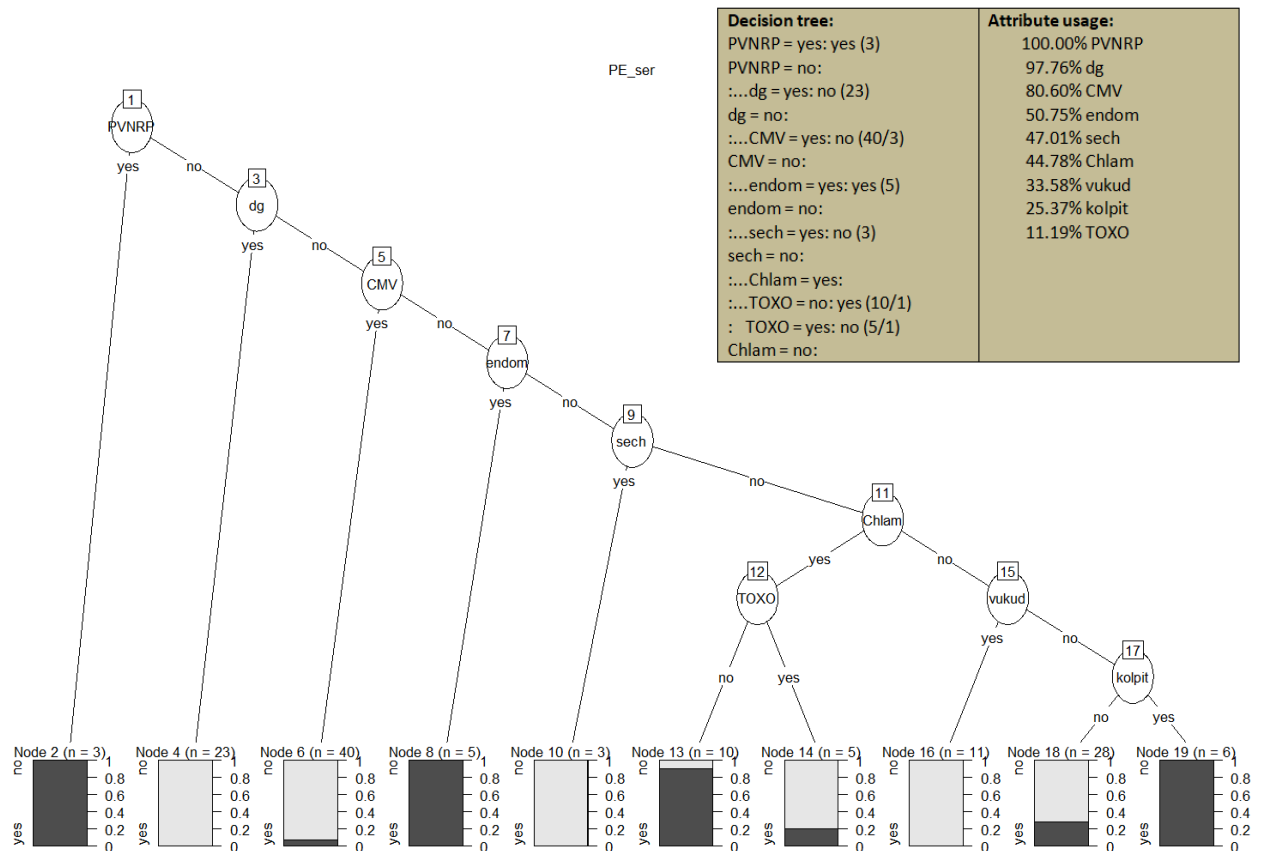


Рисунок 3.6 – Побудоване дерево рішень для атрибута PE_ser

Таким чином, проведений в ході даного дослідження аналіз клініко-анамнестичних даних, акушерських і перинатальних наслідків підтвердив значущість анамнезу у ризику розвитку прееклампсії, що може бути значимо для практичної діяльності. У той же час недостатня передбачувальна здатність вище зазначених факторів обумовлює необхідність проведення подальших досліджень з пошуку сучасних молекулярно-генетичних та імунологічних предикторів розвитку прееклампсії, спрямованих на ранню діагностику і верифікацію тяжкості даної патології.

Враховуючи дані математичного обчислення за допомогою методу Data Mining, виявлені виражені взаємообтяження прееклампсії на тлі метаболічного синдрому з виникненням плацентарної недостатності. У жінок

з легкою прееклампсією з супутнім метаблічним синдромом характерний перебіг вагітності на фоні цитомегаловірусної інфекції, хламідіозу, багатоводдя, високим ризиком виникнення передчасних пологів. Прееклампсія середньої ступеня тяжкості з супутнім метаблічним синдромом протікала на фоні цитомегаловірусної інфекції, токсоплазмозу, хламідіозу, та ускладнювалась передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти з наявними супутніми захворюваннями сечо-видільної системи.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [129, 177].

РОЗДІЛ 4

АНАЛІЗ АНАМНЕСТИЧНИХ, КЛІНІЧНИХ ТА ЛАБОРАТОРНИХ ДАНИХ ЖІНОК ДОСЛІДЖУВАНИХ ГРУП

4.1 Аналіз даних соціального, соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу у жінок з групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.

Виходячи із мети та поставлених завдань було обстежено 109 вагітних жінок. За результатами дослідження в залежності від отриманих клініко-лабораторних даних, поставленого діагнозу і розроблених критеріїв включення, пацієнтки були розподілені на 3 групи: I група – 31 жінка, у II групі – 38 пацієнток, в обох групах вагітність, яка ускладнилась преєклампсією на тлі метаболічного синдрому. III група – 40 жінок, фізіологічна вагітність, яких перебігала без ускладнень та екстрагенітальної патології. Перша група поділялася на підгрупи за важкістю перебігу преєклампсії: Ia підгрупа – 27 жінок з легкою преєклампсією, Ib – 4 пацієнтки з преєклампсією середньої тяжкості. Пацієнтки першої групи отримували превентивну, модифіковану, патогенетично обґрунтовану терапію – протокольне лікування + вітамін D у дозі 2000 МО на добу, L-аргінін – 3000 мг, кальцію карбонат – 1000 мг, сульфат магнію – 1000 мг та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг на добу. Пацієнтки другої групи отримували стандартну протокольну терапію. Дана група поділялася також на підгрупи за важкістю перебігу преєклампсії: IIa підгрупа – 28 жінок з легкою преєклампсією, IIb – 10 пацієнток з преєклампсією середньої тяжкості. При розподілі вагітних жінок із метаболічним синдромом у I та II групі було застосовано рандомізацію методом конвертів. Жінок у III групі (контрольній) формували методом простого випадкового відбору, для досягнення репрезентативності. Усі групи

були однорідними за віком та належали до європеїдної раси. Всі пацієнтки відповідали поставленим критеріям включення, з ними була проведена бесіда про дане дослідження, в результаті якого вони підписали добровільну згоду на участь.

Аналіз результатів клінічного дослідження свідчить, що середній вік пацієнток, котрі включені в дане дослідження, становив $(28,93 \pm 4,98)$ років у жінок I групи та $(28,51 \pm 6,07)$ років у вагітних II групи. Варто відмітити, що кількість вагітних жінок віком понад 35 років в I групі становить 22,6 %, а в II групі – 18,45 %, що свідчить про високий фактор ризику виникнення прееклампсії на тлі метаболічного синдрому у жінок даного віку (табл. 4.1).

Таблиця 4.1 – Розподіл пацієнток, за віком, n (%)

Вік	21-25 років	26-30 років	31-34 років	> 35 років
Група I (n = 31)	6 (19,35 %)	15 (48,38 %)	3 (9,67 %)	7 (22,6 %)
Група II (n = 38)	13 (34,2 %)	13 (34,2 %)	5 (13,15 %)	7 (18,45 %)
Група III (n = 40)	19 (47,5 %)	18 (45 %)	2 (5 %)	1 (2,5 %)

При аналізі антропометричних даних між досліджувальними групами, встановлено наявність у жінок ожиріння, згідно з визначенням індексу маси тіла.

У жінок I досліджувальної групи ожиріння I ступеня було виявлено у 21 пацієнтки, ожиріння II ступеня у 9, ожиріння III ступеня лише у однієї. У II групі діагностовано більшу кількість жінок з наявним ожирінням III ступеня, а саме у 4 вагітних, ожиріння II ступеня у 8, ожиріння I ступеня 26 жінок. Середнє значення показників у I групі становило $32,96 \pm 3,57$, у II групі – $33,83 \pm 6,00$, що вказує на взаємозв'язок між наявністю ожиріння та високим ризиком розвитку прееклампсії (табл. 4.2).

Таблиця 4.2 – Характеристика жінок за наявністю ожиріння.

Група	Ожиріння I ступеня	Ожиріння II ступеня	Ожиріння III ступеня
I (n = 31)	21 (67,74 %)	9 (29,03 %)	1 (3,23 %)
II (n = 38)	26 (68,42 %)	8 (21,05 %)	4 (10,53 %)

Проведено аналіз екстрагенітальної патології у пацієток досліджувальних груп, дані представлені у таблиці 4.3.

Таблиця 4.3 – Аналіз екстрагенітальної патології у пацієток досліджувальних груп

Нозологія	Група I (n = 31)		Група II (n = 38)	
	n	%	n	%
Захворювання органів зору	5	16,1	3	7,69
Захворювання серцево-судинної системи	12	38,7	21	55,2
Захворювання нирок	3	9,67	9	23,68
Ендокринні захворювання	11	35,4	6	15,7
Захворювання ШКТ	7	22,5	6	15,7
Захворювання органів дихання	1	3,22	2	5,26
Захворювання печінки	1	3,22	1	2,63
Захворювання сечо-видільної системи	6	19,3	8	21
Захворювання ЛОР-органів	3	9,67	3	7,89
Алергічні захворювання	4	12,9	3	7,89
Хірургічні операції в анамнезі	5	16,1	7	18,42

В анамнезі вагітних виявлено наступні захворювання: структура основних захворювань дихальних шляхів характеризувалась тонзилітом (I група n = 3, 9,67 %, II група n = 3, 7,89 %) та фарингітом (I група n = 1,

3,22 %, II група n = 2, 5,26 %). Серед захворювань серцево-судинної системи характерний був пролапс мітрального клапана (I група n = 3, 9,67 %, II група n = 5, 13,15 %), артеріальна гіпертензія (n = 8, 25,8 %, n = 12, 31,5 %) та синусова тахікардія (I група n = 1, 3,22 %, II група n = 4, 10,5 %). Варто відмітити, що достовірно висока частота виникнення преєклампсії на фоні артеріальної гіпертензії. Захворювання сечо-видільної системи були представлені хронічним пієлонефритом (I група n = 4, 12,9 %, II група n = 6, 15,78 %) та циститом (I група n = 2, 6,45 %, II група n = 2, 5,26 %).

Аналіз ендокринної системи виявив захворювання щитовидної залози (I група n = 6, 19,35 %, II група n = 4, 10,5 %) та наявність цукрового діабету (I група n = 5, 16,12 %, II група n = 2, 5,26 %). Офтальмологічні захворювання в основному були пов'язані з порушенням гостроти зору (I група n = 5, 16,1 %, II група n = 3, 7,68 %). Захворювання шлунково-кишкового тракту проявлялись гастритом (I група n = 3, 9,67 %, II група n = 2, 5,26 %) та закрепамі (I група n = 4, 12,9 %, II група n = 4, 10,5 %). Захворювання печінки проявлялось хронічним холециститом (I група n = 1, 3,22 %, II група n = 1, 2,63 %). Алергічні захворювання проявлялись лише наявністю алергічного риніту (I група n = 4, 12,9 %, II група n = 3, 7,89 %). Наявність хірургічних операцій мали у I групі n = 5, 16,1 %, у II групі n = 7, 18,42 % (див. табл. 4.3).

Аналіз менструальної функції, що включав в себе вік початку менструації (менархе), середнє значення тривалості менструального циклу, тривалість менструальних виділень не виявив статистичних значимих змін ($p > 0,05$). Нормальний менструальний цикл був виявлений у I групі у 90,3 % жінок, та у 92,1 % пацієток у II досліджувальній групі. Порушення менструального циклу, у вигляді дисменореї було виявлено у 9,7 % першої групи та у 7,9 % пацієток другої групи відповідно. У жінок контрольної групи менструальна функція не порушена (табл. 4.4).

Таблиця 4.4 – Характеристика менструального циклу у пацієнок.

Група	Вік менархе	Тривалість менструального циклу	Тривалість менструації
Група I (n = 31)	12,29 ± 0,11	27,32 ± 0,05	3,61 ± 0,54
p ₁	0,011	0,083	0,153
Група II (n = 38)	10,58 ± 0,16	27,41 ± 0,16	3,20 ± 0,88
p ₂	0,036	0,027	0,094
Група III (n = 40)	11,02 ± 0,08	26,87 ± 0,26	3,04 ± 0,58
p ₃	0,039	0,045	0,132
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p ₁ ; достовірність відмінностей між I та III групами – p ₂ ; достовірність відмінностей між II та III групами – p ₃ .			

У структурі гінекологічних захворювань варто відмітити наявність хламідіозу у багатьох жінок обох досліджувальних груп (I група n = 8, 25,8 %, II група n = 6, 15,78 %), хронічного аднекситу (I група n = 3, 9,67 %, II група n = 13, 34,2 %), лейоміоми матки (I група n = 8, 25,8 %, II група n = 10, 26,3 %) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5 – Структура гінекологічних захворювань

Нозологія	Група I (n = 31)		Група II (n = 38)	
	n	%	n	%
Хламідіоз	8	25,8	6	15,78
Хронічний аднексит	3	9,67	13	34,2
Генітальний герпес	1	3,22	1	2,63
Ендометріоз	2	6,45	2	5,26
Поліп ендометрія	2	6,45	1	2,63
Лейоміома матки	8	25,8	10	26,3
Безпліддя	3	9,67	2	5,26
Хронічний ендометрит	4	12,9	7	18,4

Захворювання, які передаються статевим шляхом, включали в себе хламідіоз, уреоплазмоз та геніальний герпес. Захворювання запального та інфекційного генезу були проліковані до включення у дане дослідження. Аналізуючи дані, про оперативні втручання на органах малого тазу (тубектомія, міомектомія, поліпектомія), не було наявних результативних змін у жодній групі.

Акушерський анамнез, що включав в себе кількість вагітностей, пологів, самовільних викиднів, значимих відмінностей між досліджувальними групами не виявив. Встановлено, що у жінок I групи здебільшого була лише одна вагітність в анамнезі, на відміну від II групи (табл. 4.6).

Таблиця 4.6 – Акушерський анамнез пацієнок, включених в дослідження

Характеристики	Група I (n = 31)	Група II (n = 38)	Група III (n = 40)
Середня кількість вагітностей	1,41 ± 0,70	2,51 ± 1,37	1,22 ± 0,86
	p ₁ 0,243	p ₂ 0,262	p ₃
Середня кількість пологів	0,38 ± 0,28	0,94 ± 0,90	0,56 ± 0,52
	p ₁ 0,039	p ₂ 0,106	p ₃ 0,216
Середня кількість самовільних переривань вагітності у терміні до 12 тижнів в анамнезі	0,35 ± 0,47	0,53 ± 0,49	0,44 ± 0,32
	p ₁ 0,199	p ₂ 0,184	p ₃ 0,254
Середня кількість пізніх викиднів	0,09 ± 0,29	0,07 ± 0,26	0,01 ± 0,02
	p ₁ 0,152	p ₂ 0,099	p ₃ 0,126
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p ₁ ; достовірність відмінностей між I та III групами – p ₂ ; достовірність відмінностей між II та III групами – p ₃ .			

Аналізуючи перебіг вагітності на фоні преєклампсії, згідно діагностичних критеріїв, у I групі – у 27 жінок (87 %), вагітність ускладнилась легкою преєклампсією, та у 4 пацієнток (13 %) – преєклампсією середнього ступеня У II групі – 28 жінок (73,68 %) мали легку преєклампсію та 10 жінок (26,32 %) – преєклампсією середнього ступеня 109 мм рт. ст. (рис. 4.1).

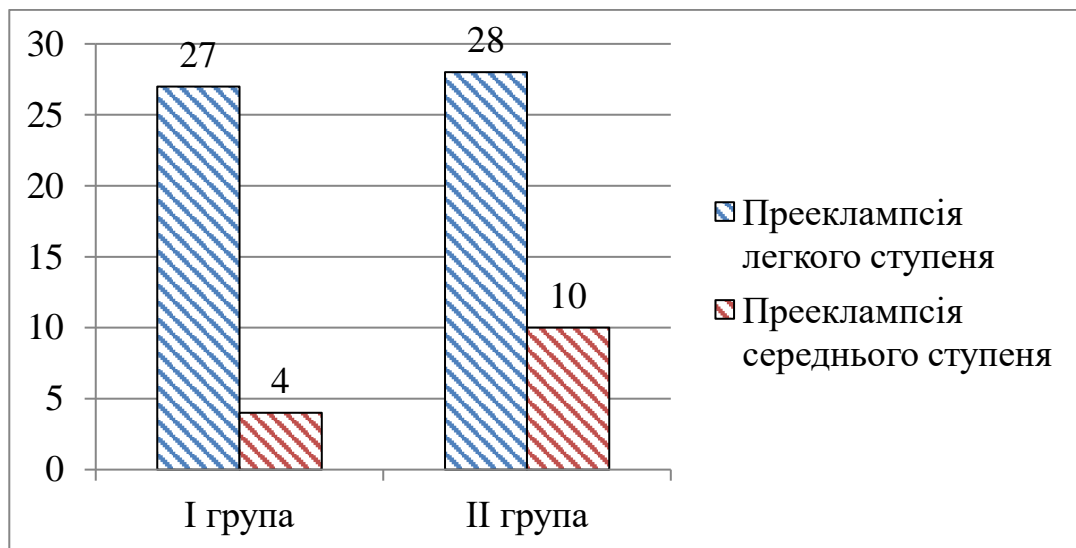


Рисунок 4.1 – Розподіл пацієнток за тяжкістю перебігу преєклампсії

Набряки спостерігались майже в половини жінок II досліджувальної групи. Рівень протеїнурії також збільшувався в залежності від ступеня преєклампсії. Варто відмітити, що основним органом-мішенню при ПЕ є нирки. Також характерним є збільшення систолічного та діастолічного артеріального тиску, в залежності від ступеня преєклампсії (табл. 4.7, 4.8).

Таблиця 4.7 – Показники легкої преєклампсії у пацієнток

Показники	Група Ia (n = 27)	Група IIa (n = 28)
1	2	3
Протеїнурія, г/л	0,03 ± 0,002	0,03 ± 0,003
p	0,106	

Продовження таблиці 4.7

1	2	3
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.мт	131 ± 1,2	136 ± 1,0
p	0,001	
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.мт	85 ± 0,7	86,1 ± 0,2
p	0,038	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ia та IIa групами – p.		

Таблиця 4.8 – Показники прееклампсії середньої тяжкості у пацієнток

Показники	Група Ib (n = 4)	Група IIb (n = 10)
Протеїнурія, г/л	1,4 ± 0,27	1,4 ± 0,54
p	0,242	
Систолічний артеріальний тиск, мм рт.мт	143,6 ± 0,9	144,2 ± 1,1
p	0,195	
Діастолічний артеріальний тиск, мм рт.мт	96,2 ± 0,9	98,8 ± 1,1
p	0,176	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ib та IIb групами – p.		

Одержані показники свідчать про взаємозв'язок маси плаценти у жінок досліджувальних груп. Чим більше зростала ступінь прееклампсії, тим більша маса плаценти мала тенденцію до зниження. Маса новонароджених дітей зростала у жінок I групи, що отримували запропоновану модифіковану терапію, порівняно з другою групою (табл. 4.9, 4.10).

Таблиця 4.9 – Показники стану новонародженої дитини, від матерів, вагітність яких ускладнилась преєклампсією легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому

Показники	Група Ia, (n = 27)	Група IIa, (n = 28)
Маса дитини, г	3126 ± 78,3	2860 ± 89,9
р	0,012	
Шкала Апгар, 1 хвилинка	8,0 ± 0,6	7,88 ± 0,8
1	2	3
1	2	3
р	0,086	
Шкала Апгар, 5 хвилинка	8,0 ± 0,7	8,0 ± 0,1
р	0,138	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ia та IIa групами – р.		

Таблиця 4.10 – Показники стану новонародженої дитини, від матерів, вагітність яких ускладнилась преєклампсією середнього ступеня на тлі метаболічного синдрому.

Показники	Група Ib (n = 4)	Група IIb (n = 10)
Маса дитини, г	2920 ± 104	2654 ± 108
р	0,045	
Шкала Апгар, 1 хвилинка	7,11 ± 0,9	7,09 ± 0,8
р	0,091	
Шкала Апгар, 5 хвилинка	7,52 ± 0,2	7,40 ± 0,17
р	0,073	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ib та IIb групами – р.		

Перебіг вагітності у жінок, які отримували модифіковане лікування, мав сприятливіший перебіг та ускладнювався дисфункцією плаценти у 1,2 рази рідше, ніж у жінок, які отримували протокольну терапію, передчасним

старінням плаценти – у 1,4 рази рідше відповідно, синдромом затримки розвитку плода – у 1,35 разів рідше. Результат пологів у жінок I групи завершувався терміновими плогами у 1,75 разів частіше, на відміну від II групи. Однократне обвиття пуповини навколо шиї плода у I групі спостерігалось у 1,6 разів рідше відповідно. Розрив промежини спостерігався у 2,44 рази частіше у пацієток II групи, які отримували лише протокольне лікування. Дистрес плода у 1,3 рази частіше був у II досліджувальній групі (табл. 4.11).

Таблиця 4.11 – Перебіг вагітності у жінок, котрі включені у дослідження.

Характеристики	Група I (n = 31), %	Група II (n = 38), %	Група III (n = 40)
Дисфункція плаценти	12 (38,7 %)	18 (47,3 %)	4 (10 %)
Передчасне старіння плаценти	10 (32,2 %)	17 (44,7 %)	3 (7,5 %)
Маловоддя	4 (12,9 %)	7 (18,4 %)	1 (2,5 %)
Багатоводдя	14 (45,1 %)	21 (55,2 %)	2 (5 %)
ІЦН (істміко-цервікальна недостатність)	2 (6,45 %)	5 (13,15 %)	1 (2,5 %)
Передлежання плаценти	2 (6,45 %)	4 (10,52 %)	1 (2,5 %)
Передчасні пологи	5 (16,1 %)	6 (15,7 %)	1 (2,5 %)
ПРПО (передчасний розрив навколоплідних оболонок)	5 (16,1 %)	7 (18,42 %)	1 (2,5 %)
СЗРП (синдром затримки розвитку плода)	3 (9,67 %)	5 (13,15 %)	0

У жінок I досліджувальної групи перебіг вагітності ускладнився у 38,7 % жінок дисфункцією плаценти, у 32,2 % – передчасним старінням плаценти, у 12,9 % – маловоддям, у 45,1 % – багатоводдям, у 6,45 % –

істміко-цервікальною недостатністю, у 6,45 % – центральним передлежанням плаценти, у 16,1 % – передчасними пологами, у 16,1 % – передчасним розривом навколоплідних оболонок, у 9,67 % – синдромом затримки розвитку плода. У II групи пацієнток, котрі отримували протокольну базову терапію, перебіг вагітності ускладнився у 47,3 % фетоплацентраною недостатністю, у 44,7 % – передчасним старінням плаценти, у 18,4 % – маловоддям, у 55,2 % – багатоводдям, у 13,15 % – істміко-цервікальною недостатністю, у 10,52 % – центральним передлежанням плаценти, у 15,7 % – передчасними пологами, у 18,42 % – передчасним розривом навколоплідних оболонок, у 13,15 % – синдромом затримки розвитку плода. Дане дослідження обґрунтовано вказує на кращий перебіг вагітності у жінок, котрі отримували превентивне, модифіковане, патогенетично обґрунтоване лікування, на відміну від пацієнток, котрі отримували стандартну терапію.

Як демонструють дані таблиці 4.12, рівень загального білка в сироватці крові при прееклампсії легкого ступеня був достовірно знижений, на відміну від прееклампсії середньої тяжкості. Рівень сечовини та креатинін помітно підвищувався у жінок з прееклампсією середнього ступеня, що впливало на порушення функції нирок. Органом-мішенню, яка пошкоджувалася при ПЕ являлася також печінка. Як вказують дані таблиці 4.13, досліджені показники, за виключенням, білірубину, були підвищені. Рівень лужної фосфатази зростав у 2 рази при прееклампсії середньої тяжкості із підвищенням значення діастолічного тиску. АЛТ у жінок Ib групи в 1,4 рази перевищував групу Ia, у пацієнток групи IIa у 1,6 рази перевищував групу IIb. АСТ також був збільшений у жінок перебіг вагітності, яких ускладнився прееклампсією середньої тяжкості. Індивідуальні показники АСТ та лужної фосфатази показують, що не у всіх пацієнток ці показники підвищені, що характеризує гетерогенність прееклампсії (табл. 4.12, 4.13).

Таблиця 4.12 – Біохімічні показники досліджувальних пацієнток з легкою преєклампсією

Показники	Група Ia (n = 27)	Група IIa (n = 28)
Загальний білок, г/л	60,74 ± 5,84	60,24 ± 3,54
р	0,187	
Глюкоза, ммоль/л	3,77 ± 0,25	3,53 ± 0,23
р	0,075	
Сечовина, ммоль/л	4,23 ± 0,19	4,19 ± 0,32
р	0,082	
АЛТ, Од/л	31,03 ± 6,86	31,6 ± 9,65
р	0,215	
АСТ, Од/л	36,79 ± 7,87	33,7 ± 6,45
р	0,108	
Лужна фосфатаза, Од/л	147,7 ± 16,84	148,1 ± 14,1
р	0,092	
Білірубін, мкмоль/л	7,27 ± 0,12	7,36 ± 0,54
р	0,122	
Креатинін, мкмоль/л	45,06 ± 9,63	41,96 ± 11,51
р	0,158	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ia та IIa групами – р.		

Таблиця 4.13 – Біохімічні показники досліджувальних пацієнток з преєклампсією середнього ступеня

Показники	Група Ib, (n = 4)	Група IIb, (n = 10)
1	2	3
Загальний білок, г/л	59,32 ± 3,3	58,59 ± 3,32
р	0,078	
Глюкоза, ммоль/л	3,64 ± 0,36	3,43 ± 0,46
р	0,089	

Продовження таблиці 4.13

1	2	3
Сечовина, ммоль/л	5,03 ± 0,21	5,01 ± 0,26
p	0,137	
АЛТ, Од/л	44,6 ± 5,76	50,6 ± 10,1
p	0,119	
АСТ, Од/л	48,4 ± 3,46	46,6 ± 2,86
p	0,094	
Лужна фосфатаза, Од/л	299,7 ± 2,41	308 ± 0,81
p	0,036	
Білірубін, мкмоль/л	7,26±0,05	7,34±0,01
p	0,049	
Креатинін, мкмоль/л	86,5±13,5	82±4,32
p	0,077	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ib та IIb групами – p.		

4.2 Вивчення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза у жінок вагітність, яких ускладнилась преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Преєклампсія стає все більш поширеним діагнозом у розвинених країнах світу і залишається основною причиною материнської та фетальної захворюваності та смертності у країнах, що розвиваються. Затримка виношування дитини в розвинених країнах світу спричиняє фактори ризику, пов'язані з преєклампсією, які включають старший вік матері, ожиріння та/або судинні захворювання. Преєклампсія як системна хвороба з поширеним ураженням ендотелію та потенційною можливістю вплинути на майбутні серцево-судинні захворювання. Краще розуміння цієї сутності допоможе доглядати за жінками групи високого ризику та до пологів.

Досліджено, що навіть незначне підвищення концентрації сечової кислоти та сироваткового заліза корелює з ризиком розвитку ПЕ. Тому вивчення маркерів діагностики та кореляційних зв'язків між ними та основною патологією мають вирішальне значення для оцінки ризику та об'єму втручання при преєклампсії.

Рівень сечової кислоти при нормальному перебігу вагітності в третьому триместрі становив ($236,2 \pm 4,94$) мкмоль/л, що співпадає з літературними даними.

Зростання концентрації сечової кислоти в крові корелює з тяжкістю перебігу ПЕ. При преєклампсії легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому рівень сечової кислоти перевищував контроль приблизно в 1,3 раза, а при преєклампсії середнього ступеня цей показник перевищував контрольну групу в півтора раза (рис. 4.2).

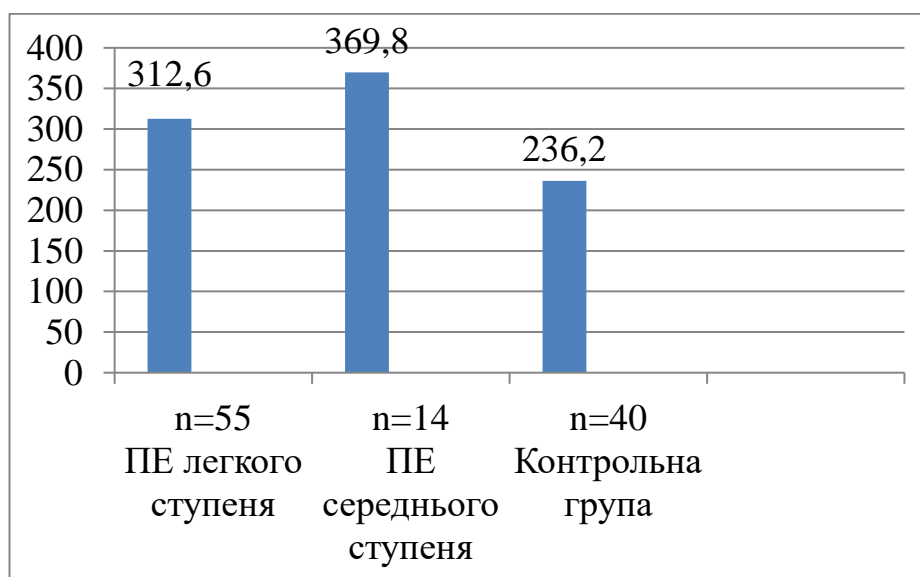


Рисунок 4.2 – Рівень сечової кислоти при преєклампсії

Рівень сироваткового заліза напряму пов'язаний з такими показниками крові, як загальна кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, білків, пов'язаних з залізом. Як видно з таблиці 4.14, загальна кількість лейкоцитів не відрізнялася при різних формах преєклампсії. Загальна кількість

еритроцитів знижувалась як при легкій, так і при прееклампсії середньої тяжкості. При аналізі індивідуальних показників гемоглобіну було показано, що анемія виникає при легкій прееклампсії, приблизно в 35 %, а при прееклампсії середнього ступеня у близько 65 % випадків (табл. 4.15).

Таблиця 4.14 – Показники крові при легкій прееклампсії на тлі метаболічного синдрому

Показники	Ia група n = 27	IIa група n = 28
Загальна кількість лейкоцитів $\times 10^9/\text{л}$	10,76 \pm 0,33	10,24 \pm 0,21
p	0,063	
Загальна кількість еритроцитів $\times 10^{12}/\text{л}$	3,81 \pm 0,04	3,82 \pm 0,03
p	0,075	
Гемоглобін, г/л	111 \pm 2,12	114 \pm 2,02
p	0,069	
Загальна кількість тромбоцитів $\times 10^9/\text{л}$	176 \pm 6,12	183 \pm 7,43
p	0,091	
ШОЕ, мм/год	24 \pm 2,01	22 \pm 1,76
p	0,066	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ia та IIa групами – p.		

Таблиця 4.15 – Показники крові при прееклампсії середнього ступеня на тлі метаболічного синдрому

Показники	Ib група n = 10	IIb група n = 4
1	2	3
Загальна кількість лейкоцитів $\times 10^9/\text{л}$	11,01 \pm 0,59	10,88 \pm 0,31
p	0,075	

Продовження таблиці 4.15

1	2	3
Загальна кількість еритроцитів $\times 10^{12}/\text{л}$	$3,79 \pm 0,03$	$3,80 \pm 0,04$
p	0,068	
Гемоглобін, г/л	$103 \pm 2,54$	$109 \pm 1,98$
p	0,047	
Загальна кількість тромбоцитів $\times 10^9/\text{л}$	$145 \pm 9,32$	$157 \pm 6,17$
p	0,071	
ШОЕ, мм/год	$29 \pm 1,87$	$26 \pm 1,87$
p	0,066	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ib та IIb групами – p.		

При нормальному перебігу вагітності в третьому триместрі рівень сироваткового заліза складає $13,8 \pm 0,67$ мкмоль/л (рис. 4.3). Показники при преєклампсії легкого ступеня були гетерогенні від 11,1 мкмоль/л до 39,6 мкмоль/л, при преєклампсії середнього ступеня нижня межа становила 12,4 мкмоль/л, верхня – 56,4 мкмоль/л (рис. 4.3).

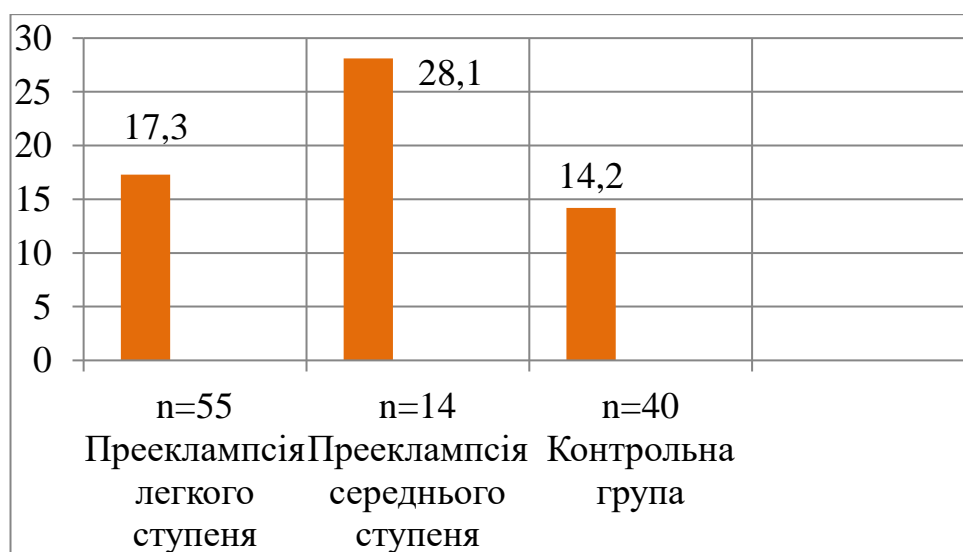


Рисунок 4.3 – Рівень сироваткового заліза при преєклампсії легкого та середнього ступеня на тлі МС

Встановлені кореляційні зв'язки між рівнем сечової кислоти в крові та сироватковим залізом у пацієток з преєклампсією легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому $r = 0,84$, що свідчить про виражену залежність показників. При преєклампсії середнього ступеня на тлі МС взаємообтяження становило $r = 0,81$, що також відповідає взаємозв'язку близькому до функціонального.

Аналізуючи отримані результати, ми виявили, що при наростанні ступеня тяжкості преєклампсії на тлі метаболічного синдрому відбувається підвищення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза в крові, що може свідчити прогностичним критерієм виникнення преєклампсії (табл. 4.16).

Таблиця 4.16 – Визначення сечової кислоти та сироваткового заліза у пацієток з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Показник	III група	I група	II група
Сечова кислота	$236,2 \pm 1,16$	$312,6 \pm 2,04$	$369,8 \pm 2,89$
	p_1 0,009	p_2 0,003	p_3 0,014
Залізо	$14,2 \pm 1,02$	$21,3 \pm 1,34$	$28,1 \pm 1,78$
	p_1 0,049	p_2 0,028	p_3 0,001
Примітка. Достовірність відмінностей між III та I групами – p_1 ; достовірність відмінностей між I та II групами – p_2 ; достовірність відмінностей між II та III групами – p_3 .			

Відомо, що функція ендотелія порушена при преєклампсії, тому, можна припустити, що підвищення рівня сечової кислоти при вагітності на тлі метаболічного синдрому, може погіршувати функцію ендотелію. Сечова кислота здатна діяти як хелатор заліза, що дозволяє інгібувати залізом пошкоджені тканини, в тому числі і ендотелій судин. Варто відмітити, що максимальні цифри сироваткового заліза, в 4 рази перевищують показники

контрольної групи, були наявні при преєклампсії середнього ступеня на тлі МС. Більшість обстежуваних вагітних схильні сприймати ситуації, як загрозові, реагувати на них станом тривоги, нервозністю та неспокоєм. Існуючий протягом тривалого часу «стрес очікування» пологів припускає формування в свідомості жінки відображення майбутньої ситуації та програми її поведінки.

Оцінюючи дані виконаного дослідження встановлено вагоме значення визначення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза, як маркерів оцінки ступеня преєклампсії на тлі метаболічного синдрому. Таким чином, виявлена нами гіперурикемія при преєклампсії може бути, одним із механізмів, які беруть участь в дисфункції ендотелія, ушкодження нирок, яке присутнє при преєклампсії. Підвищення рівня сечової кислоти в крові може відобразити порушення в системі оксиданти-антиоксиданти в плаценті при преєклампсії.

4.3 Оцінка системи гемостазу, ліпідного профілю у пацієнток з високим ризиком розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.

Ряд вчених дослідили, що тол-подібні рецептори мають вплив на розвиток артеріальної гіпертензії. Тому, ми вивчали рівень фібриногену, який є ключовим медіатором запалення та системи гемостазу для оцінки впливу на розвиток преєклампсії у пацієнток на тлі метаболічного синдрому. Рівень фібриногену поступово підвищувався у пацієнток досліджувальних груп від ПЕ легкого ступеня до преєклампсії середнього ступеня. Однак слід зазначити, що при преєклампсії середнього ступеня частіше відбувалося ураження печінки, ніж при преєклампсії легкого ступеня, тому рівень фібриногену не був занадто високим через можливі порушення його синтезу в печінці. За результатами сучасних досліджень, МС асоціюється з гіперкоагуляцією за рахунок підвищення активності плазматичної

ланки гемостазу, зниження фібринолізу та виникнення ендотеліальної дисфункції. (табл. 4.17, 4.18). Ці порушення в системі коагуляції і фібринолізу можуть бути додатковими факторами, що погіршують перебіг вагітності і підвищують ризик тромботичних ускладнень у пацієток із МС.

Таблиця 4.17 – Рівень гемостазу у жінок з легкою преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Показники та достовірності	Ia група (n = 27)	IIa група (n = 28)
Протромбіновий час, сек.	11,13 ± 1,25	11,04 ± 0,31
p	0,082	
Тромбопластиновий час, сек.	26,1 ± 1,12	27,2 ± 1,01
p	0,079	
Фібриноген, г/л	4,56 ± 0,03	4,63 ± 0,02
p	0,034	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ia та IIa групами – p.		

Таблиця 4.18 – Рівень гемостазу у жінок з преєклампсією середньої тяжкості на тлі метаболічного синдрому

Показники та достовірності	Ib група (n = 4)	IIb група (n = 10)
Протромбіновий час, сек.	12,25 ± 0,21	12,67 ± 0,81
p	0,063	
Тромбопластиновий час, сек.	28,08 ± 0,98	33,2 ± 0,49
p	0,038	
Фібриноген, г/л	4,8 ± 0,11	5,1 ± 0,12
p	0,047	
Примітка. Достовірність відмінностей між Ib та IIb групами – p.		

У свою чергу, в результаті гіперінсулінемії відбуваються зміни ліпідного профілю крові (дисліпідемія), що характеризується підвищенням атерогенних факторів (тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності) і зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що призводить до виникнення обов'язкового компонента метаболічного синдрому – артеріальної гіпертензії та формування вісцерального ожиріння, гіперінсулінемії та дисліпідемії. Враховуючи багатофакторний патогенез МС, що характеризується порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів із ризиком виникнення кардіоваскулярних ускладнень, у лікуванні цієї патології обґрунтованим є комплексний підхід, що включає корекцію раціону харчування, метаболічних порушень та нормалізацію маси тіла.

Аналізуючи дану таблицю, можна зробити висновок, що у пацієток досліджувальних груп, характерними ознаками було підвищення рівня холестерину у 1,2 рази у жінок обох груп, у 2,7 рази зростання тригліцеридів, зниження показників ліпопротеїнів високої щільності та помірне підвищення ліпопротеїнів низької щільності. Оцінюючи дані, встановлено наявність додаткових діагностичних маркерів метаболічного синдрому у пацієток I та II обстежуваних груп (табл. 4.19).

Таблиця 4.19 – Результати дослідження ліпідного спектра крові в обстежених групах

Досліджувальні групи	Холестирин, ммоль/л	Тригліцериди, ммоль/л	ЛПВЩ, ммоль/л	ЛПНЩ, ммоль/л
I група, n=31	6,79 ± 0,05	3,33 ± 0,10	0,85 ± 0,07	3,71 ± 0,16
II група, n=38	7,03 ± 0,01	3,12 ± 0,08	0,79 ± 0,12	3,74 ± 0,22
p	0,012	0,049	0,061	0,073
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p.				

4.4 Вивчення ролі інгібіну А, плацентарного, інсуліноподібного фактору росту, вітаміну D в динаміці преєклампсії при метаболічному синдромі

Однією з найактуальніших проблем сучасної акушерства є пошук методів діагностики преєклампсії у вагітних жінок. На сьогоднішній день етіологічні фактори преєклампсії, маркери залишаються невідомими. Швидкість прогресування патологічних змін, можливість лікування та профілактика преєклампсії обмежена та недостатньо вивчена. Розроблені прогностичні критерії дозволять прогнозувати розвиток преєклампсії на пізніх термінах вагітності, що дасть можливість виявлення когорти пацієнтів, які потребують обсервації та перебувають під загрозою розвитку цього ускладнення вагітності. Своєчасна діагностика дозволить вчасно почати профілактику внутрішньоутробних страждань плода і, як наслідок, зменшити відсоток реанімаційного догляду за новонародженими. При виникненні плацентарної ішемії виникає дисбаланс маркерів плаценти, таких як пов'язаний з вагітністю білок плазми-А та інібін А. Під час плацентарної ішемії збільшується маркер плаценти – інібін А. Інібін є гетеродимером, що складається з двох субодиниць: альфа (α) і β . β -субодиниці існують в двох варіантах – А і В, відповідно. Інгібін вибірково пригнічує секрецію фолікулостимулюючого гормону гіпофізом, в той час як активін стимулює його виробництво. У жінок ці білки беруть участь у виробничому процесі. Інібін виробляється не тільки гонадами, а й гіпофізом, наднирковими залозами і плацентою. Інібін з'являється в крові вагітної жінки на дев'ятий день після виділення ооцита і його поява збігається зі збільшенням рівня β -хоріонічного гонадотропін. Однією з переваг інгібіну А є його досить стабільний рівень в другому триместрі, тому помилка при визначенні гестаційного періоду серйозно не впливає на точність розрахунку ризику. Хоріонічний гонадотропін стимулює вироблення інгібіну А.

Дані з таблиці 4.20 демонструють, що у пацієток з III контрольної групи достовірно нижчі показники рівня інгібіну А у терміні 16-18 тижнів, ніж у пацієток з ПЕ. Встановлено достовірність між рівнем інгібіну А та виникненням преєклампсії. Аналіз вмісту інгібіну А свідчить, що при значеннях >250 нг/л ризик розвитку ПЕ збільшується, при значеннях <190 нг/л зменшується (табл. 4.20). З огляду на механізм появи інгібіну А в крові вагітних жінок, можна припустити, що збільшення виробництва цього маркера пов'язано з розвитком ПЕ, з порушенням нормального утворення плаценти на ранніх термінах вагітності. Ризик виникнення преєклампсії легкого ступеня зростає у 1,9 разів, та у 2,3 рази підвищується ризик розвитку преєклампсії середнього ступеня, на відміну від фізіологічно перебігаючої вагітності.

Таблиця 4.20 – Рівень інгібіну А у вагітних з групи високого ризику розвитку преєклампсії в терміні 16-18 тижнів вагітності

Показники	I група n = 31	II група n = 38	III група n = 40
Інгібін А, нг/л	289,6 ± 16,32	334,5 ± 14,3	151 ± 12,4
	p ₁ 0,041	p ₂ 0,001	p ₃ 0,001
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p ₁ ; достовірність відмінностей між II та III групами – p ₂ ; достовірність відмінностей між I та III групами – p ₃ .			

З огляду на стабільні показники неускладненого перебігу вагітності, підвищення рівня інгібіну А, визначення якого може здійснюватися без особливих труднощів на практиці та може послужити маркером для виділення пацієнта в групу ризику розвитку преєклампсії. Тому доцільно призначати визначення даного маркера розвитку преєклампсії у терміні 16-18 тижнів вагітності, для ранньої діагностики, профілактики та лікування ПЕ у жінок з метаболічним синдромом.

Прееклампсія є полігенною патологією. Вітамін D покращує ангіогенні властивості ендотеліальних клітин попередників, що пояснює вплив вітаміну D на процеси імплантації, перебіг вагітності і зниження ризику ПЕ. У тканинах репродуктивних органів, включаючи плаценту, рецептори для вітаміну d і 1 α -гідроксиліз, свідчать про зв'язок між вітаміном D і репродуктивним здоров'ям та розвитку ПЕ. Можливу роль у цьому процесі відіграє генетичний компонент, що викликає дефіцит вітаміну D. Вітамін D є потужним імуномодулюючим засобом, і збільшення його споживання супроводжується зниженням ризику деяких імунологічних захворювань, включаючи аутоімунні захворювання. Вагітність призводить до помітних змін метаболізму вітаміну D. Передбачається, що активний гормональний метаболіт 1,25(OH) $_2$ D відіграє важливу роль у взаємодії матері і плоду. Порівняно з фізіологічною вагітністю ПЕ призводить до значних змін метаболізму вітаміну D і багато фактів вказують на взаємозв'язок між дефіцитом вітаміну D і ризиком виникнення ПЕ. Імуномодулюючі властивості вітаміну D можуть грати ключову роль у підтримці імунологічної толерантності під час вагітності та забезпечення адекватного споживання вітаміну D може допомогти запобігти виникненню та вчасному лікуванню ПЕ. В останні роки фізіологічна роль вітаміну D була широко досліджена, але його роль у репродукції людини відсутня. Вивчення етіологічних причин розвитку ПЕ та патогенез необхідні для виявлення груп ризику прееклампсії та розробки ефективних методів профілактики.

У жінок I групи, вагітність, яких ускладнилась ПЕ, спостерігалася недостатність вітаміну D, у пацієток II групи наявний дефіцит вітаміну D. Також варто відмітити, що при наростанні діагностичних критеріїв, характерних для прееклампсії рівень вітаміну D знижувався (табл. 4.21).

У пацієток з прееклампсією середнього ступеня спостерігався нижчий рівень вітаміну D, ніж при прееклампсії легкого ступеня. За нашими

результатами достовірно доведено вживати вітамін D з 16-18 тижнів вагітності, що впливає на сприятливий перебіг вагітності та пологів.

Таблиця 4.21 – Рівень вітаміну D пацієток з групи високого ризику розвитку преєклампсії в терміні 16-18 тижнів вагітності

Показники	I група n = 31	II група n = 38	III група n = 40
Вітамін D, нг/мл	26,5 ± 0,11	20,33 ± 0,94	31,1 ± 0,8
	p ₁ 0,001	p ₂ 0,001	p ₃ 0,001
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p ₁ ; достовірність відмінностей між II та III групами – p ₂ ; достовірність відмінностей між I та III групами – p ₃ .			

У пацієнтів з високим ризиком розвитку ПЕ виявлено низький вміст 25-гідроксихолекальциферолу в крові. При призначенні дози вітаміну D 2000 МО на 16-18 тижнів вагітності не було вираженого раннього початку ПЕ, а також тяжкого перебігу. Прийом вітаміну D у дозі 2000 МО дозволяє досягти нижньої межі його нормального рівня. Усунення гіповітамінозу D під час вагітності, безсумнівно, передбачає довгострокові вигоди як для матері, так і для майбутньої дитини.

Вивчаючи плацентарний фактор росту, встановлено, що у всіх жінок досліджувальних груп у першому триместрі, даний показник становив (45,93 ± 11,74) пг/мл, що відповідає нормальним показникам та співставляється з літературними джерелами (табл. 4.22).

Середній рівень інсуліноподібного фактора росту у жінок I та II досліджувальних груп знижується, порівняно із групою контролю, що корелює з ризиком виникнення ПЕ на тлі метаболічного синдрому (табл. 4.23). Таким чином, даний показник може слугувати предиктором розвитку даного ускладнення, визначаючи який, можна якнайшвидше

спрогнозувати та спрофілакувати перебіг ПЕ у жінок, групи високого ризику розвитку.

Таблиця 4.22 – Показники плацентарного фактора росту у першому триместрі у досліджувальних групах

Показники	I група n = 31	II група n = 38	III група n = 40
PIGF, пг/мл	44,5 ± 9,14	46,11 ± 8,96	45,1 ± 10,8
	p ₁ 0,094	p ₂ 0,081	p ₃ 0,091
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p ₁ ; достовірність відмінностей між II та III групами – p ₂ ; достовірність відмінностей між I та III групами – p ₃ .			

Таблиця 4.23 – Показники інсуліноподібного фактора росту у першому триместрі у досліджувальних групах

Показники	I група (n = 31)	II група (n = 38)	III група (n = 40)
ІФР, нг/мл	120,87 ± 4,12	118,16 ± 7,76	224,1 ± 6,24
	p ₁ 0,088	p ₂ 0,001	p ₃ 0,001
Примітка. Достовірність відмінностей між I та II групами – p ₁ ; достовірність відмінностей між II та III групами – p ₂ ; достовірність відмінностей між I та III групами – p ₃ .			

4.5 Особливості перебігу вагітності, пологів у жінок з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Результати вагітності, ускладнені ПЕ, в проспективному дослідженні також були значно гіршими, ніж у контрольній групі, що відповідає отриманим даним в ретроспективному дослідженні. У жінок з ПЕ частіше вагітність, ускладнювалось плацентраною недостатністю, передчасними пологами та ПРПО. Також в цій групі була більша частота передчасних

пологів. В рамках дослідження встановлено, що перебіг вагітності та пологів, був значно важчим у жінок вагітність, яких протікала з ПЕ на тлі метаболічного синдрому, на відміну від групи контролю.

Проаналізовано, що у пацієток, які отримували модифіковане, патогенетично-обґрунтоване лікування, вагітність протікала краще, ніж у жінок, які отримували лише протокольну терапію. Досліджено, що у жінок I групи, спостерігалися порушення гемодинаміки в маткових артеріях у 22,5 %. Тазове передлежання було у 12,9 % жінок, ПРПО у 25,8 %, передчасними пологами, ускладнилось у 25,8 % жінок, ПВНРП лише у 3,22 % жінок. На відміну, від II групи, у котрої спостерігались у більшій кількості жінок дані ускладнення. Порушення гемодинаміки в маткових артеріях у 34,2 %, ПРПО у 50 %, ПВНРП – у 10,5 %, тазове передлежання у 23,68 % пацієток (табл. 4.24).

Таблиця 4.24 – Результати перебігу вагітності у жінок з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому

Дані пацієток	I група n = 31 (%)	II група n = 38 (%)
Порушення гемодинаміки в маткових артеріях	7 (22,5 %)	13 (34,2 %)
ПРПО	8 (25,8 %)	19 (50 %)
ПВНРП (передчасне відшарування нормально розташованої плаценти)	1 (3,22 %)	4 (10,5 %)
Тазове передлежання	4 (12,9 %)	9 (23,68 %)

Таким чином, дослідження показало, що однонаправленість соматичного та акушерського статусів, як проспективного та ретроспективного досліджень, дозволяє інтегрувати результати, отримані в проспективному дослідженні на великий вибірку. У той же час були виявлені нові фактори розвитку преєклампсії. Визначити доцільність визначення рівня інгібіну А та вітаміну D, як предикторів розвитку ПЕ на тлі метаболічного

синдрому. Проведення вищенаведених досліджень з урахуванням тяжкості перебігу преєклампсії дозволить знайти патогенетично-обґрунтовані взаємозв'язки розвитку даного ускладнення та використовувати необхідні профілактичні та лікувальні заходи.

Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій пацієнтки з преєклампсією частіше розроджувались шляхом кесаревого розтину. Термін родорозрішення був більше раннім у жінок з преєклампсією. Результат пологів у жінок I групи завершився терміновими пологами у 51,6 %, на відміну від 28,9 % у II досліджувальній групі (табл. 4.25).

Таблиця 4.25 – Результати перебігу пологів у жінок з преєклампсією на тлі метаболічного синдрому.

Дані пацієнток	I група n = 31 (%)	II група n = 38 (%)
Термінові пологи	16 (51,6 %)	11 (28,9 %)
Кесарів розтин	7 (22,5 %)	13 (34,2 %)
Передчасні пологи	8 (25,8 %)	17 (44,73 %)
Великий плід	3 (9,67 %)	5 (13,15 %)
Дистрес плода	1 (3,22 %)	3 (7,89 %)
Первинна слабкість пологової діяльності	2 (6,45 %)	4 (10,5 %)
Вторинна слабкість пологової діяльності	2 (6,45 %)	5 (13,15 %)
Амніотомія	3 (9,67 %)	4 (10,5 %)
Розрив промежини	4 (12,9 %)	12 (31,5 %)
Розрив шийки матки	1 (3,22 %)	2 (5,26 %)

Кесаревим розтином у 22,5 % відбулося родорозрішення у жінок I групи, на відміну від 34,2 % у пацієнток II групи. Однократне обвиття пуповини навколо шиї плода спостерігалось у 9,67 % пацієнток I групи, у 15,78 % – II групи. Розрив промежини спостерігався у 2,44 рази частіше у

пацієнок II групи, які отримували лише протокольне лікування. Дистрес плода у 1,3 рази частіше був у II досліджувальній групі. Первинна слабкість пологової діяльності спостерігалась у 6,45 % жінок I групи та у 10,5 % – II групи, вторинна слабкість – у 6,45 % пацієнок I групи та у 13,15 % – II групи. Амніотомія у обох групах зустрічалась приблизно однаково. Розрив шийки матки був у 5,26 % пацієнок II групи, а у пацієнок I групи – лише у 3,22 % (див. табл. 4.25).

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [124, 125, 131].

РОЗДІЛ 5
ГІСТОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ РЕМОДЕЛЮВАННЯ
ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ В УМОВАХ ВАГІТНОСТІ,
УСКЛАДНЕНОЇ ПРЕЕКЛАМПСІЄЮ ПРИ РІЗНИХ ВАРІАНТАХ
ЙОГО КОРЕКЦІЇ

При оглядовій мікроскопії тканин структурних компонентів посліду породіль контрольної групи істотних відхилень від нормальної гістологічної картини не спостерігалось, що корелює із анамнестичними даними та результатами клінічних обстежень цих вагітних. Рівень диференціації елементів ворсинкового хоріону був релевантний зрілій плаценті, на цьому тлі відмічалися ознаки фізіологічної інволюції.

У першій досліджуваній групі тканинна структура посліду також характеризувалася відхиленнями від гістологічної картини групи контролю. Однак, інтенсивність та поширеність патологічних змін були суттєво меншими, ніж у першій досліджуваній групі. У більшості вивчених гістологічних зрізів збережена структура амніотичного епітелію зберігалася, десквамації не відмічалось (рис. 5.1).

Розлади кровообігу у ворсинковому хоріоні були присутні, однак структура більшості судин залишалася незмінною. Також не виявлено морфологічних маркерів ендотеліальної дисфункції.

Будова хоріального дерева також наближалася до картини, яка мала місце у групі порівняння при фізіологічному перебігу вагітності (рис. 5.2). Водночас спостерігалися зміни, що свідчать про активацію компенсаторних процесів, спрямованих на інтенсифікацію кровоплину у ворсинках і, як наслідок, покращення обмінних процесів у системі «мати-плацента-плід». Мав місце ангіоматоз ворсинок (термінальних, дрібного і середнього калібру), також відмічалось зміщення капілярів до базальної мембрани (рис. 5.3).

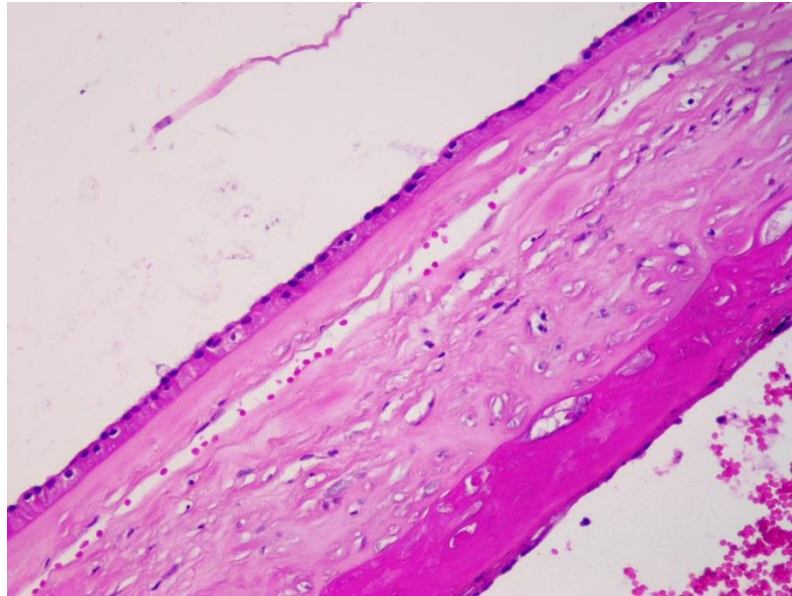


Рисунок 5.1 – Перша досліджувана група – плацентарний амніон. Збережена тканинна і клітинна структура. Збарвлення гематоксиліном та еозином, х200

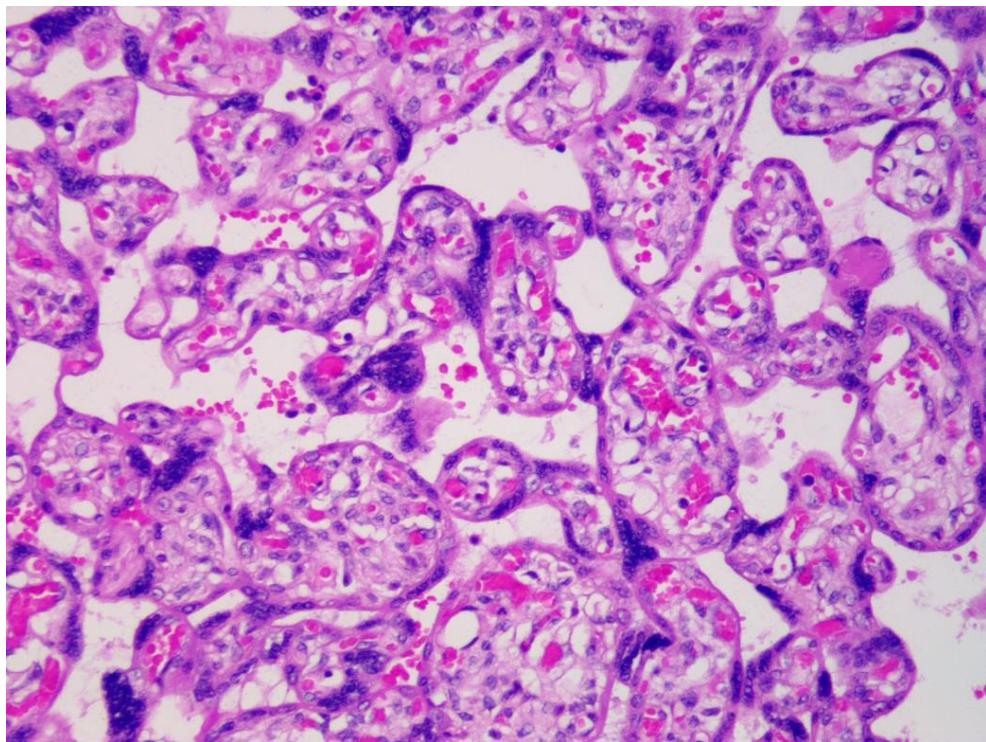


Рисунок 5.2 – Перша досліджувана група – ворсинковий хоріон. Збережена тканинна і клітинна структура. Збарвлення гематоксиліном та еозином, х200

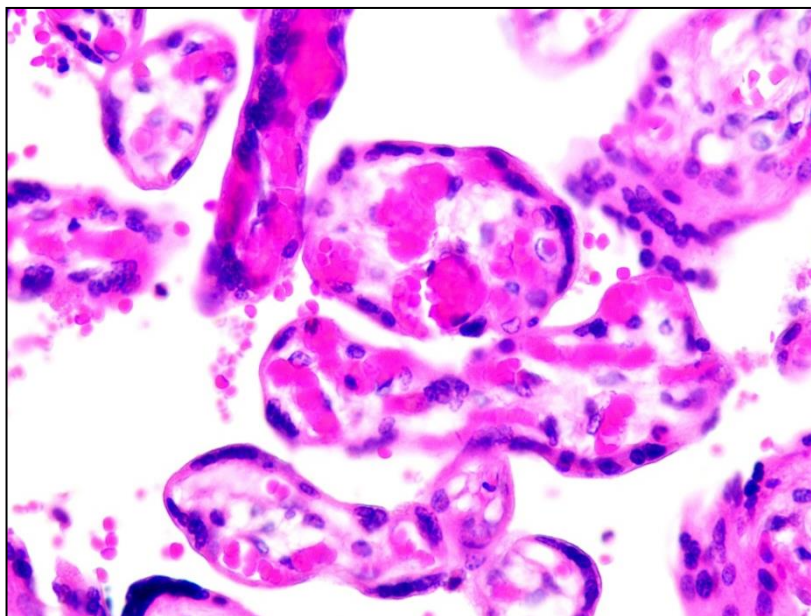


Рисунок 5.3 – Перша досліджувана група – ворсинковий хоріон. Ангіоматоз термінальних ворсинок, зміщення їх капілярів до базальної мембрани.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

У всіх плацентах першої групи можна було побачити множинні вогнища проліферації ворсинкового епітелію, який утворював багатоядерні синцитіальні вузлики та міжворсинкові з'єднання (рис. 5.4).

У стромі ворсин відмічалися помірно виражені фіброзні зміни, нечисленні осередки перивазального склерозу. Зустрічалися дрібні петрифікати у стромі ворсин та базальному шарі децидуальної оболонки.

Результати комплексного аналізу розповсюдженості описаних вище гістологічних змін представлені у таблиці 5.1. Відображені у ній критерії обиралися на основі стандартного протоколу патологоанатомічного дослідження посліду – медичної форми № 013-1/о [72].

Як видно із представлених даних, альтеративні зміни епітелію плацентарного амніону найчастіше зустрічалися у другій досліджуваній групі. На 33,75 % щодо групи порівняння зростала кількість осередків дегенерації епітеліоцитів із їх загибеллю та відшаруванням, на 8,75 % – вогнищ метаплазії.

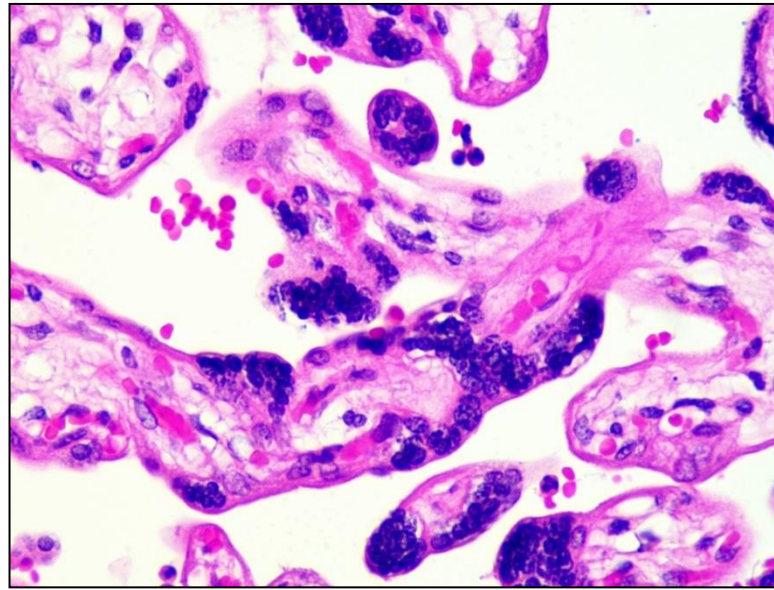


Рисунок 5.4 – Перша досліджувана група – ворсинковий хоріон.
Проліферативні зміни епітелію термінальних ворсин. Забарвлення
гематоксилином та еозином, x400

Таблиця 5.1 – Розповсюдженість патогістологічних змін у посліді за умов вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції

Патологічні зміни	Кількість спостережень / %					
	Контроль, n = 40		I група, n = 80		II група, n = 80	
1	2	3	4	5	6	7
Дегенерація амніотичного епітелію	5	12,5	14	17,5	37	46,25
Некроз і десквамація амніотичного епітелію	1	2,5	10	12,5	29	36,25
Безсудинні ворсини хоріону	0	0	2	2,5	6	7,5
Метаплазія амніотичного епітелію	2	5	7	8,75	11	13,75

Продовження таблиці 5.1

1	2	3	4	5	6	7
Ангіоматоз ворсин хоріону	17	42,5	39	48,75	21	26,25
Десквамація епітелію ворсин	9	22,5	19	23,75	39	48,75
Одно-двошаровий епітелій ворсин	0	0	2	2,5	7	8,75
Проліферація епітелію ворсин	19	47,5	54	67,5	20	25
Гіперемія ворсин хоріону	8	20	41	51,25	24	30
Фіброз та склероз строми ворсин хоріону	10	25	29	36,25	44	55
Кальцифікати у стромі ворсин хоріону	7	17,5	20	25	38	47,5
Клітин Кашенко-Гофбауера у стромі ворсин	0	0	1	1,25	6	7,5
Облітеровані кровоносні судини	4	10	15	18,75	28	35
Інтервільозне депонування фібриноїду	6	15	14	17,5	22	27,5
Кров і тромби у міжворсинковому просторі	4	10	9	11,25	19	23,75
Дистрофія децидуоцитів	7	17,5	21	26,25	39	48,75

Водночас у першій досліджуваній групі відмінності щодо контрольних значень були меншими (рис. 5.5): дегенерація спостерігалася частіше лише на 5 %, некроз із подальшою десквамацією – на 10 %, осередки метаплазії – на 3,75 %.



Рисунок 5.5 – Розповсюдженість структурних змін (за результатами гістологічного дослідження посліду) в контрольній та досліджуваних групах

У першій групі мали місце ознаки невідповідності структури хоріальних ворсин гістологічній нормі для доношеної вагітності. На 7,5 % частіше, ніж у здорових жінок, візуалізувалися безсудинні ворсини, на 8,75 % – одно-двошарова будова ворсинкового епітелію, на 7,5 % частіше зустрічалися клітини Кащенко-Гофбауера (див. рис. 5.5). Аналогічні зміни у другій групі виявлялися рідше – відмінність від контролю складала 2,5 %, 2,5 % 1,25 % відповідно.

Морфофункціональний стан епітелію хоріальних ворсин характеризувався наступними критеріями. Злуцнення епітеліальних структур

у другій групі спостерігалось на 26,25 % частіше, ніж у групі порівняння. Водночас у першій групі відмінність від контрольних значень була мінімальною – 1,25 %. Різновекторна динаміка відмічалась щодо проліферативної активності епітелію: кількість таких осередків у другій групі зменшувалась на 22,5 %, у першій групі – збільшувалась на 20 %.

У другій досліджуваній групі мали місце гістологічні зміни, котрі слід розцінювати як морфологічні маркери функціональних розладів у системі «мати-плацента-плід», що супроводжують пізній гестоз. У плацентарному амніоні спостерігалась метаплазія циліндричного епітелію фетальної поверхні у багат шаровий плоский, при цьому місцями відмічалась підвищена проліферативна активність епітеліоцитів, які формували бляшкоподібні структури та нарости. Окрім того виявлялися дистрофічні та дегенеративні зміни епітеліоцитів, подекуди значно виражені, з переходом у некроз та, як наслідок, вогнищевою десквамацією клітин (рис. 5.6).

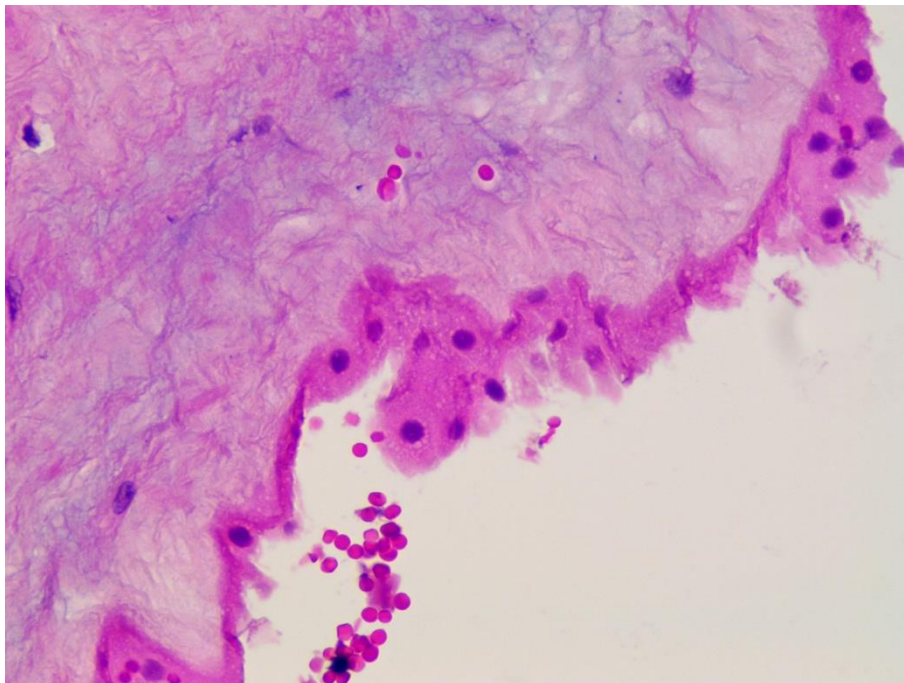


Рисунок 5.6 – Друга досліджувана група – плацентарний амніон. Дистрофічні та дегенеративні зміни епітелію з вогнищевою десквамацією. Забарвлення гематоксиліном та еозином, х400

Патологічні зміни в другій досліджуваній групі було знайдено і у хоріальних ворсинах. Мали місце гемодинамічні порушення, переважно у вигляді нерівномірного кровонаповнення, коли в одному полі зору фіксувалися гіперемійовані та ішемізовані ділянки; при цьому така дисоційована васкуляризація спостерігалася у ворсинах різного калібру – стовбурових, середнього калібру, термінальних. Зрідка траплялися і більш критичні розлади гемоциркуляції, наприклад тромбоз судин стовбурових ворсин (рис. 5.7).

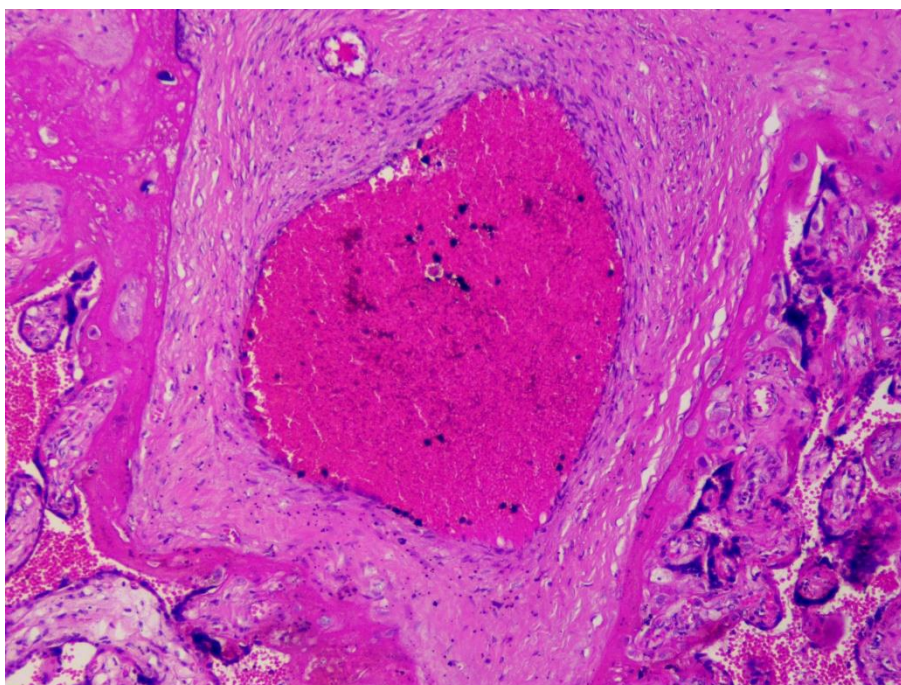


Рисунок 5.7 – Друга досліджувана група – ворсинковий хоріон. Обтуруючий тромб. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

Однією з передумов описаних розладів кровообігу були структурні зміни судинного русла хоріальних ворсин: обтурація (а місцями і повна облітерація) артерій і артеріол за рахунок превазального фіброзу, гіпертрофії медії та проліферації ендотелію (рис. 5.8).

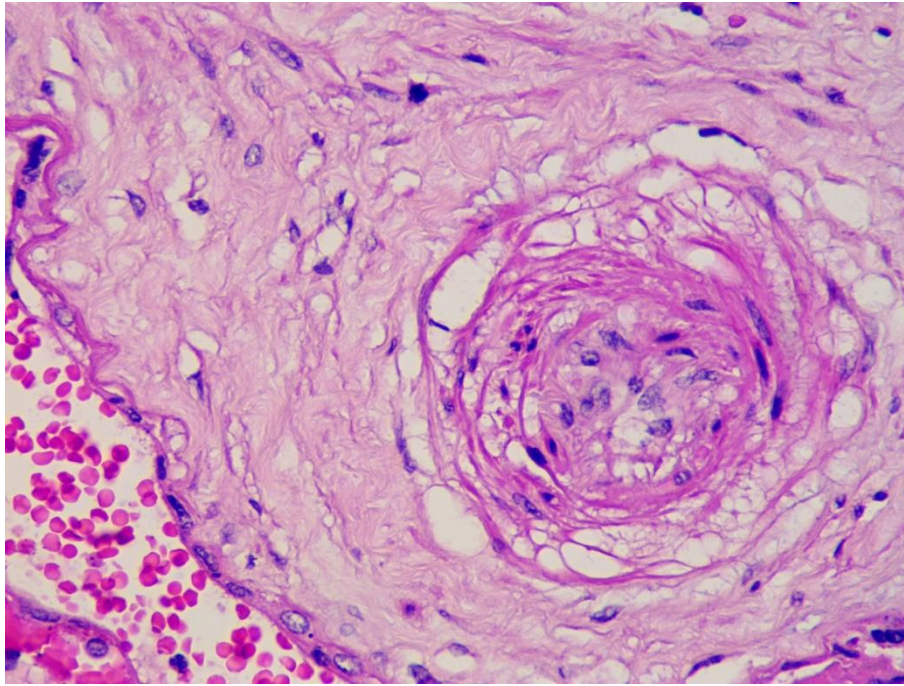


Рисунок 5.8 – Друга досліджувана група – ворсинковий хоріон. Облітерація просвіту судини за рахунок перивазального склерозу та проліферації ендотелію. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

Подекуди відмічалось набухання та часткова десквамація ендотеліоцитів, що можна трактувати як прояви ендотеліальної дисфункції.

Ворсинковий епітелій зазнавав альтерації, що проявлялося його дистрофічними змінами та, зрідка, частковою або повною десквамацією. В той же час осередки проліферації візуалізувалися лише на окремих ділянках. У стромі мали місце фіброзно-склеротичні процеси – осередкові (переважно навколо судин), а де-не-де і тотальні, що супроводжувалися загибеллю ворсин. Некротизовані елементи підлягали звапненню, тому спостерігалися петрифікати різних розмірів. Очевидним наслідком таких альтеративних змін ворсинкового хоріону стало порушення його диференціації – наявність за умов доношеної вагітності ділянок незрілих ворсин на загальному тлі зрілих структурних елементів. У плацентах другої досліджуваної групи ми знаходили незрілі ворсинки в яких епітеліальний шар мав одно-двошарову стратифікацію замість синцитіальної будови, а ангіоархітектоніка

характеризувалася низьким показником відносної площі судинного русла (рис. 5.9).

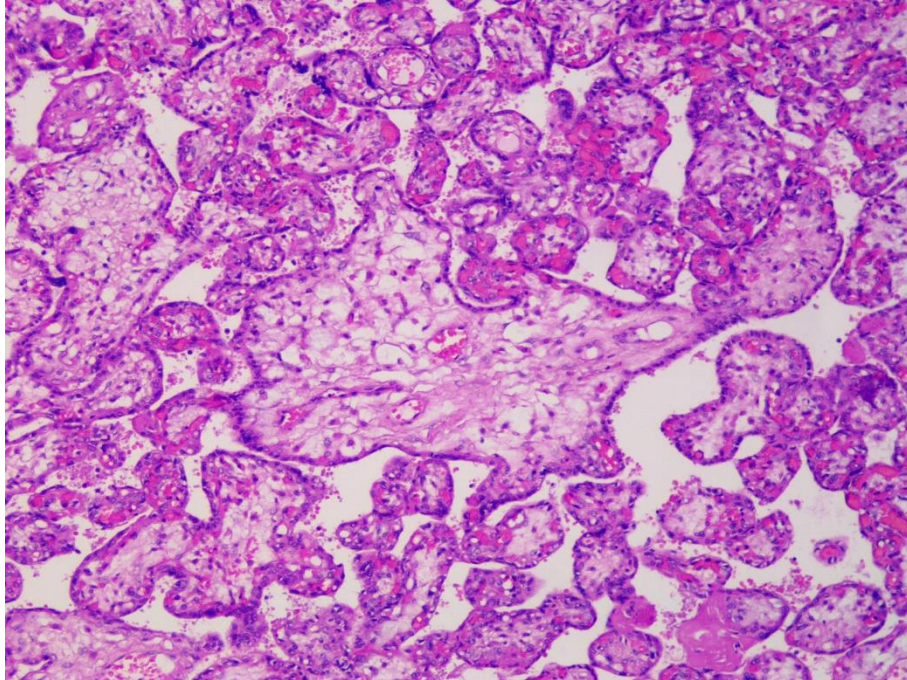


Рисунок 5.9 – Друга досліджувана група – ворсинковий хоріон. Ознаки порушення диференціації структурних елементів – наявність незрілих ворсин із набряклою слабо васкуляризованою стромою та одно-двошаровим епітелієм. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

Міжворсинкові простори в багатьох випадках були звужені за рахунок нерівномірного розподілу термінальних ворсин в полі зору. Також інтервільозно знаходили кров та тромби, фібриноїдні маси, різнорозмірні фрагменти злушеного епітелію ворсин (рис. 5.10). Наслідком таких змін є сповільнення циркуляції материнської крові та, як наслідок, зниження інтенсивності фетоплацентарного обмінну.

У базальному шарі децидуальної оболонки відмічалися ділянки дегенерації, розлади кровообігу. Значна кількість децидуоцитів мала ознаки альтерації (рис. 5.11).

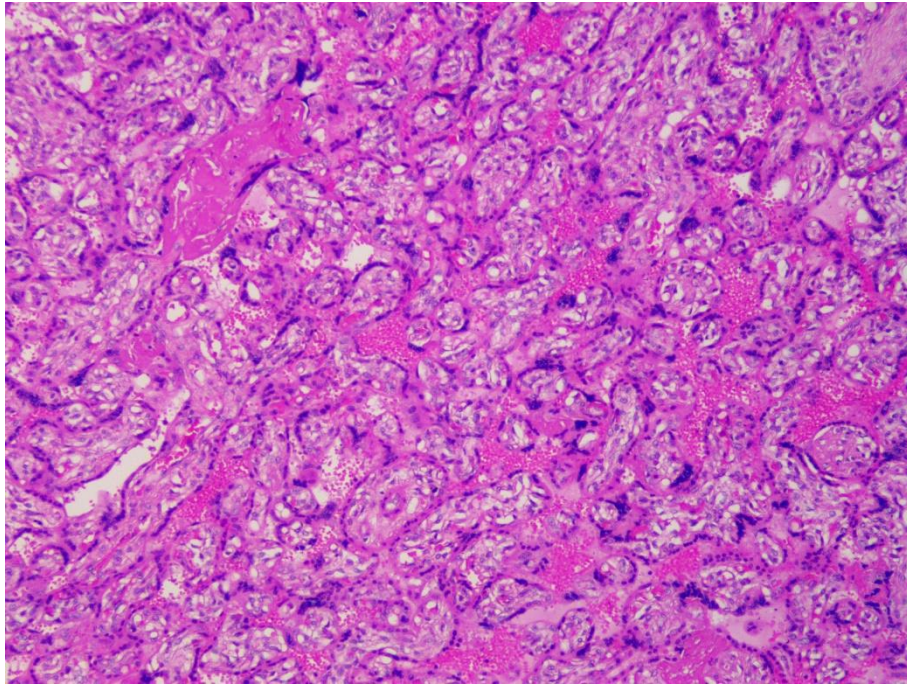


Рисунок 5.10 – Друга досліджувана група – ворсинковий хоріон.

Інтервільозні простори звужені, містять фібриноід, тромби.

Забарвлення гематоксиліном та еозином, x100

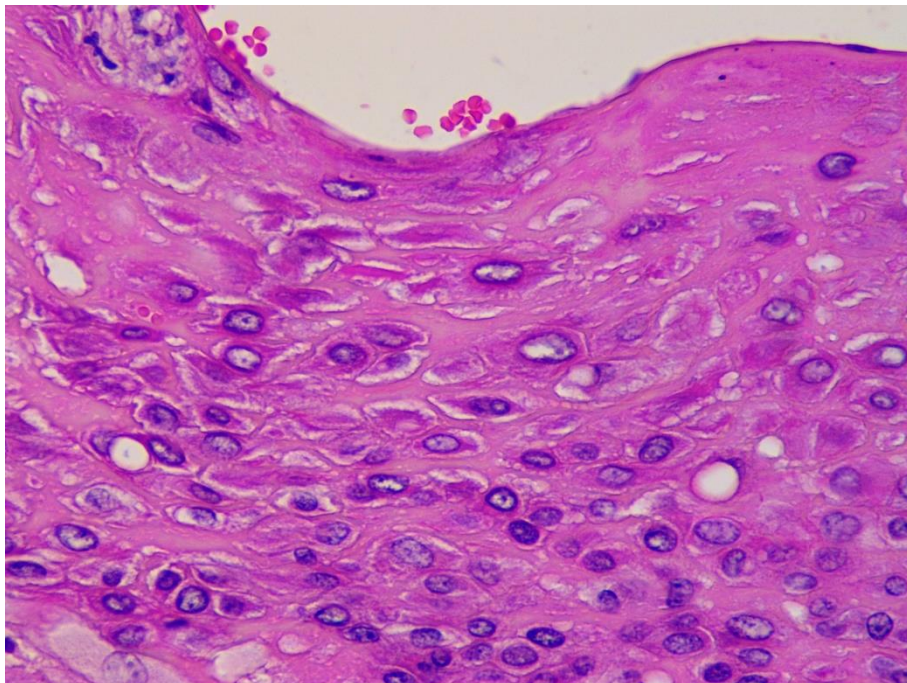


Рисунок 5.11 – Друга досліджувана група – децидуальна оболонка. Дистрофія

децидуоцитів. Забарвлення гематоксиліном та еозином, x400

Ремоделювання судинного русла ворсинкового хоріону та, як наслідок, гемодинамічні зміни оцінювалися за наступними гістологічними маркерами. Частка ворсин з ознаками посиленого ангиоматозу у другій групі зменшувалася щодо контролю на 16,25 %, а у першій групі навпаки – зростала на 6,25 %. Звуження просвіту ворсових судин за рахунок перивазального склерозу та проліферації ендотелію, фінальним проявом якого була повна облітерація, значно частіше спостерігалось у другій групі – на 25 % більше, ніж у групі порівняння, у першій групі приріст частоти виявлення такого патологічного процесу становив 8,75 %. Посилене кровонаповнення хоріальних ворсин частіше мало місце у першій групі (+31,25 % щодо контролю), ніж у другій (+10%).

В умовах порушеного кровотоку строма хоріальних ворсин зазнавала фіброзно-склеротичних змін, які у другій групі фіксувалися на 30 % частіше, ніж у контрольній, у першій групі різниця була істотно меншою – 11,25 %. Наступним етапом морфогенезу був розвиток дистрофічного звапнення із формуванням кальцифікатів, які візуалізувалися у другій групі на 30 % частіше, у першій групі – на 7,5 % частіше.

Як зазначалося вище, патологічні зміни реєструвалися не лише у хоріальних ворсинах, але й у міжворсинковому просторі, який є критично важливою ланкою функціональної системи "мати-плацента-плід". Накопичення тут фібриноїду спостерігалось у другій групі на 12,5 % частіше щодо контрольної величини, у першій групі – на 2,5 % частіше, щодо тромбозу міжворсинкового простору, то відмінність складала відповідно 13,75 % та 1,25 %.

Загальна тенденція щодо структурних змін зберігалася також в децидуальній тканині, де дистрофічні зміни децидуоцитів у другій групі зустрічалися на 31,25 % частіше, ніж у контрольній, а для першої групи різниця становила лише 8,75 %.

На підставі результатів гістологічного дослідження можна стверджувати, що комплексна модифікована терапія преєклампсії на тлі метаболічного синдрому дозволяє нормалізувати структуру плаценти, що об'єктивно підтверджується зменшенням частоти виявлення альтеративних змін у плацентарному амніоні, епітелії та стромі хоріальних ворсинок, децидуальній оболонці. Вагому роль в цьому процесі відіграє ремоделювання мікроциркуляторного русла ворсинкового хоріону та активація проліферативних процесів в епітелії хоріальних ворсинок.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в наукових працях автора [126, 176].

РОЗДІЛ 6

МАТЕМАТИЧНА МОДЕЛЬ ПРОГНОЗУВАННЯ ВИНИКНЕННЯ

ПРЕЕКЛАМПСІЇ СЕРЕДНЬОГО СТУПЕНЯ У ЖІНОК ГРУПИ

ВИСОКОГО РИЗИКУ РОЗВИТКУ ПРЕЕКЛАМПСІЇ НА ТЛІ

МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Для побудови математичної моделі прогнозування виникнення преєкламписії середнього ступеня за допомогою нейронної мережі у жінок групи високого ризику розвитку ПЕ на тлі метаболічного синдрому, в якості вхідної інформації потрібно обрати показники, котрі найбільше корелюють на виникнення преєкламписії у даної когорти жінок. Аналізуючи розділи дисертації, можна виділити декілька чинників, що найбільше пов'язані з розвитком преєкламписії середнього ступеня. До них належать: вік жінок більше 35 років, наявність протеїнурії, визначення сечовини в крові, сечової кислоти в крові, АЛТ і АСТ в біохімічному аналі крові, рівень вітаміну Д та визначення інгібіну А, що відповідає вектору I.

$I^{MIN} = (0; 0; 1.6; 0.15; 0; 0; 11; 0)$ – мінімально можливі показники з вищезазначених вимірювань.

$I^{MAX} = (1.0; 3.5; 8.3; 0.45; 65; 57; 50; 456)$ – максимально можливі показники з вищезазначених вимірювань.

Тоді ймовірність наявності преєкламписії середнього ступеня у жінок групи високого ризику розвитку даного ускладнення вагітності, визначається за формулою:

$$P(I) = \frac{1}{1 + e^{-5 D * W}}$$

де $W = (0.48; 8.63; 5.45; -1.62; -1.54; -0.17; -1.68; -1.21)^T$,

$$D = (d_1, d_2, \dots, d_8), \quad d_j = \frac{I_j - I_j^{MIN}}{I_j^{MAX} - I_j^{MIN}} \quad j = \underline{1, 8}$$

де $P(I)$ – probability (Ill), ймовірність наявності преєкламписії середнього ступеня.

W – weight, вектор ваг синаптичних дуг штучного нейрону;

D – data, дані хворого, відмасштабовані на інтервал 0–1, таким чином, що мінімально можливому значенню відповідає 0, а максимально можливому – 1.

e – число Ейлера.

Приклад обчислення.

Формування вхідного вектору I . Позначимо вектором I показники хворого з наступних вимірювань: вік жінок більше 35 років, наявність протеїнурії, визначення сечовини в крові, сечової кислоти в крові, АЛТ і АСТ в біохімічному аналі крові, рівень вітаміну Д та визначення інгібіну А. ($I = 1; 1,45; 3,5; 0,45; 40; 48; 18; 420$).

Обчислення вектору D . Тепер нам необхідно «відмасштабувати» ці дані на відрізок 0 – 1, тобто, щоб мінімально можливим значенням був 0, а максимально можливим – 1. Для цього нам знадобляться вектори I^{MIN} та I^{MAX} .

$I^{MIN} = (0; 0; 1,6; 0,15; 0; 0; 11; 0)$. – мінімально можливі показники з вищезазначених вимірювань;

$I^{MAX} = (1; 3,5; 8,3; 0,45; 65; 57; 50; 456)$. – максимально можливі показники з вищезазначених вимірювань.

Вектор $D = (d_1, d_2, \dots, d_8)$ обчислюється за наступною формулою:

$$d_j = \frac{I_j - I_j^{MIN}}{I_j^{MAX} - I_j^{MIN}} \quad j =$$

Обчислення добутку векторів D та W .

Маємо вектор W з константними значеннями: $W = (0,48; 8,63; 5,45; -1,62; -1,54; -0,17; -1,68; -1,21)$.

Тепер можемо обчислити їх матричний добуток:

Отже, $D * W = 2,29$.

Фінальне обчислення ймовірності наявності даного ускладнення вагітності:

Отримуємо фінальну відповідь:

$$P(I) = \frac{1}{1+e^{-5 D*W}} = 1,00 \text{ або } 100 \%$$

Отже, вірогідність виникнення прееклампсії середнього ступеня у даної пацієнтки становить 100 %. Для полегшення математичних обчислень створено своєрідний «калькулятор» прогнозування у жінок групи ризику виникнення прееклампсії середнього ступеня . Дану формулу внесено в програму для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel, де достатньо лише заповнити вхідні дані пацієнта (вік жінок більше 35 років, наявність протеїнурії, визначення сечовини в крові, сечової кислоти в крові, АЛТ і АСТ в біохімічному аналі крові, рівень вітаміну Д та визначення інгібіну А) у відповідних комірках і автоматично отримати ймовірність розвитку прееклампсії (рис. 6.1).

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	Математичне позначення								
3	I_{min}	0,00	0,00	1,60	0,15	0,00	0,00	11,00	0,00
4	I_{max}	1,00	3,50	8,30	0,45	65,00	57,00	50,00	456,00
5	W	0,48	8,63	5,45	-1,62	-1,54	-0,17	-1,68	-1,21
6									
7		Вік більше 35	Протеїнурія	Сечовина	СК	АЛТ	АСТ	Вітамін Д	Інгібін А16-18тижнів
8	I	1	1,45	4,5	0,45	40	48	18	420
9									
10									
11	D	1,00	0,41	0,43	1,00	0,62	0,84	0,18	0,92
12	D*W	2,29							
13	P(I)	Ймовірність		1,00					
14									

Рисунок 6.1 – Приклад 1. Калькулятор прогнозування прееклампсії середнього ступеня (ймовірність розвитку 100 %)

При наявності таких критеріїв, як: вік пацієнтки понад 35 років, наявності протеїнурії понад 0,3 ммоль/л, рівень сечовини в крові понад 4,5 ммоль/л, рівня сечової кислоти понад 0,45 ммоль/л, підвищення рівня АЛТ та

АСТ, дефіцит вітаміну D та підвищення інгібіну А ймовірність розвитку преєклампсії середнього ступеня складає 100 %.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I
1									
2	Математичне позначення								
3	I_{min}	0,00	0,00	1,60	0,15	0,00	0,00	11,00	0,00
4	I_{max}	1,00	3,50	8,30	0,45	65,00	57,00	50,00	456,00
5	W	0,48	8,63	5,45	-1,62	-1,54	-0,17	-1,68	-1,21
6									
7		Вік більше 35	Протеїнурія	Сечовина	СК	АЛТ	АСТ	Вітамін D	Інгібін А16-18тижнів
8	I	0	0,045	6	0,35	29	28	18	420
9									
10									
11	D	0,00	0,01	0,66	0,67	0,45	0,49	0,18	0,92
12	D*W	0,42							
13	P(I)	Ймовірність	0,89						

Рисунок 6.2 – Приклад 2. Калькулятор прогнозування преєклампсії середнього ступеня (ймовірність розвитку 89 %)

Досліджено, що при наявності протеїнурії, що відповідає діагностичним критеріям преєклампсії легкого ступеня, дефіциту вітаміну D та підвищення рівня інгібіну А, ймовірність розвитку преєклампсії середнього ступеня становить 89 %. Можна зробити висновок, що у пацієток віком понад 35 років ризик виникнення преєклампсії, враховуючи дані у таблиці – зростає.

Результати дослідження, які наведені в даному розділі, опубліковано в науковій праці автора [130].

РОЗДІЛ 7

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

В останні десятиліття все більшу увагу привертають проблеми виникнення преєклампсії та ускладнень вагітності на основі метаболічного синдрому. Він характеризується появою сучасних діагностичних методів, розробкою нових препаратів для профілактики та лікування ПЕ та збільшенням кількості відповідних публікацій клініцистів на цю тему. За даними різних авторів, частота коливається від 6 % до 20 % [24, 101]. У структурі материнської смертності перебіг вагітності у III триместрі займає 2 – 3 місце. На нього припадає 15 – 25 % випадків [24, 106]. Щодо патогенезу ПЕ, хоча існує ще велика кількість невідомих причин, були визначені основні правила. Визнаним центральним патогенезом є системна ендотеліальна дисфункція [9, 24, 34, 107]. Преєклампсія є критичним станом, який розвивається через низку послідовних порушень роботи органів. Формування синдрому поліорганної дисфункції відбувається через розвиток низки патологічних змін. Його джерелом є структура плаценти матки та плоду, яка є джерелом метаболічної та гемодинамічної дисфункції. Крім того, це дисфункція, тому що це більш широке поняття дисфункції органів, яке за своєю природою може мати низьку та велику потужність. Важливі фактори ризику метаболічного синдрому, такі як гіперліпідемія, ожиріння, гіпертонія та гіперглікемія натще, пов'язані зі стресовими факторами: куріння, незбалансоване харчування, малорухливий спосіб життя тощо. 35 – 38% вагітних жінок з ожирінням в економічно розвинених країнах збільшують частоту акушерських та перинатальних ускладнень приблизно на 50%. Ожиріння є основним симптомом у людей з високим ризиком розвитку МС.

Поширеність МС у жінок репродуктивного віку коливається від 6 % до 35 %. У жінок з ожирінням поширеність МС становить 50-60 %, а серед вагітних від 14 % до 24 % [15, 27, 78]. Ожиріння викликає резистентність до

інсуліну, який вважається основним патогенезом системного запалення, ендотеліальної дисфункції та пов'язаних з цим дисфункцій (включаючи репродуктивну дисфункцію, особливо розвиток синдрому полікістозних яєчників) [43, 52, 136, 119, 169, 181, 188, 192]. Вагітність супроводжується реорганізація обмінного процесу, що змушує жіночий організм адаптуватися до нових умов життя. Його проявами є особливо фізіологічна інсулінорезистентність [19, 113, 114]. Відсутність адаптації організму призводить до збільшення перинатальної захворюваності [26, 35, 88].

Встановлено, що маркером виникнення ПЕ на тлі метаболічного синдрому може бути виявлення дефіциту вітаміну D, підвищення рівня інгібіну А, сечової кислоти та сироваткового заліза. Незважаючи на підвищений інтерес науковців світу до проблеми ПЕ на тлі метаболічного синдрому, немає достатньо інформації щодо сучасних методів діагностики та чіткої лікувальної тактики пацієток, вагітність, яких ускладнилась ПЕ на тлі МС, тому дана проблема і надалі залишається актуальною.

Метою нашої роботи є підвищити ефективність діагностики, профілактики, лікування ПЕ на фоні метаболічного синдрому шляхом розробки адекватних, патогенетично обумовлених стандартів медичної практики.

Для досягнення мети та поставлених завдань дисертаційне дослідження виконувалось у декілька етапів. В ході виконання I етапу було проведено одноцентрове когортне ретроспективне дослідження, що включило 640 історій хвороби жінок з преєклампсією, які лікувалися на базі комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради. Матеріалом дослідження слугувала історія хвороби та пологів. Ретроспективний аналіз проводили шляхом вивчення паспортних та анамнестичних даних, аналізу об'єктивного обстеження, лабораторних та інструментальних методів досліджень.

На II етапі роботи проведено багатоцентрове когортне проспективне дослідження 109 вагітних жінок, перебіг вагітності у яких ускладнився ПЕ на тлі метаболічного синдрому. Дані жінки лікувалися на базах кафедри акушерства та гінекології № 1 Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, комунального некомерційного підприємства «Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» Тернопільської обласної ради, а також у приватних медичних центрах «Клініка професора Стефана Хміля» у Тернополі та «Клініка професора Стефана Хміля» у Львові. Матеріалом дослідження слугували клінічні спостереження, що включали загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та морфологічні методики.

Всім пацієнткам проводився аналіз даних соматичного та акушерсько-гінекологічного анамнезу. Велика увага приділялася аналізу перенесених інфекційно-запальних захворювань, порівняльна характеристика перебігу і наслідків попередніх вагітностей (присутність в анамнезі вагітностей, мимовільних викиднів і їх кількість, багатоводдя і маловоддя, внутрішньоутробне ураження плода, наявність вад розвитку плода, наявність перинатальних втрат). Об'єктивне обстеження складалося із загального огляду, оцінюванні стану серцево-судинної, нервової, дихальної, сечовидільної і травної систем.

Усі жінки проходили планові призначення та обстеження: загальний аналіз крові, загальний аналіз сечі, біохімічний аналіз крові (сечова кислота, глюкоза, АЛТ, АСТ, загальний білок, креатинін, сечовина, білірубін, лужна фосфатаза), ліпидограма (загальний холестерол, ЛПНЩ, ЛПВЩ, тригліцероли).

Важливим етапом роботи було визначення параметрів кровотоку в матково – плацентарних і плодово – плацентарних судинах. Ультразвукове дослідження органів малого тазу проводились за допомогою апарату «Voluson E8 Expert».

Одним із надзвичайно важливих та актуальних показників для нашої роботи було вивчення змін інсуліноподібного та плацентраного фактору росту у вагітних з ПЕ на тлі метаболічного синдрому. Тому що саме ІФР має кореляційні властивості з розвитком ПЕ. Зміни ПФР можуть вказувати на ризик розвитку гіпертонічної хвороби, ниркових уражень, цукрового діабету, аутоімунних захворювань, тромбофілії.

Наступними додатковим вузькоспецифічними показниками для вивчення слугували інгібін А та вітамін D. Рівні даного показника дозволяють оцінити ризик розвитку прееклампсії у вагітних.

Проведений в ході аналіз ретроспективного дослідження: аналіз клініко-анамнестичних даних, акушерських і перинатальних наслідків підтвердив значущість анамнезу у ризику розвитку ПЕ, що може бути значимо для практичної діяльності. У той же час недостатня передбачувальна здатність вище зазначених факторів обумовлює необхідність проведення подальших досліджень з пошуку сучасних молекулярно-генетичних та імунологічних предикторів розвитку ПЕ, спрямованих на ранню діагностику і верифікацію тяжкості даної патології. Враховуючи дані математичного обчислення за допомогою Data Mining, виявлені виражені взаємообтяження ПЕ на тлі метаболічного синдрому з виникненням плацентарної недостатності. У жінок з прееклампсією легкого ступеня з МС характерний перебіг вагітності на фоні цитомегаловірусної інфекції, хламідіозу, багатоводдя, високим ризиком виникнення передчасних пологів. Прееклампсія середнього ступеня з МС протікала на фоні цитомегаловірусної інфекції, токсоплазмозу, хламідіозу, та ускладнювалась передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти, з наявними супутніми захворюваннями сечо-видільної системи.

В процесі проспективного обстеження у всіх вагітних групи високого ризику розвитку ПЕ, які дали згоду на участь у дослідженні, виявлено супутній метаболічний синдром. За дизайном дослідження всіх обстежених

хворих було розподілено на три групи, залежно від запропонованого модифікованого лікування. Виходячи із мети та поставлених завдань було обстежено 109 вагітних жінок. По результатах дослідження в залежності від отриманих клініко-лабораторних даних, поставленого діагнозу і розроблених критеріїв включення, пацієнтки були розподілені на 3 групи: I група – 31 жінка, вагітність яких ускладнилась ПЕ на тлі метаболічного синдрому, пацієнтки отримували превентивну, модифіковану, патогенетично обґрунтовану терапію – протокольне лікування + вітамін D у дозі 2000 МО, L-аргінін – 3000 мг, карбонат кальцію – 1000 мг, сульфат магнію – 1000 мг та ацетилсаліцилову кислоту у дозі 75 мг. Дана група поділялася на підгрупи за важкістю перебігу прееклампсії: Ia підгрупа – 27 жінок з прееклампсією легкого ступеня, Ib – 4 пацієнтки з прееклампсією середнього ступеня. Група II – 38 жінок, вагітність яких проходила з ПЕ на тлі метаболічного синдрому. Пацієнтки з даної групи отримували стандартну протокольну терапію. Дана група поділялася також на підгрупи за важкістю перебігу прееклампсії: IIa підгрупа – 28 жінок з прееклампсією легкого ступеня, IIb – 10 пацієнток з прееклампсією середнього ступеня. Група III – 40 жінок, фізіологічна вагітність, яких перебігала без ускладнень та екстрагенітальної патології.

Аналіз результатів клінічних досліджень показав, що середній вік пацієнтів у цьому дослідженні становив $28,93 \pm 4,98$ років для жінок I групи та $28,51 \pm 6,07$ років для вагітних II групи. Слід зазначити, що частка вагітних жінок старше 35 років у I групі становила 22,6 %, а у II групі – 18,45 %, що свідчить про те, що жінки цієї вікової групи є факторами ризику ПЕ на тлі метаболічного синдрому. При аналізі антропометричних даних між досліджуваними групами, згідно з визначенням індексу маси тіла, чи жінки страждають ожирінням. Серед жінок у групі I 67,74 % пацієнтів мали ожиріння I ступеня, 29,03 % – ожиріння II ступеня, і лише 3,23 % – ожиріння III ступеня. У групі II більше вагітних жінок були діагностовані як ожиріння III ступеня, тобто 10,53 %, ожиріння II ступеня – 21,05 %, а ожиріння I

ступеня – 68,42 %. Середнє значення показників у I групі становило $32,96 \pm 3,57$, у II групі – $33,83 \pm 6,00$, що вказує на взаємозв'язок між наявністю ожиріння та високим ризиком розвитку ПЕ.

Проведено аналіз екстрагенітальної патології у пацієнок досліджувальних груп. В анамнезі вагітних виявлено наступні захворювання: структура основних захворювань дихальних шляхів характеризувалась тонзилітом у I групі у 9,67 %, у II групі у 7,89 % та фарингітом у I групі у 3,22 %, у II групі у 5,26 %. Серед захворювань серцево-судинної системи характерний був пролапс мітрального клапана у I групі у 9,67 %, у II групі у 13,15 %, артеріальна гіпертензія у I групі у 25,8 %, у II групі у 31,5 % та синусова тахікардія у I групі у 3,22 %, у II групі у 10,5 %. На фоні артеріальної гіпертензії частота виникнення прееклампсії достовірно висока. Захворювання сечо-видільної системи були представлені хронічним пієлонефритом у I групі у 12,9 %, у II групі у 15,78 % та циститом у I групі у 6,45 %, у II групі у 5,26 %. Аналіз ендокринної системи виявив захворювання щитовидної залози у I групі у 19,35 %, у II групі у 10,5% та наявність цукрового діабету у I групі у 16,12 %, у II групі у 5,26 %. Офтальмологічні захворювання в основному були пов'язані з порушенням гостроти зору у I групі у 16,1 %, у II групі у 7,68 %. Захворювання шлунково-кишкового тракту проявлялись гастритом у I групі у 9,67 %, у II групі у 5,26 % та закрепам у I групі у 12,9 %, у II групі у 10,5 %. Захворювання печінки проявлялось хронічним холециститом у I групі у 3,22 %, у II групі у 2,63 %. Алергічні захворювання проявлялись лише наявністю алергічного риніту у I групі у 12,9 %, у II групі у 7,89 %. Наявність хірургічних операцій мали у I групі у 16,1 %, у II групі у 18,42 %.

Аналіз менструальної функції, що включав в себе вік початку менструації (менархе), середнє значення тривалості менструального циклу, тривалість менструальних виділень не виявив статистичних значимих змін ($p > 0,05$). У I групі у 90,3 % жінок був виявлений нормальний менструальний

цикл, та у 92,1% пацієток у II досліджувальній групі. Порушення менструального циклу, у вигляді дисменореї було виявлено у 9,7 % першої групи та у 7,9 % пацієток другої групи відповідно. У жінок контрольної групи менструальна функція не порушена.

В структурі гінекологічних захворювань варто відмітити наявність хламідіозу у багатьох жінок обох досліджувальних груп, у I групі у 25,8 %, у II групі у 15,78 %, хронічного аднекситу у I групі у 9,67 %, у II групі у 34,2 %, лейоміоми матки у I групі у 25,8 %, у II групі у 26,3 %.

Акушерський анамнез, включаючи кількість вагітностей, пологів та викиднів, не суттєво відрізнялася між досліджуваними групами. Було виявлено, що порівняно з другою групою у більшості жінок першої групи в історії хвороби була лише одна вагітність.

Процес вагітності був проаналізований у контексті ПЕ. Згідно з діагностичними критеріями, у групі I – 87 % прееклампсій мали легку форму, а 13 % – прееклампсію середнього ступеня. У II групі – 73,68 % жінок мали легку прееклампсію та 26,32 % жінок – прееклампсію середньої тяжкості. Показники стану новонародженої дитини, від матерів, вагітність яких ускладнилась прееклампсією легкого та середнього ступеня на тлі метаболічного синдрому досліджено, що чим більше зростала ступінь прееклампсії, тим більша маса плаценти мала тенденцію до зниження. Також маса новонароджених дітей зростала у жінок, що отримували запропоновану модифіковану терапію.

Проаналізовано перебіг вагітностей у жінок досліджувальних груп. У жінок I досліджувальної групи перебіг вагітності ускладнився у 38,7 % жінок дисфункцією плаценти, у 12,9 % – маловоддям, у 45,1 % – багатоводдям, у 6,45 % – істміко-цервікальною недостатністю, у 6,45 % – центральним передлежанням плаценти, у 16,1 % – передчасними пологами, у 16,1 % – передчасним розривом навколоплодових оболонок, у 9,67 % – синдромом затримки розвитку плода. У II групи пацієток, котрі отримували

протокольну базову терапію, перебіг вагітності ускладнився у 47,3 % фетоплацентраною недостатністю, у 18,4 % – маловоддям, у 55,2 % – багатоводдям, у 13,15 % – істміко-цервікальною недостатністю, у 10,52 % – центральним передлежанням плаценти, у 15,7 % – передчасними пологами, у 18,42 % – передчасним розривом навколоплодових оболонок, у 13,15 % – синдромом затримки розвитку плода.

Рівень загального білка в сироватці крові при прееклампсії середнього ступеня був достовірно знижений, на відміну від прееклампсії легкого ступеня та групи контролю. Рівень глюкози у пацієток Ib та IIb групи також був знижений у порівнянні з групою контролю. Рівень сечовини та креатинін помітно підвищувався у жінок з прееклампсією середнього ступеня, що впливало на порушення функції нирок. Органом-мішенню, яка пошкоджувалася при ПЕ являлася також печінка. Як видно, з даної таблиці, досліджені показники, за виключенням, білірубину, були підвищені. Рівень лужної фосфатази при прееклампсії середнього ступеня підвищувався у 2 рази, на відміну, від прееклампсії легкого ступеня. АЛТ у жінок Ib групи в 1,4 рази перевищував групу Ia, у пацієток групи IIa у 1,6 рази перевищував групу IIb. АСТ також був збільшений у жінок перебіг вагітності, яких ускладнився прееклампсією середнього ступеня. Індивідуальні показники АСТ та лужної фосфатази показують, що не у всіх пацієток ці показники підвищені, що характеризує гетерогенність прееклампсії.

При прееклампсії легкого ступеня на тлі метаболічного синдрому рівень сечової кислоти перевищував контроль приблизно в 1,3 рази, а при прееклампсії середнього ступеня на тлі МС цей показник перевищував контрольну групу в півтора рази. Рівень сироваткового заліза напряму пов'язаний з такими показниками крові, як загальна кількість еритроцитів, рівень гемоглобіну, білків, пов'язаних з залізом. Загальна кількість лейкоцитів не відрізнялася від

контрольної групи при різних формах преєклампсії. Загальна кількість еритроцитів знижувалась як при легкій, так і при преєклампсії середньої тяжкості. При аналізі індивідуальних показників гемоглобіну було показано, що анемія виникає при легкій преєклампсії, приблизно в 35 %, а при преєклампсії середнього ступеня у близько 65 % випадків. При преєклампсії легкого ступеня рівень сироваткового заліза достовірно підвищувався, порівнюючи з контрольною групою, і ще більше наростав при преєклампсії середнього ступеня. Показники при преєклампсії легкого ступеня були гетерогенні від 11,1 мкмоль/л до 39,6 мкмоль/л, при преєклампсії середнього ступеня нижня границя була 12,4 мкмоль/л, верхня межа 56,4 мкмоль/л.

Оцінюючи дані виконаного дослідження встановлено вагоме значення визначення рівня сечової кислоти та сироваткового заліза, як маркерів оцінки ступеня преєклампсії на тлі метаболічного синдрому. Таким чином, виявлена нами гіперурикемія при преєклампсії може бути, одним із механізмів, які беруть участь в дисфункції ендотелія, ушкодження нирок, яке присутнє при преєклампсії. Підвищення рівня сечової кислоти в крові може відображати порушення в системі оксиданти-антиоксиданти в плаценті при преєклампсії. Рівень фібриногену поступово підвищувався у пацієток досліджувальних груп від ПЕ легкого ступеня до преєклампсії середнього ступеня. Однак слід зазначити, що при преєклампсії середнього ступеня частіше відбувалося ураження печінки, ніж при преєклампсії легкого ступеня, тому рівень фібриногену не був занадто високим через можливі порушення його синтезу в печінці. У свою чергу, в результаті гіперінсулінемії відбуваються зміни ліпідного профілю крові (дисліпідемія), що характеризується підвищенням атерогенних факторів (тригліцеридів (ТГ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності) і зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), що призводить до виникнення обов'язкового компонента метаболічного синдрому – артеріальної гіпертензії та формування вісцерального ожиріння, гіперінсулінемії та дисліпідемії.

Враховуючи багатофакторний патогенез МС, що характеризується порушеннями вуглеводного і ліпідного обмінів із ризиком виникнення кардіоваскулярних ускладнень, у лікуванні цієї патології обґрунтованим є комплексний підхід, що включає корекцію раціону харчування, метаболічних порушень та нормалізацію маси тіла.

Однією з найактуальніших проблем сучасної акушерства є пошук методів діагностики преєклампсії у вагітних жінок. На сьогоднішній день етіологічні фактори преєклампсії, маркери залишаються невідомими. Встановлено пропорційний взаємозв'язок між рівнем інгібіну А та виникненням преєклампсії. Аналіз вмісту інгібіну А у терміні 16-18 тижнів вагітності свідчить, що при значеннях >250 нг/л ризик розвитку ПЕ збільшується, при значеннях <190 нг/л зменшується. З огляду на механізм появи інгібіну А в крові вагітних жінок, можна припустити, що збільшення виробництва цього маркера пов'язано з розвитком ПЕ, з порушенням нормального утворення плаценти на ранніх термінах вагітності. Ризик виникнення преєклампсії легкого ступеня зростає у 1,9 разів, та у 2,3 рази підвищується ризик розвитку преєклампсії середнього ступеня, на відміну від фізіологічно перебігаючої вагітності. З огляду на стабільні показники неускладненого перебігу вагітності, підвищення рівня інгібіну А, визначення якого може здійснюватися без особливих труднощів на практиці та може послужити маркером для виділення пацієнта в групу ризику розвитку преєклампсії. При преєклампсії середнього ступеня рівень інгібіну А зростає у 1,2 рази, ніж при преєклампсії легкого ступеня. Тому доцільно призначати визначення даного маркера розвитку преєклампсії у терміні 16-18 тижнів вагітності, для ранньої діагностики, профілактики та лікування ПЕ у жінок з метаболічним синдромом.

У жінок I групи у термін 16-18 тижнів, вагітність, яких ускладнилась ПЕ, спостерігалася недостатність вітаміну D, у пацієток II групи наявний дефіцит вітаміну D. Також варто відмітити, що при наростанні діагностичних

критеріїв, характерних для преєклампсії рівень вітаміну D знижувався. У пацієток Іа та Іб групи рівень вітаміну D у третьому триместрі підвищувався, на фоні отримання модифікованої терапії. У жінок, які отримували протокольне лікування спостерігався дефіцит вітаміну D. У пацієток з преєклампсією середнього ступеня спостерігався нижчий рівень вітаміну D, ніж при преєклампсії легкого ступеня. За нашими результатами достовірно доведено вплив вживання вітаміна D з 16-18 тижнів вагітності, що впливає на сприятливіший перебіг вагітності та пологів.

Результати показників плацентарного фактора росту в першому триместрі, відповідають даним літературних джерел і мають нормальні показники у всіх досліджувальних групах. Натомість, рівень інсуліноподібного фактору росту помітно знижувався у жінок І та ІІ груп, на відміну від групи контролю, що корелює з розвитком ПЕ на тлі метаболічного синдрому.

Результати вагітності, ускладнені ПЕ в проспективному дослідженні також були значно гіршими, ніж у контрольній групі, що відповідає отриманим даним в ретроспективному дослідженні. Проаналізовано, що у пацієток, які отримували модифіковане, патогенетично-обґрунтоване лікування, вагітність протікала краще, ніж у жінок, які отримували лише протокольну терапію. Досліджено, що у жінок І групи, спостерігалися порушення гемодинаміки в маткових артеріях у 22,5 %. Тазове передлежання було у 12,9 % жінок, ПРПО у 25,8 %, передчасними пологами, ускладнилось у 25,8 % жінок, ПВНРП лише у 3,22 % жінок. На відміну, від ІІ групи, у котрій спостерігались у більшій кількості жінок дані ускладнення. Порушення гемодинаміки в маткових артеріях у 34,2 %, ПРПО у 50 %, ПВНРП – у 10,5 %, тазове передлежання у 23,68 % пацієток.

Відповідно до сучасних клінічних рекомендацій пацієтки з преєклампсією частіше розроджувались шляхом кесаревого розтину. Термін родорозрішення був більше раннім у жінок з преєклампсією. Результат

пологів у жінок I групи завершився терміновими пологами у 51,6 %, на відміну від 28,9 % у II досліджувальній групі. Кесаревим розтином у 22,5 % відбулося родорозрішення у жінок I групи, на відміну від 34,2 % у пацієток II групи. Однократне обвиття пуповини навколо шиї плода спостерігалось у 9,67 % пацієток I групи, у 15,78 % – II групи. Розрив промежини спостерігався у 2,44 рази частіше у пацієток II групи, які отримували лише протокольне лікування. Дистрес плода у 1,3 рази частіше був у II досліджувальній групі. Первинна слабкість пологової діяльності спостерігалась у 6,45 % жінок I групи та у 10,5 % – II групи, вторинна слабкість – у 6,45 % пацієток I групи та у 13,15 % – II групи. Амніотомія у обох групах зустрічалась приблизно однаково. Розрив шийки матки був у 5,26 % пацієток II групи, а у пацієток I групи – лише у 3,22 %.

На підставі результатів гістологічного дослідження можна стверджувати, що комплексна модифікована терапія преєклампсії на тлі метаболічного синдрому дозволяє нормалізувати структуру плаценти, що об'єктивно підтверджується зменшенням частоти виявлення альтеративних змін у плацентарному амніоні, епітелії та стромі хоріальних ворсинок, децидуальній оболонці. Вагому роль в цьому процесі відіграє ремоделювання мікроциркуляторного русла ворсинкового хоріону та активація проліферативних процесів в епітелії хоріальних ворсинок.

На підставі визначення вагомих предикторів розвитку преєклампсії створено математичну модель її прогнозування у даної когорти пацієток. Ймовірність наявності ПЕ можна визначити за формулою:

$$P(I) = \frac{1}{1 + e^{-5 D * W}}$$

де $W = (0.48; 8.63; 5.45; -1.62; -1.54; -0.17; -1.68; -1.21)^T$,

$$D = (d_1, d_2, \dots, d_8), \quad d_j = \frac{I_j - I_j^{MIN}}{I_j^{MAX} - I_j^{MIN}} \quad j = \underline{1, 8}$$

де $P(I)$ – probability (Ill), ймовірність наявності преєклампсії середнього ступеня;

W – weight, вектор ваг синаптичних дуг штучного нейрону;

D – data, дані хворого, відмасштабовані на інтервал 0–1, таким чином, що мінімально можливому значенню відповідає 0, а максимально можливому – 1.

e – число Ейлера.

Для полегшення математичних обчислень розроблено своєрідний «калькулятор» прогнозування виникнення ПЕ на тлі метаболічного синдрому. Дану формулу внесено в програму для роботи з електронними таблицями Microsoft Office Excel, де достатньо лише ввести вхідні дані пацієнта (вік жінок більше 35 років, наявність протеїнурії, визначення сечовини в крові, сечової кислоти в крові, АЛТ і АСТ в біохімічному аналі крові, рівень вітаміну Д та інгібіну А) у відповідних комірках і автоматично отримати ймовірність розвитку ПЕ на тлі МС у %.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та запропоноване нове вирішення актуального наукового завдання в галузі клінічної медицини, а саме акушерства та гінекології, що полягає в оптимізації лікування пацієток з групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому шляхом стратифікації факторів ризику, прогнозування та виникнення преєклампсії та розробки алгоритму корекції лікування.

1. Результат ретроспективного, клініко-анамнестичного аналізу вагітних з преєклампсією дозволив встановити, що преєклампсія легкого ступеня діагностована у 74,69 % вагітних, середнього ступеня – у 23,43 % , тяжка преєклампсія – у 1,88 % пацієток. У 20,93 % жінок вагітність супроводжувалася преєклампсією на тлі метаболічного синдрому, що ускладнювалася плацентарною недостатністю (27,83 %), сідничним передлежанням (13,4 %), передчасними пологам (24,74 %), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти – у 3,09 % жінок. Враховуючи дані математичного обчислення за допомогою методу Data Mining, виявлені виражені взаємообтяження преєклампсії на тлі метаболічного синдрому з виникненням плацентарної недостатності ($r = 0,95$), високим ризиком виникнення передчасних пологів ($r = 0,88$) та передчасним відшаруванням нормально розташованої плаценти ($r = 0,99$).

2. Встановлено, що рівень фібриногену достовірно зростає ($(4,56 \pm 0,03)$ г/л та $(4,8 \pm 0,11)$ г/л відповідно) в залежності від тяжкості перебігу. При преєклампсії середнього ступеня спостерігалось зростання значень АЛТ, АСТ ($44,6 \pm 5,76$) Од/л та $(48,4 \pm 3,46)$ Од/л, ніж при преєклампсії легкого ступеня ($(31,03 \pm 6,86)$ Од/л та $(36,79 \pm 7,87)$ Од/л відповідно). Зміни ліпідного профілю крові, характеризуються збільшенням тригліцеридів ($(3,33 \pm 0,10)$ ммоль/л), ліпопротеїнів низької щільності

((3,71 ± 0,16) ммоль/л), і зниженням рівня ліпопротеїнів високої щільності ((0,85 ± 0,07) ммоль/л), що призводить до формування артеріальної гіпертензії, вісцерального ожиріння, гіперінсулінемії та дисліпідемії.

3. Встановлено достовірність взаємозв'язок ($p = 0,041$) між рівнем інгібіну А та виникненням преєклампсії. Аналіз рівня інгібіну А у терміні 16 – 18 тижнів вагітності свідчить, що при значеннях >250 нг/л ризик виникнення преєклампсії легкого ступеня достовірно зростає у 1,9 разів та середнього ступеня важкості – у 2,3 рази, а при значеннях <190 нг/л ризик виникнення преєклампсії достовірно зменшується. Також встановлено дефіцит вітаміну D (24,5 ± 1,01) нг/мл у жінок досліджувальних груп. Рівень плацентарного фактора росту у всіх жінок у першому триместрі вагітності становив (45,93 ± 11,74) пг/мл, що відповідає нормальним показникам. Середній рівень інсуліноподібного фактора росту був знижений (120,87 ± 4,12) нг/мл, порівняно з групою контролю (224,1 ± 6,24). Таким чином, підвищення інгібіну А, зниження ІФР та дефіцит вітаміну D може слугувати маркером для виділення пацієнта в групу ризику розвитку преєклампсії.

4. Перебіг вагітностей у жінок, які отримували модифіковане лікування ускладнився дисфункцією плаценти у 38,7 %, а у жінок, які отримували протокольну терапію – 47,3 %, багатоводдям – 45,1 % і 55,2 %, синдромом затримки розвитку плода – 9,67 % і 13,15 % відповідно. Результат пологів у жінок I групи завершився терміновими пологами у 51,6 %, на відміну від 28,9 % у II досліджувальній групі. Дистрес плода у 1,3 рази частіше був у II досліджувальній групі.

5. Запропонована комплексна модифікована терапія преєклампсії дозволяє зменшити інтенсивність патологічних структурних змін у посліді, зокрема за рахунок покращення морфо-функціонального стану кровоносного русла, а також сприяє активації адаптаційно-компенсаторних процесів у

плаценті, що в результаті дає змогу покращити обмінні процеси в системі мати-плацента-плід.

6. При наявності таких критеріїв як: вік пацієнтки > 35 років, протеїнурії $> 0,3$ ммоль/л, рівня сечовини крові $> 4,5$ ммоль/л, рівня сечової кислоти крові $> 0,45$ ммоль/л, підвищення значень АЛТ та АСТ, дефіциту вітаміну Д та зростання інгібіну А – ймовірність розвитку прееклампсії може сягати 89 %.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Усі вагітні жінки з метаболічним синдромом повинні бути проінформовані про можливість розвитку у них прееклампсії, враховуючи фактори ризику виникнення даного ускладнення.

2. Пацієнткам, групи високого ризику розвитку прееклампсії рекомендовано проводити дослідження крові на виявлення плацентарного, інсуліноподібного фактора росту, інгібіну А та вітаміну D з метою ранньої діагностики та попередження прогресування даного ускладнення вагітності. Також рекомендовано використовувати математичну модель прогнозування виникнення прееклампсії на тлі метаболічного синдрому. За формулою $P(I) = \frac{1}{1+e^{-5 D*W}}$, де $P(I)$ – ймовірність розвитку прееклампсії, W – вектор ваг синаптичних дуг штучного нейрону, D – вхідні дані пацієнток (вік жінок більше 35 років, наявність протеїнурії, визначення сечовини, сечової кислоти, АЛТ і АСТ, рівень вітаміну D та інгібіну А), e – число Ейлера.

3. У лікуванні пацієнток групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому рекомендовано додати до стандартної протокольної терапії: L-аргінін, карбонат кальцію, сульфат магнію, ацетилсаліцилову кислоту та вітамін D.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абатуров А. Е. Особенности метаболического синдрома у детей. *Дитячий лікар*. 2011. № 4. С. 54-61.
2. Абдуллаева, Н.К. Состояние системы комплемента при преэклампсии. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. Том. 14, № 6. С. 19-23.
3. Агапов И. А., Садчиков Д. В., Пригородов М. В. Патогенез гестоза (обзор). *Саратовский научно-медицинский журнал*. 2011. Том. 7. №4. С. 813–816.
4. Айламазян Э. К., Репина М. А. 1. Комментарии к клиническому протоколу «Гипертензия во время беременности, преэклампсия, эклампсия». *Журнал акушерства и женских болезней*. 2012. Том. LXI. С. 3–9.
5. Амбросова Т. М., Ковальова О. М., Амбросов Д. А. Профіль адипокінів та прогностичні маркери перебігу артеріальної гіпертензії. *Український кардіологічний журнал*. 2013. № 2. С. 54-59.
6. Ахтамьянов Р. Р., Леваков С. А., Габитова Н. А. Состояние окислительного стресса, системы антиоксидантной защиты и уровня эндогенной интоксикации у беременных с преэклампсией различной степени тяжести. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2014. Том 14. № 4. С. 13-17.
7. Белоцерковцева Л. Д., Коваленко Л. В., Телицын Д. П. Ретроспективный анализ ранних преэклампсий в Сургутском клиническом перинатальном центре. *Вестник СурГУ. Медицина*. 2017. № 4 (34). С. 17–21.
8. Білецький С. В. Інсулінорезистентність як складова патогенезу артеріальної гіпертензії (огляд літератури). *Буковинський медичний вісник*. 2015. Том. 19. № 2 (74). С. 216-219.

9. Блощинская И.А. Роль основных вазоактивных факторов сосудистого эндотелия в развитии гестоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2003. Том. 3. № 4. С. 7-10.
10. Венцківська І. Б., Аксьонова А. В., Горобейко Т. В. Прогностична роль інсулінорезистентності під час другого триместру вагітності в генезі преєклампсії. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. Вип. 2. Том. 3 (130). С. 108-112.
11. Венцківська І. Б., Вітовський Я. М., Загородня О. С. Нові підходи до оцінки стану плацентарного кровообігу при тяжких формах преєклампсії. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України*. 2017. №2 (40). С. 40-44.
12. Венцовская И.Б. Современный взгляд на прогнозирование развития преэклампсии. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа: международный научно-практический журнал*. 2014. № 3 (33). С. 16-21.
13. Вигівська Л.А. Прогнозування преєклампсії у вагітних високого ризику. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Том. 14. № 3. С. 52-55.
14. Влияние L-аргинина, витамина B6 и фолиевой кислоты на показатели эндотелиальной дисфункции и микроциркуляции в плаценте при моделировании L-NAME индуцированного дефицита оксида азота / М. В. Корокин и др. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2011. Том. 152. № 7. С. 77-80.
15. Вороненко Н. Ю. Метаболічний синдром та дисфункція жирової тканини у жінок. *Здоровье женщины*. 2013. № 5. С. 65-71.
16. Выявление антител, связывающихся с эндотелиальными клетками *in vitro*, в сыворотке крови женщин с физиологической беременностью и преэклампсией / М. М. Зиганшина и др.

Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2015. Том. 159. № 4. С. 467- 471.

17. Глушко Л. В. Використання омега-3 ПНЖК у комплексному лікуванні хронічного панкреатиту та при поєднанні його з метаболічним синдромом. *Архів клінічної медицини.* 2012. № 1. С. 23-26.
18. Горальський Л.П., Хомич В.Т., Кононський О.І. Основи гістологічної техніки і морфофункціональні методи досліджень у нормі та при патології. Житомир: Полісся; 2015. 286 с.
19. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность и регуляция метаболизма. *Проблемы эндокринологии.* 2012. № 3. С. 31-34.
20. Гордюнина С. В. Инсулинорезистентность при беременности (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии.* 2013. № 5. С. 61-66.
21. Грищенко О. В. Вплив традиційного лікування на показники гемодинаміки у жінок з преєклампсією. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України.* 2017. №1 (39). С. 31-36.
22. Грищенко О. В. Рівень ускладнень вагітності, пологів і пуерперію у жінок з преєклампсією. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України.* 2017. №1 (39). С. 37-41.
23. Громнацька Н. М. Інсулінорезистентність як провідний етіопатогенетичний кластер метаболічного синдрому у дітей та підлітків. *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* 2014. Том. 78. № 3/4. С. 18-25.
24. Гуреев В. В. Эндотелиальная дисфункция – центральное звено в патогенезе гестоза. *Научные ведомости Серия Медицина. Фармация.* 2012. № 4 (123). Вып. 17/1. С. 5-12.
25. Гуреев В. В., Кочкаров В. И., Проскуракова Е. В. Коррекция резвератролом ADMA-подобного гестоза в эксперименте. *Научные*

- ведомости Белгородского государственного университета*. 2010. № 22 (93). С. 53-58.
26. Динамика изменений кровотока в маточно-плацентарном и плодово-плацентарном бассейнах при преэклампсии / А. М. Громова и др. *Світ медицини та біології*. 2011. № 2. С. 111-114.
27. Диндар О. А. Гістогенез ускладнень вагітності і пологів у жінок із метаболічним синдромом і ожирінням. *Здоровье женщины*. 2015. № 10 (106). С. 114-117.
28. Диндар О. А. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із метаболічним синдромом. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України*. 2016. №1 (37). С. 56-61.
29. Долгушина В. Ф., Сяндюкова Г. Е. Особенности плацентарного апоптоза и клеточной пролиферации при преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 2. С. 12-19.
30. Дубоссарская З. М., Дука Ю. М. Роль ожерения в структуре невынашивания беременности. *Репродуктивная эндокринология*. 2011. № 2. С. 9-11.
31. Единение патогенеза синдрома резистентности к инсулину и неалкогольной жировой болезни печени. Нарушение метаболизма жирных кислот и триглицеридов / В. Н. Титов и др. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 11. С. 3-12.
32. Елисеев М. С., Барскова В. Г. Нарушения углеводного обмена при подагре: частота выявления и клинические особенности. *Терапевтический архив*. 2010. Том. 82. № 5. С. 50-54.
33. Эндокринно-генетические переключения как промотор основных неинфекционных заболеваний / Л. М. Берштейн и др. *Вестник Российской Академии медицинских наук*. 2008. № 1. С. 12-18.

34. Ендотелиальная дисфункция при гестозе. Патогенез, генетическая предрасположенность, диагностика и профилактика: метод. рекомендации / Е.В. Мозговая и др. – СПб., 2003.
35. Жабченко И. А., Цыпкун А. Г., Жицкии А. М. Роль донаторов оксида азота в комплексе лечебных мероприятий при преэклампсии. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Том. 15. № 2 (58). С. 126-131.
36. Заболотний Д. І., Кизим О. Й., Верьовка С. В. Патологічні ефекти інтоксикації клітинних мембран ендогенними пептидами (огляд літератури та власних досліджень). *Журнал Академії медичних наук України*. 2011. Том. 17. № 3. С. 201-207.
37. Залесский В. Н., Великая Н. В., Омельчук С. Т. Влияние пробиотиков на воспалительный ответ и другие факторы риска сердечно-сосудистых заболеваний. *Український медичний часопис*. 2014. № 6 (104). С. 49-56.
38. Іванюта С. О., Диндар О. А., Макаренко Г. І., Курочка В. В. Метаболічний синдром – пандемія ХХІ століття, нагальна проблема акушерства. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України*. 2017. №2 (40). С. 134-138.
39. Кайдашев И. П. Изменение образа жизни, нарушение энергетического метаболизма и системное воспаление как фактор развития болезней цивилизации. *Український медичний часопис*. 2013. № 5 (97). С. 103-108.
40. Какой классификации гестозов (преэклампсии) должен придерживаться врач в повседневной работе? / Г. М. Савельева и др. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Том. LXII. № 1. С. 5-9.
41. Камінський В. В. Проблеми материнської смертності в Україні: екстрагенітальна патологія як ключовий елемент для зниження

- материнської смертності. *«Внутрішня патологія в акушерстві та гінекології»*. 2013. С. 3-5.
42. Камінський В. В., Жук С. І. Шляхи зниження материнської смертності: українські реалії і міжнародний досвід. *Жіночий лікар*. 2015. № 2. С. 10–14.
43. Камінський В. В., Фархат А. Г. Сучасний погляд на патогенез синдрому полікістозних яєчників. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2013. Том. 76. № 6. С. 97-100.
44. Камышников В. С., Писаренко Е. А. Влияние сочетанных нарушений функции эндотелия и липидного обмена на течение беременности у женщин с ожирением. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 10. С. 17.
45. Кинжалова С. В., Макаров Р. А., Давыдова Н. С. Параметры центральной гемодинамики при абдоминальном родоразрешении пациенток с преэклампсией в условиях различных методов анестезии. *Анестезиология и реаниматология*. 2012. № 6. С. 52–55.
46. Кіхтяк О. П. Механізми розвитку інсулінорезистентності та її мішені. *Український медичний часопис*. 2013. № 5. С. 99-102.
47. Клебанова Е. М., Балаболкин М. И., Креминская В. М. Значение жировой ткани и ее гормонов в механизмах инсулиновой резистентности и развития сахарного диабета 2-го типа. *Клиническая медицина*. 2007. № 7. С. 20-27.
48. Клетки иммунной системы матери и клетки трофобласта: «конструктивное сотрудничество» ради достижения совместной цели / Э. К. Айламазян и др. *Вестник Российской академии медицинских наук*. 2013. № 11. С. 12-21.
49. Климов В. А. Эндотелий при физиологической беременности. *Акушерство и гинекология*. 2006. № 5. С. 11-14.

50. Клиническая патофизиология раннего метаболического синдрома: патогенетическая роль юношеского диспитуитаризма, дисплазией соединительной ткани и аутоимунного тиреоидита / Ю. И. Строев, и др. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2011. № 3. С. 3-14.
51. Ковалева О. Н., Кравченко Н. А., Виноградова С. В. Роль инсулинорезистентности в развитии метаболического синдрома. *Кровообіг та гемостаз*. 2008. № 1. С. 60-66.
52. Коваленко В. М., Талаєва Т. В., Козлюк А. С. Метаболічний синдром: механізм розвитку, значення як фактора серцево-судинного ризику, принципи діагностики та лікування. *Український кардіологічний журнал*. 2013. № 5. С. 80-87.
53. Коновалова О. В. Тяжелые формы гестоза: Автореф. дис. кан. мед. наук. Москва. 2012. С 5-8.
54. Корчинська О. О., Волошина У. В., Цибик Т. В. Перебіг вагітності та пологів у жінок з ожирінням. *Україна. Здоров'я нації*. 2011. № 1. С. 89-92.
55. Крючков Д. Ю. Оценка состояния регионарной и системной гемодинамики у больных генерализованным пародонтитом в сочетании симетаболическим синдромом. *Таврический медико-биологический вестник*. 2012. Том. 15. № 1. С. 135-138.
56. Кузин А. И. Метаболический синдром: клинические и популяционные аспекты. *Челябинская межрайонная типография*. 2011. 120 с.
57. Куценко А. В. Клініко-патогенетичні особливості перебігу вагітності та пологів і корекція ускладнень у жінок із метаболічним синдромом: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Київ, 2012. 19 с.

58. Липопротеины низкой и очень низкой плотности: патогенетическое и клиническое значение / В. Н. Титов и др. *Клиническая медицина*. 2013. Том. 91. № 1. С. 20-27.
59. Лоскутова Т. О. Развитие усложнений гестації у вагітних з преєклампсією, асоційованою з тромбофілією. *Мед. перспективи*. 2016. Том. 21. № 1. С. 64–70.
60. Луценко Н. С. Акушерские аспекты ожирения. *Запорожье: Просвіта*. 2000. С. 160.
61. Макаров И. О., Боровкова Е. И., Байрамова М. Ю. Течение беременности и родов у пациенток с ожирением. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2011. № 1. С. 22-28.
62. Маланчин І. М., Коптюх В. І., Франчук О. А. Віддалені наслідки перенесеної преєклампсії. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2014. № 2. С. 160-162.
63. Мальцева Л. И. Новые подходы к оценке роли витамина D в репродуктивном здоровье женщины. *Практическая медицина*. 2013. № 7 (76). С. 45-52.
64. Медведев И. Н., Громнацкий Н. И., Беспарточный Б. Д. Роль метформина в лечении больных с метаболическим синдромом. *Паллиативная медицина и реабилитация: научно-практический журнал*. 2006. № 1. С. 10-14.
65. Метаболический синдром – болезнь хронического низкоинтенсивного системного воспаления / М. С. Расин и др. *Український терапевтичний журнал*. 2011. № 4. С. 56-62.
66. Методики морфологічних досліджень: монографія / Багрій М. М., Діброва В. А., Попадинець О. Г., Грищук М. І.; за ред. М. М. Багрія, В. А. Діброви.– Вінниця: Нова Книга, 2016. 328 с.

- 67.Методические рекомендации по проведению массовых морфологических исследований последов: метод. рекоменд. под ред. проф. В.А. Цинзерлинга / В. А. Цинзерлинг и др. СПб., 1998. 24 с.
- 68.Мітченко О. І., Романов В. Ю., Кулик О. Ю., Якушко Л. В. Взаємозв'язок між лептинорезистентністю та серцево-судинним ризиком у хворих із гіпертонічною хворобою та метаболічним синдромом. *Артеріальна гіпертензія*. 2015. № 3. С. 51-58.
- 69.Мітченко О. І., Романов В. Ю., Яворська К. О. Високий кардіоваскулярний ризик у хворих з артеріальною гіпертензією та ожирінням. *Здоров'я України*. 2012. № 3/4 (23-24). С. 24-25.
- 70.Молекулярные маркеры в оценке степени тяжести гестоза / И. С. Сидорова и др. *Акушерство и гинекология*. 2008. № 4. С. 6-11.
- 71.Москаленко В. Ф. Концептуальні підходи до формування нової профілактичної стратегії у сфері охорони здоров'я. *Здоров'я України*. 2009. № 23 (228). С. 48-49.
- 72.Наказ МОЗ України від 19.08.2004 № 417. Про удосконалення дитячої патолого-анатомічної служби. URL: <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v0417282-04/print>. Дата звернення (17.09.2019).
- 73.Нетребенко А. А. Ожирение у детей: истоки проблемы и поиски решений. *Педиатрия*. 2011. Том. 90. № 6. С. 104-113.
- 74.Нетребенко О. К. Программирование питанием: рацион беременной женщины и здоровье потомства. *Педиатрия*. 2012. Том. 91. № 5. С. 49-57.
- 75.Остафійчук С.О. Доклінічні маркери розвитку преєклампсії у жінок з патологічним збільшенням маси тіла під час вагітності. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України*. 2017. №2 (40). С. 203-207.

- 76.Паньків В. І. Ожериние. *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 5. С. 150-156.
- 77.Паньків В. І. Можливості медикаментозної профілактики цукрового діабету (огляд літератури). *Міжнародний ендокринологічний журнал*. 2013. № 5 (53). С. 101-112.
- 78.Паньків В. І. Ожиріння як медико соціальна проблема. *Практична ангіологія*. 2011. № 4. С. 36-42.
- 79.Пащенко В. Н., Гирин С. В. Диагностическая роль С-реактивного белка в современной клинической практике. *Биологическая терапия*. 2010. № 1. С. 10-14.
- 80.Педаченко Н. Ю. Репродуктивне здоров'я жінок з метаболічним синдромом : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня доктора мед. наук. : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Київ, 2013. 33 с.
- 81.Педаченко Н. Ю. Соціально-психологічні особливості здоров'я жінок із метаболічним синдромом. *Український медичний часопис*. 2013. № 95. С. 146-149.
- 82.Пирогова В. І., Жемела Н. І. До питання ролі вітаміну D у забезпеченні гестаційного процесу. *Збірник наукових праць асоціації акушер-гінекологів України*. 2015. №2 (36). С. 189-192.
- 83.Плацентарная дисфункция на фоне эндокринной патологии / А. Ю. Щербаков и др. *Международный медицинский журнал*. 2012. Том. 18, № 3. С. 50-53.
- 84.Плацентарное ложе и преэклампсия / З. С. Ходжаева и др. *Акушерство и гинекология*. 2013. № 12. С. 10-15.
- 85.Подольский В. В., Вовк И. Б., Корнацкая А. Г. Актуальные проблемы репродуктивного здоровья женщин в Украине. *Здоровье женщины*. 2010. № 4. С. 121-126.

- 86.Покотило О. С., Янович В. Г. Літогенез і холестерологенез у печінці після навантаження щурів холестерином. *Український біохімічний журнал*. 2008. Том. 80. № 1. С. 68-72.
- 87.Покусаева В. Н. Гестационное увеличение массы тела как фактор развития гестоза. *Российский вестник акушера-гинеколога*. № 5. 2013. С.78-81.
- 88.Потапов В. А., Давыдова Ю.В. Контролируемые риски и стратегия профилактики преждевременной потери беременности. *Здоровье женщины*. 2014. № 7 (93). С. 20-23.
- 89.Прилепская В. Н. Ожирение в практике акушера-гинеколога. *Акуш. и гин.* 2013. №5. С. 59-61.
- 90.Прилепская В. Н. Проблема ожирения и здоровье женщины. *Перинатология и педиатрия*. 2015. № 4. С. 31-37.
- 91.Прогностические критерии тяжести течения гестоза / И. С. Сидорова и др. *Проблемы беременности*. 2007. № 17. С. 49-54.
- 92.Профілактика та лікування преєклампсії у вагітних групи ризику / І. О. Тучкіна та ін. *Здоровье женщины*. 2013. № 6 (82). С. 86-90.
- 93.Радзинский В. Е., Оразмурадов А. А., Ордянец И. М., Воробьев А.А. Плацентарное ложе матки при анемии. *Вестник АМН*. 2000. № 3. С. 18 -22.
- 94.Расин М. С. Системное воспаление и инсулинорезистентность в патогенезе синдрома поликистозных яичников. *Акушерство и гинекология*. 2015. № 8. С. 26-32.
- 95.Реактивно-дистрофические процессы слюнных желез (сиалоаденазы), протекающие на фоне метаболического синдрома / В. В. Афанасьев и др. *Стоматология*. 2011. Том. 90, № 4. С. 49-53.
- 96.Реалии и перспективы фармакологической коррекции ADMA-eNOSассоциированных путей при преэклампсии / М.В. Покровский

- и др. *Рациональная фармакотерапия в кардиологии*. 2010. № 6 (6). С. 882-887.
97. Резников А. Г., Носенко Н. Д. Экспериментальное изучение отдаленных последствий перинатального применения лекарственных средств для здоровья потомков. *Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина*. 2014. Том. 4, № 1. С. 70-78.
98. Репина М. А., Корзо Т. М. Место системной энзимотерапии в выжидательном лечении беременных с гестозом. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2015. Том. LXIV. № 1. С. 76-82.
99. Ройтберг Г. Е. Метаболический синдром. *Москва: МЕДпресс-информ*, 2007. 223 с.
100. Роль фактора некроза опухоли в развитии метаболического синдрома / Н. С. Юбицкая и др. *Терапевтический архив*. 2009. № 11. С. 59-63.
101. Савельева Г.М. Достижения и перспективы перинатальной медицины. *Акушерство и гинекология*. 2003. № 2. С. 3-6.
102. Савельева Г. М., Шалина Р. И., Курцер М. А. Эклампсия в современном акушерстве. *Акушерство и гинекология*. 2010. № 6. С. 4–9.
103. Самородская И. В. Новая парадигма ожирения. *Лечащий врач*. 2014. № 12. С. 48-52.
104. Сергієнко Л. Ю. Ранний онтогенез – критический период для «программирования» эндокринных и гормонально-зависимых патологий во взрослой жизни. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2014. Том. XIII. № 3 (49). С. 224-230.
105. Серкова В. К., Кобринчук Ю. Л., Романова В. А. Лептин у больных ишемической болезнью сердца в сочетании с сахарным диабетом. *Український кардіологічний журнал*. 2011. № 3. С. 19-23.

106. Серов В. Н., Фролова О. Г., Токова З. З. Основные проблемы материнской смертности в последние 5 лет. *Проблемы беременности*. 2001. № 3. С. 15-19.
107. Сидорова И. С., Никитина Н. А. Преэклампсия в центре внимания врача-практика. *Акушерство и гинекология*. 2014. № 6. С. 4-9.
108. Сидорова И.С. Гестоз: учеб. пособие / И.С. Сидорова – М.: Медицина, 2003.
109. Современные подходы к диагностике и лечению плацентарной дисфункции / И. А. Жабченко и др. *Таврический медико-биологический вестник*. 2011. Том. 14. № 3. С. 81-88.
110. Сочетанность развития артериальной гипертензии и компонентов синдрома инсулинорезистентности у крыс со спонтанной гипертензией / Т. В. Талаева и др. *Український кардіологічний журнал*. 2010. № 2. С. 34-42.
111. Статеві особливості порушення обміну сечової кислоти у хворих на цукровий діабет 2 типу літнього віку в залежності від рівнів інсуліну і тестостерону / Н. М. Гуріна та ін. *Ендокринологія*. 2010. Т. 15. № 1. С. 80-92.
112. Талаева Том. В., Вавилова Л. Л., Братусь В. В. Инсулинорезистентность: патогенетическая значимость и возможности фармакологической коррекции. *Український кардіологічний журнал*. 2009. № 1. С. 64-82.
113. Талаева Т. В., Шумаков В. А., Братусь В. В. Инсулинорезистентность и метаболический синдром: взаимосвязь и роль в патогенезе атеросклероза и ишемической болезни сердца. *Журнал Академии медицинских наук Украины*. 2004. Том. 10. № 1. С. 16-34.

114. Тарасенко К. В. Взаємозв'язок акушерської патології з метаболічними порушеннями у вагітних жінок з ожирінням. *Вісник проблем біології і медицини*. 2015. Том.1 (122). № 3. С. 210-213.
115. Тарасенко К. В. Експериментальне моделювання інсулінорезистентності. *Світ біології та медицини*. 2011. № 4. С. 142-144.
116. Тарасенко К. В. Особливості метаболічних змін у вагітних жінок з ожирінням III ступеня. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2016. № 2 (71). С. 207-210.
117. Терещенко И. В., Панова Л. Ю. Течение беременности и родов при ожирении различного генеза. *Акушерство и гинекология*. 2009. № 1. С. 23-25.
118. Течение и исход беременности, осложненной преэклампсией, в зависимости от типа центральной материнской гемодинамики / Д. А. Гурьев и др. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 7-2. С. 14-19.
119. Титов В. Н. Инсулин – гуморальный фактор обеспечения энергией биологической функции локомоции. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2014. № 4. С. 27-38.
120. Титов В. Н., Дмитриев В. А., Ощепкова Е. В. Мочевая кислота. Биология, биохимия и диагностическое значение в роли интегрального теста. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2009. № 1. С. 23-28.
121. Фадєєва Г. А., Приступа Л. Н. Динаміка лептину, інтерлейкінів у хворих на бронхіальну астму із вісцеральним ожирінням. *Вісник СумДУ*. 2009. № 1. С. 208-213.
122. Факторы риска формирования артериальной гипертензии у детей и подростков с ожирением / Н. В. Болотова и др. *Педиатрия*. 2013. Том. 92. № 5. С. 40-44.

123. Фармакологическая коррекция ADMA-eNOS-ассоциированных мишеней при преэклампсии / М.В. Покровский и др. *Акушерство и гинекология*. 2011. № 2. С. 16-20.
124. Франчук У. Особливості визначення ступеня тяжкості преєклампсії на тлі метаболічного синдрому із використанням маркерів діагностики. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 89.
125. Франчук У. Я. Хміль С. В. Особливості системи гемостазу, ліпідного профілю у пацієток з високим ризиком розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому. *Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України*, 21-22 жовтня 2021 р. Київ, 2021. С. 12–13.
126. Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ре моделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. № 3 (25). С. 394-397.
127. Хміль С. В., Маланчук Л. М., Франчук У. Я. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2 (24). С. 98–102.
128. Хміль С. В., Франчук У. Я. Особливості перебігу вагітності у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4 (89). С. 16–19.
129. Хміль С. В., Франчук У. Я., Корда І. В. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі

- метаболического синдрома. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4 (93). С. 94–97.
130. Хміль С. В., Франчук У. Я., Маланчук Л. М., Франчук М. В. Математична модель прогнозування виникнення преєклампсії середнього ступеня у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 3. С. 157–161.
131. Хміль С. В., Франчук У. Я., Маланчук Л. М., Франчук М. В. Оптимізація діагностики ступеня тяжкості преєклампсії на тлі метаболічного синдрому з оцінкою психосоматичного стану жінок. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1 (27). С. 135–139.
132. Цукровий діабет, предіабет і серцево-судинні захворювання: методичні рекомендації / О. І. Мітченко та ін. Київ., 2014. 3 с.
133. Чайка В. К., Богослав Ю. П. Ожирение и репродуктивное здоровье. Донецк: Лавис, 2011. 119 с.
134. Чернышов В. А. Дислипидемия при абдоминальном ожирении: современные взгляды на патогенез и коррекцию. *Український терапевтичний журнал*. 2010. № 1. С. 60-67.
135. Чопей І. В., Фейса С. В., Вовчок О. В. Оцінка функції нирок у хворих з артеріальною гіпертензією за наявності метаболічного синдрому. *Сімейна медицина*. 2011. № 4. С. 50-53.
136. Шварц В. Я. Воспаление жировой ткани. Часть 4. Ожирение – новое инфекционное заболевание (обзор литературы). *Проблемы эндокринологии*. 2011. № 5. С. 63-71.
137. Шелестова Л. П. Вагітність і пологи у жінок з аліментарно-конституціональним ожирінням (патогенез, профілактика та лікування акушерських і перинатальних ускладнень) : автореф. дис. докт. мед.

- наук / Л. П. Шелестова. Нац. мед. акад. післядипломної освіти ім. П. Л. Шупика. Київ, 2012. 40 с.
138. Шелестова Л. П. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням. *Ендокринологія*. 2007. Том. 12. № 1. С. 107-110.
139. Шибанова Е. И., Мурашко Л. Е., Дегтярева Е. И. Современные представления об инсулинорезистентности вне и во время беременности. *Акушерство и гинекология*. 2009. № 6. С. 6-9.
140. Шилин Д.Е. Витамин-гормон D в клинике XXI века: плейотропные эффекты и лабораторная оценка (лекция). *Клиническая лабораторная диагностика*. 2010. № 12. С. 17–23.
141. Шляхи подолання проблеми невиношування вагітності і передчасних пологів в Україні. В. В. Камінський та ін. *Жіночий лікар*. 2012. № 6. С. 9-11.
142. Щербина М. О., Динник О. О., Мамешина С. В. Клінічний перебіг пубертатних маткових кровотеч залежно від маси тіла. *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. 2011. № 4. С. 226-230.
143. Adverse perinatal outcomes and risk factors for preeclampsia in women with chronic hypertension / L. C. Chappell et al. *Hypertension*. 2008. Vol. 51, № 4. P. 1002-1009.
144. Aksornphusitaphong A., Phupong V. Risk factors of early and late onset preeclampsia. *J. Obstet. Gynaecol. Res.* 2013. Vol. 39, № 3. P. 627-631.
145. Ali S. M., Khalil R. A. Genetic, immune and vasoactive factors in the vascular dysfunction associated with hypertension in pregnancy. *Expert Opin Ther Targets*. 2015. Vol. 19, No 11. P. 1495–1515.
146. Angiogenic factor screening in women with mild preeclampsia – New and significant proteins in plasma / Charkiewicz K et al. *Cytokine*. 2017. No 17. P. 321.

147. Angiogenic factors sFlt-1 and PlGF in preeclampsia: Prediction of risk and prognosis in a high-risk obstetric population / Tardif C. et al. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017. No 10. P. 85.
148. Anjum S., Rajaram G. P., Bano I. Short-course postpartum (6-h) magnesium sulfate therapy in severe preeclampsia. *Arch Gynecol Obstet.* 2016. Vol. 293, No 5. P. 983–986.
149. Ann-Charlotte I. Inflammatory mechanisms in preeclampsia. *Pregnancy Hypertens.* 2013. Vol. 3. No 2. P. 58.
150. Anthony J., Damasceno A., Ojii D. Hypertensive disorders of pregnancy: what the physician needs to know. *Cardiovasc J Afr.* 2016. Vol. 27. No 2. P. 104–110.
151. Benirschke K., Kaufmann P. Pathology of the human placenta. New York: Springer, 2000. 948 p.
152. Berhan Y. No Hypertensive disorder of pregnancy; no preeclampsia-eclampsia; no gestational hypertension; no hellp syndrome. Vascular disorder of pregnancy speaks for all. *Ethiop J Health Sci.* 2016. Vol. 26, No 2. P. 177–186.
153. Block H. S. Neurological complications of pregnancy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2016. Vol. 16, No 7. P. 67.
154. Bodnar L. M., Catov J. M., Simhan H. N. et al. Maternal vitamin D deficiency increases the risk of preeclampsia. *J. Clin. Endocrin. Metab.* 2007. No 9 (92). P. 3517–3522.
155. Bodnar L. M., Krohn M. A., Simhan H. N. Maternal Vitamin D Deficiency Is Associated with Bacterial Vaginosis in the First Trimester of Pregnancy. *J. Nutrition.* 2012. Vol. 8. P.1157-1161.
156. Brannian J. D. Obesity and fertility. *Medicine.* 2011. Vol. 64, № 7. P. 251-254.
157. Brannon P. M. Vitamin D in pregnancy and lactation in humans. *Annu Rev Nutr.* 2011. Vol. 31. P.89–115.

158. Calcium and Vitamin D Supplementation for Prevention of Preeclampsia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis / Khaing W. et al. *Nutrients*. 2017. No 9 (10). P. 1077.
159. Characterization of β -cell function and insulin resistance in overweight adolescents with normal glucose tolerance / M. Sun et al. *Exp. Ther. Med.* 2013. № 6 (2). P. 547-551.
160. Chau K., Hennessy A., Makris A., Placental growth factor and pre-eclampsia. *J Hum Hypertens*. 2017. № 31 (12). P. 782-786.
161. Choi C. W., Lim J. W., Kim T. H. Microcirculation in women with severe pre-eclampsia and HELLP syndrome: a case control study: effect of timing of extracorporeal membrane oxygenation during HELLP syndrome. *BJOG*. 2016. Vol. 123. No 10. P. 1710.
162. Combination of copeptin, placental growth factor and total annexin V microparticles for prediction of preeclampsia at 10-14 weeks of gestation / Jadli A. et al. *Placenta*. 2017. No 4. P. 33
163. Crocker I. Pre-eclampsia and villous trophoblast turnover: perspectives and possibilities. *Placenta*. 2007. Vol. 28. P. S4-13.
164. De Lano F. A. Proteinase activity and receptor cleavage: mechanism for insulin resistance in the spontaneously hypertensive rat. *Hypertension*. 2008. Vol. 52. P. 415-423.
165. Dennis A. T. Management of pre-eclampsia: issues for anaesthetists. *Anaesthesia*. 2012. Vol. 67, No 9. P. 1009–1020.
166. Diagnosis, Evaluation, and Management of the Hypertensive Disorders of Pregnancy: Executive Summary / L. A. Magee et al. *J. Obstet. Gynaecol.* 2014. Vol. 36. № 5. P. 416-438.
167. Early detection of preeclampsia using inhibin a and other second-trimester serum markers. Ree P. H. et al. *Fetal Diagn Ther.* 2011. Vol. 29, No 4. P. 280.

168. Effect of exercise on vascular superoxide dismutase expression in high-risk pregnancy / S. Sankaralingam et al. *Am. J. Perinatol.* 2011. Vol. 28, № 10. P. 803-810.
169. Effects of diet-induced obesity on metabolic parameters and reproductive function in female Ossabaw minipigs / A. E. Newell-Fugate et al. *Comp. Med.* 2014. Vol. 64, № 1. P. 44-49.
170. Elevated insulin sensitivity and β -cell function during pregnancy in mothers of growth-restricted newborns / M. G. Dalfrà et al. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 301, № 1. P. E25-E30.
171. Endothelial dysfunction and preeclampsia: role of oxidative stress / L.C. Sánchez-Aranguren et al. *Front. Physiol.* 2014. Vol. 10, № 5. P. 372.
172. Epigenetic effects of the pregnancy Mediterranean diet adherence on the offspring metabolic syndrome markers / Lorite Mingot D. et al. *J Physiol Biochem.* 2017. Vol. 73, № 4. P. 495-510.
173. Evaluation, Treatment, and Prevention of Vitamin D Deficiency: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline / M.F.Holick et al. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 2011. Vol. 96, № 7. P. 1911-1930.
174. Fakhouri F. Pregnancy-related thrombotic microangiopathies: Clues from complement biology. *Transfus Apher Sci.* 2016. Vol. 54, № 2. P. 199-202.
175. Folate supplementation during pregnancy improves offspring cardiovascular dysfunction induced by protein restriction / C. Torrens et al. *Hypertension.* 2006. Vol. 47. P. 982-987.
176. Franchuk U., Khmil S. Histological aspects of the placental complex in pregnancy women complicated by late preeclampsia and metabolic syndrome. *VIII International scientific and practical conference : abstracts, 2021 October 17–19. Madrid, 2021.* P. 49–50.

177. Franchuk U., Khmil S., Malanchuk L., Franchuk M. Application of the decision tree method to optimize the diagnosis of late preeclampsia on the background of metabolic syndrome. *Pol. Mercur. Lekarski*. 2021. Vol. XLIX, № 291. P. 198–202. .
178. Friedman A. M. Prediction and prevention of ischemic placental disease. *Semin Perinatol*. 2014. Vol. 38. No 3. P. 177–182.
179. Genetic determinants of serum 25-hydroxyvitamin D concentration during pregnancy and type 1 diabetes in the child / Miettinen M. E. et al. *PLoS One*. 2017. No 12 (10) P. 942.
180. Global causes of maternal death: a WHO systematic analysis / L. Say et al. *Lancet Glob Health*. 2014. Vol. 2. № 6. P. 323-333.
181. High-fat diet is associated with obesity-mediated insulin resistance and β -cell dysfunction in Mexican Americans / M. H. Black et al. *J. Nutr.* 2013. № 143 (4). P. 479-85.
182. Hyppönen E. Vitamin D for the prevention of preeclampsia? A hypothesis *Nutrition reviews*. 2005. Vol. 7, № 63. P. 225–32.
183. Imarengiaye C. O., Isesele T. O. Intensive care management and outcome of women with hypertensive diseases of pregnancy. *Niger Med J*. 2015. Vol. 56. No 5. P. 333–337.
184. Immunological function of vitamin D during human pregnancy / J. Ji et al. *Am J Reprod Immunol*. 2017. Vol. 78, No 2. P. 33
185. Influence of vitamin D on key bacterial taxa in infant microbiota in the KOALA Birth Cohort Study / Talsness C. E. et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, No 11. P. 214
186. Jadli A., Ghosh K., Shetty S. Preeclampsia: simplified or still miles to go? *Am J Obstet Gynecol*. 2016. Vol. 214. No 5. P. 668–669.
187. Karras S. N., Wagner C. L., Castracane V. D. Understanding vitamin D metabolism in pregnancy: From physiology to pathophysiology and clinical outcomes. *Metabolism*. 2017. No 10. P 101.

188. Maeda K. Preeclampsia is caused by continuous sympathetic center excitation due to an enlarged pregnant uterus. *J Perinat Med.* 2014. Vol. 42, No 2. P. 233–237.
189. Maternal insulin resistance and preeclampsia / J. C. Hauth et al. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2011. Vol. 204, №. 327. P. E1-E6.
190. Maternal obesity-impaired insulin signaling in sheep and induced lipid accumulation and fibrosis in skeletal muscle of off spring / X. Yan et al. *Biol. Reprod.* 2011. Vol. 85, № 1. P. 172-178.
191. Maternal Vitamin D Status and the Relationship with Neonatal Anthropometric and Childhood Neurodevelopmental Outcomes: Results from the Seychelles Child Development Nutrition Study / Laird E. et al. *Nutrients.* 2017. Vol. 9, No 11. P. 1235.
192. Mathias P. C. Elmhiri G., Oliveira J. C. Maternal diet, bioactive molecules, and exercising as reprogramming tools of metabolic programming. *Eur. J. Nutr.* 2014. Vol. 53, № 3. P. 711-722.
193. Metabolic syndrome endothelial dysfunction and risk of cardiovascular events / T. Suzuki et al. *Am. Heart J.* 2008. Vol. 156, № 2. P. 405-410.
194. Mladenova M., Dimitrakova E., Amaliev G., Pehlivanov B. Insulin resistance in preeclampsia. *Akush. Ginekol. (Sofia).* 2011. Vol. 50, № 7. P. 31-33.
195. Moderate hyperhomocysteinemia decreases endothelial-dependent vasorelaxation in pregnant but not nonpregnant mice / R. Powers et al. *Hypertension.* 2004. Vol. 44. P. 327-333.
196. Mother's pre-pregnancy BMI is an important determinant of adverse cardiometabolic risk in childhood / H. C. Tan et al. *Pediatr. Diabetes.* 2015. Vol. 16, № 6. P. 419-426.
197. National institute for health and care excellence. Intrapartum care: care of healthy women and their babies during child-birth. NICE clinical

- guideline 190. (Manchester): NICE; 2014. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg190>.
198. Norman J. E. The consequences of obesity and excess weight gain in pregnancy. *Proc. Nutr. Soc.* 2011. Vol. 70, № 4. P. 450-456.
199. Obesity and overweight. *World Health Organization*. 2015. № 311. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>. Last Accessed (21.03.2019).
200. Obesity in pregnancy: problems and potential solutions / J. R. Mc Knight et al. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2011. Vol. 3. P. 442-452.
201. Pilot study of comparative placental morphometry in pre-eclamptic and normotensive pregnancies suggests possible maladaptations of the fetal component of the placenta / J.F. Ducray, et al. *European Journal of Obstetrics Gynecology and Reproductive Biology*. 2011. Vol. 156, № 1. P. 29-34.
202. Pinheiro C. The relationship of angiogenic factors to maternal and neonatal manifestations of early-onset and late-onset preeclampsia / C. Pinheiro et al. *Prenat Diagn*. 2014. Vol. 34, № 11. P.1084-92.
203. Placental and maternal serum inhibin A in patients with preeclampsia and small for gestational age / Shen Z et al. *J Obstet Gynaecol Res*. 2011. Vol. 37, № 10. P. 1290.
204. Placental vascularization in early onset small for gestational age and preeclampsia / R. H. van Oppenraaij et al. *Reproductive Science*. 2011. Vol. 18, № 6. P. 586-593.
205. Potential atherogenic roles of lipids, lipoprotein(a) and lipid peroxidation in preeclampsia / G. Bayhan et al. *Gynecol Endocrinol*. 2005. Vol. 21, № 1. P. 1-6.
206. Practical guidelines for the supplementation of vitamin D and the treatment of deficits in Central Europe – recommended vitamin D intakes in the general population and groups at risk of vitamin D deficiency /

- P. Pudowski et al. *Endokrynologia Polska*. 2013. Vol. 64, № 4. P. 319-327.
207. Pregnancy, obesity and insulin resistance: maternal overnutrition and the target windows of fetal development / B. S. Muhlhausler et al. *Horm. Mol. Biol. Clin. Investig.* 2013. Vol. 15, № 1. P. 25-36.
208. Pre-pregnancy habitual intake of vitamin D from diet and supplements in relation to risk of gestational diabetes mellitus: a prospective cohort study / Bao W et al. *J Diabetes*. 2017. Vol. 11. P. 71.
209. Reaven G. M. The insulin resistance syndrome. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2003. Vol. 5, № 5. P. 364-371.
210. Redman C. Pre-eclampsia: A complex and variable disease. *Pregnancy Hypertens.* 2014. Vol. 4, № 3. P.241–242.
211. Relationship between preclinical abnormalities of global and regional left ventricular function and insulin resistance in severe obesity : a color Doppler imaging study / V. Di Bello et al. *Int. J. Obesity*. 2006. Vol. 30, № 6. P. 948-956.
212. Relationship between serum 25(OH)D levels at birth and respiratory distress syndrome in preterm infants / Yu R.Q. et al. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*. 2017. Vol. 19, № 11. P. 1134-1137.
213. Relaxin-2 connecting peptide (pro-RLX2) levels in second trimester serum samples to predict preeclampsia / Rehfeldt M. et al. *Pregnancy Hypertens.* 2017. Vol. 17. P. 60.
214. Robertson W., Brosens I., Dixon N. Fetal Growth Retardation. *Ed. F.A. van Assche*. 1981. P. 126-138.
215. Screening for differential methylation status in human placenta in preeclampsia using a CpG island plus promoter microarray / R. Z. Jia et al. *Int. J. Mol. Med*. 2012. Vol. 30, № 1. P. 133-141.

216. Serum levels of the adipokines, free fatty acids, and oxidative stress markers in obese and non-obese preeclamptic patients / A. Turgut et al. *Clin. Exp. Obstet. Gynecol.* 2015. Vol. 42, № 4. P. 473-479.
217. Serum sflt1: PlGF ratio, PlGF, and soluble endoglin levels in gestational proteinuria / A. Ohkuchi et al. *Hypertens Pregnancy.* 2009. Vol. 28, № 1. P. 95-108.
218. Similarities and differences between the risk factors for gestational hypertension and preeclampsia: A population based cohort study in south China / X. Li et al. *Pregnancy Hypertens.* 2016. Vol. 6, № 1. P. 66-71.
219. SOMANZ guidelines for the management of hypertensive disorders of pregnancy 2014 / S.A. Lowe et al. *Aust. N Z J. Obstet. Gynaecol.* 2015. Vol. 55. № 5. P. 1-29.
220. Pre eclampsia / E. A. Steegers, P. Dadelszen, J. J. Duvekot, R. Pijnenborg *Lancet.* 2010. Vol. 376, № 9741. P. 631-644.
221. Studies of placental vasculogenesis: a way to understand pregnancy pathology? / F. Herr et al. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2009. Vol. 213, № 3. P. 96-100.
222. The association between TNF- α and insulin resistance in euglycemic women / J. M. Walsh et al. *Cytokine.* 2013. Vol. 64, № 1. P. 208-212.
223. The effect of acetyl salicylic acid (Aspirin) on trophoblast-endothelial interaction in vitro / Xu B. et al. *J Reprod Immunol.* 2017. No 18. P. 54-61.
224. The effects of multi mineral-vitamin D and vitamins (C+E) supplementation in the prevention of preeclampsia: An RCT / Azami M et al. *Int J Reprod Biomed (Yazd).* 2017. Vol. 15, № 5. P. 273-278.
225. The Effects of Vitamin D Supplement on Prevention of Recurrence of Preeclampsia in Pregnant Women with a History of Preeclampsia / Behjat Sasan S et al. *Obstet Gynecol Int.* 2017. No 8. P. 46

226. The role of vitamin D in pre-eclampsia: a systematic review / Purswani J. M. et al. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017. Vol. 17, № 1. P. 231.
227. Thompson J. A., Regnault T. R. In utero origins of adult insulin resistance and vascular dysfunction. *Semin. Reprod. Med.* 2011. Vol. 29, № 3. P. 211-224.
228. Thorne-Lymana A., Fawzi W. W. Vitamin D during pregnancy and maternal, neonatal and infant health outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012. Vol. 26, № 01. P. 75-90.
229. Uric acid: A Clinically Useful Marker to Distinguish Preeclampsia from Gestational Hypertension / R.Johnson et al. *Hypertension*. 2011. Vol. 58, № 4. P. 548–549.
230. Use of sFlt-1 / PlGF ratio in preeclampsia: a monocentric retrospective analysis / Verbeurgt L. et al. *Rev Med Liege*. 2017. Vol. 72, № 9. P. 393-398.
231. Vitamin D receptor (VDR) polymorphisms are associated to spontaneous preterm birth and maternal aspects / Javorski N.R. et al. *Gene*. 2017. No 10. P. 87.
232. Vitamin D Supplementation Prevents Placental Ischemia Induced Endothelial Dysfunction by Downregulating Placental Soluble FMS-Like Tyrosine Kinase-1 / Ma S. L. et al. *DNA Cell Biol.* 2017. Vol. 3. P. 99.
233. Vitamin D, the placenta and early pregnancy: effects on trophoblast function / Ganguly A. et al. *J Endocrinol.* 2017. Vol. 5. P. 73.
234. Vitamin D-metabolic enzymes and related molecules: Expression at the maternal-conceptus interface and the role of vitamin D in endometrial gene expression in pigs / Jang H. et al. *PLoS One*. 2017. Vol. 12, № 10. P. 49.

235. Vitamins supplementation affects the onset of preeclampsia /
Z. M. Fu. et al. *J Formos Med Assoc.* 2017. No 5. P. 95.
236. Yajnik C. S. Transmission of obesity-adiposity and related disorders
from the mother to the baby. *Ann. Nutr. Metab.* 2014. Vol. 64, suppl. 1.
P. 8-17.

ДОДАТОК А

Список публікацій здобувача:

1. Хміль С. В., Франчук У. Я. Особливості перебігу вагітності у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому (огляд літератури). *Вісник наукових досліджень*. 2017. № 4 (89). С. 16–19.
2. Хміль С. В., Франчук У. Я., Корда І. В. Ретроспективний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із пізнім гестозом на тлі метаболічного синдрому. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 4 (93). С. 94–97.
3. Хміль С. В., Маланчук Л. М., Франчук У. Я. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2019. № 2 (24). С. 98–102.
4. Franchuk U., Khmil S., Malanchuk L., Franchuk M. Application of the decision tree method to optimize the diagnosis of late preeclampsia on the background of metabolic syndrome. *Pol. Mercur. Lekarski*. 2021. Vol. XLIX, № 291. P. 198–202.
5. Оптимізація діагностики ступеня тяжкості прееклампсії на тлі метаболічного синдрому з оцінкою психосоматичного стану жінок / С. В. Хміль, У. Я. Франчук, Л. М. Маланчук, М. В. Франчук. *Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології*. 2021. № 1 (27). С. 135–139.
6. Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ре моделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. *Вісник Вінницького національного медичного університету*. 2021. № 3 (25). С. 394–397.
7. Математична модель прогнозування виникнення прееклампсії середнього ступеня у жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу на тлі метаболічного синдрому / С. В. Хміль, У. Я. Франчук, Л. М. Маланчук,

М. В. Франчук. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2021. № 3. С. 157–161.

8. Франчук У. Особливості визначення ступеня тяжкості прееклампсії на тлі метаболічного синдрому із використанням маркерів діагностики. *Матеріали XXIV міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених*, 13–15 квітня 2020 р. Тернопіль, 2020. С. 89.

9. Франчук У. Я. Хміль С. В. Особливості системи гемостазу, ліпідного профілю у пацієнок з високим ризиком розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому. *Матеріали XV з'їзду акушерів-гінекологів України*, 21-22 жовтня 2021 р. Київ, 2021. С. 12–13.

10. Franchuk U., Khmil S. Histological aspects of the placental complex in pregnancy women complicated by late preeclampsia and metabolic syndrome. *VIII International scientific and practical conference : abstracts*, 2021 October 17–19. Madrid, 2021. P. 49–50.

ДОДАТОК Б

Відомості про апробацію результатів дисертації:

- XXIV Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених (м. Тернопіль, 13-15 квітня 2020 р.) *(доповідь та публікація)*;
- Всеукраїнська науково-практична конференції «Актуальні питання сучасного акушерства та гінекології» (м. Тернопіль, 8-9 квітня 2021 р.) *(доповідь)*;
- XV з'їзд акушерів – гінекологів України (Київ, 21-22 жовтня 2021 р.) *(доповідь та публікація)*;
- Осіння фахова школі акушер-гінекологів та онкогінекологів професора Франчука А.Ю. «Вибрані питання гінекології та онкогінекології» (м. Тернопіль, 15-18 листопада 2021 р.) *(доповідь)*;
- VIII International scientific and practical conference (Madrid, 17-19 жовтня 2021 р.) *(публікація)*.

ДОДАТОК В.1

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

КНП «ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР»

канд. мед. наук Овчарук В. В.

2020 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування вагітних з групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021. №3 (25). С. 394-397.
4. **Впроваджено:** Комунальний заклад Тернопільської обласної ради Тернопільський обласний клінічний перинатальний центр «Мати і дитина» з 2020 року по 2021 рік.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність лікування вагітних з групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.
6. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано для впровадження в роботу КНП «ТОКПЦ «Мати і дитина» ТОР.

Завідуючий консультативної жіночої
консультації з центром планування сім'ї

П. В. Кашуба

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ТОВ «Клініка професора С. Хміля

у Львові»

проф. Хміль С. В.

« 28 » 09 20 20р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка рівнів інгібіну А та вітаміну D в крові у пацієнок групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Хміль С. В., Маланчук Л. М., Франчук У. Я. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. № 2 (24). С. 98–102.
4. **Впроваджено:** ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові» з 2020 року по 2021 рік.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність ранньої діагностики прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
6. **Зауваження і пропозиції:** пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Львові».

Медичний директор

О. П. Цепенда

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Генеральний директор

ТОВ «Клініка професора С. Хміля

у Тернополі»



проф. Хміль С. В.

« 28 » 09 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка рівнів інгібіну А та вітаміну D в крові у пацієток групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Хміль С. В., Маланчук Л. М., Франчук У. Я. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. № 2 (24). С. 98–102.
4. **Впроваджено:** ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі» з 2020 року по 2021 рік.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність ранньої діагностики прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
6. **Зауваження і пропозиції:** пропонується для впровадження в роботу ТОВ «Клініка професора С. Хміля у Тернополі».

Медичний директор

Н. Я. Петришин

ДОДАТОК В.4

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

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

« 18 » 20 20 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування вагітних з групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021. №3 (25). С. 394-397.
4. **Впроваджено:** на кафедрі акушерства та гінекології №1 ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» з 2020 року по 2021 рік.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність лікування вагітних з групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
6. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології №1.

Завідувач кафедри акушерства та гінекології №1
д.мед.н., професор

Л. М. Маланчук

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з науково-педагогічної роботи
Тернопільського національного
медичного університету



імені І. Я. Горбачевського МОЗ України

проф. Шульгай А. Г.

2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування вагітних з групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021. №3 (25). С. 394-397.
4. **Впроваджено:** на кафедрі акушерства та гінекології ФПО.
ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України» з 2020 року по 2021 рік.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність лікування вагітних з групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.
6. **Зауваження і пропозиції:** рекомендовано для впровадження в навчальний процес кафедри акушерства та гінекології ФПО.

Завідувач кафедри акушерства та гінекології ФПО

д.мед.н., професор

А. В. Бойчук

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор
 ДЗ «ІНЦЕРЛ» МОЗ України
 «ПРИКАРПАТСЬКИЙ ЦЕНТР РЕПРОДУКЦІЇ ЛЮДИНИ»
 І. С. Голубчак
 20 20 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** підвищення ефективності лікування вагітних з групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Франчук У. Я., Хміль С. В., Орел Ю. М. Гістологічні аспекти ремоделювання плацентарного комплексу в умовах вагітності, ускладненої пізнім гестозом при різних варіантах його корекції. Вісник Вінницького національного медичного університету, 2021. №3 (25). С. 394-397.
4. **Впроваджено:** Державний заклад «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України з 2020 року по 2021 року.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність лікування вагітних з групи високого ризику розвитку прееклампсії на тлі метаболічного синдрому шляхом сприятливішого перебігу вагітності та пологів.
6. **Зауваження і пропозиції:** пропонується для впровадження в роботу Державного закладу «Прикарпатський центр репродукції людини» МОЗ України.

Виконавчий за впровадження

В.В.Т. Воробій В.Д.

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Директор

ТОВ Медичний центр «Дамія»


 Николин Л. Б.

« 29 » 2020 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Назва пропозиції для впровадження:** оцінка рівнів інгібіну А та вітаміну D в крові у пацієток групи високого ризику розвитку преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.
2. **Установа-розробник:** ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України», 46001, м. Тернопіль Тернопільської області, майдан Волі, 1.
3. **Джерело інформації:** Хміль С. В., Маланчук Л. М., Франчук У. Я. Преконцепційний відбір жінок групи високого ризику розвитку пізнього гестозу. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2019. № 2 (24). С. 98–102.
4. **Впроваджено:** ТОВ Медичний центр «Дамія» з 2020 року по 2021 рік.
5. **Результати впровадження:** підвищено ефективність ранньої діагностики преєклампсії на тлі метаболічного синдрому.
6. **Зауваження і пропозиції:** пропонується для впровадження в роботу ТОВ Медичний центр «Дамія».

Відповідальний за впровадження – головний лікар Коцабин Н.В.

