МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДОНЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. М. ГОРЬКОГО

На правах рукопису

АЛЛАХВЕРДІЄВ РУСЛАН САБІРОВИЧ

УДК 618.4/.5-06:616.393]-084

ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий консультант:
доктор медичних наук, доцент
ШЕЛЕСТОВА ЛАРИСА ПЕТРІВНА

Лиман – 2016

ЗМІСТ

ВСТУП 5
РОЗДІЛ 1. ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) 10
1.1. Дефіцит маси тіла — актуальна проблема сучасної гінекології та акушерства 10
1.2. Особливості гормонального гомеостазу та кістково-мінерального обміну у жінок з дефіцитом маси тіла 15
1.3. Сучасні підходи до ведення жінок з дефіцитом маси тіла на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності 20
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ 24
2.1. Методологічний підхід і об’єкт дослідження 24
2.2. Методи дослідження 27
2.3. Клініко-анамнестична характеристика жінок, які увійшли у проспективне дослідження 34
РОЗДІЛ 3. РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ, АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА 43
РОЗДІЛ 4. ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ’Я У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА 54
4.1. Особливості становлення та порушення менструального циклу у жінок з дефіцитом маси тіла 54
4.2. Характеристика перебігу вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок з дефіцитом маси тіла 57
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ, КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА 65
5.1. Зміни вмісту гіпофізарних та оваріальних гормонів 65

5.2. Стан кістково-мінерального обміну на етапі прегравідарної підготовки 70
5.3. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму під час вагітності 75
РОЗДІЛ 6. ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ ЩОДО ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА 84
6.1. Обґрунтування комплексу лікувально-профілактичних заходів під час прегравідарної підготовки та вагітності 84
6.2. Вплив розроблених лікувально-профілактичних заходів на показники гормонального фону, кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму 87
6.3. Порівняльний аналіз ефективності запропонованих і традиційних лікувально-профілактичних заходів щодо попередження та зниження акушерських і перинатальних ускладнень 103
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ 119
ВИСНОВКИ 139
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 142
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ 143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

ВООЗ — Всесвітня організація охорони здоров’я
ВР — відносний ризик
вТ — вільний тестостерон
ДІ — довірчий інтервал
ДМТ — дефіцит маси тіла
E_2 — естрадіол
ІМТ — індекс маси тіла
НМТ — нормальна маса тіла
ЛГ — лютеїнізуючий гормон
ОК — остеокальцин
ПТГ — паратгормон
СШ — співвідношення шансів
ТТГ — тиреотропний гормон
ФСГ — фолікулостимулюючий гормон
Р — рівень статистичної значущості
r_s — коефіцієнт кореляції Спірмена
95% ДІ — 95%-й довірчий інтервал
Ме — медіана
25; 75 % — 25 і 75 процентилі
SB — стандартне відхилення

ВСТУП

Актуальність теми. В останні роки увагу дослідників стала привертати проблема дефіциту маси тіла (ДМТ) [37, 39, 110, 180, 182]. Прояви недостатності харчування, в тій або іншій формі (білкова, енергетична, вітамінна, мінеральна), за даними різних авторів, спостерігаються в клінічній практиці від 18 до 56 % [29, 171].

Постійний психоемоційний стрес, недостатнє харчування, значні фізичні навантаження та інші несприятливі фактори навколишнього середовища ведуть до збільшення числа жінок з ДМТ [16, 116, 124]. Його поширеність серед жінок репродуктивного віку досягає 27 % в популяції [79], серед вагітних, за даними різних авторів, від 7 до 29 % [29, 87].

Маса тіла є одним із важливих показників соматичного та репродуктивного здоров'я жінки, а вагітність і пологи у жінок з ДМТ характеризуються збільшенням частоти акушерських і перинатальних ускладнень [33, 117, 173]. Так, за ДМТ спостерігається збільшення частоти порушень менструальної і репродуктивної функцій, блювоти вагітних, мимовільного аборту, розвитку передчасних пологів, залізодефіцитної анемії, затримки росту плода, гіпогалактії [19, 30, 68, 90, 96, 153].

На сьогодні існує достатньо доказів, що недостатнє надходження в організм кальцію та вітаміну D внаслідок недостатнього харчування, порушення гормонального гомеостазу, а також вагітність, яка є своєрідним стресовим станом щодо кальцієвого метаболізму матері, впливають на щільність кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу [108, 146, 161, 173]. З вищесказаного витікає, що жінки з ДМТ входять до групи ризику за розвитком зниження мінеральної щільності кісткової тканини, в той же час саме процеси в кістково-мінеральному обміні забезпечують нормальний перебіг вагітності, пологів та розвиток плода.

Все це робить проблему ДМТ у жінок актуальною і вказує на доцільність проведення досліджень, спрямованих на вивчення у жінок з ДМТ

особливостей репродуктивної функції, перебігу вагітності та пологів, кістково-мінерального обміну та гормонального фону, що дозволить розробити заходи щодо профілактики та корекції акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт Донецького національного медичного університету ім. М. Горького МОЗ України та є розділом науково-дослідної роботи «Вивчити вплив генетичних, екологічних, інфекційних факторів, нейроімуноендокринного та метаболічного дисбалансу щодо порушень репродуктивного здоров'я, розвитку плода та формування захворювань у дітей різного віку і розробити сучасні підходи щодо їх профілактики та лікування», № держреєстрації 0110U007773.

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

Завдання дослідження:

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

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

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

Методи дослідження: клінічні, лабораторні, апаратні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

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

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

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

Доведено, що використання розроблених лікувально-профілактичних заходів для жінок з ДМТ, до яких залучено корекцію кістково-метаболічних і гормональних порушень та розладів харчування, позитивно відбивається на функціональному стані та мінеральної щільності кісткової тканини, гормональному обміні, дає змогу збільшити масу тіла і запобігти недостатній прибавці маси тіла протягом вагітності, що, в свою чергу, поліпшує репродуктивне здоров'я, загальний стан жінки, позитивно впливає на перебіг вагітності та її завершення.

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

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

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

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

Особистий внесок здобувача. Здобувачем самостійно проаналізовано літературні джерела та патентна документація з проблеми репродуктивного здоров'я, акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

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

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

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

РОЗДІЛ 1
ПРОФІЛАКТИКА АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Дефіцит маси тіла — актуальна проблема сучасної гінекології та акушерства

Дефіцит маси тіла у жінок репродуктивного віку традиційно розцінюється як біологічний маркер соматичного та репродуктивного неблагополуччя [14, 21, 32, 64, 70, 72, 110, 128].

В останні роки спеціалісти відзначають тривожну тенденцію до збільшення ДМТ, який зустрічається все у більшої кількості молодих людей [21, 37, 139]. Згідно повідомленням 15–20 % дівчат-підлітків мають ДМТ [2], у віці 20–25 років сумарна частка ДМТ середнього та тяжкого ступеня в популяції досягає 27 % [79]. Ця проблема заслуговує уваги ще й тому, що ДМТ асоціюється з розвитком цілого ряду акушерських ускладнень і гінекологічних захворювань, які обумовлюють перинатальну смертність, дитячу захворюваність та інвалідність [18, 19, 25, 110, 123, 132, 138, 172]. За даними різних авторів частота ДМТ серед вагітних коливається від 7 до 29 % [29, 87].

В даний час застосовується низка класифікацій ДМТ. Найбільш інформативним показником для виявлення низької маси тіла й ДМТ, а також оцінки його виразності є індекс маси тіла (ІМТ), який рекомендований Всесвітньою організацією охорони здоров’я (ВООЗ) для широкого використання в охороні здоров’я [184].

Розрахунок ІМТ: показник маси тіла (в кг) розділяють на показник росту людини (в метрах), введений у квадрат. Слід вказати, що за думкою Комітету експертів ВООЗ ІМТ не підходить для оцінки маси тіла людей з надмірно вираженою мускулатурою, осіб молодше 16 та старше 75 років, вагітних та жінок, які годують груддю. Орієнтація тільки на масо-ростові

показники може призвести до невірних висновків також у випадках атрофії скелетної мускулатури, порушень водно-електролітного балансу (набряковий синдром) [13, 14, 48]. У зв'язку з чим, масу тіла у вагітних оцінюють за величиною ІМТ незадовго до настання вагітності або в ранні її терміни. Збільшення маси тіла під час вагітності характеризують показником прибавки маси тіла, яка може бути як нормальною, так і патологічною (надлишковою або недостатньою) [76, 87].

Роз'єднування соціального статусу населення в останні роки, дотримання різних типів дієт та інтенсивні заняття спортом, витіснення фізичної праці розумовим навантаженням впливають на нервово-емоційну сферу, ведуть до збільшення в сучасному суспільстві кількості жінок з ДМТ [18, 21]. Низька маса тіла, в свою чергу, зумовлює затримку статевого розвитку, підвищення рівня репродуктивних втрат, ускладнення періоду гестації, пологів і впливає на якість здоров'я новонароджених [15, 37, 62, 79, 183].

ДМТ безпосередньо залежить від правильного харчування, від кількості, якості макро- та нутрієнтів, що надходять в організм, їх співвідношення, можливих запасів і резервів в організмі жінки в період репродуктивного становлення [35, 68, 110, 171].

Не дивлячись на різноманітні причини, які ведуть до ДМТ, у всіх жінок порушуються функції життєво важливих органів, створюються умови для розвитку екстрагенітальних захворювань, серед яких переважають залізодефіцитна анемія, гострі респіраторні вірусні інфекції, запальні процеси сечовидільної системи, патологія шлунково-кишкового тракту та жовчовивідних шляхів, захворювання серцево-судинної системи [1, 23, 32, 39, 79, 123, 153]. Спостерігається високий відсоток фенотипічних ознак дисплазії сполучної тканини. Одним з системних проявів дисплазії сполучної тканини у жінок з низькою масою тіла є варикозне розширення вен малого тазу [2, 8, 17].

Заслуговує особливої уваги та обставина, що у вагітної жінки ризик виникнення цих патологічних станів є найбільшим і небезпечним, оскільки виникає загроза не лише організму матері, а й плода [33, 64].

У жінок з ДМТ виявляються різні ендокринні розлади: недостатність функції яєчників, гіпофункція щитовидної залози, порушення вуглеводного обміну, які нерідко ведуть до порушень менструальної та репродуктивної функцій [91, 186].

Інтегральним показником репродуктивного здоров'я жінок є стан менструальної функції. В нормі вона здійснюється внаслідок правильної синхронної взаємодії важливих ланок нейроендокринної регуляції. Розлади менструальної функції пов'язані з порушеннями в системі кора-гіпоталамус-гіпофіз-яєчники, часто стають причиною зниження репродуктивної функції жінки та її працездатності [2, 12, 72].

Так, при ДМТ виникають різні форми порушень менструального циклу і затримка термінів менархе у молодих жінок [2, 79, 98, 110]. Репродуктивна система при цьому практично миттєво реагує на знижене надходження і окислення речовин в організмі, приводячи до важких і тривалих змін, що відбуваються в ній і в організмі в цілому [4, 5, 110]. Відомо, що для підтримки нормального менструального циклу жирова тканина повинна становити 15–22 % від маси тіла. До того ж, чим нижче вміст жирової тканини в організмі, тим більш виражені зміни відбуваються в репродуктивній системі [46, 56, 72, 91, 110].

Згідно ряду досліджень [30, 31], у 85 % жінок і дівчат з ДМТ спостерігаються різні порушення менструальної функції. Оваріальна недостатність, що проявляється дисменореєю та олігоменореєю відзначаються в 60 % випадків, а частота аменореї, пов'язаної з ДМТ, становить 25 % [30]. Основними її причинами є пошкодження механізму позитивного зворотного зв'язку між яєчниками та гіпофізом [46, 72, 91, 110]. У віці від 12 до 18 років на тлі ДМТ менархе відсутнє більш ніж у 70 % [42, 110].

Встановлено негативний вплив ановуляції і лютеїнової недостатності на мінеральну щільність кісткової тканини у жінок репродуктивного віку. У хворих з опсоменореєю та аменореєю, зумовленими недостатністю

лютеїнової фази і ановуляцією, виявлена більш низька мінеральна щільність кісткової тканини, ніж у здорових жінок [102].

Жінки з недостатнім харчуванням також входять до групи ризику безпліддя у зв'язку зі зниженим рівнем прогестерону, провідним до порушення процесів імплантації [8, 45]. Безпліддя у жінок з ДМТ у великому відсотку випадків знаходиться в залежності від порушень менструальної функції [5, 31, 45, 110]. Так, первинне безпліддя в 80 %, а вторинне безпліддя в 75 % випадків поєднується з аменореєю або олігоопсоменореєю [5, 31, 45].

У структурі гінекологічних захворювань у жінок з ДМТ, досить часто діагностуються запальні процеси матки та її придатків [5, 13, 110]. Деякі автори відзначають той факт, що застосування в технології екстракорпорального запліднення заморожених ембріонів у жінок з ДМТ призводить до підвищення ризику мимовільних абортів, порівняно з жінками з нормальною масою тіла (НМТ) [23, 97]. Висока частота гінекологічних захворювань з'являється несприятливим фоном для перебігу вагітності та пологів у жінок з ДМТ [110].

Дані літератури свідчать, що недостатня маса тіла вагітних є фактором ризику розвитку гестаційних порушень і збільшує частоту перинатальних ускладнень [19, 23, 50, 63, 71, 90, 112, 143, 163, 167].

Вагітність у жінок з низькою масою тіла, у яких до вагітності дефіцит ваги складає 10 % та більше за стандартами співвідношень маси та росту, супроводжується підвищеним ризиком ускладнень, як для матері, так і для немовля [39, 166, 167].

Внаслідок ДМТ розвиваються каскадні взаємопов'язані і взаємообумовлені порушення обміну білків, ліпідів, жирів та електролітів, що суттєво погіршує початкові трофічні процеси в матці, а саме при формуванні плаценти, що безумовно негативно відбивається на якості здоров'я новонародженого [64, 175, 186].

Гормональні порушення, які спостерігаються у жінок з ДМТ, несприятливо впливають на децидуальні реакції в ендометрії та проліферативну

активність трофобласта в ранні терміни вагітності, що призводить до збільшення частоти мимовільних абортів [82, 85].

Існують повідомлення про вплив гестаційної прибавки маси тіла на перебіг вагітності та пологів [76, 130, 146, 151, 163, 165], який є модифікованим фактором ризику акушерських ускладнень, що необхідно враховувати й можливо попереджати на прегравідарному етапі. Тому питання взаємозв'язку маси тіла у вагітних жінок з наслідками вагітності є дуже актуальними.

Встановлено, що характер харчування матері до початку гестації і недостатня прибавка маси тіла негативно впливають на стан плода й наслідки вагітності [68, 105, 133, 151, 155, 159, 165, 166, 181].

Знижений трофологічний статус у матері протягом вагітності в майбутньому приводить до передчасних пологів, народження маловагих дітей, крім того, він підвищує ризик перинатальної смертності й в окремих випадках сприяє формуванню уроджених вад розвитку центральної нервової системи [35, 40, 50, 57, 180].

Встановлена пряма залежність між ДМТ вагітної й розвитком таких ускладнень як переривання вагітності, передчасні пологи з послідуючою затримкою неврологічного розвитку дитини, передчасне відходження навколоплідних вод [4, 29, 68, 88, 143, 153, 181]. ДМТ відноситься до факторів ризику виникнення плацентарної недостатності і є найчастішою причиною порушень стану плода під час вагітності [68, 115, 81]. ДМТ у вагітних асоціюється із збільшенням частоти оперативного втручання [2, 82, 85], високою частотою синдрому затримки росту плода і народження дітей з затримкою внутрішньоутробного розвитку [8, 90, 93, 96].

Встановлена залежність між ступенем ДМТ матері та масою тіла новонародженого,чим більше виражений ДМТ матері, тим нижче маса тіла дитини при народженні [2, 15, 39, 112, 141, 153]. У жінок з ДМТ перинатальні ускладнення спостерігаються значно частіше, ніж у породіль з НМТ, захворюваність та інвалідність вище [2, 18].

Причому в структурі інвалідності дітей перше місце займають психічні розлади і захворювання центральної нервової системи, друге — вроджені вади розвитку, третє — рухові порушення, четверте — вісцерально-метаболічні порушення [18].

Доведено, що основним медико-біологічним фактором ризику захворюваності та інвалідності дітей, поряд з генітальним інфантилізмом і дистрофічними змінами плаценти, є ДМТ матері [18, 59, 110].

Виходячи з вищевикладеного, варто припустити, що такий стан як ДМТ є нефізіологічним і негативно впливає на репродуктивну функцію жіночого організму, що виявляється в підвищеній гінекологічній захворюваності та зростанні частоти акушерських ускладнень в цій групі жінок.

Таким чином, оскільки маса тіла є біологічним фактором, яка потенційно підлягає корекції, розробка лікувально-профілактичних заходів може значно сприяти поліпшенню репродуктивного здоров’я жінок з ДМТ, з урахуванням майбутнього материнства. Все вищевикладене визначає актуальність і вибір теми цього дослідження.

1.2. Особливості гормонального гомеостазу та кістково-мінерального обміну у жінок з дефіцитом маси тіла

ДМТ жінки, який перебуває в прямій залежності від маси жирової тканини в організмі, призводить до значних перебудов ендокринних механізмів регулювання репродуктивної функції. Це проявляється у низькій продукції адипоцитокінів з відносною гіперінсулінемією, гіперандрогенією і феноменом «відносної гіперестрогенії», що приводять до дисфункції яєчників, і вказує на значення складу тіла у становленні нормального менструального циклу [5, 56, 110].

Відомо, що менархе настає при досягненні маси тіла в середньому 47,8 кг і при відношенні маси жирової тканини до загальної маси тіла 17 %. При ДМТ вміст жирової тканини в організмі жінки менше, що веде до

зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв’язок в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [56, 91, 110].

Виявлено зниження базальної секреції гонадотропінів, естрадіолу, прогестерону у жінок з ДМТ у порівнянні зі здоровими жінками на 26–88 %, що доводить пряму залежність порушень репродуктивної функції від зменшення маси жирової тканини і, відповідно, периферичного метаболізму статевих стероїдів, що також веде до уповільнення дозрівання антральних фолікулів до точки овуляції [10, 80, 91, 110].

Існують повідомлення, що гіпоестрогенний стан, зниження рівня прогестерону, а також стан гіперандрогенії обумовлює схильність пацієнток до зниження щільності кісткової тканини [27, 49, 102, 110].

Відома важлива роль естрогенів у формуванні скелета і підтримці кісткової маси. Секреція естрогенів яєчниками забезпечує формування скелета за жіночим типом і підтримку мінерального гомеостазу [27, 49, 110]. Естрогени володіють прямою стимулюючою дією через рецептори, наявні в клітинах кісткової тканини [27, 102], на проліферацію остеобластів. При гіпоестрогенемії зростає рівень сироваткового кальцію, що відображає підвищене його вимивання з кісткової тканини. Естрогени впливають на холекальциферол, який забезпечує абсорбцію кальцію в кишечнику і реабсорбцію його в нирках. Опосередковано, шляхом збільшення продукції остеобластами фактора, що блокує активність остеокластів, естрогени запобігають резорбцію кісткової тканини [58, 102].

Дослідження секреції кортизолу у жінок з порушенням менструальної функції, пов’язаним з ДМТ, виявляє його високий рівень, як у плазмі крові, так і в добовій сечі, що вказує, з одного боку, на його гіперсекрецію, а з іншого — на уповільнення метаболізму [80, 110].

Доведено, що гормональні зміни, які лежать в основі порушень менструальної функції, чинять негативний вплив на кісткову щільність, при цьому ступінь остеопенії безпосередньо залежить від тривалості аменореї

[23]. Несвоєчасна діагностика метаболічних порушень кістки веде до формування необоротних змін кісткової тканини [27].

Виходячи з вищевикладеного можна припустити, що у жінок з ДМТ відзначаються різні гормональні зміни, які є відображенням порушення внутрішнього гомеостазу.

В останній час інтерес дослідників все більш привертають проблеми метаболічних порушень кісткової системи у осіб молодого віку. З'явились відомості про наявність остеопенії в дитячому та підлітковому віках, частота якої у дівчат пубертатного періоду складає 20–40 %, а у молодих жінок — 30–36 % [27, 69]. Кінцевий процес мінералізації скелета у жінок, за даними різних авторів, відбувається у віці 20–25 [4, 27] або 25–35 років [96]. На щільність кісткової тканини вказують вплив стану гормонального гомеостазу, рівень фізичної активності, особливості харчування (недостатнє надходження в організм кальцію та вітаміну D), генетичні фактори, а також вагітність і лактація [27, 99, 178].

На сьогодні існує достатньо доказів, що порушення D–вітамінного статусу в організмі жінки призводить до розладів менструальної функції, статевого дозрівання, бере участь у розвитку синдрому полікістозних яєчників, передчасному виснаженні яєчників, ендометріозу [58, 65, 145, 152]. Появляється все більше даних про роль дефіциту вітаміну D в патогенезі не лише патології кісткової системи, а й у формуванні ускладнень вагітності та перинатальних наслідків [58, 114, 121, 122, 150, 154, 160, 174, 177].

Недостатність вітаміну D вважають однією з проблем охорони здоров'я у всьому світі, яка, за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, має характер пандемії [142, 179]. Особливо тривожна ситуація щодо статусу вітаміну D у вагітних та немовлят [125, 150, 168]. Проблема гіповітамінозу D актуальна і для українців. Лише у 6 % жінок різного віку відзначають нормальний рівень вітаміну D [41, 73, 74, 144].

Виходячи з даних системного огляду і метааналізу досліджень, проведених у 1959–2014 рр. щодо статусу вітаміну D у вагітних та

новонароджених, стає зрозумілим, що ця частка населення становить групу підвищеного ризику розвитку D-гіповітамінозних станів [136, 150].

Причинами зниженого рівня вітаміну D є урбанізація, зменшення часу перебування на відкритому повітрі, проблеми екології, а також порушення раціону харчування [74].

Фізіологічна вагітність в результаті функціональної перебудови ендокринної системи супроводжується змінами усіх видів обміну, у тому числі й мінерального, у зв'язку з чим виникають передумови до порушення кальцій-фосфорного гомеостазу та кісткового метаболізму [16, 51, 86, 115, 129, 135, 149, 164].

У здорових вагітних є достатньо широкий резерв для підтримки кальцій-фосфорної рівноваги. Однак недостатність надходження кальцію з їжею або неможливість засвоювати адекватну кількість цього мінералу призводять до мобілізації його з кісткового депо вагітної [83, 86, 148, 161]. Ця мобілізація може вести до зниження кісткової щільності і розвитку явищ остеопенії та остеопорозу [83, 109, 113, 147, 161]. При цьому настання вагітності на тлі зниженої щільності кісткової тканини сприяє погіршенню порушень кісткового обміну [16, 147, 148].

Серед причин розвитку порушень метаболізму кісткової тканини у вагітних істотну роль відіграє ДМТ внаслідок аліментарного фактора, зокрема недостатнє споживання з їжею білка, кальцію, вітаміну D [131].

Доведено, що ДМТ є одним з провідних факторів розвитку остеопенії і остеопорозу [3, 84], а жінки з низькою масою тіла входять до групи ризику за розвитком зниження мінеральної щільності кісткової тканини [11, 179].

При вагітності в результаті збільшення обсягу плазми відбувається інтенсифікація ниркової фільтрації, що відповідно сприяє виникненню фізіологічної гіперкальціурії. Втрати кальцію під час вагітності обумовлені також його трансплацентарним перенесенням від матері до плоду. Підростаючому плоду кальцій необхідний для росту кісток, формування нервової системи, серця і м'язів. Протягом вагітності плід акумулює

приблизно 30 г кальцію з материнського скелета, який в основному йде на формування скелета плода в третьому триместрі вагітності [58, 102].

У вагітних з ДМТ порушення кальцій-фосфорного та D-вітамінного обмінів є ще більш виражені й відображаються на відповідних видах обміну у плода, що в ряді випадків призводить до народження дітей з ознаками гіпокальціємії, гіпофосфатемії, недостатньої мінералізації кісткової тканини, дисгармонійного розвитку, схильних до рахіту або мають ознаки цього захворювання в період новонародженості [58, 140].

Існують дані про зв'язок між масою тіла дитини при народженні та кількістю кальцію і фосфору в раціоні матері. Описана позитивна кореляція між масою тіла дитини при народженні і споживанням кальцію і фосфору майбутньою матір'ю протягом вагітності [95].

Вивченням стану щільності кісткової тканини у вагітних почали займатися не так давно [22, 100, 126, 162, 164]. Появлення в клінічній практиці нових медичних технологій, а саме ультразвукової кісткової денситометрії дозволило діагностувати остеопенію у вагітних на ранніх термінах гестації [99, 107, 147, 149]. В доступній літературі маються неоднозначні повідомлення про зміни кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму протягом гестації [11, 22, 99, 107, 129]. Більшість авторів відмічає зниження рівня загального кальцію в сироватці крові зі збільшенням терміну гестації [11, 16, 109]. По відношенню іонізованої фракції кальцію під час вагітності думки різні: від його зниження, відсутність змін до поступового підвищення протягом гестації [22, 99]. Результати досліджень [85] виявили достовірне збільшення концентрації кальцитріолу в сироватці крові в процесі гестації при крайнє незначних змінах рівнів паратгормону (ПТГ). Існують дані, що зниження щільності кісткової тканини в першому триместрі вагітності діагностується у 27 % обстежених [22]. Ряд авторів [99, 101] довели, що перебіг фізіологічної вагітності супроводжується недостовірним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини.

Необхідність своєчасної діагностики остеопенії у жінок з ДМТ, обумовлена тим фактом, що патологічні зміни кісткової тканини, які спостерігаються у жінок з ДМТ, є сприятливими факторами для розвитку акушерських і перинатальних ускладнень.

Робіт, які присвячені динамічному вивченню особливостей кістково-мінерального метаболізму у жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності в доступній літературі ми не знайшли.

1.3. Сучасні підходи до ведення жінок з дефіцитом маси тіла на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності

В сучасному акушерстві проблема профілактики та лікування акушерських ускладнень у вагітних з ДМТ є однією з найактуальніших через недостатню ефективність застосованих заходів. Немає сумнівів, що сприятливий перебіг вагітності, своєчасне народження здорової дитини і тривалість грудного вигодовування залежить від стану здоров'я матері. Одним із факторів, який впливає на повноцінний розвиток ембріона і плода, безумовно, вважається правильне харчування жінки, починаючи з моменту підготовки до запліднення, а також під час вагітності та грудного вигодовування [9, 67, 68, 105, 127, 156, 185].

В останні часи з'явились повідомлення про ефективність раціонального харчування жінок з ДМТ, яке сприяє зниженню акушерських ускладнень і веде до народження дітей з меншою частотою ускладнень в ранньому неонатальному періоді та низьким рівнем захворюваності в перший рік життя [9, 29, 70, 118]. З метою профілактики метаболічних порушень і репродуктивних втрат деякі автори рекомендують проводити заходи щодо нормалізації маси тіла у жінок репродуктивного віку ще до настання вагітності [2, 94].

У вагітних з ДМТ окремі автори рекомендують залучати до раціону із натуральних продуктів харчування спеціально розроблених збагачених

харчових сумішів — коректорів для ентерального харчування [57]. Про зв’язок харчування матері з показниками фізичного розвитку плода і стану його здоров’я свідчать дані низки дослідників [52, 92, 111, 157].

Існують поодинокі повідомлення про необхідність нових підходів до прегравідарної підготовки та веденню вагітності для жінок з ДМТ, принципів формування груп ризику за розвитком перинатальних ускладнень у цієї групи пацієнток [24, 37]. Цілеспрямована прегравідарна підготовка та обґрунтоване лікування під час вагітності у жінок з ДМТ знижують перинатальний ризик захворюваності дітей майже у чотири рази [37].

В рамках первинної профілактики перинатальних ускладнень, ряд дослідників пропонують проводити диспансеризацію у віці 14 років з метою виділення групи дівчат-підлітків з ДМТ, відомості про яких необхідно передавати в кабінети планування сім’ї. В школах рекомендують особливу увагу приділяти просвіти батьків по проблемам репродуктивного розвитку дівчат з низькою масою тіла, запропоновують цілеспрямоване проведення реабілітаційно-оздоровчої роботи, як для порушень менструації, так й формування адекватної репродуктивної поведінки дівчат [24, 79].

Серед контингентів високого ризику, крім заходів щодо нормалізації маси тіла, деякі автори [18, 37] рекомендують оптимізувати соціальні умови проживання із залученням органів соціального захисту, формувати гігієнічні навички й адекватну репродуктивну поведінку, знижувати ризик рецидивів хронічних гінекологічних захворювань, нормалізувати менструальний цикл.

Пацієнткам з аліментарною недостатністю, яких зараховують до групи високого ризику за розвитком акушерських і перинатальних ускладнень, деякими акушерами-гінекологами з метою їх профілактики пропонуються курси медикаментозної терапії [24, 37]. На етапі прегравідарної підготовки пропонують гормональну підтримку, в ранні терміни вагітності — замісну гормональну терапію естрогенами та прогестероном [18, 24]. Серед медикаментозних методів лікування ускладнень вагітності у жінок з ДМТ автори поряд з раціональним харчуванням пропонують звичайну практику

призначення вітамінних препаратів [24, 120], яка на жаль дозволяє відкоригувати лише обмежене число нутрієнтів і вимагатиме динамічного лабораторного контролю [57, 60].

В акушерській практиці з метою лікування та профілактики патологічних станів, які характеризуються порушенням мікроциркуляторного кровообігу, жінки з ДМТ приймають медикаментозну терапію [8, 18].

Доведено, що медикаментозне лікування акушерських ускладнень не завжди достатньо ефективне і не є небезпечним як для самої вагітної, так і плоду. Крім того, дана практика підвищує медикаментозне навантаження і ризик реалізації стресу очікування пологів [78].

Крім розладів харчової поведінки, ДМТ супроводжують також психо-вегетативні порушення, яким, однак приділяється недостатньо уваги, хоча встановлено, що хронічний стрес є ведучим фактором перинатального ризику у жінок з ДМТ [18, 38, 66, 85].

Існують поодинокі повідомлення про пренатальне виховання вагітних з ДМТ, як необхідний етап в системі психопрофілактичної підготовки і профілактики ускладнень вагітності, в пологах, зниження частоти перинатальних втрат [38, 66].

З метою корекції маси тіла у осіб з ДМТ пропонується використовувати заходи оздоровчого фітнесу з перевагою виконання силових вправ [53], також є дані про сприятливий вплив фізичних вправ під час вагітності на гормональний фон [137].

Як відомо, організм вагітної жінки має підвищену потребу у вітамінах, в тому числі і у вітаміні D, кальції, особливо протягом останнього триместру, коли відбувається максимальна мінералізація кісток скелета плода [8, 33, 105, 176].

Дефіцит вітаміну D або різкий дефіцит кальцію в їжі можуть пред’являти до кальцієвого гомеостазу такі вимоги, які не вдається компенсувати затримкою кальцію нирками, що призводить до негативного кальцієвого балансу. Запобігти зниження вмісту кальцію в позаклітинній

рідині в умовах хронічного негативного кальцієвого балансу здатна посилена резорбція кісток, але тільки ціною прогресуючої остеопенії [8, 85, 109], тому патогенетично обґрунтовано для профілактики і лікування зазначених порушень призначення солей кальцію і вітаміну D [8, 106].

Ряд авторів [6, 7, 16, 22, 75, 82, 101] вказують на те, що тільки з вираженими ознаками кальцієвої недостатності доцільно призначати препарати кальцію та вітаміну D під час гестації.

Відсутність чітких критеріїв для призначення препаратів кальцію жінкам з ДМТ з вихідною та гестаційною остеопенією, а також відсутність інформації про корекцію порушень кістково-мінерального обміну у вагітних з ДМТ з'явилося підставою для проведення даної роботи.

Таким чином, з наведених даних літератури випливає, що ДМТ вагітних супроводжується більш вираженим дефіцитом вітаміну D, порушенням кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму в організмі майбутньої матері, ніж фізіологічна вагітність [2, 8, 16, 106].

У світлі викладеного можна вважати за доцільне виділення жінок з ДМТ в групи підвищеного ризику за порушенням мінерального обміну і кісткового метаболізму. Таким чином, рання діагностика патологічних змін в кістках, в свою чергу, дозволить більш ефективно здійснити профілактику зниження кісткової маси під час вагітності.

РОЗДІЛ 2
МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Методологічний підхід і об’єкт дослідження

Робота виконувалася протягом 2011–2015 років на кафедрі акушерства та гінекології Донецького національного медичного університету ім. М. Горького на базі Центральної міської клінічної лікарні № 6 (ЦМКЛ № 6) міста Донецька та Комунальної медичної установи «Міської лікарні № 1» м. Краматорська.

Дослідження виконано з узгодження комісії з питань біоетики при Донецькому національному медичному університеті ім. М. Горького (протокол № 1, висновок № 5/16 від 24.01.2013 р.). У висновку зазначено, що дисертація відповідає принципам Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої Медичної Асоціації (1997–2000 рр.), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (1997 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародної ради медичних наукових товариств, Міжнародного кодексу медичної етики (1983 р.), правил Європейської Конвенції щодо захисту хребетних тварин, які використовуються в експериментальних дослідженнях та з іншою метою та законодавства України Відомості Верховної Ради України та повністю виключає обмеження інтересів хворого і нанесення шкоди його здоров’ю та відповідає всім етичним вимогам.

На початку дослідження нами була висунута наступна робоча гіпотеза:

– особливостями перебігу вагітності та пологів у жінок з ДМТ є висока частота порушень акушерських і перинатальних ускладнень;

– одним із механізмів розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ є зміни кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму;

– розробка лікувально-профілактичних заходів щодо ведення жінок з ДМТ матиме сприятливий вплив на перебіг вагітності, її завершення та стан новонароджених.

Робота виконувалася у три етапи (рис. 2.1).

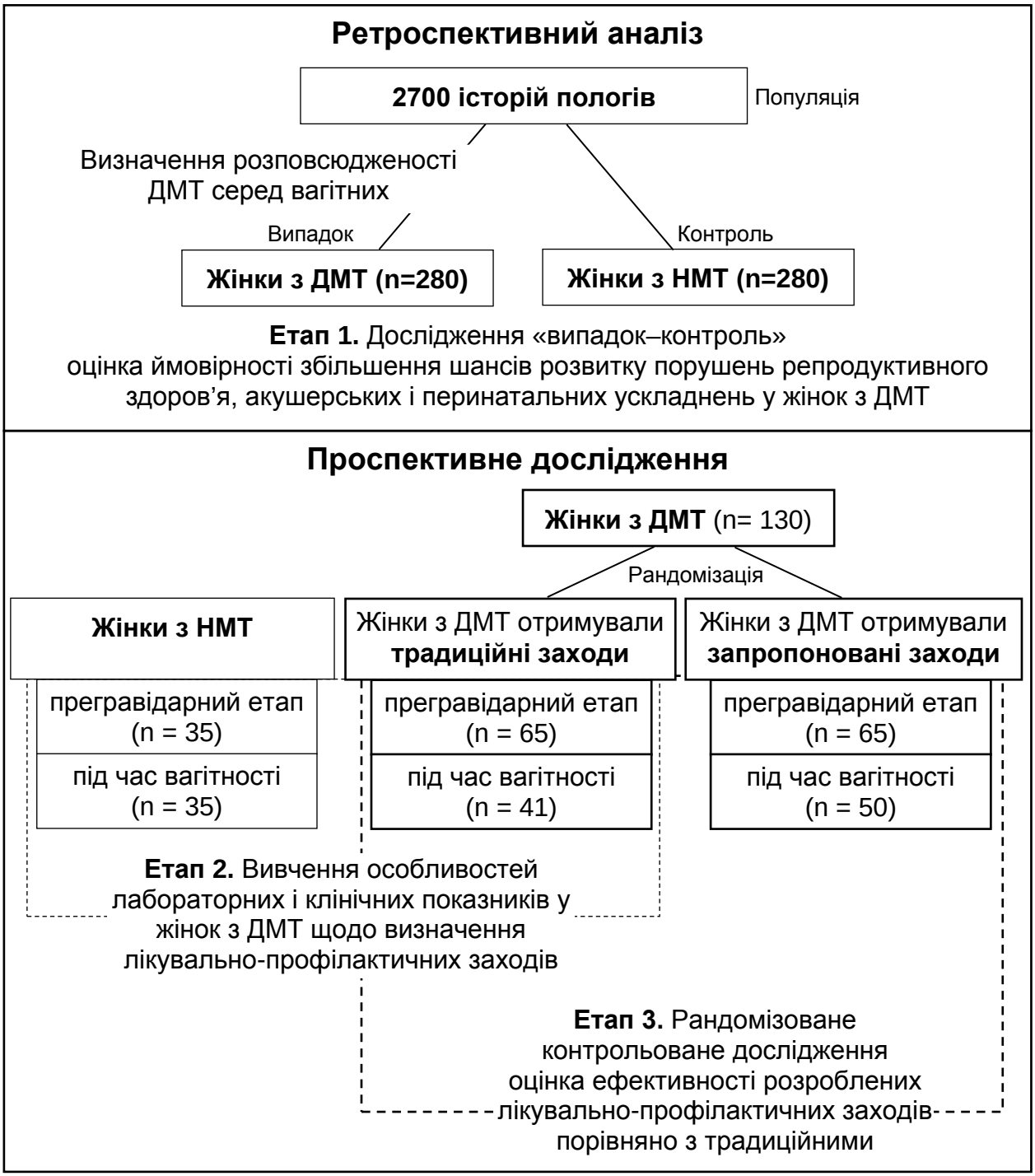

Рис. 2.1. План дослідження

На **першому етапі** дослідження проведено ретроспективний аналіз 2700 історій пологів щодо визначення розповсюдженості ДМТ серед вагітних. Встановлено, що ДМТ мали 280 жінок. Ці жінки й склали основну групу щодо вивчання. Щодо з'ясування залежності між наявністю у жінки ДМТ та ймовірністю збільшення шансів розвитку порушень репродуктивного здоров'я, акушерських і перинатальних ускладнень була відібрана група, до якої увійшли 280 жінок з НМТ. Далі проаналізована медична документація (амбулаторні карти, індивідуальні карти спостереження вагітних, історії пологів**,** історії новонароджених) (рис. 2.1).

Проспективне дослідження проводилося на прегравідарному етапі, під час вагітності та пологів.

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

Критеріями включення пацієнток у дослідження були наявність ДМТ (ІМТ менше 18,5 кг/м^2); інформована згода жінок на участь у дослідженні. Критерієм виключення була тяжка супутня екстрагенітальна патологія, яка могла стати причиною виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Жінки, які увійшли у дослідження, знаходилися під наглядом на етапі планування вагітності, протягом вагітності та пологів. Пацієнтки, які не завагітніли, та у яких відбувся мимовільний аборт на ранніх термінах гестації, були спрямовані у кабінети діагностики та лікування безплідного шлюбу і невиношування вагітності.

Лабораторне дослідження на прегравідарному етапі проводилося під час першого звернення жінок та після проведеного лікування, потім з настанням вагітності (8–10 тижнів) і перед пологами (36–38 тижнів). Таким чином,

на прегравідарному етапі двічі обстежено по 65 жінок групи запропонованих заходів і групи традиційних заходів, на початку вагітності обстежено 50 вагітних групи запропонованих заходів і 41 групи традиційних заходів, перед пологами 50 жінок групи запропонованих заходів і 37 групи традиційних заходів (чотирьох жінок не обстежено через передчасні пологи). Обстеження 35 жінок групи НМТ також вперше здійснено під час надходження на прегравідарному етапі, потім на початку вагітності та перед пологами.

На **другому етапі** були визначені особливості менструальної функції, перебігу вагітності, пологів і стану новонароджених, а також гормонального фону, кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, які характерні щодо жінок з ДМТ. Для цього проведено порівняння лабораторних та клінічних показників групи жінок з ДМТ, ведення яких здійснювалося традиційно, та групи жінок з НМТ (рис. 2.1).

На підсумковому **третьому етапі** проведено рандомізоване контролюєме дослідження, що є «золотим стандартом» щодо оцінки ефективності лікувальних і профілактичних втручань, тобто оцінено ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів щодо жінок з ДМТ, порівняно з традиційними (рис. 2.1), на підставі зіставлення клініко-лабораторних показників репрезентативних груп.

2.2. Методи дослідження

Обстеження пацієнток проведено із застосуванням комплексу загальноприйнятих та спеціальних методів дослідження.

На початку дослідження у всіх жінок розраховували ІМТ за формулою: ІМТ = маса тіла (кг) ÷ ріст ($м^2$). Згідно рекомендаціям ВООЗ, ІМТ в діапазоні 17,00–18,49 кг/м² визначали як легкий дефіцит маси; 16,00–16,99 кг/м² — помірний дефіцит маси; менше 16,00 кг/м² — виражений дефіцит маси.

У всіх пацієнток були вивчені дані акушерського, гінекологічного та соматичного анамнезу. Особливу увагу приділяли епідеміології ДМТ.

Характер менструальної функції вивчали за терміном становлення менархе, регулярністю, тривалістю циклу та кровотечі, тестами функціональної діагностики.

Забір крові для всіх лабораторних досліджень проводили вранці натщесерце з ліктьової вени через 12–14 годин після останнього прийому їжі. Дослідження проводилося в лабораторії «СИНЭВО Украина».

Визначення рівнів гіпофізарних гормонів (лютеїнізуючий і фолікулостимулюючий гормони (ЛГ і ФСГ), тиреотропний гормон (ТТГ), пролактин) та **оваріальних** (естрадіол (E_2), прогестерон, вільний тестостерон (вТ)). Визначення у сироватці крові ФСГ, ЛГ, пролактину, ТТГ, E_2, прогестерону здійснювалося на автоматичному аналізаторі Cobas E-411 (Roche, Швейцарія) із застосуванням електрохемілюмінесцентного методу вимірювання показників з використанням тест-систем Roche Diagnostics (Швейцарія). Визначення вТ проводилося імуноферментним методом за допомогою тест-систем DRG (США), вимірювання отриманих результатів проводили на полуавтоматичному аналізаторі ImmunoChem–2100 (HTI, США) за довжиною хвилі 450/620 нм. Лабораторне дослідження гормонів проводилося на 3–5 день менструального циклу, крім прогестерону — на 20–22 день циклу.

Дослідження показників кістково-мінерального обміну

Щодо визначення загального кальцію у сироватці крові використали колориметричний метод, неорганічного фосфору — спектрофотометричний, паратгормону (ПТГ), остеокальцину (ОК) і вітаміну D загального (25(OH)D) — імунохімічний з електрохемілюмінесцентною детекцією (ECLIA) з використанням тест-системи Roche Diagnostics (Швейцарія) на аналізаторі Cobas 6000 (с 501 модуль) компанії Roche Diagnostics (Швейцарія).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини проводилось з використанням ультразвукового денситометричного апарату Omnisense 7000. Згідно рекомендаціям ВООЗ, оцінка стану кісткової тканини проводилась за Т-критерієм, який відображає відхилення від пікових значень мінеральної щільності кісткової тканини у молодих здорових жінок. Зниження

мінеральної щільності кісткової тканини на 1–2,5 стандартних відхилень (SB) розцінювалося як остеопенія або доклінічний остеопороз, більш ніж на 2,5 SB — як остеопороз, тяжкий остеопороз характеризувався зниженням щільності кістки більш ніж на 2,5 SB в сполученні з одним чи декількома переломами.

Ультразвукове та доплерометричне дослідження виконували на апараті «Toshiba Nemio XG» (Японія) та апараті «LOGIQ^{TM} 200 PRO Series» (Корея), що працює в режимі реального масштабу часу.

Кардіомоніторне спостереження виконувалося з використанням кардіотокографа «Dopplex Assist» (Великобританія).

Обробку та аналіз даних статистичної інформації проводили з використанням програмного комплексу SPSS Statistics 17.0 (Statistical Package for the Social Science) [170].

При порівнянні ознак формулювали дві взаємовиключні гіпотези. Нульова гіпотеза (H_0) — ствердження про відсутність різниці, ефекту, змін і таке інше (зазвичай її ми збиралися спростовувати) та альтернативна гіпотеза (H_1) — її ми приймали, якщо вдавалося відкинути H_0. Під час перевірки нульової гіпотези розраховували рівень статистичної значимості (P). Якщо $P < 0,05$ нульова гіпотеза відкидалася, отже знайдено статистично значиму різницю в порівнюваних групах. При порівнянні трьох груп критичний рівень значущості дорівнював 0,017 (поправка Бонферроні (Bonferroni) щодо множинних порівнянь).

Використали наступні методи обробки числової інформації (рис. 2.2).

Порівняння якісних ознак виконувалося за допомогою аналізу таблиць зв’язаності із застосуванням критерію χ^2 Пірсона (Pearson Chi-square). Критичне значення χ^2 залежало від ступенів свободи, що в тексті наведено у дужках. Щодо чотирипільних таблиць (для 1 ступеня свободи) використали поправку Єтса (Yates’s correction). У випадках, коли хоча б одне очікуване число спостережень дорівнювало менше 5 для чотирьохпільних таблиць, застосовували точний критерій Фішера (Fisher’s exact test), для багатопільних

таблиць, коли кількість очікуваних чисел менше 5 перевищувала 20 %, доводилося об'єднувати кілька порядкових значень.

Рис. 2.2. Критерії та коефіцієнти, що використали у ході дослідження під час статистичної обробки якісних та кількісних змінних

До частоти визначали 95%-й довірчий інтервал (95% ДІ) за методом Уілсона (Wilson), який є найбільш оптимальним, бо дозволяє оцінити ДІ не тільки як для дуже малих і дуже великих частот, але й може застосовуватися для малого числа спостережень.

Щодо визначення сили та напрямку взаємозв'язку між змінними розраховували ранговий коефіцієнт кореляції Спірмена (Spearman) (r_s), а також 95% ДІ до нього.

Перевірку розподілу змінних проводили за допомогою критеріїв Колмогорова-Смірнова (Kolmogorov-Smirnov) та Шапіро-Уілка (Shapiro-Wilk). Через те, що більшість змінних не відповідали нормальному розподілу, їх представлено медіаною (Me) та міжквартильною широтою — 25 і 75 процентилями (25; 75 %).

Порівняння кількісних даних двох незалежних груп здійснювали за допомогою непараметричного критерію U Манна-Уітні (U test Mann-Whitney).

Порівняння кількісних даних трьох незалежних груп здійснювали за допомогою критерію Краскела-Уолліса (Kruskal-Wallis H-test). Якщо різниця була виявлена, проводили попарні порівняння груп за допомогою критерію Манна-Уітні з критичним рівнем значущості 0,017 (поправка Бонферроні (Bonferroni) щодо множинних порівнянь).

Щодо порівняння кількісних даних двох зв'язаних груп, тобто до та після лікування, проводили за допомогою непараметричного критерію Уілкоксона для парних вибірок (Wilcoxon signed rank test).

У роботі наведені параметри щодо визначення ефективності лікування, які використовують в проспективних дослідженнях, що рекомендується надавати з позицій доказової медицини [44].

Під час проведення дослідження результати (наявність ускладнень) є критеріями оцінки ефективності лікувально-профілактичного впливу. Складали таблиці зв'язаності (табл. 2.1), де наводили результати дослідження, і за допомогою яких розраховували рекомендовані ключові показники.

Зниження абсолютного ризику (Absolute risk reduction, ARR) — абсолютна арифметична різниця в частоті несприятливих наслідків між групами традиційних і запропонованих заходів. Часто цей показник називають «терапевтичною користю». Розраховується як |ЧРЗ – ЧРТ|.

Таблиця 2.1

Чотирьохпільна таблиця зв'язаності

Група	Вивчаємий результат (ускладнення)		
	Є	Ні	Разом
Жінки, які отримували запропоновані заходи (I)	A	B	A + B
Жінки, які отримували традиційні заходи (II)	C	D	C + D

Частота результатів в групі жінок, які отримували запропоновані заходи (A / A + B) — ЧРЗ

Частота результатів в групі жінок, які отримували традиційні заходи (C / C + D) — ЧРТ

Зниження відносного ризику (Relative Risk Reduction, RRR) — відносне зменшення частоти несприятливих наслідків в групі запропонованих заходів у порівнянні з такою в групі традиційних заходів, що розраховується як |ЧРЗ – ЧРТ| / ЧРЗ.

Зниження відносного ризику понад 50 % відповідав клінічно значущому ефекту, від 25 до 50 % — помірному ефекту, менше 25 % — незначному ефекту відносно до традиційних заходів [158].

Число хворих, яких необхідно лікувати (Number needed to treat, NNT) — спосіб оцінки відносної ефективності двох методів лікування. Показує, яку кількість пацієнток необхідно піддати лікуванню запропонованими заходами щодо попередження одного випадку вивчаємого результату (ускладнення). Розраховується як 1 / ARR (зниження абсолютного ризику).

Відносний ризик (ВР) (relative risk, RR) або співвідношення ризиків (risk ratio) — відношення захворюваності серед осіб, які зазнали і не піддавалися певному впливу. ВР показує силу зв'язку між впливом і захворюванням. В нашому дослідженні ВР показує силу зв'язку між впливом

запропонованих і традиційних заходів на ймовірність виникнення ускладнення та розраховувався таким чином: (A / A + B) / (C / C + D).

Визначали співвідношення шансів (СШ) (odds ratio, OR) — відношення шансів події в групі жінок з ДМТ до шансів події в групі з НМТ. Рекомендовано щодо досліджень типа «випадок–контроль», зокрема під час проведення ретроспективного дослідження. У нашому дослідженні у таблиці зіставлення (табл. 2.1), група I — ДМТ, група II — НМТ. Тоді СШ = (A × D) / (B×C).

Значення ВР і СШ від 0 до 1 відповідає зниженню ризику, більше 1 — його збільшенню, рівний 1 означає відсутність ефекту.

У повідомленнях, які присвячені доказової медицині, відзначають, що при будь-якому способі подання даних недостатньо вказати на наявність статистично значущої різниці, необхідно розрахувати 95% ДІ, в межах якого може коливатися величина ефекту. Отже до визначених показників розраховано 95 % ДІ (Confidence interval, CI), який показує в яких межах можуть коливатися дійсні значення в популяції. Так, 95% ДІ означає, що істинне значення в 95% випадків знаходиться в межах розрахованого інтервалу та допомагає зорієнтуватися, чи відповідає даний діапазон значень особистому уявленню про клінічну значимість ефекту та яких результатів можна очікувати, застосувавши запропоновані заходи на подібній групі пацієнток. Формули розрахунку залежали від типу даних. Величина ДІ характеризує ступінь доказовості даних, в той час як значення Р вказує на ймовірність відхилення нульової гіпотези [44].

Якщо при порівнянні двох груп 95% ДІ не включав 1, результати вважалися статистично значущими на рівні 0,05. Показники більше 1 вказували на підвищений ризик в одній групі в порівнянні з іншою, відношення менше 1 вказує на знижений ризик, відношення рівне 1 вказує на відсутність як підвищеного, так і зниженого ризику. Тільки, коли 95% ДІ знаходиться поза 1, ризик буде підвищеним (чи зниженим) в 95 % випадків [47].

2.3. Клініко-анамнестична характеристика жінок, які увійшли у проспективне дослідження

Для досягнення мети і завдань, поставлених у ході дослідження, були відібрані 130 жінок з ДМТ і 35 з НМТ, які звернулися до жіночої консультації щодо планування вагітності. Для визначення ефективності лікувально-профілактичних заходів жінок з ДМТ розподілено на дві групи, а саме 65 жінок, яким проводилися традиційні лікувально-профілактичні заходи, і 65 жінок, які отримували запропоновані заходи.

У жінок групи традиційних заходів ІМТ коливався від 15,1 до 18,5 кг/м², розподіл ІМТ мав Me (25; 75 %) 17,9 (17,4; 18,3) кг/м²; у групі запропонованих заходів ІМТ варіював від 14,9 до 18,5 кг/м², з Me (25; 75 %) 17,9 (16,9; 18,4) кг/м². Через те, що деякі дослідники [26, 30, 54] вважають ДМТ у разі ІМТ менше 20 кг/м² ми вирішили за доцільне до групи НМТ відбирати жінок з ІМТ від 20 до 24,8 кг/м², Me (25; 75 %) склала 21,5 (21,0; 23,4) кг/м² (рис. 2.3). Результати порівняння груп за допомогою критерію Краскела-Уолліса вказують на статистичну значущу різницю показників ІМТ ($\chi^2_{(2)} = 82{,}975$, $P < 0{,}001$), за подальшим попарним порівнянням груп визначено значиму різницю групи жінок з НМТ з групою традиційних заходів і з групою запропонованих заходів (в обох випадках $U = 0$, $Z = -8{,}2$, $P < 0{,}001$), та відсутність різниці між групами з ДМТ ($U = 1965$, $Z = -0{,}7$, $P = 0{,}488$).

При згрупуванні кількісних змінних у категоріальні, тобто за ступенем ДМТ, визначено, що легкий ступінь ДМТ (17–18,49 кг/м²) мали 55 (84,6 %) жінок традиційного ведення і 48 (73,8 %) запропонованих заходів ($P = 0{,}194$), середній ступінь 6 (9,2 %) і 13 (20,0 %) ($P = 0{,}135$) і тяжкий по 4 жінки в кожній групі (відповідно по 6,2 %) ($P = 1{,}0$).

Відповідно за масою тіла жінок помічено подібну картину. Так, жінки групи ДМТ з традиційним веденням мали масу тіла від 38 до 58 кг і Me (25; 75 %) склала 50,0 (47,0; 52,0) кг, групи запропонованих заходів — від 39 до 56 кг, з медіанними значеннями 49,0 (46,0; 51,2) кг, а групи НМТ — від 51 до

74 кг з Me (25; 75 %) 60,0 (57,0; 66,0) кг (рис. 2.3). Отже множинне порівняння виявило різницю між групами ($\chi^2_{(2)}$ = 72,197, P < 0,001), за подальшим попарним порівнянням груп відзначено значиму різницю групи НМТ з групою традиційних заходів (U = 95, Z = -7,5, P < 0,001) і з групою запропонованих заходів (U = 65, Z = -7,8, P < 0,001) та однорідність груп за ДМТ (U = 1865, Z = -1,2, P = 0,247).

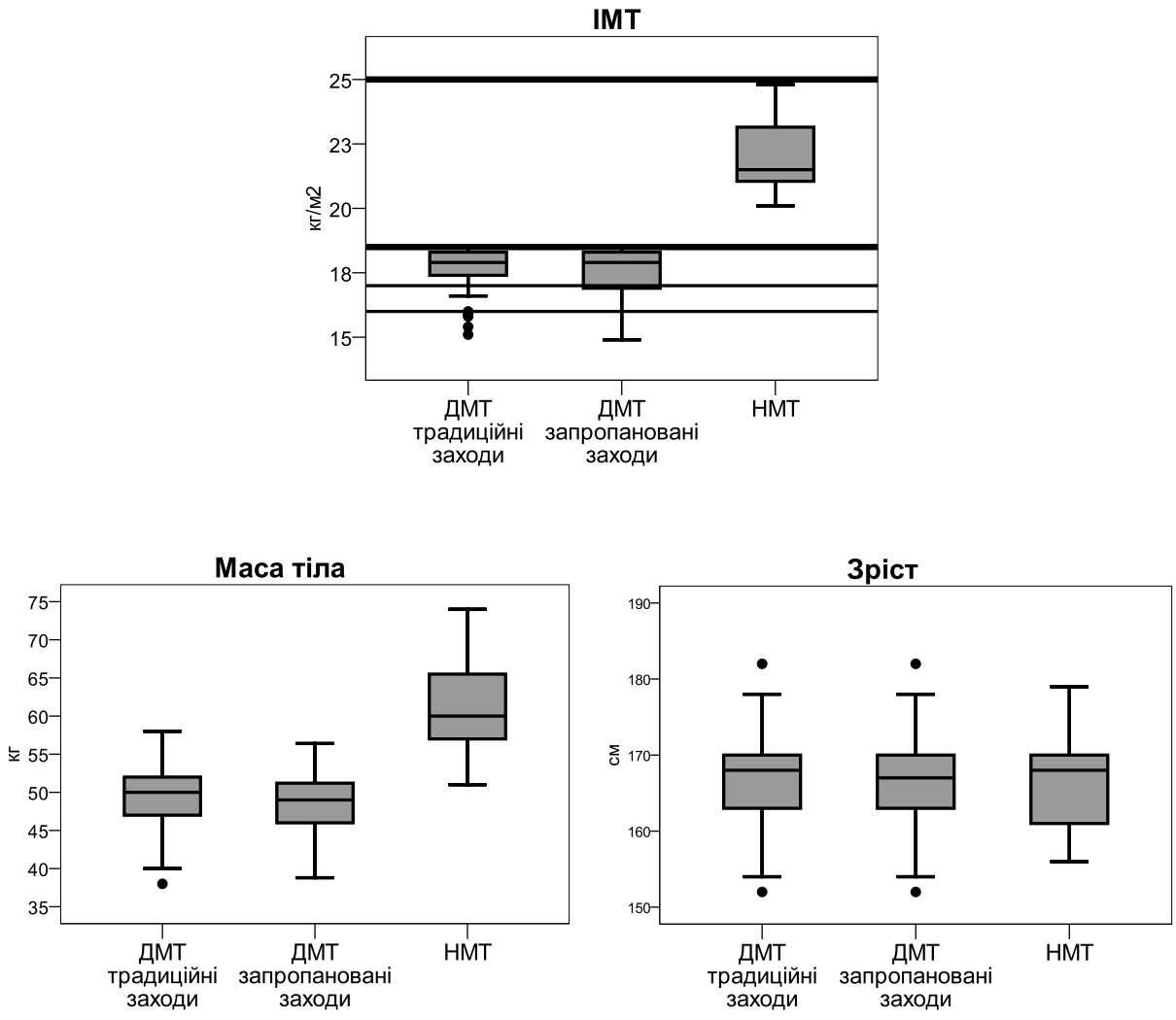

Рис. 2.3. ІМТ, маса тіла та зріст жінок, які увійшли у групи дослідження

Результати порівняння груп за ростом вказують на відсутність різниці між групами (Me (25; 75 %) групи традиційних заходів 168,0 (163,0; 171,0) см, запропонованих — 167,0 (162,5; 170,0) см, НМТ — 168,0 (160,0; 170,0) см; $\chi^2_{(2)}$ = 0,551, P = 0,759) (рис. 2.3).

У всіх жінок низька маса тіла була обумовлена аліментарним фактором, який зумовлює зміни гомеостазу під час ДМТ. Крім дотримання різних типів дієт і прагнення схуднути, жінки вказували на інтенсивні заняття різними видами спорту та психоемоційне напруження (рис. 2.4). Під час співбесіди щодо спадкової схильності, на низьку масу тіла у батьків вказали 3 (4,6 %) жінки групи традиційного ведення і 6 (9,2 %) — запропонованого.

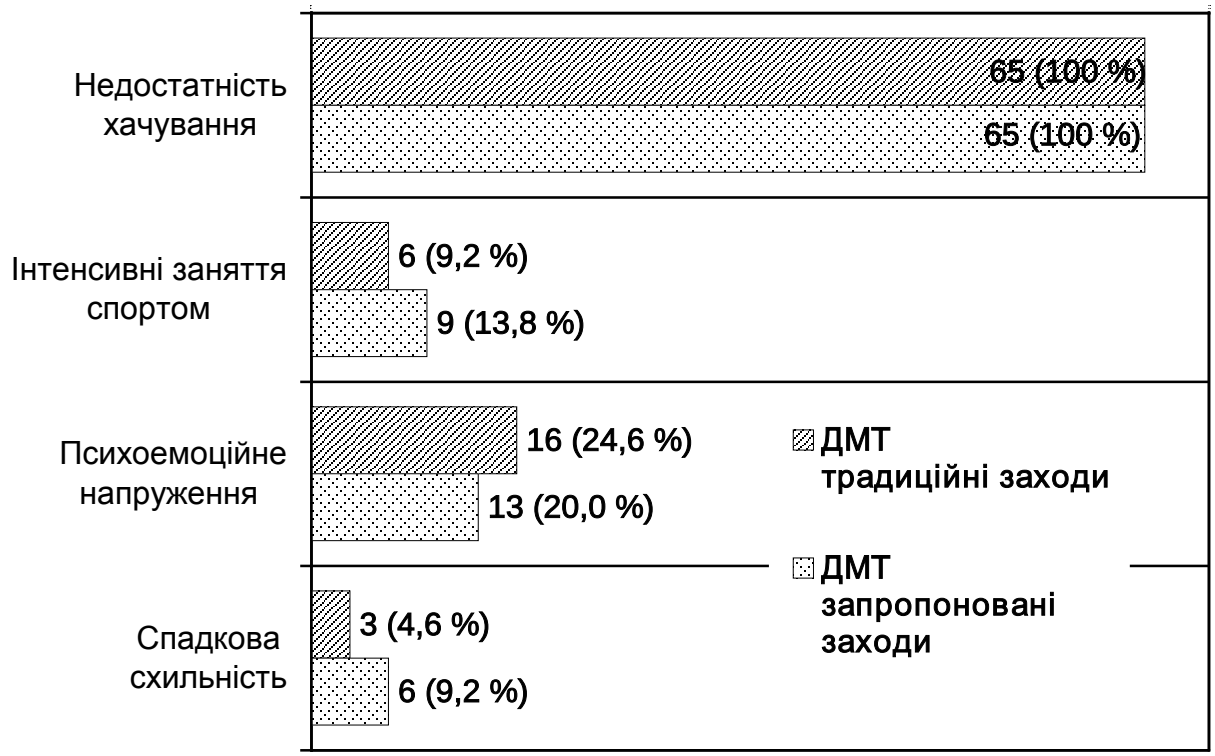

Рис. 2.4. Фактори розвитку ДМТ у обстежених жінок

Вік жінок, яких відібрали у дослідження, варіював у групі традиційних заходів від 20 до 32 років, розподіл мав Me (25; 75 %) 25,0 (22,0; 26,0) років, запропонованих — від 20 до 33, з Me (25; 75 %) 25,0 (23,0; 28,0) і групи НМТ — від 20 до 31 року, з Me (25; 75 %) 25,0 (23,0; 27,0) років. Значущої різниці між групами не помічено ($\chi^2_{(2)}$ = 1,492, P = 0,474) (рис. 2.5).

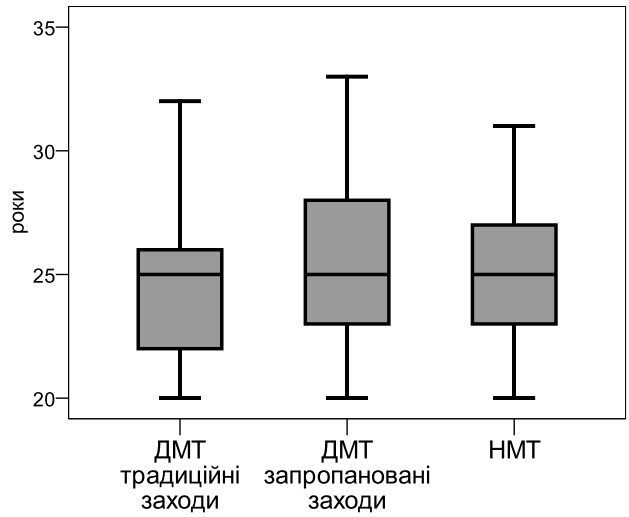

Рис. 2.5. Розподіл жінок за віком, які увійшли у групи дослідження

Після згрупування віку у категоріальні змінні, відзначено, що трохи більше половини жінок були віком 20–25 років декілька менше віком 26–30 років, зокрема у групі традиційних заходів їх було 42 (64,6 %) і 21 (32,3 %), запропонованих — 37 (56,9 %) і 26 (40,0 %) і за НМТ — 18 (51,4 %) і 16 (45,7 %) відповідно. Старше 30 років були по дві жінки (по 3,1 %) в групах з ДМТ і одна (2,9 %) за НМТ.

Вивчення сімейного стану показало, що у більшості жінок за всіма групами шлюб був зареєстрований, а інші вказали на цивільний шлюб (табл. 2.2). Переважна більшість жінок були місцевими мешканками та лише незначна їх кількість проживали на селі, що виходить із характеру клініки, у якої проводилося дослідження.

Що стосується професійної зайнятості, під час опитування виявлено, що за всіма групами більшість жінок були домогосподарками, що ймовірно пов’язано з соціально-економічною ситуацією, існуючою на даний час в країні; далі за частотою йшли службовці, а потім з незначною різницею по групах робітниці та студентки з ученицями (табл. 2.2).

Під час статистичного аналізу показників сімейного стану, місця проживання та професійної зайнятості, з використанням критерію χ^2 Пірсона, відзначена відсутність статистичної значущості між групами (табл. 2.2). Усі

жінки вказали на задовільні матеріально-побутові умови та відсутність шкідливих виробничих факторів.

Таблиця 2.2

Розподіл жінок, які увійшли у групи дослідження, за сімейним станом, місцем проживанням та професійною зайнятістю

Показник		ДМТ традиційні заходи (n = 65)		ДМТ запропоновані заходи (n = 65)		НМТ (n = 35)		χ^2	P
		n	%	n	%	n	%		
Сімейний стан	заміжня	57	87,7	54	83,1	29	82,9	0,676	0,713
	не заміжня	8	12,3	11	16,9	6	17,1		
Місце проживання	місто	61	93,8	58	89,2	32	91,4	0,892	0,640
	село	4	6,2	7	10,8	3	8,6		
Професійна зайнятість	домогосподарка	27	41,5	32	49,2	18	51,4	3,978	0,680
	службовка	19	29,2	14	21,5	9	25,7		
	робітниця	8	12,3	9	13,8	6	17,1		
	студентка, учениця	11	16,9	10	15,4	2	5,7		

Провідне місце у структурі гінекологічних захворювань займали порушення менструального циклу, які були в основному представлені опсо-, оліго- та гіпоменорею, болісними та нерегулярними менструаціями. До того ж аменорею відзначено у 5 (7,7 %) жінок групи традиційних заходів і у 6 (9,2 %) — запропонованих заходів.

Слід вказати на те, що хоча порушення менструальної функції й мало місце у кожної 4–5 жінки з НМТ, серед жінок з ДМТ вони зустрічаються статистично значуще частіше, на що вказує при попарному порівнянні груп визначена різниця між групами традиційних заходів і НМТ ($\chi^2_{(1)} = 20{,}524$,

P < 0,001) і запропонованих заходів і НМТ ($\chi^2_{(1)}$ = 26,825, P < 0,001), також доведена однорідність груп ДМТ ($\chi^2_{(1)}$ = 0,373, P = 0,541) (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Акушерсько-гінекологічний анамнез жінок,
які увійшли у групи дослідження

Показник	ДМТ традиційні заходи*		ДМТ запропоновані заходи*		НМТ*		Порівняння груп**
	n	%	n	%	n	%	
Запальні захворювання органів малого тазу	20	30,8	18	27,7	7	20,0	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 1,340, P = 0,512
Порушення менструального циклу	47	72,3	51	78,5	8	22,9	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 33,657, P < 0,001** [2] $\chi^2_{(1)}$ = 0,373, P = 0,541 [3] **$\chi^2_{(1)}$ = 20,524, P < 0,001** [4] **$\chi^2_{(1)}$ = 26,825, P < 0,001**
Пологи	10	15,4	12	18,5	11	31,4	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 3,819, P = 0,148
Безпліддя	17	26,2	15	23,1	—	—	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 10,885, P = 0,004** [2] $\chi^2_{(1)}$ = 0,041, P = 0,839 [3] **$\chi^2_{(1)}$** = 9,253, **P = 0,002** [4] **$\chi^2_{(1)}$** = 7,778, **P = 0,005**
Мимовільний аборт	7	33,3	6	24,0	1	5,9	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 4,172, P = 0,124
Медичний аборт	4	19,0	3	12,0	3	17,6	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 0,479, P = 0,787

Примітки:

* Кількість жінок за групами ДМТ складала по 65 осіб, за НМТ — 35; частоту наявності мимовільних і медичних абортів розраховували із кількості жінок, у яких в анамнезі були вагітності, зокрема, група ДМТ традиційні заходи — 21 особа, запропоновані — 25 і НМТ — 17.

** [1] порівняння трьох груп; [2] групи традиційних заходів і групи запропонованих заходів; [3] традиційних заходів з НМТ; [4] запропонованих заходів з НМТ.

Частими в структурі гінекологічних захворювань у обстежених жінок були запальні захворювання органів малого тазу, частота яких за групами суттєво не різнилася (табл. 2.3).

Відзначено, що для хворих з ДМТ, поряд зі значною частотою порушень менструального циклу, характерним є безпліддя, яке мала кожна четверта жінка (табл. 2.3), з приводу чого жінки й звернулися до жіночої консультації.

Під час аналізу репродуктивної функції встановлено, що пологи в анамнезі мали 15,4 % жінок групи ДМТ традиційних заходів, 18,5 % — запропонованих заходів і 31,4 % — групи НМТ, статистично значимої різниці між групами не було (табл. 2.3).

За оцінкою попередніх вагітностей також визначено, що у жінок з ДМТ помічено тенденцію до збільшення частоти мимовільних абортів, але статистично значущої різниці між групами не відзначено, як не відзначено й за частотою медичних абортів (табл. 2.3).

Відомо, що супутні екстрагенітальні захворювання є несприятливим фоном щодо настання вагітності, її перебігу та пологів. Структура екстрагенітальних захворювань у пацієнтів з дефіцитом ваги мала ряд особливостей (табл. 2.4).

На першому місці серед супутніх ДМТ захворювань знаходиться патологія шлунково-кишкового тракту, отже, якщо за НМТ вона мала місце майже у кожної десятої жінки, то за ДМТ — у кожної третьої. За статистичним аналізом зареєстровано, що частота такої патології в групах жінок з ДМТ була статистично значуще більше, ніж за НМТ, а між собою групи традиційних і запропонованих заходів не різнилися (табл. 2.4).

Друге місце за розповсюдженістю займали захворювання опорно-рухового апарату, на які також страждала майже кожна третя жінка з ДМТ проти 6,3 % за НМТ. Результати статистичного аналізу були подібними з попереднім показником, тобто у групах жінок з ДМТ відзначено статистичне збільшення частоти захворювань опорно-рухового апарату, ніж за НМТ,

водночас була підтверджена однорідність груп ДМТ (табл. 2.4). Серед проблем, пов'язаних з хребтом, у жінок з ДМТ зареєстровані остеохондроз, радикуліт, сколіоз та остеопороз.

Таблиця 2.4

Соматичний анамнез жінок, які увійшли у групи дослідження

Показник	ДМТ традиційні заходи (n = 65)		ДМТ запропоновані заходи (n = 65)		НМТ (n = 35)		Порівняння груп*
	n	%	n	%	n	%	
Патологія шлунково-кишкового тракту	23	35,4	21	32,3	3	8,6	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 8,799, P = 0,012** [2] $\chi^2_{(1)}$ = 0,034, P = 0,853 [3] **$\chi^2_{(1)}$ = 7,165, P = 0,007** [4] **$\chi^2_{(1)}$ = 5,786, P = 0,016**
Патологія сечовидільних шляхів	12	18,5	9	13,8	3	8,6	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 1,832, P = 0,400
Захворювання опорно-рухового апарату	19	29,2	22	33,8	2	5,7	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 9,903, P = 0,009** [2] $\chi^2_{(1)}$ = 0,143, P = 0,706 [3] **$\chi^2_{(1)}$ = 6,232, P = 0,013** [4] **$\chi^2_{(1)}$ = 8,389, P < 0,004**
Захворювання органів дихання	9	13,8	13	20,0	4	11,4	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 1,554, P = 0,460
Дифузно-нетоксичний зоб	8	12,3	7	10,8	3	8,6	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 0,329, P = 0,848
Захворювання серцево-судинної системи	16	24,6	14	21,5	2	5,7	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 4,781, P = 0,092
Гіпотонія	11	16,9	9	13,8	1	2,9	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 4,173, P = 0,124
Анемія	13	20,0	12	18,5	—	—	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 7,993, P = 0,018** [2] $\chi^2_{(1)}$ = 0,050, P = 0,824 [3] **$\chi^2_{(1)}$ = 6,375, P < 0,012** [4] **$\chi^2_{(1)}$ = 5,698, P < 0,017**

Зміни, що відбуваються в кістково-зв'язковому апараті жінки з ДМТ обумовлені напруженням кісткового метаболізму, що підтвердилися зниженням Т-критерію кісткової тканини і появою клінічних симптомів.

У структурі соматичної патології у жінок з ДМТ відзначені захворювання сечовидільних шляхів, органів дихання, дифузно-нетоксичний зоб, вегетативно-судинна дистонія за гіпотонічним типом, але за цими показниками статистично значущої різниці між групами зареєстровано не було (табл. 2.4).

На особливу увагу привертала наявність у кожної п'ятої жінки з ДМТ залізодефіцитної анемії, яку часто пов'язують з аліментарною недостатністю [77], та її відсутність серед жінок групи НМТ.

Таким чином, групи жінок щодо дослідження, за віком, сімейним станом, місцем проживання та професійною зайнятістю між собою не різнилися, що вказує на їх однорідність за цими показниками.

ДМТ у всіх жінок був обумовлений аліментарним фактором, який зумовлює зміни гомеостазу. Крім дотримання різних типів дієт і прагнення схуднути, жінки вказували на інтенсивні заняття різними видами спорту (жінки групи традиційного ведення 9,2 %; — запропонованого — 13,8 %; P = 0,583), психоемоційне напруження (24,6 і 20,0 %; P = 0,674) та спадкову схильність (4,6 і 9,2 %; P = 0,492).

У групах жінок з ДМТ статистично значуще частіше, ніж за НМТ, мали місце порушення менструального циклу, безпліддя, патологія шлунково-кишкового тракту, захворювання опорно-рухового апарату та анемія, що необхідно враховувати під час розробки лікувально-профілактичних заходів щодо жінок з ДМТ.

За всіма показниками не відзначено значущої різниці між групами жінок з ДМТ, а саме, які увійшли до групи, ведення яких здійснювалося традиційно, та групи, де впроваджували розроблені лікувально-профілактичні заходи, отже ці групи були однорідними.

РОЗДІЛ 3
РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ РЕПРОДУКТИВНОЇ ФУНКЦІЇ, АКУШЕРСЬКИХ І ПЕРИНАТАЛЬНИХ УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

Під час аналізу медичної документації встановлено, що ДМТ, який встановлено на ранніх термінах гестації, мали 280 із 2700 жінок, що склало 10,4 %. Можна з 95%-ю упевненістю стверджувати, що істинне значення поширеності ДМТ коливалося в інтервалі від 9,3 до 11,6 %. За вираженістю ДМТ жінки розподілилися наступним чином: легкий дефіцит маси, тобто ІМТ на момент настання вагітності складав 17,00–18,49 кг/м², мали 212 із 280 осіб (75,7 %; 95% ДІ 70,4–80,4 %), помірний (ІМТ 16,00–16,99 кг/м²) — 54 (19,3 %; 95% ДІ 15,1–24,3 %), виражений (ІМТ менше 16,00 кг/м²) — 14 (5,0 %; 95% ДІ 3,0–8,2 %) (рис. 3.1).

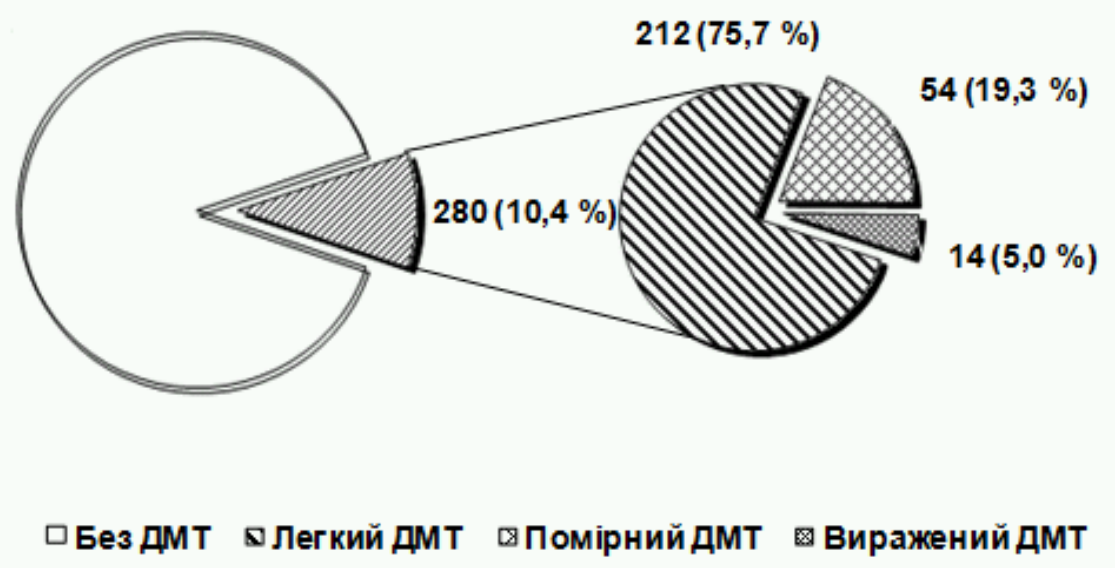

Рис. 3.1. Частота і вираженість ДМТ серед вагітних

У ході проведеного дослідження було визначено, що вік вагітних жінок з ДМТ варіював від 16 до 37 років, за НМТ — від 16 до 38 років. Критерій

χ^2 Пірсона виявив статистично значиму різницю між віком і масою тіла жінок ($\chi^2_{(4)}$ = 15,794, P = 0,003).

Під час групування цього показника визначено, що породіль з ДМТ було більше за категоріями до 30 років, а за НМТ — 30–34 років і 35 та старше (рис. 3.2). Кількість юних роділь (16–17 років) була однаковою, тобто 3 (1,1 %) з ДМТ і 4 (1,4 %) з НМТ.

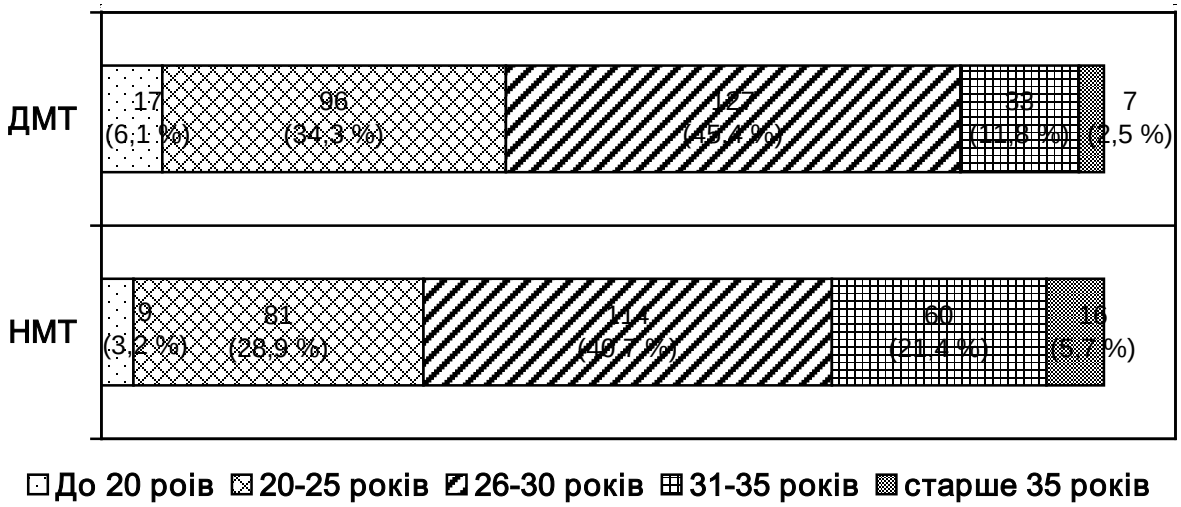

Рис. 3.2. Розподіл жінок з ДМТ і НМТ залежно від віку

Отримані дані свідчать про те, що на ДМТ частіше страждають жінки молодшого віку через найбільшу схильність до дієтичних обмежень, фізичних перевантажень, шкідливих звичок.

Вивчення сімейного стану не виявило різниці між жінками з ДМТ та з НМТ. Абсолютна більшість жінок обох порівнюваних груп перебувала у зареєстрованому шлюбі.

Визначення місця проживання показало, що більшість жінок були місцевими мешканками та лише незначна їх кількість проживали на селі, що виходить із характеру клініки, документацію якої аналізували. У ході аналізу статистично значимої різниці за цими показниками між групами не виявилося.

Критерій χ^2 Пірсона також виявив відсутність статистично значимого взаємозв'язку між масою тіла жінок і професійною зайнятістю ($\chi^2_{(3)} = 4{,}791$, $P = 0{,}250$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Сімейний стан, місце проживання та професійна зайнятість

Показник		ДМТ (n = 280)		НМТ (n = 280)		χ^2	P
		n	%	n	%		
Сімейний стан	заміжня	258	92,1	251	89,6	0,777	0,378
	не заміжня	22	7,9	29	10,4		
Місце проживання	місто	266	95,0	255	91,1	2,756	0,097
	село	14	5,0	25	8,9		
Професійна зайнятість	службовка	125	44,6	131	46,8	4,791	0,250
	домогосподарка	95	33,9	83	29,6		
	робітниця	33	11,8	47	16,8		
	студентка, учениця	27	9,6	19	6,8		

Аналіз гінекологічної захворюваності показав, що жінки з ДМТ значно частіше, ніж жінки з НМТ, страждали на порушення менструальної функції та безпліддя. Як виявилося, ДМТ майже у чотири рази збільшував ймовірність виникнення цих захворювань. Це вказує на необхідність консультування, спостереження жінок з ДМТ на етапі планування вагітності. Помічено тенденцію більш високої розповсюдженості серед жінок з ДМТ запальних захворювань органів малого тазу, патології шийки матки та операцій на придатках матки. Зв'язку між ДМТ і наявністю лейоміом матки нами не знайдено (табл. 3.2).

Під час аналізу репродуктивної функції встановлено, що жінки з ДМТ частіше були першовагітними та першороділлями, ніж жінки з НМТ (рис. 3.3). За нашою думкою, це пояснюється тим фактом, що вони були

молодше за жінок з НМТ, а також наявністю великого відсотка супутньої патології репродуктивної системи.

Акушерський анамнез проаналізовано серед жінок, у яких дана вагітність була повторною, тобто у 102 жінок з ДМТ і у 163 — з НМТ.

Таблиця 3.2

Гінекологічний анамнез

Показник	ДМТ (n = 280)		НМТ (n = 280)		χ^2	P	СШ	95% ДІ
	n	%	n	%				
Запальні захворювання органів малого тазу	78	27,9	59	21,1	3,131	0,077	1,4	0,98–2,13
Патологія шийки матки	69	24,6	54	19,3	2,042	0,153	1,4	0,92–2,05
Порушення менструального циклу	81	28,9	27	9,6	**32,224**	**< 0,001**	**3,8**	**2,38–6,12**
Безпліддя	32	11,4	9	3,2	**12,737**	**< 0,001**	**3,9**	**1,82–8,30**
Лейоміома	13	4,6	19	6,8	0,829	0,363	0,7	0,32–1,38
Операції на придатках матки	27	9,6	20	7,1	0,836	0,361	1,4	0,76–2,54

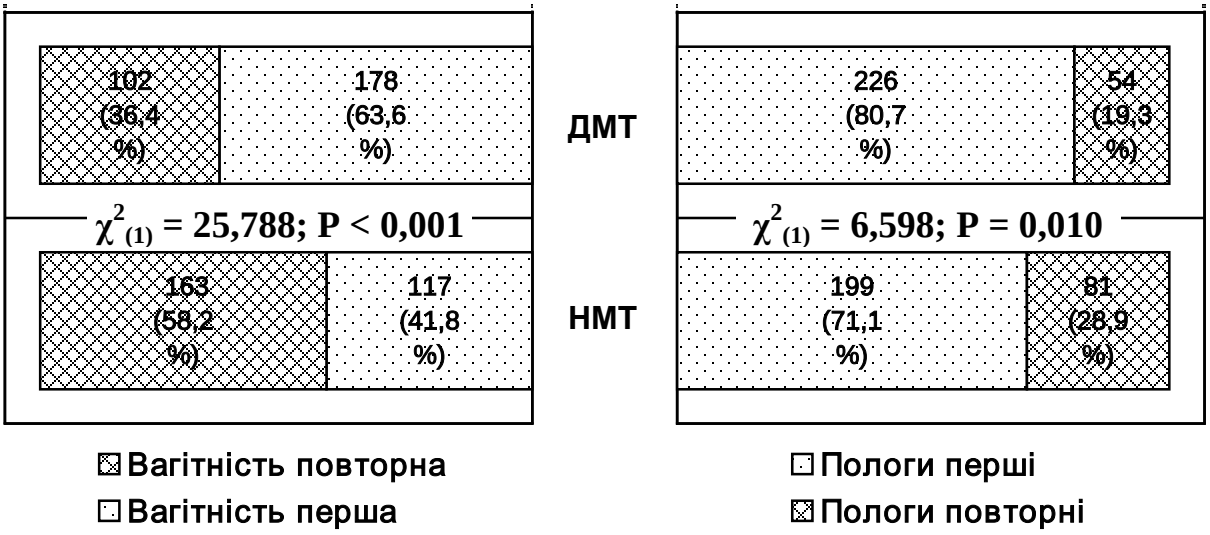

Рис. 3.3. Репродуктивна функція жінок з ДМТ і НМТ

Отже серед повторновагітних частка жінок з ДМТ і НМТ, вагітність яких закінчилася пологами, не мала статистичної різниці (52,9 % (54 із 102) за ДМТ і 49,7 % (81 із 163) за НМТ, P = 0,696; СШ 1,1; 95% ДІ 0,69–1,87) (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Акушерський анамнез серед жінок з повторною вагітністю

Показник	ДМТ (n = 102)		НМТ (n = 163)		χ^2	P	СШ	95% ДІ
	n	%	n	%				
Пологи	54	52,9	81	49,7	0,151	0,696	1,1	0,69–1,87
Медичний аборт до 12 тижнів	21	20,6	43	26,4	0,855	0,355	0,7	0,40–1,31
Медичний аборт у пізній термін	1	1,0	2	1,2	0,170	0,680	0,8	0,07–8,90
Мимовільний аборт	23	22,5	14	8,6	**9,049**	**0,003**	**3,1**	**1,51–6,35**
Позаматкова вагітність	2	2,0	3	1,8	0,155	0,694	1,1	0,18–6,50

Кількість жінок, які мали медичні аборти та позаматкові вагітності, між групами також значно не різнилася (табл. 3.3).

В той же час мимовільний аборт в анамнезі жінки з ДМТ мали значно частіше, ніж із НМТ (23 із 102 (22,5 %) проти 14 із 163 (8,6 %); P = 0,003), відповідно шанс мимовільного аборту був втричі вищим (СШ 3,1; 95% ДІ 1,51–6,35).

Перебіг даної вагітності у пацієнток з ДМТ був ускладнений значно частіше, ніж за НМТ (258 (92,1 %) проти 191 (68,2 %); $\chi^2_{(1)} = 48{,}945$, P < 0,001; СШ 5,5; 95% ДІ 3,31–9,03). Лікувальні заходи через загрозу переривання вагітності отримувала кожна третя жінка з ДМТ проти кожної п’ятої з НМТ. Найчастішим ускладненням у групі жінок з низькою масою тіла була залізодефіцитна анемія, яку відзначено майже у половини (122 (43,6 %) проти

51 (18,2 %) за НМТ, P < 0,001). Також за ДМТ частіше зафіксовано такі ускладнення як ранні токсикози, загроза передчасних пологів. Статистично значима різниця між групами відзначена і за ознаками плацентарної дисфункції та затримкою росту плода, що виявлені під час ультразвукового та кардіотокографічного досліджень (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Ускладнення під час вагітності

Показник	ДМТ (n = 280)		НМТ (n = 280)		χ^2	P	СШ	95% ДІ
	n	%	n	%				
Загроза мимовільного аборту	98	35,0	59	21,1	**12,781**	**< 0,001**	**2,0**	**1,38–2,94**
Загроза передчасних пологів	52	18,6	24	8,6	**11,098**	**< 0,001**	**2,4**	**1,45–4,07**
Ранні токсикози	82	29,3	43	15,4	**14,872**	**< 0,001**	**2,3**	**1,51–3,45**
Анемія	122	43,6	51	18,2	**40,985**	**< 0,001**	**3,5**	**2,36–5,09**
Прееклампсія	21	7,5	58	20,7	**19,099**	**< 0,001**	**0,3**	**0,18–0,53**
Багатоводдя	31	11,1	25	8,9	0,496	0,481	1,3	0,73–2,21
Пієлонефрит	34	12,1	27	9,6	0,662	0,416	1,3	0,76–2,21
Плацентарна дисфункція	188	67,1	71	25,4	**96,658**	**< 0,001**	**6,0**	**4,17–8,68**
Затримка росту плода	89	31,8	43	15,4	**20,072**	**< 0,001**	**2,6**	**1,70–3,87**
Патологія кістково-зв’язкового апарату	134	47,9	48	17,1	**58,812**	**< 0,001**	**4,4**	**3,01–6,55**

Аналіз частоти акушерських ускладнень та подальший розрахунок СШ вказав на зв’язок між масою тіла жінки та виникненням акушерських ускладнень. Так, ДМТ у вагітних збільшив можливість розвитку більш ніж утричі анемії, удвічі — загрози мимовільного аборту, загрози передчасних пологів, ранніх токсикозів, затримки росту плода, у шість разів —

плацентарної дисфункції. Не відзначено суттєвих відмінностей між групами за частотою пієлонефриту вагітних і багатоводдя. Водночас у жінок з ДМТ випадки прееклампсії спостерігалися рідше, у порівнянні з тими, хто мав НМТ, СШ становило 0,3 (95% ДІ 0,18–0,53), тобто можна припустити, що ДМТ є протективним чинником розвитку прееклампсії (табл. 3.4).

Слід відзначити, що у 134 (47,9 %) жінок з ДМТ під час вагітності маніфестували клінічні прояви патології кістково-зв'язкового апарату, це було статистично частіше, ніж у жінок з НМТ — 48 (17,1 %) (P < 0,001).

Найбільш частими симптомами були болі в грудному та поперековому відділах хребта, що посилювались після невеликого фізичного навантаження і тривалого перебування в одному положенні, що характерно для кальцієвої недостатності.

Так, найчастішою патологією була симфізіопатія, яка спостерігалась у 107 (38,2 %) пацієнток з ДМТ проти 36 (12,9 %) осіб з НМТ ($\chi^2_{(1)}$ Пірсона дорівнює 46,016, відповідно P < 0,001), ймовірність розвитку симфізіопатії у чотири рази більша, ніж у разі НМТ (СШ 4,2; 95% ДІ 2,74–6,41). Другим за частотою був симфізит, водночас зв'язку цього захворювання з масою тіла не спостерігалося — 14 випадків (5,0 %) за ДМТ і 12 (4,3 %) за НМТ ($\chi^2_{(1)}$ Пірсона дорівнює 0,040, відповідно P = 0,841); істинне значення СШ з довірчою вірогідністю 95 % буде знаходитися в інтервалі від 0,53 до 2,59, отже ДІ для цього значення включає одиницю. Тільки в групі жінок з ДМТ мали місце такі стани як люмбалгія — 5 (1,8 %) випадків, кокцигодинія — 4 (1,4 %), сакроілеопатія — також 4 (1,4 %) випадки, а за НМТ вони не спостерігалися.

Помічено тенденцію більш високої розповсюдженості серед жінок з ДМТ збудників Candida albicans, вірусу простого герпесу і цитомегаловірусу, уреаплазми, але ж статистичної значимості різниця між групами не досягла. Не було виявлено відмінностей між групами за наявністю хламідій, мікоплазми (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Інфекційні збудники

Показник	ДМТ (n = 280)		НМТ (n = 280)		χ^2	P	СШ	95% ДІ
	n	%	n	%				
Candida albicans	64	22,9	46	16,4	3,269	0,071	1,5	0,99–2,30
Вірус простого герпесу	176	62,9	157	56,1	2,400	0,121	1,3	0,95–1,86
Цитомегаловірус	160	57,1	151	53,9	0,463	0,496	1,1	0,82–1,59
Хламідії	14	5,0	19	6,8	0,515	0,473	0,7	0,36–1,47
Уреаплазма	21	7,5	18	6,4	0,110	0,740	1,2	0,61–2,27
Мікоплазма	9	3,2	12	4,3	0,198	0,656	0,7	0,31–1,79

Під час аналізу терміну пологів визначена статистична різниця між групами жінок з дефіцитом і нормальною масою тіла ($\chi^2_{(2)}$ Пірсона дорівнює 10,883, P = 0,004), передчасні пологи відбувалися частіше у жінок з ДМТ (49 (17,5 %) проти 23 (8,2 %)), а термінові — рідше (229 (81,8 %) проти 254 (90,7 %)), частота запізнілих пологів була однаковою (2 (0,7 %) і 3 (1,1 %) відповідно), тобто ДМТ чинить негативний вплив на початок пологової діяльності, збільшуючи шанс настання передчасних пологів (СШ 2,4; 95% ДІ 1,40–4,01) (рис. 3.4).

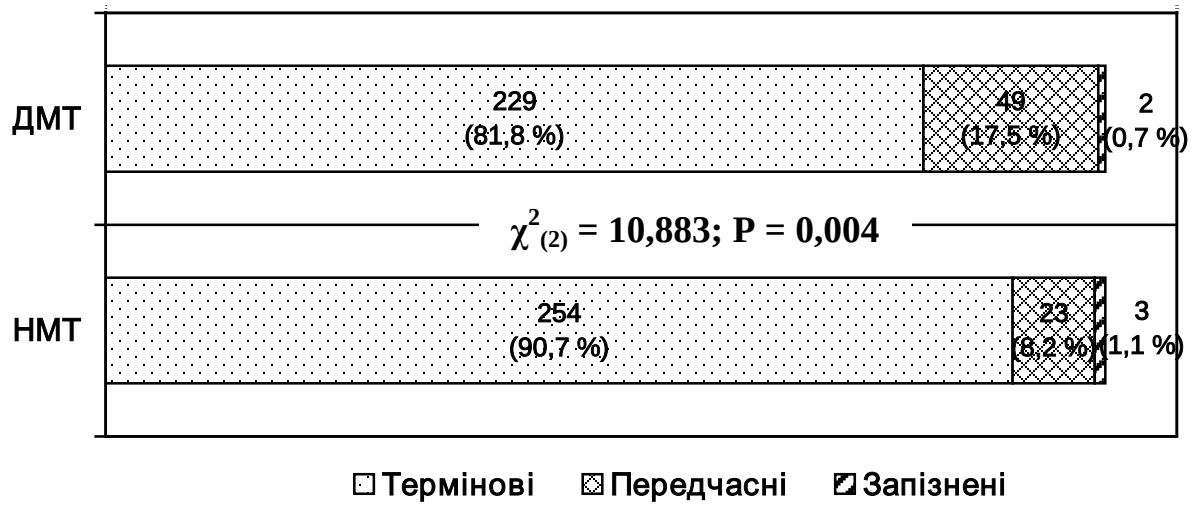

Рис. 3.4. Термін пологів

Як свідчив аналіз медичної документації, настання передчасних пологів, насамперед, пов’язано із вихідним несприятливим фоном і великою частотою ускладнень гестаційного періоду у пацієнток з ДМТ.

Серед ускладнень в пологах найчастіше зустрічалися несвоєчасне відходження навколоплідних вод, аномалії пологової діяльності, які були найбільш поширеними серед жінок з ДМТ, і мали статистично значиму різницю з групою жінок з НМТ. За частотою оперативних втручань у пологах значимої різниці між групами не виявилося (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Акушерські та перинатальні ускладнення

Показник	ДМТ (n = 280)		НМТ (n = 280)		χ^2	P	СШ	95% ДІ
	n	%	n	%				
Несвоєчасне відходження навколоплідних вод	97	34,6	68	24,3	**6,736**	**0,009**	**1,7**	**1,14–2,39**
Аномалії пологової діяльності	56	20,0	37	13,2	**4,178**	**0,041**	**1,6**	**1,04–2,58**
Кесаревий розтин	49	17,5	45	16,1	0,115	0,734	1,1	0,71–1,73
Вакуум екстракція плода	6	2,1	2	0,7	1,141	0,285	3,0	0,61–15,21
Ручна ревізія порожнини матки	2	0,7	5	1,8	0,579	0,447	0,4	0,08–2,06
Асфіксія середнього та тяжкого ступеня	14	5,0	12	4,3	0,040	0,841	1,2	0,53–2,59
Новонароджений з затримкою внутрішньо-утробного розвитку	67	23,9	23	8,2	**24,478**	**< 0,001**	**3,5**	**2,12–5,84**

У жінок обох груп пологи закінчилися народженням живих дітей. Під час аналізу стану новонароджених визначено, що кількість випадків затримки внутрішньоутробного розвитку в групі ДМТ була значно вищою, ніж у групі дітей, народжених жінками з НМТ. Якщо жінка мала ДМТ, її дитина мала більші шанси народитися з синдромом затримки внутрішньоутробного розвитку плода (табл. 3.6).

Подібна картина спостерігалася і за показником народження дітей з малою масою тіла. Немовлят з масою тіла 2500 г і менше народили 57 (20,4 %) жінок з ДМТ проти 27 (9,6 %) за НМТ, різниця є статистично значимою ($\chi^2_{(1)} = 11{,}779$, $P < 0{,}001$). Ймовірність народження дитини з малою масою тіла у жінок з ДМТ вдвічі більша, ніж за НМТ (СШ 2,4; 95% ДІ 1,46–3,92). Критерій χ^2 Пірсона виявив відсутність статистично значимого взаємозв'язку між випадками асфіксії новонароджених і масою тіла їх матерів ($\chi^2_{(1)} = 0{,}040$, $P = 0{,}841$). Водночас у 2 випадках групи ДМТ, що склало 7,1 ‰, мала місце рання неонатальна смертність новонароджених, які мали асфіксію тяжкого ступеня.

Таким чином, підвищення ймовірності репродуктивних порушень, виникнення ускладнень у жінок з ДМТ під час вагітності та пологів вказують на необхідність розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів на прегравідарному етапі та під час гестації.

Резюме

- ДМТ мають 10,4 % вагітних (95% ДІ 9,3–11,6 %), з них, легкий дефіцит маси — 75,7 % (95% ДІ 70,4–80,4 %), помірний — 19,3 % (95% ДІ 15,1–24,3 %), виражений — 5,0 % (95% ДІ 3,0–8,2 %).
- У жінок з ДМТ збільшується шанс виникнення безпліддя (СШ 3,9; 95% ДІ 1,82–8,30), порушень менструального циклу (СШ 3,8; 95% ДІ, 2,38–6,12), мимовільного аборту (СШ 3,1; 95% ДІ 1,51–6,35), анемії (СШ 3,5; 95% ДІ 2,36–5,09), плацентарної дисфункції (СШ 6,0; 95% ДІ 4,17–8,68), затримки

росту плода (СШ 2,6; 95% ДІ 1,70–3,87), патології кістково-зв'язкового апарату (СШ 4,4; 95% ДІ 3,01–6,55).

– Несприятливий перебіг вагітності у жінок з ДМТ спричиняє збільшення шансу передчасних пологів (СШ 2,4; 95% ДІ 1,40–4,01), несвоєчасного відходження навколоплідних вод (СШ 1,7; 95% ДІ 1,14–2,39), аномалій пологової діяльності (СШ 1,6; 95% ДІ 1,04–2,58), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (СШ 3,5; 95% ДІ 2,12–5,84).

Матеріали розділу були опубліковано у роботах:

Шелестова Л. П. Дефіцит маси тіла і його зв'язок з порушеннями репродуктивного здоров'я жінки, акушерськими та перинатальними ускладненнями / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2014. — Т. 19, № 3. — С. 21–25.

Шелестова Л. П. Перебіг вагітності та її завершення у жінок, які мають дефіцит маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К. : Інтермед, 2011. — С. 953–955.

Аллахвердиев Р. С. Клинические проявления заболеваний опорно-двигательного аппарата в период беременности // Матеріали 73-ї міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених «Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації». — Донецьк : Каштан, 2011. — С. 82.

РОЗДІЛ 4
ПОРУШЕННЯ РЕПРОДУКТИВНОГО ЗДОРОВ'Я У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

4.1. Особливості становлення та порушення менструального циклу у жінок з дефіцитом маси тіла

Під час вивчення становлення менструальної функції визначено, що на вік менархе до 13 років жінки з ДМТ вказували рідше, ніж за НМТ (55,4 % проти 94,3 %). На ранній вік менархе вказали дві (5,7 %) жінки з НМТ, зокрема, у однієї жінки менструація почалася у 10 років, у другої — у 11 років. Несприятливим для подальшого становлення репродуктивної функції виявлявся пізній початок менархе та тривалий період становлення ритму менструацій. Так, серед осіб з ДМТ відзначено тенденцію до збільшення частоти менархе у віці 14 років і старше (44,6 % проти 5,7 %) (табл. 4.1).

Аналіз анамнестичних даних виявив, що регулярний цикл встановився одразу у 43,1 % осіб з ДМТ, в той час як за НМТ частка таких жінок склала 82,9 %. Встановленню регулярного менструального циклу у 30,8 % осіб з ДМТ і 14,3 % з НМТ передував певний період часу, протягом якого спостерігалися безладні, різноманітні за інтенсивністю та характером прояви кровотечі, а не встановлений менструальний цикл спостерігався майже у кожної четвертої пацієнтки з ДМТ, що було значно частіше, ніж за НМТ (26,2 % проти 2,9 % відповідно) (табл. 4.1).

Зафіксовано взаємозв'язок між масою тіла жінок і тривалістю періоду становлення менструального циклу ($\chi^2_{(2)} = 15{,}648$, $P < 0{,}001$), до того ж залежність мала лінійний характер ($\chi^2_{\text{для тренду}} = 14{,}987$, $P < 0{,}001$).

Усі жінки з НМТ вказували на нормальну тривалість менструального циклу — 21–35 днів, у разі ДМТ таку тривалість відзначили 48 (73,8 %) осіб, а решта 17 (26,2 %) страждала на опсоменорею (порушення менструального циклу у вигляді його тривалості більше 35 днів) ($\chi^2_{(1)} = 9{,}253$, $P = 0{,}002$).

Пройоменорею, для якої характерно скорочення циклу до 21 дня, в жодному випадку не зафіксовано.

Таблиця 4.1

Характеристика менструальної функції

Показник		ДМТ (n = 65)		НМТ (n = 35)		χ^2	P
		n	%	n	%		
Вік менархе, років	10–13	36	55,4	33	94,3	**14,328**	**< 0,001**
	14 і старше	29	44,6	2	5,7		
Становлення регулярного циклу	Одразу	28	43,1	29	82,9	**15,648**	**< 0,001**
	Протягом року та більше	20	30,8	5	14,3		
	Не встановився	17	26,2	1	2,9		
Тривалість циклу, днів	21–35	48	73,8	35	100,0	**9,253**	**0,002**
	Більше 35	17	26,2	—	—		
Тривалість менструації, днів	1–2	15	23,1	—	—	**11,188**	**0,004**
	3–5	39	60,0	31	88,6		
	Більше 5 днів	11	16,9	4	11,4		
Менструальні виділення	Мізерні	16	24,6	1	2,9	**7,687**	**0,021**
	Помірні	44	67,7	30	85,7		
	Рясні	5	7,7	4	11,4		
Болісні менструації	Так	26	40,0	6	17,1	**4,462**	**0,035**
	Ні	39	60,0	29	82,9		
Регулярні менструації	Так	46	70,8	33	94,3	**6,232**	**0,013**
	Ні	19	29,2	2	5,7		

Виявлено наявність статистично значимого взаємозв’язку між масою тіла та тривалістю менструації ($\chi^2_{(2)} = 11{,}188$, $P = 0{,}002$) і менструальними виділеннями ($\chi^2_{(2)} = 7{,}687$, $P = 0{,}021$). На порушення тривалості менструації у вигляді олігоменореї (менструація триває 1–2 дні) вказувала майже кожна четверта пацієнтка з ДМТ і жодна жінка з НМТ (табл. 4.1).

У більшості пацієнток з олігоменореєю, а саме 10 із 15, що склало 66,7 % (95% ДІ 41,7–84,8 %), спостерігалась недостатність другої фази менструального циклу, діагностичними критеріями якої є скорочення лютеїнової фази циклу за даними базальної термометрії (менше 10 днів), ультразвукового моніторингу і зменшення концентрації прогестерону та естрадіолу. На поліменорею (менструальні кровотечі тривалістю більше п’яти днів) скаржилися 11 (16,9 %) жінок з ДМТ і 4 (11,4 %) з НМТ. Визначено, що гіпоменорея (мізерні виділення) у жінок з ДМТ формується частіше (24,6 проти 2,9 % за НМТ). Також встановлено, що недостатня маса тіла впливає на болісність та регулярність менструацій, тобто жінки з ДМТ частіше, ніж за НМТ, вказували на болісні ($\chi^2_{(1)} = 4{,}462$, $P = 0{,}035$) та нерегулярні ($\chi^2_{(1)} = 6{,}232$, $P = 0{,}013$) менструації (табл. 4.1).

За оцінкою менструальної функції виявлено, що порушення менструального циклу мали місце у 47 жінок з ДМТ, що склало 72,3 % (95% ДІ 60,4–81,7 %). Зіставлення кількості випадків даної патології між групами показало статистично значущу різницю (47 (72,3 %) проти 8 (22,9 %); $\chi^2_{(1)} = 20{,}524$, $P < 0{,}001$).

Глибину порушень менструальної функції відображає розвиток аменореї (менструація відсутня 6 місяців і більше), яка мала місце у 5 (7,7 %; 95% ДІ 3,3–16,8 %) жінок з ДМТ, чого не спостерігалося у групі з НМТ ($P = 0{,}159$ за точним двостороннім критерієм Фішера).

Під час статистичного аналізу також відзначено, що у пацієнток з ДМТ збільшується шанс пізнього менархе (14 років і старше) (СШ 13,3; 95% ДІ 2,94–60,09), болісних (СШ 3,2; 95% ДІ 1,17–8,84) і нерегулярних (СШ 6,8; 95% ДІ 1,48–31,29) менструацій, знижується шанс нормальної тривалості (3–5 днів) менструацій (СШ 0,2; 95% ДІ 0,06–0,61). Взагалі ймовірність виникнення порушень менструального циклу за ДМТ майже в дев’ять разів вища, ніж за НМТ (СШ 8,8; 95% ДІ 3,38–22,97).

Ановуляторні менструальні цикли, які характеризуються монофазною ректальною термограмою, відсутністю динамічних змін фолікулярного

апарату під час ультразвукового моніторингу, низьким рівнем прогестерону в передбачувану другу фазу циклу, були виявлені у 44 (67,7 %; 95% ДІ 55,6–77,8 %) пацієнток з ДМТ. У групі з НМТ ановуляторні менструальні цикли мали 3 (8,6 %) жінки ($\chi^2_{(1)}$ = 29,593, P < 0,001; СШ 22,4; 95% ДІ 6,14–81,40).

Обстеження та опитування жінок з ДМТ дозволили з'ясувати, що кожна четверта жінка лікувалася через безпліддя (17 осіб (26,2 %; 95% ДІ 17,0–38,0 %)), у групі з НМТ жінки з такою патологією не спостерігалися (P < 0,001 за точним двостороннім критерієм Фішера). Безпліддя у жінок з ДМТ у великому відсотку випадків залежить від порушень менструальної функції. Безпліддя з аменореєю співпадало у 29,4 % (5 із 17) випадках, з опсоменореєю — у 58,8 % (10 із 17). До того ж первинне безпліддя мало місце у 14 (21,5 %; 95% ДІ 13,3–33,0 %) жінок з ДМТ, вторинне — у 3 (4,6 %; 95% ДІ 1,6–12,7 %).

Таким чином, висока частота порушень менструальної функції серед жінок з ДМТ вказує на необхідність визначення та проведення цілеспрямованих медико-профілактичних та реабілітаційних заходів щодо таких жінок. Діагностика патології менструальної функції та її усунення дозволить поліпшити стан здоров'я жінок з ДМТ, зокрема репродуктивного.

4.2. Характеристика перебігу вагітності, пологів і стан новонароджених у жінок з дефіцитом маси тіла

В структурі ускладнень першої половини вагітності у жінок з ДМТ статистично значуще частіше, ніж за НМТ, були зареєстровані загроза мимовільного аборту (15 із 41 (36,6 %) проти 4 із 35 (11,4 %); P = 0,016) та ранні токсикози (14 (34,1 %) проти 3 (8,6 %); P = 0,012), що вимагало лікування в умовах стаціонару (табл. 4.2).

У ході проведеного дослідження було встановлено, що майже у кожної другої жінки з ДМТ протягом вагітності мала місце залізодефіцитна анемія вагітних (18 (43,9 %) проти 2 (5,7 %) за НМТ; P < 0,001).

Таблиця 4.2

Гестаційні ускладнення

Показник	ДМТ (n = 41)		НМТ (n = 35)		P
	n	%	n	%	
Загроза мимовільного аборту	15	36,6	4	11,4	**0,016**
Загроза передчасних пологів	7	17,1	1	2,9	0,063
Ранні токсикози	14	34,1	3	8,6	**0,012**
Анемія	18	43,9	2	5,7	< **0,001**
Прееклампсія	4	9,8	3	8,6	1,000
Багатоводдя	5	12,2	2	5,7	0,442
Маловоддя	6	14,6	1	2,9	0,116
Плацентарна дисфункція	27	65,9	7	20,0	< **0,001**
Затримка росту плода	15	36,6	1	2,9	< **0,001**
Патологія кістково-зв’язкового апарату	18	43,9	1	2,9	< **0,001**

У другій половині вагітності серед жінок з ДМТ, порівняно з НМТ, спостерігалася тенденція до збільшення частоти загрози передчасних пологів (7 (17,1 %) проти 1 (2,9 %); P = 0,063). Розвиток прееклампсії легкого ступеня спостерігався у 4 (9,8 %) вагітних з ДМТ і у 3 (8,6 %) з НМТ, випадків середнього та тяжкого ступеня зареєстровано не було. За такими гестаційними ускладненням як багатоводдя та маловоддя різниці між групами ДМТ і НМТ зареєстровано не було, але за ДМТ помічено тенденцію до збільшення частоти маловоддя (табл. 4.2).

Заслуговує на увагу висока частота дисфункції плаценти у жінок з ДМТ, яка, за даними ультразвукового дослідження та за об’єктивними ознаками, значно перевищувала таку у жінок з НМТ (27 (65,9 %) проти 7 (20,0 %); P < 0,001). Затримку росту плода діагностовано відповідно у 15 (36,6 %) випадках за ДМТ, тоді як за НМТ — у одному випадку (2,9 %) (P < 0,001).

Під час дослідження відзначено, що майже у половини вагітних з недостатньою масою тіла була виявлена патологія кістково-зв'язкового апарату (табл. 4.2), що можливо, могло бути проявом остеопенічного синдрому. Найчастішою була симфізіопатія, яка мала місце у 10 із 41 (24,4 %) випадках, симфізит спостерігався у 4 (9,8 %) жінок, люмбалгія — у 2 (4,9 %), кокцигодинія та сакроілєопатія — по одному випадку (по 2,4 %).

За проведеним комплексним обстеженням з використанням ультразвукової денситометрії, у 36,6 % (26 із 41) вагітних з ДМТ відзначено остеопенічний синдром, зокрема, у 4,9 % (2 із 41) випадках зареєстровано остеопороз.

Аналіз характеру пологів показав, що у більшості жінок вагітність завершилась терміновими пологами, тобто за ДМТ в 35 (85,4 %) випадках, за НМТ — в 34 (97,1 %)), а передчасними відповідно в 6 (14,6 %) і 1 (2,9 %), тобто за ДМТ спостерігається тенденція до передчасного завершення вагітності (P = 0,116).

У абсолютної більшості жінок, а саме у 34 (82,9 %) вагітних з ДМТ та у 31 (88,6 %) — з НМТ пологи завершилися через природні пологові шляхи, відповідно у інших 7 (17,1 %) і 4 (11,4 %) відбулося оперативне розродження шляхом операції кесаревий розтин (P = 0,533).

Порівняльним аналізом ускладнень в пологах через природні пологові шляхи визначено, що у породіль з ДМТ статистично значуще частіше, ніж за НМТ, відбувалися несвоєчасне відходження навколоплідних вод (15 (36,6 %) проти 5 (14,3 %); P = 0,037) та аномалії пологової діяльності (16 (39,0 %) проти 3 (8,6 %); P = 0,003), зокрема, патологічний прелімінарний період (9 (22,0 %) проти 2 (5,7 %); P = 0,055) і слабкість пологової діяльності (7 (17,1 %) проти 1 (2,9 %); P = 0,063).

Структура показань до оперативного розродження в групах відрізнялась і мала ряд особливостей. Такі показання, як симфізіопатія в поєднанні з тазовим передлежанням плода, симфізіопатія в поєднанні з рубцем на матці, клінічно вузький таз (по одному випадку), мали місце тільки у жінок з ДМТ,

іншими показаннями у жінок цієї групи були слабкість пологової діяльності та дистрес плода (по 2 випадки). Показанням для оперативного розродження за НМТ були неспроможність рубця на матці після попереднього кесаревого розтину, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, дистрес плода та слабкість пологової діяльності (по одному випадку).

У всіх жінок обох груп народилися живі немовлята. Клінічний стан дітей при народженні проаналізовано на підставі оцінки функціональних параметрів за шкалою Апгар на першій та п’ятій хвилинах життя. У дітей від матерів з ДМТ значення цих показників були декілька нижчими, ніж в групі від жінок з НМТ. Зниження оцінки було за рахунок кольору шкіри, рефлексів, м’язового тонусу, що вказувало на зниження компенсаторних і адаптаційних реакцій новонароджених. Отже, задовільний стан новонародженого (8–10 балів) у жінок з ДМТ спостерігався рідше, ніж за НМТ (на першій хвилині — 17 (41,5 %) проти 24 (68,6 %), P = 0,022; на п’ятій хвилині — 24 (58,5 %) проти 28 (80,0 %), P = 0,052). Відповідно нижчі оцінки за шкалою Апгар у новонароджених від жінок з ДМТ спостерігалися частіше, ніж у немовлят, народжених жінками з НМТ, але ж статистичної значимості між групами зареєстровано не було. Так, на 6–7 балів на першій хвилині оцінено 20 (48,8 %) новонароджених від метрів з групи ДМТ і 10 (28,6 %) — з НМТ (P = 0,100), на п’ятій хвилині 16 (39,0 %) і 7 (20,0 %) (P = 0,085) відповідно, на 5–4 бали на першій хвилині — 3 (7,3 %) і 1 (2,9 %) (P = 0,620), на п’ятій хвилині — 1 (2,4 %) новонароджений з групи ДМТ і жодного з НМТ (P = 1,000), оцінку 3 бали мав тільки на першій хвилині один (2,4 %) новонароджений з групи ДМТ (рис. 4.1).

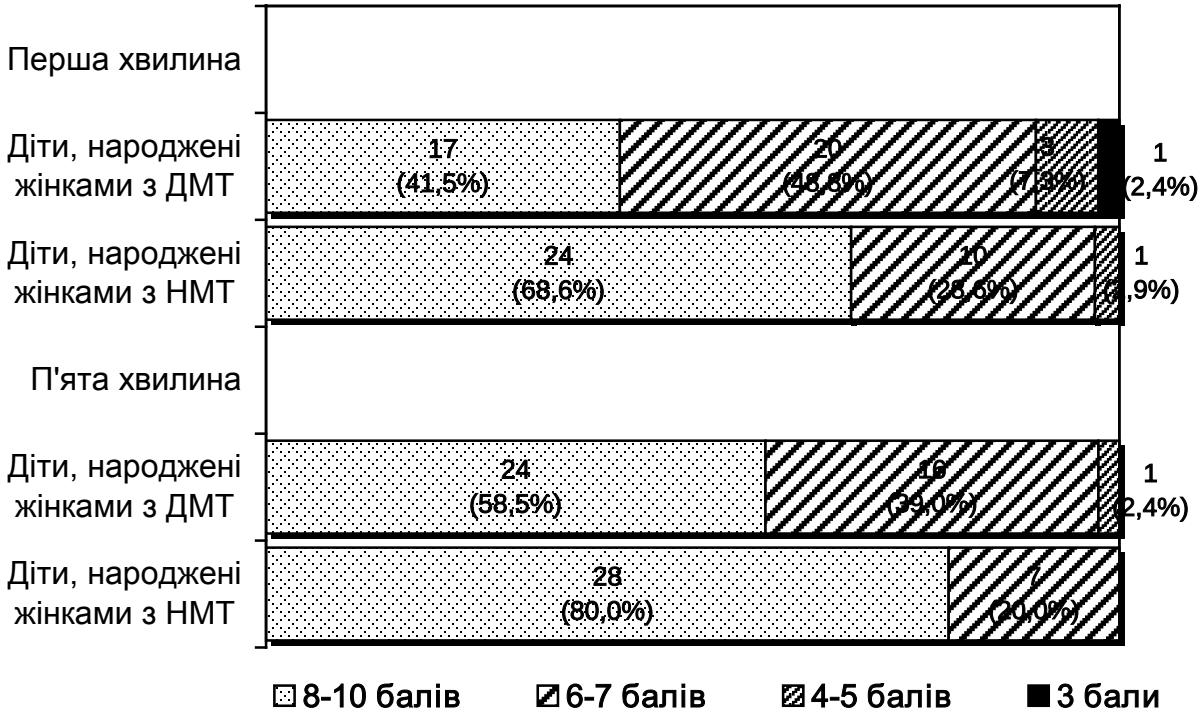

Рис. 4.1. Оцінка немовлят за шкалою Апгар,
народжених жінками з ДМТ і НМТ

Якщо плід в процесі пологів зазнає фізіологічні навантаження та справляється з ними, то під час народження, як правило, має високу оцінку за шкалою Апгар, а у разі розвитку ускладнень протягом пологового процесу це навантаження зростає та веде до розвитку дистресу плода, через що при народженні виникає асфіксія різного ступеня тяжкості. Отже в асфіксії середнього ступеня тяжкості народилася 3 дитини від жінок з ДМТ (7,3 %) і 1 (2,9 %) — з НМТ (P = 0,620), асфіксія тяжкого ступеня в групі ДМТ була зареєстрована в 1 (2,4 %) випадку і в жодному — за НМТ (P = 1,000). Так, хоча статистично значущої різниці між групами за розвитком асфіксії середньо-тяжкого ступеня не відзначено, але помічено деяке збільшення цього ускладнення в групі жінок з ДМТ (9,8 % (4 із 41) проти 2,9 % (1 із 35) від жінок з НМТ; P = 0,366).

Ішемічно-гіпоксичні ураження центральної нервової системи у новонароджених в групі з ДМТ відзначалися декілька частіше, ніж за НМТ (5 (12,2 %) проти 1 (2,9 %), P = 0,209).

Маса тіла дітей, народжених жінками з ДМТ, коливалася від 1800 до 4100 г, з НМТ — від 2000 до 4300 г. Разом із цим масу тіла до 2500 г, за якої надалі необхідними були лікування та виходжування, мали 9 (22,0 %) дітей, народжених жінками з ДМТ, що значно більше, ніж за НМТ (одна дитина (2,9 %); P = 0,017). За частотою народження великого плода (4000 г і більше) між групами різниці не зареєстровано (2 (4,9 %) жінок з ДМТ і у 3 (8,6 %) — з НМТ; P = 0,657) (рис. 4.2).

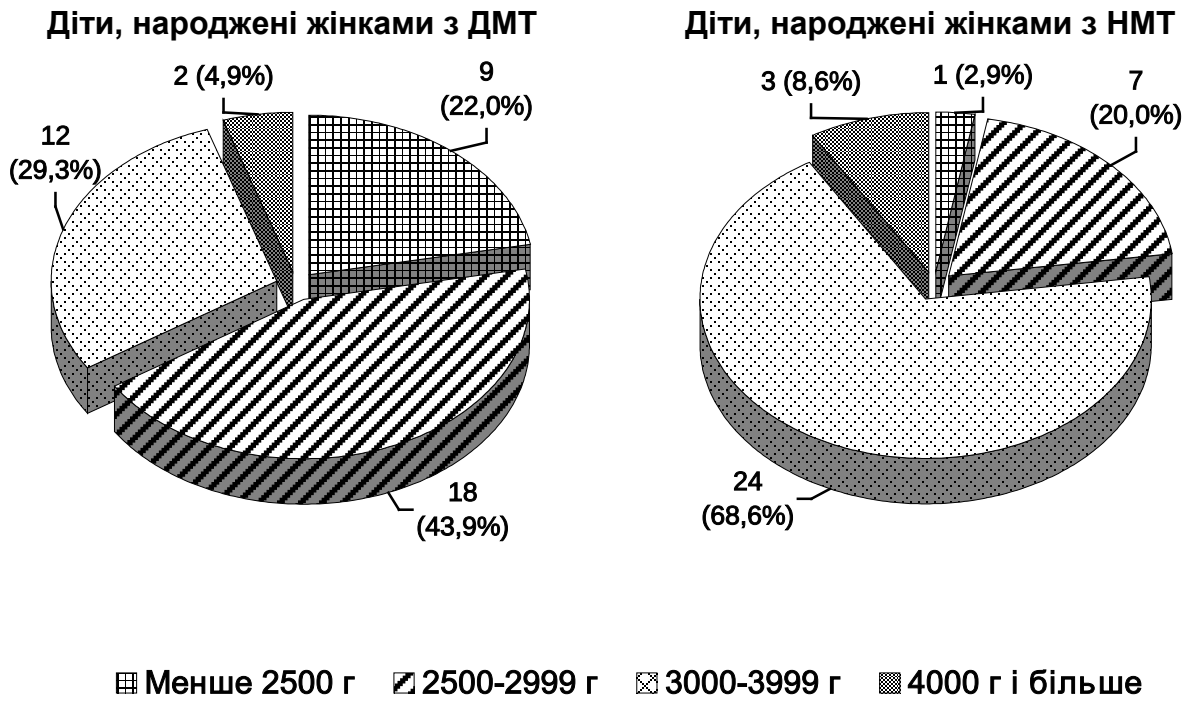

Рис. 4.2. Маса тіла немовлят, народжених жінками з ДМТ і НМТ

Слід вказати на статистично значущу більшу кількість дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку, народжених від матерів з ДМТ (11 (26,8 %) проти 1 (2,9 %) за НМТ, P = 0,004).

Таким чином, отримані нами результати свідчать, що у вагітних з ДМТ спостерігається збільшення частоти акушерської та перинатальної патології. Це ще раз вказує на необхідність розробки лікувально-профілактичних заходів, які дозволять знизити частоту ускладнень під час вагітності та пологів у жінок з ДМТ та будуть сприяти поліпшенню стану їхніх немовлят.

Резюме

- У 72,3 % (95% ДІ 60,4–81,7 %) жінок з ДМТ спостерігаються порушення менструального циклу. Для пацієнток, які страждають на ДМТ, порівняно з жінками з НМТ, характерними є пізній вік менархе, опсо-, оліго- та гіпоменорея, болісні та нерегулярні менструації. На аменорею страждають 7,7 % (95% ДІ 3,3–16,8 %) жінок з ДМТ, ановуляторний цикл мають 67,7 % (95% ДІ 55,6–77,8 %), безпліддя — 26,2 % (95% ДІ 17,0–38,0 %).
- Ймовірність виникнення порушень менструального циклу за ДМТ майже в дев’ять разів вища, ніж за НМТ (СШ 8,8; 95% ДІ 3,38–22,97), також частіше у них можливість виникнення пізнього менархе (14 років і старше) (СШ 13,3; 95% ДІ 2,94–60,09), болісних (СШ 3,2; 95% ДІ 1,17–8,84) і нерегулярних (СШ 6,8; 95% ДІ 1,48–31,29) менструацій, знижується шанс нормальної тривалості менструації (3–5 днів) (СШ 0,2; 95% ДІ 0,06–0,61).
- Клінічний перебіг вагітності у жінок з ДМТ характеризується високою частотою загрози мимовільного аборту (36,6 % проти 11,4 % за НМТ, P = 0,016), ранніх токсикозів (34,1 % проти 8,6 %, P = 0,012), анемії вагітних (43,9 % проти 5,7 %, P < 0,001), плацентарної дисфункції (65,9 % проти 20,0 %, P < 0,001), затримки росту плода (36,6 % проти 2,9 %), патології кістково-зв’язкового апарату (43,9 % проти 2,9 %, P < 0,001).
- У породіль з ДМТ значуще частіше відзначаються несвоєчасне відходження навколоплідних вод (36,6 % проти 14,3 % за НМТ, P = 0,037), аномалії пологової діяльності (34,1 % проти 8,6 %, P = 0,012), є тенденція до збільшення передчасних пологів (14,6 % проти 2,9 %, P = 0,116).
- Перинатальні наслідки розродження у жінок з ДМТ характеризуються високою частотою затримки росту плода (26,8 % проти 2,9 % за НМТ, P = 0,004) та народженням немовлят з малою масою тіла (22,0 % проти 2,9 %, P = 0,017).

Матеріали розділу опубліковано у роботах:

Шелестова Л. П. Розлади менструальної функції у жінок з дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Здоровье женщины. — 2015. — № 6. — С. 146–148.

Шелестова Л. П. Акушерські та перинатальні ускладнення у жінок із дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв, В. Г. Сюсюка // Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. — 2016. — № 1 (20). — С. 75–78.

РОЗДІЛ 5
ОСОБЛИВОСТІ ГОРМОНАЛЬНОГО СТАНУ, КАЛЬЦІЙ-ФОСФОРНОГО ОБМІНУ ТА КІСТКОВОГО МЕТАБОЛІЗМУ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

5.1. Зміни вмісту гіпофізарних та овариальних гормонів

Як свідчили результати дослідження, у жінок з ДМТ зареєстровано статистично значуще зниження рівнів гіпофізарних гормонів ФСГ (Me (25; 75 %) 5,2 (4,8; 6,1) проти 7,2 (6,7; 7,9) мМО/мл за НМТ; U = 170, Z = -7,0, P < 0,001) і ЛГ (6,7 (5,7; 7,7) проти 9,4 (8,8; 10,1) мМО/мл за НМТ; U = 94, Z = -7,6, P < 0,001). За нижню межу норми вміст ФСГ вийшов у 2 жінок з ДМТ (3,1 %; 95% ДІ 0,8–10,5 %) (рис. 5.1).

За визначенням співвідношення ЛГ/ФСГ статистично значимої різниці між групами не зареєстровано (Me (25; 75 %) 1,2 (1,0; 1,5) у групі ДМТ і 1,3 (1,2; 1,4) у групі НМТ; U = 973, Z = -1,2, P = 0,235). Водночас у однієї (1,5 %; 95% ДІ 0,3–8,2 %) жінки з ДМТ і хронічною ановуляцією дане співвідношення склало 2,37, що на рис. 5.1 представлено викидом за ДМТ, і дозволило провести диференційну діагностику полікістозу яєчників. Розширення меж коливань у верхніх межах норми, що наближаються до 2, може свідчити про наявність у цих жінок полікістозу яєчників, а у нижніх межах про ановуляторний цикл [36, 72, 110], що мав місце більш ніж у половини жінок з ДМТ (44 (67,7 %) жінки проти 3 (8,6 %) за НМТ; $\chi^2_{(1)} = 29{,}593$, P < 0,001).

У якості скринінгового тесту під час первинного обстеження хворих з порушеннями менструальної та репродуктивної функцій ВООЗ рекомендовано визначення вмісту пролактину в крові. Діапазон коливань його рівня у жінок з ДМТ був розширеним і зміщеним за верхню межу норми через що статистично перевищував значення за НМТ (Me (25; 75 %) 17,4 (13,2; 20,8) проти 11,5 (9,8; 14,8) нг/мл; U = 402, Z = -5,3, P < 0,001). У 6 жінок з ДМТ

(9,2 %; 95% ДІ 4,3–18,7 %) вміст пролактину перевищував референтні значення (рис. 5.1).

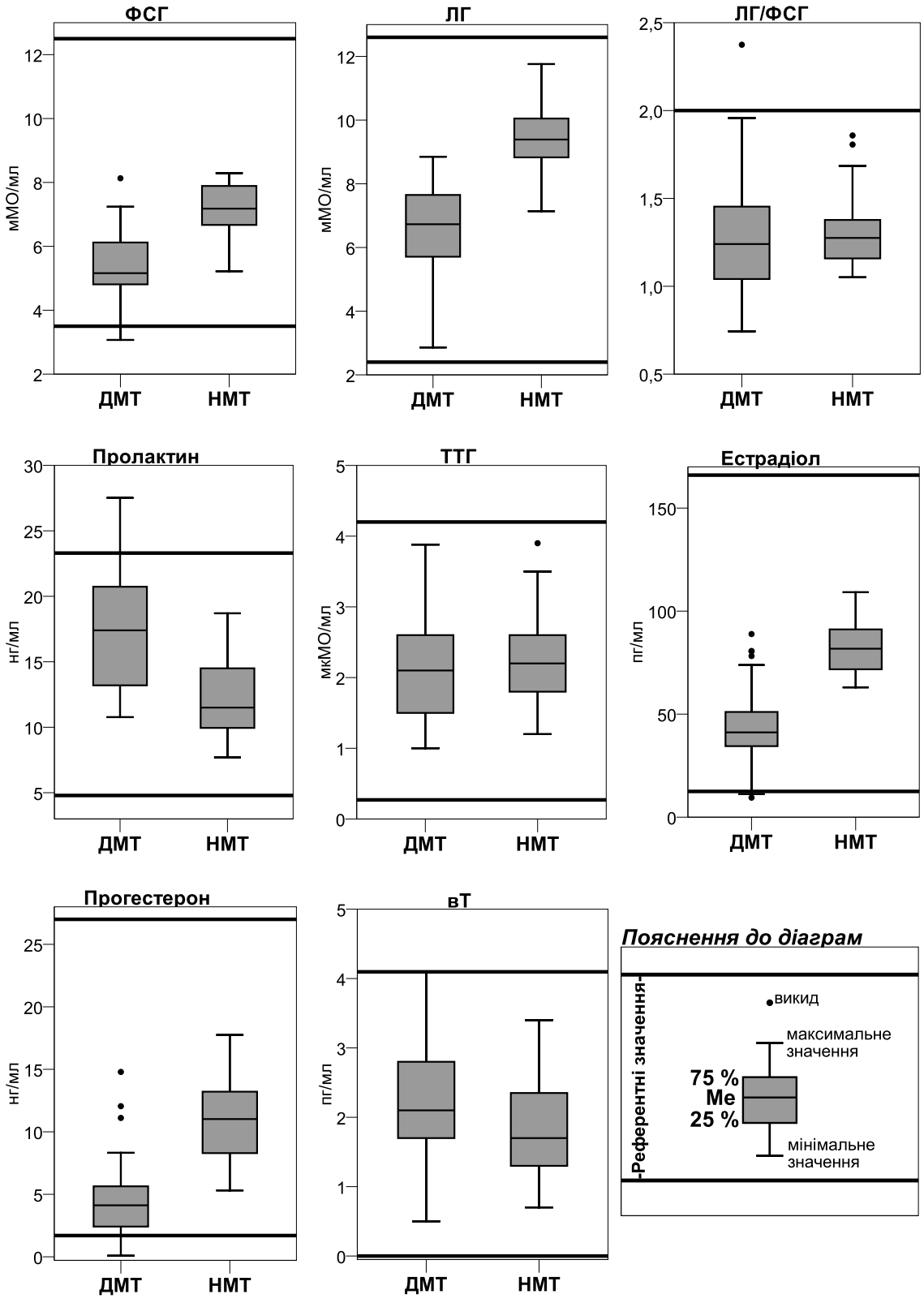

Рис. 5.1. Вміст гіпофізарних та овариальних гормонів у жінок з ДМТ і НМТ

Була виявлена зворотна кореляційна залежність між рівнями пролактину та ЛГ (за ДМТ r_s = –0,55 (95% ДІ від –0,34 до –0,71), P < 0,001; за НМТ r_s = –0,53 (95% ДІ від –0,22 до –0,74), P = 0,001) (рис. 5.2).

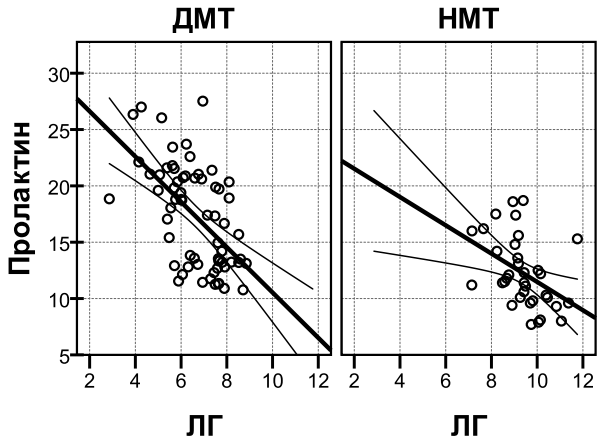

Рис. 5.2. Кореляційні взаємозв’язки між значеннями пролактину та ЛГ у жінок з ДМТ і НМТ

Водночас відносно вмісту ТТГ, в нашому дослідженні не зареєстровано показників, що виходили б за рівень референтних значень, не помічено також значимої різниці між групами ДМТ і НМТ (Me (25; 75 %) 2,1 (1,5; 2,6) та 2,2 (1,7; 2,6) мкМО/мл відповідно; U = 962, Z = -1,3, P = 0,204) (рис. 5.1), що свідчило про відсутність порушень функції щитовидної залози у жінок з ДМТ і співпадало з даними інших дослідників [89]

Аналіз змін меж коливань рівнів овариальних гормонів показав, що в групі жінок з ДМТ відбувалося їх зміщення у бік нижніх меж норми та зафіксовано їх статистично значуще зменшення, порівняно з групою НМТ (E_2 (Me (25; 75 %) 41,2 (32,9; 52,9) проти 81,8 (71,8; 91,2) пг/мл; U = 111, Z = -7,4, P < 0,001) і прогестерон 4,1 (2,1; 5,7) проти 11,0 (8,3; 13,6) нг/мл; U = 122, Z = -7,3, P < 0,001). При цьому за нижню межу норми вміст E_2 вийшов у 2 жінок з ДМТ (3,1 %; 95% ДІ 0,8–10,5 %), прогестерону — у 15 (23,1 %; 95% ДІ 14,5–34,6 %) (рис. 5.1). Так, обстеження та опитування жінок з ДМТ дозволили з’ясувати, що кожна четверта жінка лікувалася через безпліддя (17 осіб (26,2 %; 95% ДІ 17,0–38,0 %)).

Відзначені зменшення у жінок з ДМТ, порівняно з НМТ, рівнів гіпофізарних (ФСГ і ЛГ) та відповідно овариальних (E_2 і прогестерон) гормонів вказують на пряму залежність порушень репродуктивної функції від зменшення маси жирової тканини та, відповідно, периферичного метаболізму статевих гормонів [21, 23, 28, 91, 110].

У жінок з ДМТ діапазон коливань рівня вТ був розширеним і зміщеним у бік верхньої межи норми та його показник статистично значимо перевищував такий у групі НМТ (Me (25; 75 %) 2,1 (1,7; 2,8) проти 1,7 (1,2; 2,4) пг/мл; U = 742, Z = -2,9, P = 0,004). Існують докази, що дефіцит прогестерону внаслідок недостатності жовтого тіла й ановуляції, сприяє підвищеної секреції тестостерону та гіперандрогенії [21, 23]. Так, зафіксована у нашому дослідженні помірна кореляційна залежність (за ДМТ r_s = –0,59 (95% ДІ від –0,39 до –0,74), P < 0,001; за НМТ r_s = –0,38 (95% ДІ від –0,04 до –0,64), P = 0,024) вказує на те, що вміст вТ прагне збільшуватися при зменшенні прогестерону (рис. 5.3).

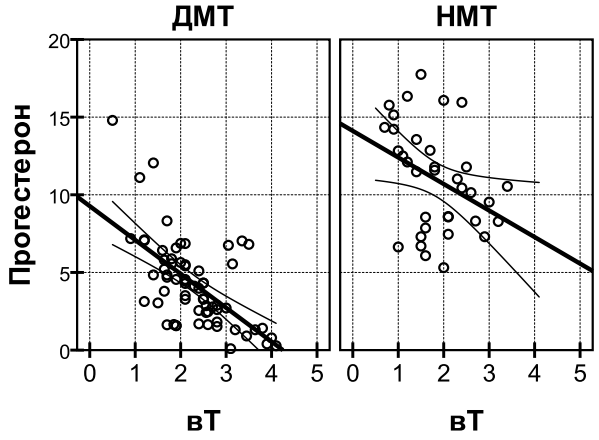

Рис. 5.3. Кореляційні взаємозв’язки між значеннями прогестерону та вТ у жінок з ДМТ і НМТ

Встановлено прямий кореляційний зв’язок між вмістом E_2 та ІМТ (за НМТ r_s = 0,66 (95% ДІ 0,39–0,83), P < 0,001; за ДМТ r_s = 0,75 (95% ДІ 0,60–0,85), P < 0,001), що вказує на прагнення цих змінних збільшуватися одночасно. За ДМТ вміст жирової тканини в організмі жінки менший, що веде до

зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв'язок в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [23, 36, 72, 91, 110]. Отримані нами результати певною мірою підтверджують вищесказане. Так, у жінок з НМТ зафіксовано негативну кореляцію між гіпофізарними та яєчниковими гормонами (ФСГ і E_2 $r_s = –0,69$ (95% ДІ від –0,43 до –0,84), $P < 0,001$; ЛГ і E_2 $r_s = –0,49$ (95% ДІ від –0,17 до –0,72), $P = 0,003$; ФСГ і прогестерон $r_s = –0,54$ (95% ДІ від –0,23 до –0,75), $P = 0,001$), а у разі ДМТ зворотний зв'язок стає прямим (ФСГ і Е2 $r_s = 0,64$ (95% ДІ 0,45–0,77), $P < 0,001$; ЛГ і E_2 $r_s = 0,46$ (95% ДІ 0,23–0,64), $P < 0,001$; ФСГ і прогестерон $r_s = 0,48$ (95% ДІ 0,25–0,66), $P < 0,001$) (рис. 5.4).

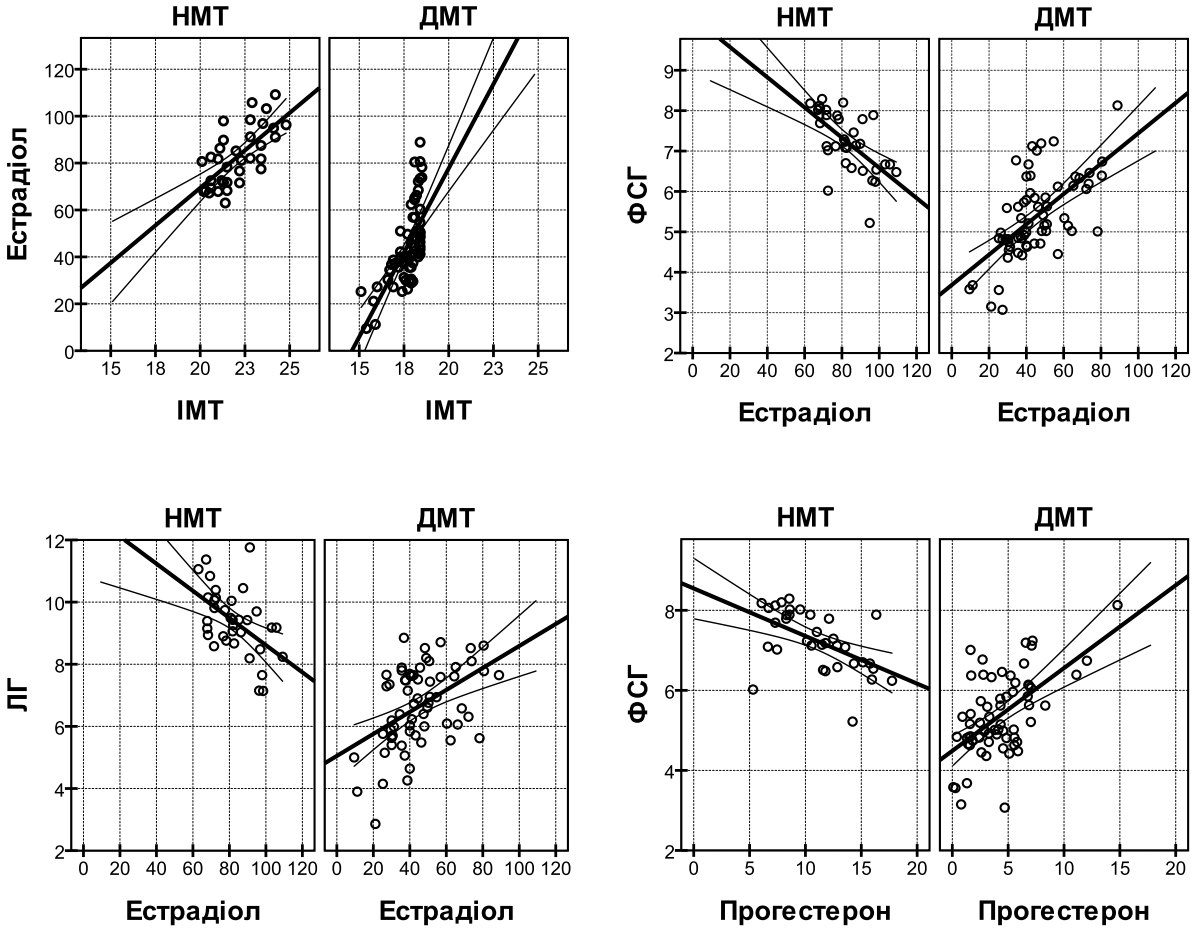

Рис. 5.4. Кореляційні взаємозв'язки між вмістом E_2 та ІМТ і значеннями гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок з НМТ і ДМТ

Таким чином, у жінок на тлі ДМТ відбуваються порушення гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що вказує на необхідність розроблення лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на їх корекцію.

5.2. Стан кістково-мінерального обміну на етапі прегравідарної підготовки

Проведеним дослідженням визначено, що у жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки зареєстровано статистично значуще зниження вмісту загального кальцію (рис. 5.5) (Me (25; 75 %) 2,26 (2,21; 2,36) проти 2,36 (2,32; 2,42) ммоль/л за НМТ; U = 397, Z = -5,4, P < 0,001). До того ж, за нижню межу референтних значень концентрація загального кальцію вийшла у 10 жінок з ДМТ (15,4 %; 95% ДІ 8,6–26,1 %).

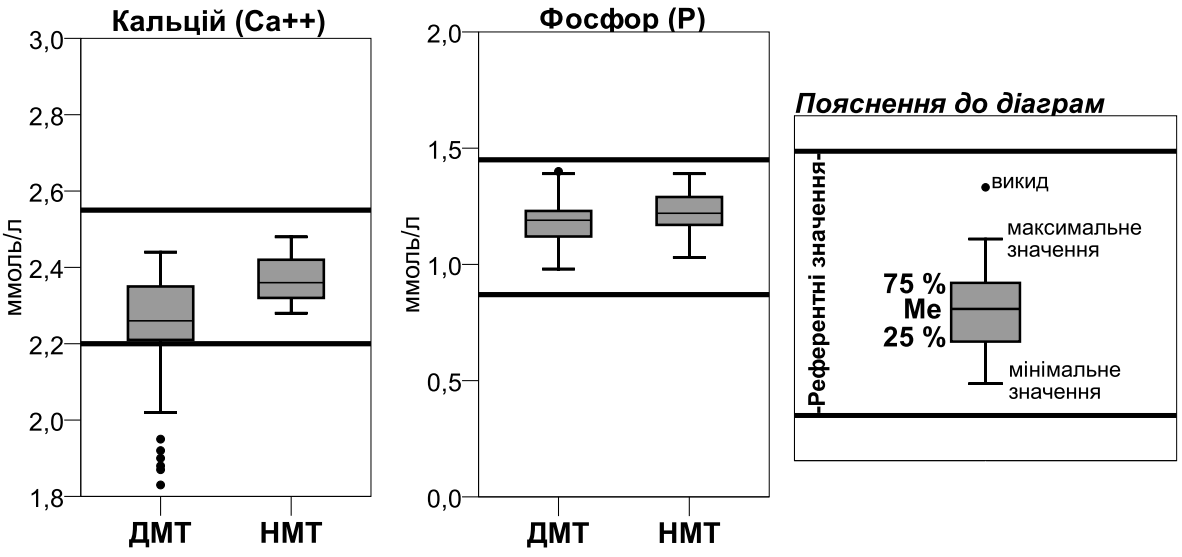

Рис. 5.5. Вміст показників кальцій-фосфорного обміну у жінок з ДМТ і НМТ на прегравідарному етапі

Під час вивчення вмісту неорганічного фосфору в сироватці крові (рис. 5.5) виявлено, що його концентрація у невагітних жінок незалежно від маси тіла перебувала в діапазоні нормативних величин. Сильна пряма

кореляція, яка встановлена між рівнями кальцію і фосфору свідчила про прагнення змінних зростати або спадати одночасно (за ДМТ r_s = 0,81 (95% ДІ 0,69–0,89); за НМТ r_s = 0,83 (95% ДІ 0,66–0,92) (рис. 5.6). Хоча статистично значущої різниці між групами ДМТ і НМТ за показниками неорганічного фосфору не визначено (Me (25; 75 %) 1,19 (1,12; 1,24) ммоль/л у групі ДМТ і 1,22 (1,16; 1,29) ммоль/л — у групі НМТ, відповідно; U = 932, Z = -1,5, P = 0,137), помічена тенденція до зниження фосфору у жінок з ДМТ, а також враховуючи його позитивний кореляційний зв'язок з кальцієм, за нашою думкою, вказує на можливість дефіциту цього показника в подальшому.

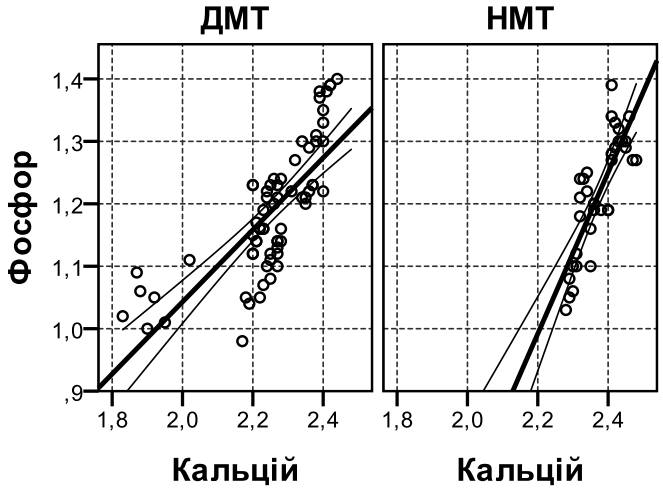

Рис. 5.6. Кореляційні взаємозв'язки між концентрацією загального кальцію та неорганічного фосфору у жінок з ДМТ і НМТ на прегравідарному етапі

За визначенням показників кальційрегулюючих гормонів (рис. 5.7) відзначено, що у жінок з ДМТ діапазони коливань були розширеними і зміщеними у бік нижньої межи норми, через що були статистично менше, ніж за НМТ, зокрема, Me (25; 75 %) ПТГ склали 26,0 (17,2; 32,6) пг/мл проти 37,2 (33,0; 40,2) пг/мл за НМТ (U = 335, Z = -5,8, P < 0,001) і ОК — 16,4 (11,6; 18,7) проти 23,4 (21,2; 25,2) нг/мл (U = 177, Z = -6,9, P < 0,001), відповідно. Меншою за референтні значення концентрація ПТГ була у 12 (18,5 %; 95% ДІ 10,9–29,6 %) жінок з ДМТ, ОК — у 14 (21,5 %; 95% ДІ 13,3–33,0 %).

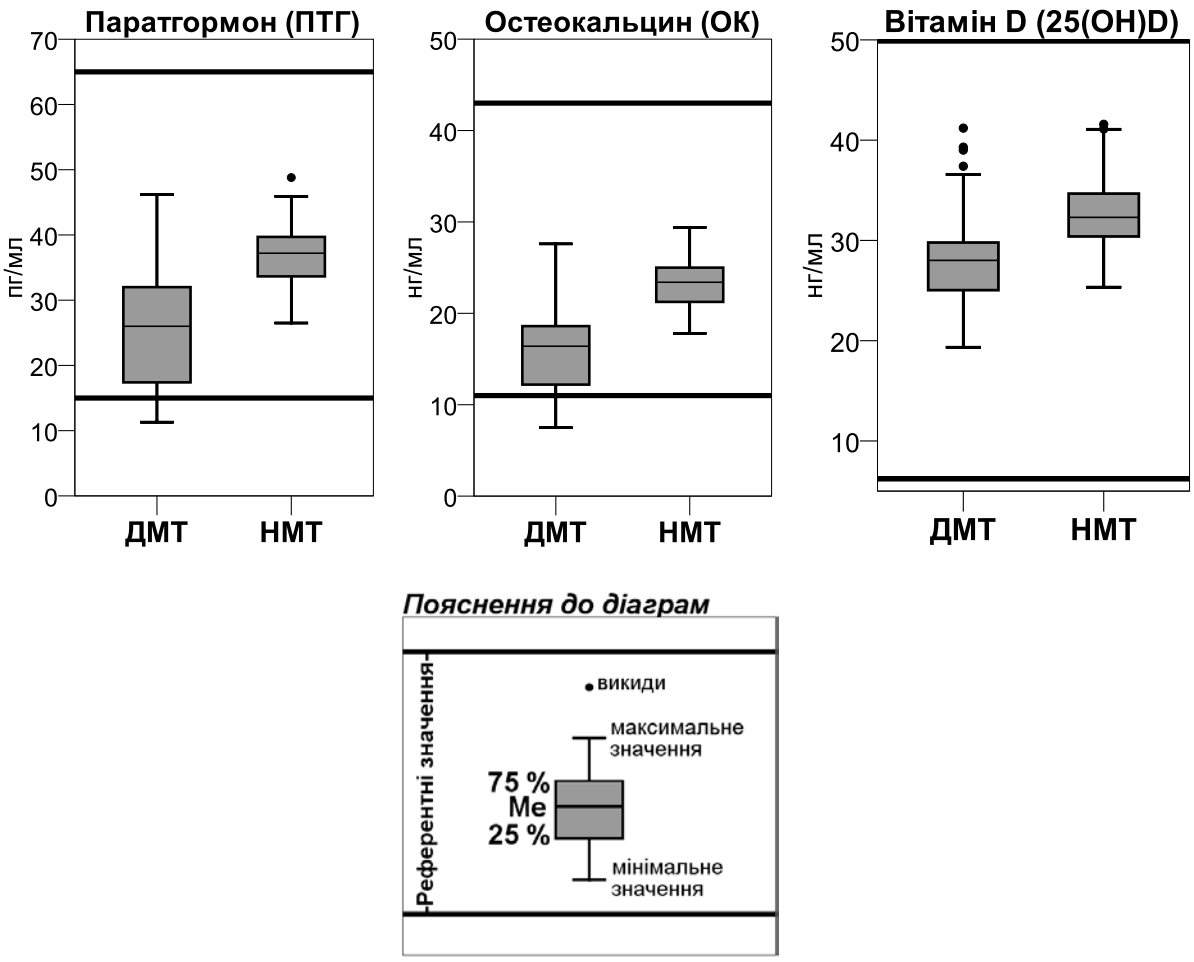

Рис. 5.7. Вміст кальційрегулюючих гормонів у жінок з ДМТ і НМТ на прегравідарному етапі

Показники вітаміну D (рис. 5.7) за референтні значення не виходили, але у жінок з ДМТ також були статистично значимо меншими, ніж за НМТ (Me (25; 75 %) 28,0 (25,0; 30,0) проти 32,3 (30,3; 35,0) нг/мл; U = 357, Z = -5,6, P < 0,001).

Подальшим дослідженням у жінок з ДМТ визначено пряму кореляцію між ІМТ і вмістом показників кістково-мінерального обміну, тобто зареєстровано сильну кореляцію ІМТ з ПТГ (r_s = 0,72 (95% ДІ 0,56–0,83), помірну — ІМТ з кальцієм (r_s = 0,55 (95% ДІ 0,34–0,71), P < 0,001), ІМТ з ОК (r_s = 0,50 (95% ДІ 0,28–0,67), P < 0,001) і ІМТ з вітаміном D (r_s = 0,36 (95% ДІ 0,12–0,56), P = 0,003). Цікаво, що за НМТ помірна кореляція відзначена тільки за ІМТ з ПТГ (r_s = 0,64 (95% ДІ 0,36–0,81), P < 0,001), а за іншими

показниками вона була слабкою (з кальцієм $r_s = 0,29$ (95% ДІ -0,06–0,57), P = 0,091; з ОК — $r_s = 0,02$ (95% ДІ -0,32–0,35), P = 0,899; з вітаміном D — $r_s = 0,26$ (95% ДІ -0,09–0,55), P = 0,135) (рис. 5.8).

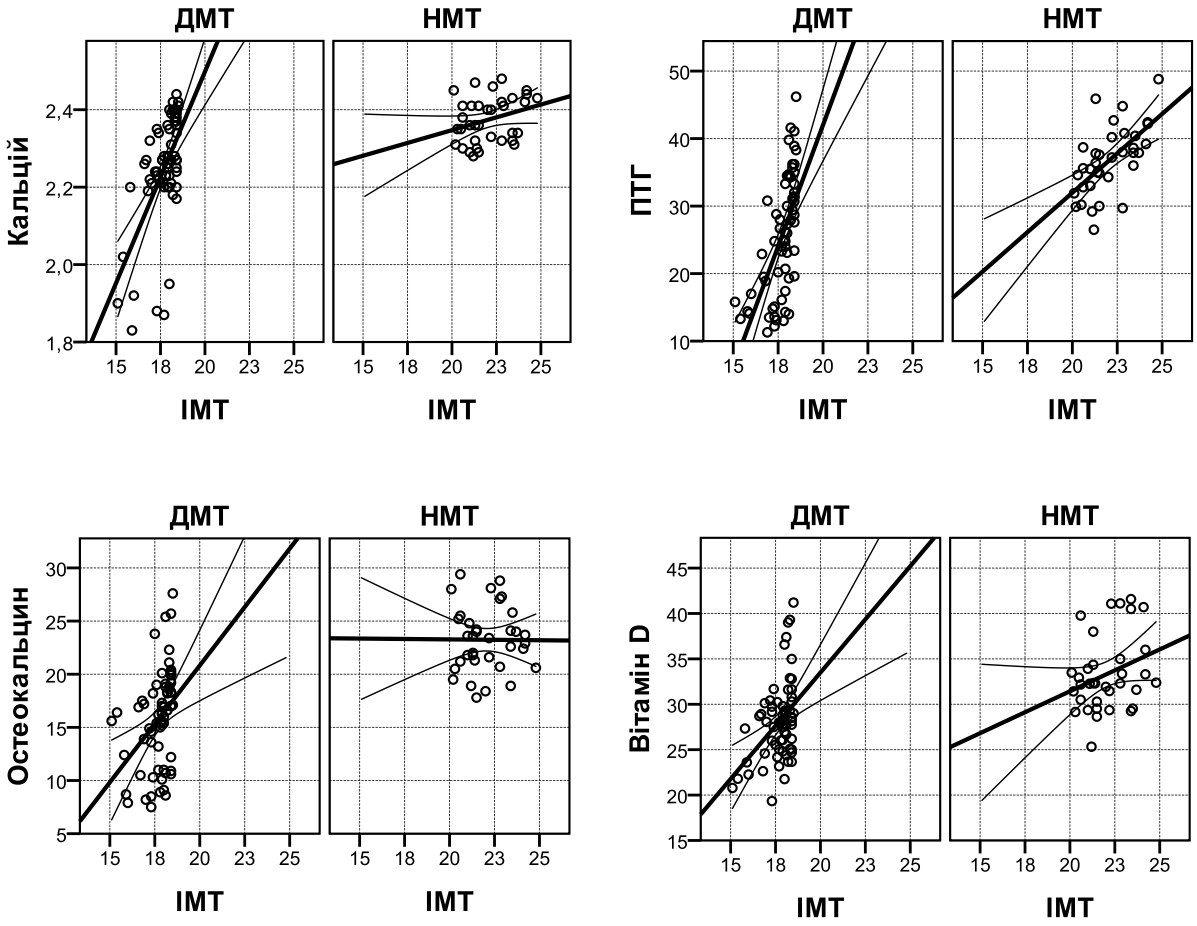

Рис. 5.8. Кореляційні взаємозв’язки між ІМТ та показниками кістково-мінерального обміну на прегравідарному етапі

На сьогодні існує достатньо доказів, що порушення кальцій-фосфорного обміну і кісткового ремоделювання ведуть до зниження рівнів оваріальних гормонів [17, 23, 27, 110]. Так, за нашими даними помічені кореляційні зв’язки між дослідженими показниками гормонального фону та кістково-мінерального обміну у жінок з ДМТ. Зареєстровано середню кореляцію E_2 з кальцієм, яка за ДМТ склала $r_s = 0,50$ (95% ДІ 0,28–0,67), P < 0,001; НМТ — $r_s = 0,59$ (95% ДІ 0,29–0,78), P < 0,001; E_2 і фосфором за ДМТ — $r_s = 0,37$ (95% ДІ 0,13–0,57), P < 0,002; НМТ — $r_s = 0,68$ (95% ДІ

0,42–0,84), P < 0,001; E_2 і ПТГ за ДМТ — r_s = 0,60 (95% ДІ 0,40–0,75), P < 0,002; НМТ — r_s = 0,55 (95% ДІ 0,24–0,76), P = 0,001; E_2 і вітаміну D за ДМТ — r_s = 0,31 (95% ДІ 0,07–0,52), P = 0,011; НМТ — r_s = 0,42 (95% ДІ 0,09–0,67), P = 0,011) (рис. 5.9).

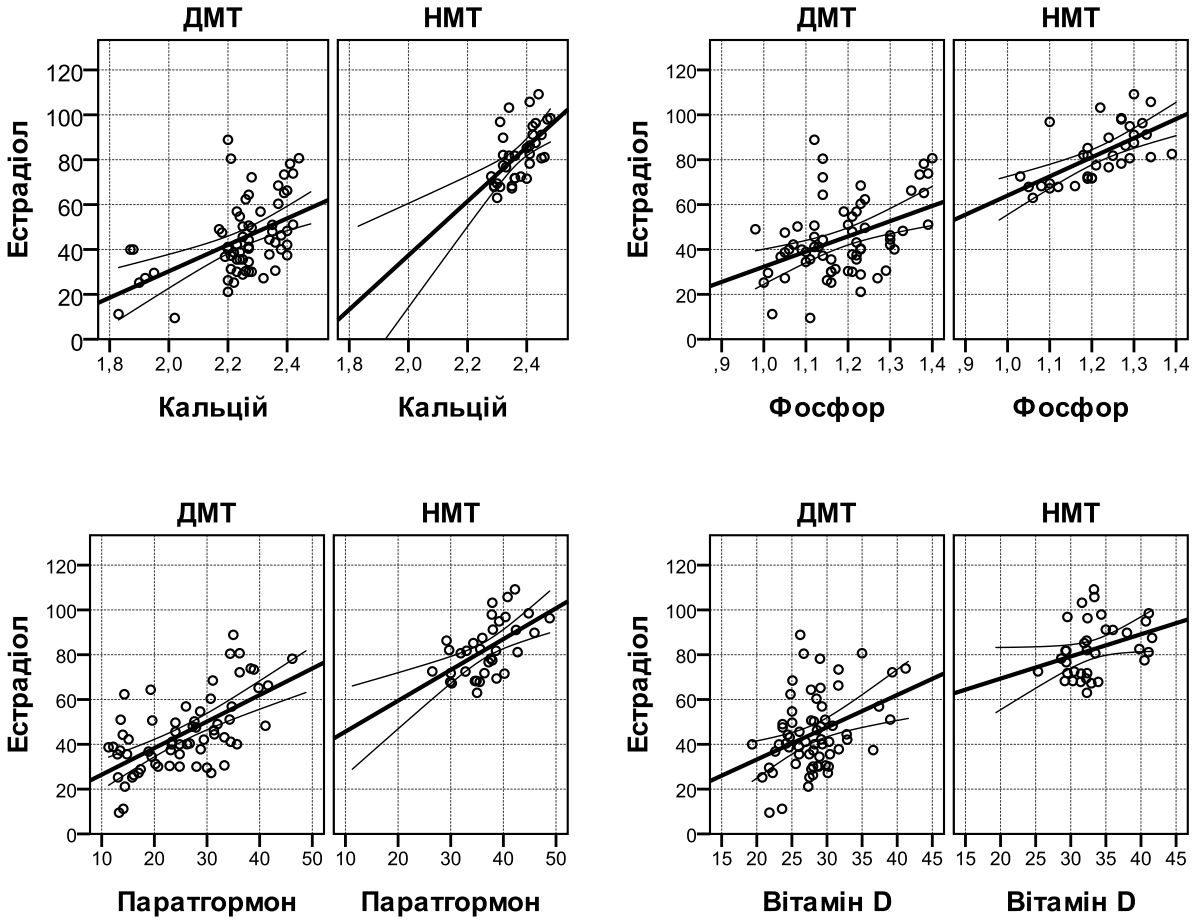

Рис. 5.9. Кореляційні взаємозв'язки між вмістом E_2 та показниками кістково-мінерального обміну на прегравідарному етапі

Результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на етапі прегравідарної підготовки переконливо показали відмінності в структурі остеопенічного синдрому у жінок з ДМТ в порівнянні з жінками з НМТ. Так, остеопенічний синдром був виявлений у кожної третьої жінки з ДМТ (21 із 65, що склало 32,3 %; 95% ДІ 22,2–44,4 %), зокрема, остеопенію 1-го ступеня (Т-критерій від -1 до -1,5 SD) зареєстровано у 9 жінок (13,8 %; 95% ДІ 7,5–24,3 %); 2-го ступеня (від -1,5 до

-2 SD) — у 5 (7,7 %; 95% ДІ 3,3–16,8 %); 3-го ступеня (від -2 до -2,5) — у 4 (6,2 %; 95% ДІ 2,4–14,8 %), а остеопороз (нижче -2,5 SD) — у 3 (4,6 %; 95% ДІ 1,6–12,7 %) (рис. 5.10).

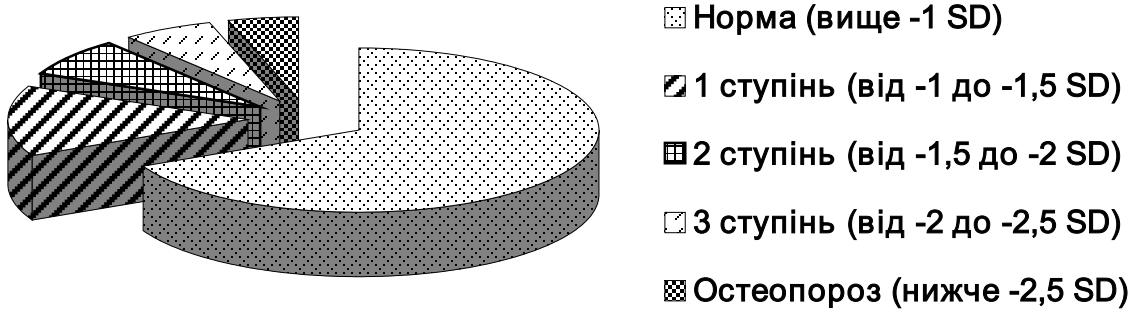

Рис. 5.10. Частота остеопенічного синдрому різного ступеня вираженості у жінок з ДМТ

Всі жінки, у яких під час ультразвукової денситометрії виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини, мали клінічні ознаки кальцієвої недостатності.

Вивчення показників кісткового метаболізму в динаміці на етапі планування вагітності надає повну інформацію про швидкість і спрямованість кісткового ремоделювання, що дозволяє підібрати оптимальну терапію та моніторувати ефективність лікування.

5.3. Оцінка кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму під час вагітності

З огляду на отримані результати прегравідарного етапу у жінок з ДМТ, доцільним було подальше дослідження стану кісткового метаболізму протягом періоду гестації у цієї категорії пацієнток. Зазначено, що як у жінок з ДМТ так і з НМТ із збільшенням терміну вагітності зміни рівня загального

кальцію були одного напрямку, тобто зареєстровано його статистично значуще зменшення перед пологами порівняно з початком вагітності (Me (25; 75 %) 2,20 (2,07; 2,30) проти 2,25 (2,21; 2,32) ммоль/л; Z = -4,3, P < 0,001), так і з НМТ (2,27 (2,23; 2,35) проти 2,34 (2,26; 2,41) ммоль/л; Z = -2,7, P = 0,007). Водночас у вагітних з ДМТ концентрація загального кальцію була суттєво нижчою, порівняно з НМТ, як на початку вагітності (U = 400, Z = -3,3, P = 0,001), так й перед пологами (U = 389, Z = -2,9, P = 0,003) (рис. 5.11).

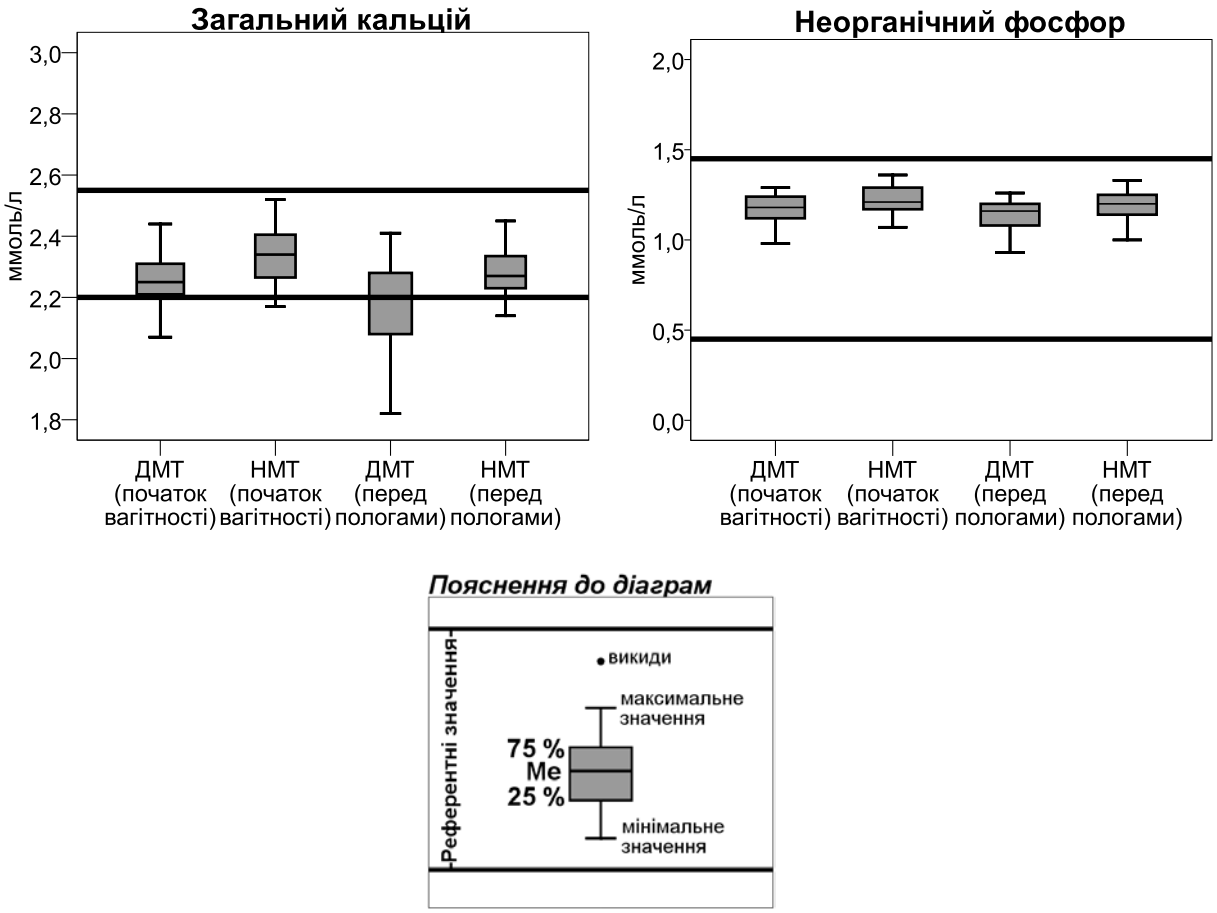

Рис. 5.11. Вміст показників кальцій-фосфорного обміну у жінок з ДМТ і НМТ під час вагітності

Необхідно також відзначити той факт, що під час надання лабораторних відповідей референтні значення рівня загального кальцію щодо вагітних не існують. Водночас нами констатовано, що вміст загального кальцію був меншим за референтні значення на початку вагітності у 8 вагітних із 41 з ДМТ (19,5 %; 95% ДІ 10,2–34,0 %) і у 1 із 35 з НМТ (2,9 %; 95% ДІ 0,6–13,2 %), відзначена статистична значущість між показниками (P = 0,033),

напередодні пологів кількість таких жінок збільшилась до 16 із 37 (43,2 %; 95% ДІ 28,7–59,1 %) і у 3 із 35 (8,6 %; 95% ДІ 3,0–21,9 %), статистична різниця досягла максимальної значимості (P = 0,001).

Обмін фосфору в організмі тісно пов'язаний з обміном кальцію, що ілюструє сильна пряма кореляційна залежність цих показників як на прегравідарному етапі (див. рис. 5.6), так й під час вагітності (рис. 5.12). Кореляційна залежність між рівнями загального кальцію і неорганічного фосфору була сильною та за ДМТ на початку вагітності досягла r_s = 0,81 (95% ДІ 0,69–0,89), P < 0,001; за НМТ r_s = 0,69 (95% ДІ 0,43–0,84), P < 0,001), перед пологами за ДМТ r_s = 0,79 (95% ДІ 0,66–0,88), P < 0,001; за НМТ r_s = 0,73 (95% ДІ 0,49–0,87), P < 0,001).

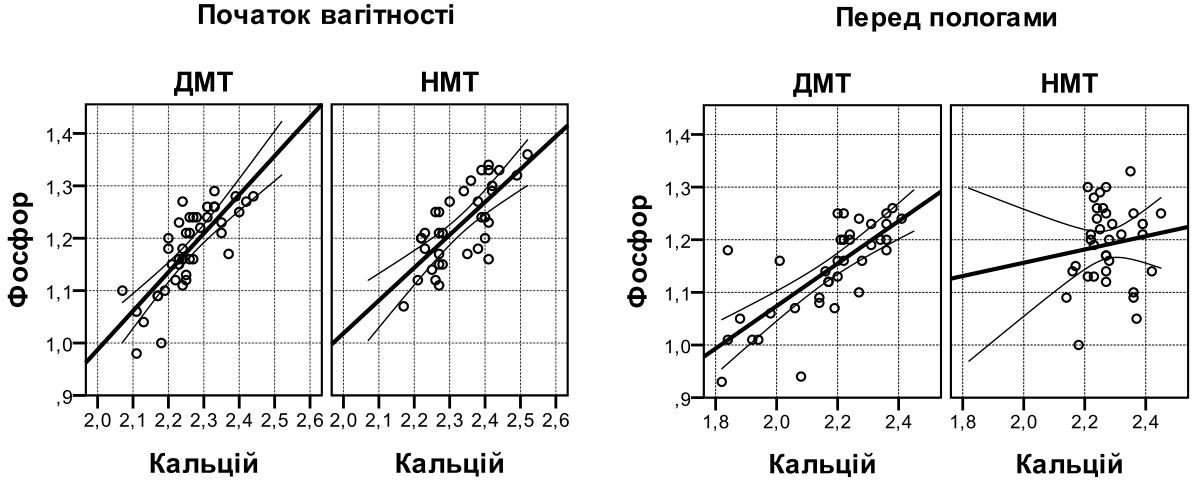

Рис. 5.12. Кореляційні взаємозв'язки між концентрацією загального кальцію та неорганічного фосфору у жінок з ДМТ і НМТ під час вагітності

Вміст неорганічного фосфору в сироватці крові жінок перед пологам також був меншим, ніж на початку вагітності (ДМТ (Me (25; 75 %) 1,16 (1,08; 1,21) проти 1,18 (1,12; 1,24) ммоль/л; Z = -3,1, P = 0,002; НМТ 1,20 (1,14; 1,25) проти 1,21 (1,17; 1,29) ммоль/л; Z = -3,2, P = 0,001) і за ДМТ був меншим, ніж за НМТ (на початку вагітності — U = 502, Z = -2,3, P = 0,024; перед пологами — U = 451, Z = -2,2, P = 0,027), проте ця різниця була менш вираженою, ніж за значеннями загального кальцію (рис. 5.11). Отже хотілося б звернути увагу

на той факт, що якщо на прегравідарному етапі значення загального кальцію у жінок з ДМТ були зниженими, а неорганічного фосфору відповідали таким за НМТ, то вже під час вагітності помічено значуще зниження не тільки кальцію, а й фосфору.

Щодо поглибленого вивчення стану кістково-мінерального обміну вивчено кальційрегулюючий гормон — ПТГ. Під час порівняння величин ПТГ на початку гестації відзначено його значне зниження, порівняно з вагітними з НМТ (відповідно (Me (25; 75 %) 19,4 (14,9; 28,9) і 34,5 (30,8; 38,6) пг/мл; $U = 219$, $Z = -5,2$, $P < 0,001$). Із збільшенням терміну гестації вміст ПТГ статистично значуще знизився, як за ДМТ ($Z = -5,3$, $P < 0,001$), так й за НМТ ($Z = -4,1$, $P < 0,001$), але у разі ДМТ був нижчим (відповідно 14,8 (13,5; 24,4) проти 30,5 (18,1; 34,3) пг/мл; $U = 233$, $Z = -4,7$, $P < 0,001$). Як вже вказувалося раніше, хоча референтних значень для вагітних жінок не існує, вже на початку вагітності у 11 із 41 жінки з ДМТ (25,8 %; 95% ДІ 15,7–41,9 %) вміст ПТГ був нижче за нормальних значень, тоді як у жодної жінки з НМТ рівень ПТГ за межі норми не виходив. Із прогресуванням вагітності концентрація ПТГ зменшувалася та напередодні пологів нижче норми була аж у половини вагітних з НМТ (19 із 37 (51,4 %; 95% ДІ 35,9–66,6 %) і навіть двох жінок з НМТ (5,7 %; 95% ДІ 1,6–18,6 %), показники мали значущу різницю (рис. 5.13).

Визначення концентрації ОК вказало, що у вагітних з ДМТ остеобластична активність, у порівнянні з вагітними з НМТ, була зниженою (з настанням вагітності Me (25; 75 %) 13,8 (9,3; 18,2) проти 21,2 (15,4; 23,8) нг/мл; $U = 314$, $Z = -4,2$, $P < 0,001$; напередодні пологів — 12,3 (8,8; 16,9) проти 18,3 (15,2; 20,3) нг/мл; $U = 291$, $Z = -4,0$, $P < 0,001$). Отже за медіанними значеннями наглядно також простежується істотне зменшення показників на початку та наприкінці вагітності, але ж як вказує критерій Уілкоксона за ДМТ це зменшення було суттєвішим ($Z = -3,6$, $P < 0,001$), ніж за НМТ ($Z = -3,1$, $P = 0,002$). Під час співставлення значень з референтними значеннями виявлено, що майже у кожної третьої жінки з ДМТ (15 із 41

(36,6 %; 95% ДІ 23,6–51,9 %) на початку вагітності вони були нижчими за нормальні, а перед пологами їх частота склала 15 із 37 (40,5 %; 95% ДІ 23,6–51,9 %) (рис. 5.13).

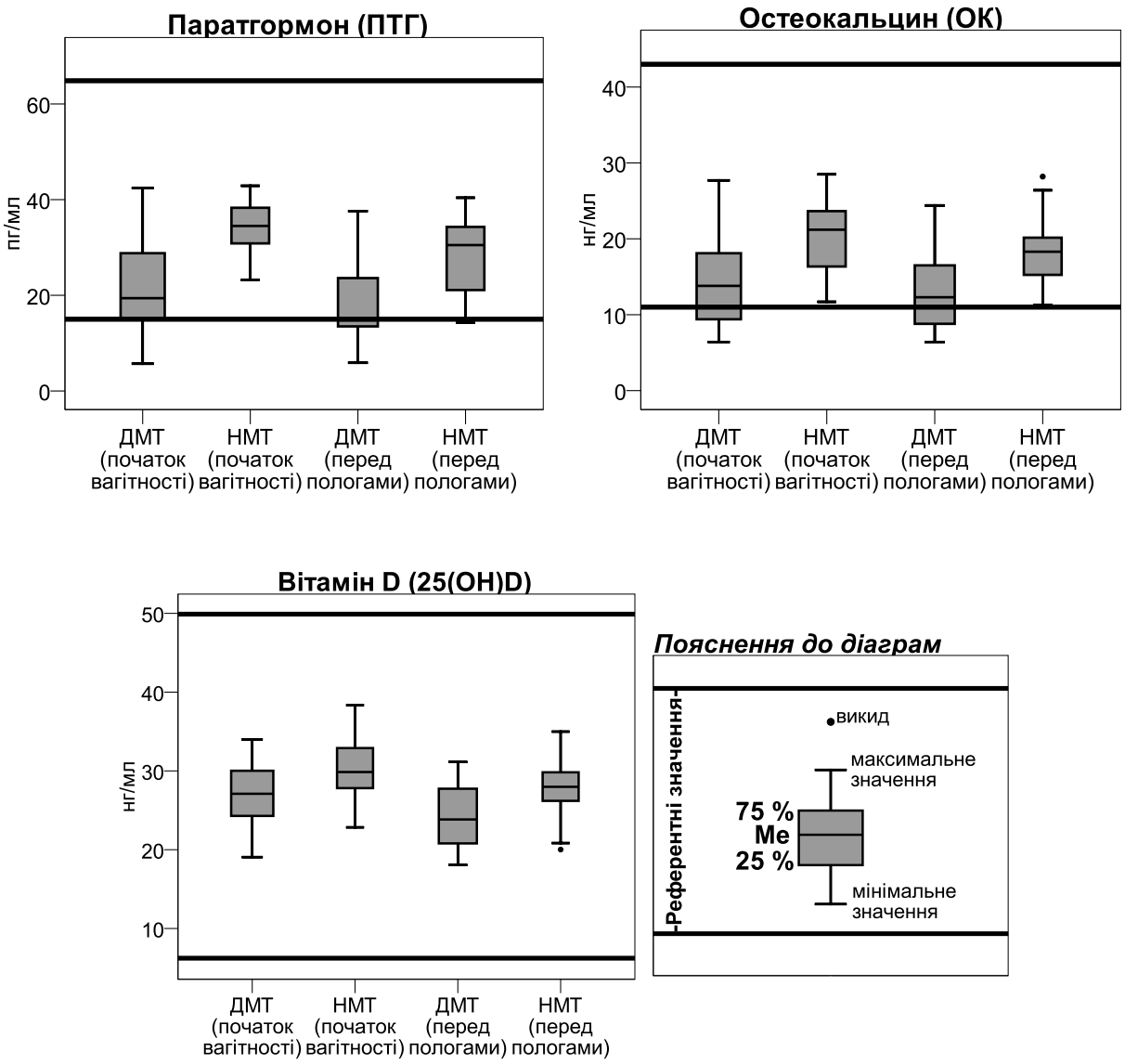

Рис. 5.13. Вміст кальційрегулюючих гормонів у жінок з ДМТ і НМТ під час вагітності

Під час вивчення статусу вітаміну D протягом вагітності, відзначено, що його зміни у разі ДМТ були подібними. Так, на початку вагітності Me (25; 75 %) його значення склали 27,1 (24,1; 30,0) нг/мл, а наприкінці вагітності зменшилися до 23,8 (20,5; 27,8) нг/мл ($Z = -4,7$, $P < 0,001$), за НМТ

спостерігали подібну картину — 29,9 (27,8; 33,3) і 28,0 (25,8; 29,9) нг/мл ($Z = -2,3$, $P = 0,024$) відповідно. Хоча різниця між дослідженнями в обох групах мала статистичну значущість, можна відзначити, що у разі ДМТ вона відповідала максимальної значимості. У вагітних з ДМТ спостерігаються більш низькі рівні вітаміну D, які з прогресуванням вагітності посилюються, на що вказує різниця між групами ДМТ і НМТ на початку вагітності ($U = 439$, $Z = -2,9$, $P = 0,004$) та напередодні пологів ($U = 310$, $Z = -3,8$, $P < 0,001$). Не дивлячись на такий стан, позитивним є те, що у жодної пацієнтки рівень вітаміну D за референтні значення не виходив (рис. 5.12).

На цей час зустрічаються роботи з вивчення розвитку остеопенічного синдрому під час фізіологічної вагітності [8, 11]. Під час комплексного обстеження з використанням ультразвукової денситометрії 41 жінки з ДМТ на початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому зареєстровано у 15 (36,6 %; 95% ДІ 23,6–51,9 %). Встановлено, що 1-ий ступінь остеопенії (Т-критерій від -1 до -1,5 SD), мали 7 вагітних (17,1 %; 95% ДІ 8,5–31,3 %); 2-й ступінь (від -1,5 до -2 SD) — 4 (9,8 %; 95% ДІ 3,9–22,5 %); 3-й ступінь (від -2 до -2,5) — 2 (4,9 %; 95% ДІ 1,3–16,1 %) і остеопороз (нижче -2,5 SD) — також 2 (4,9 %; 95% ДІ 1,3–16,1 %). Водночас зареєстровано 1-й ступінь остеопенічного синдрому у 2 (5,7 %; 95% ДІ 1,6–18,6 %) жінок з НМТ, що було значно менше, ніж за ДМТ ($\chi^2_{(1)} = 8,661$, $P = 0,003$) (рис. 5.14). За нашими даними ризик остеопенії у вагітних з ДМТ збільшується у 6,4 рази (95 % ДІ 1,6–26,1), у порівнянні з вагітними з НМТ.

Отже напередодні пологів число вагітних з остеопенічним синдромом збільшилося до 19 із 37 (51,4 %; 95% ДІ 35,9–66,6 %), зокрема, з 1-м ступенем було 8 вагітних (21,6 %; 95% ДІ 11,4–37,2 %); з 2-м ступенем (від -1,5 до -2 SD) — 6 (16,2 %; 95% ДІ 7,7–31,1 %); 3-м ступенем (від -2 до -2,5) — 3 (8,1 %; 95% ДІ 2,8–21,3 %) і остеопорозом (нижче -2,5 SD) — 2 (5,4 %; 95% ДІ 1,5–17,7 %). Навіть у групі НМТ кількість жінок з остеопенічним синдромом збільшилася до 4 (11,4 %; 95% ДІ 4,5–26,0 %), за порівнянням з групою ДМТ, відзначена статистична значуща різниця ($\chi^2_{(1)} = 11,414$,

P = 0,001) (рис. 5.14). Відносний ризик остеопенії у вагітних з ДМТ вищий у 4,5 рази (95 % ДІ 1,7–11,9), у порівнянні з вагітними з НМТ.

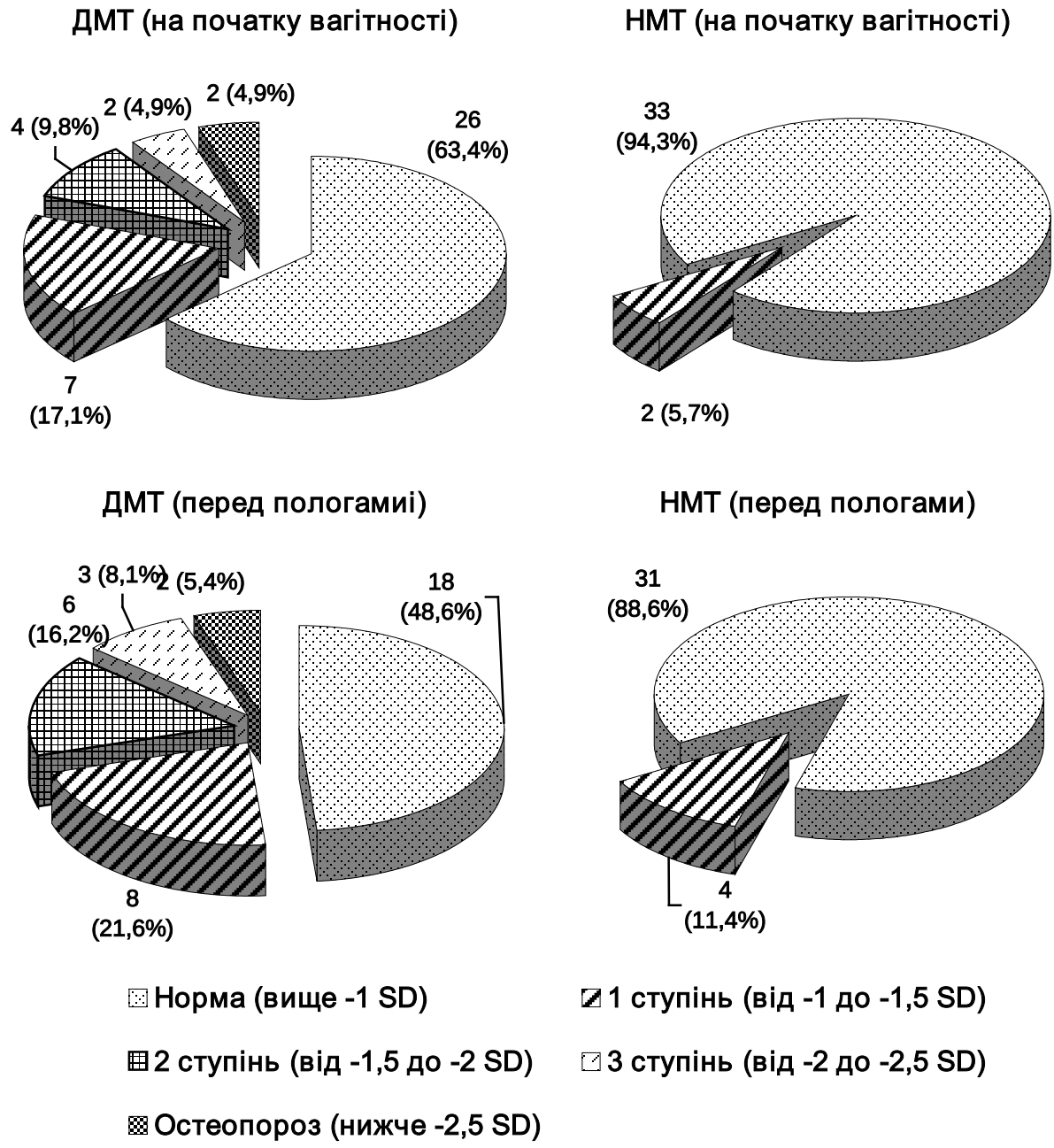

Рис. 5.14. Частота остеопенічного синдрому різного ступеня вираженості у вагітних з ДМТ і НМТ

Таким чином, під час проведеного дослідження визначено, що у жінок з ДМТ ще на етапі планування вагітності відбуваються порушення кісткового метаболізму, а настання вагітності на тлі зниженої щільності кісткової тканини сприяє посиленню порушень кісткового обміну.

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

Резюме

- ДМТ спричиняє дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, яка проявляється статистично значущим зниженням вмісту ЛГ, ФСГ і підвищенням пролактину, що, в свою чергу, безпосередньо впливає на функціонування яєчників, порушуючи в них стероїдогенез (статистично значуще зниження рівнів E_2, прогестерону та підвищення вТ).
- Спостерігається сильна пряма кореляція між вмістом E_2 та ІМТ. Через ДМТ відбувається зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв’язок між гіпофізарними та яєчниковими гормонами.
- У жінок з ДМТ, які звернулися до жіночої консультації з метою планування вагітності, мають місце зміни в кальційрегулюючій системі, що проявляються статистично значущим зниженням загального кальцію та кальційрегулюючих гормонів (ПТГ, ОК і вітаміну D).
- За результатами ультразвукової денситометрії на прегравідарному етапі остеопенічний синдром спостерігається у 32,3 % (95% ДІ 22,2–44,4 %) жінок з ДМТ, зокрема, остеопенія 1-го ступеня у 13,8 % (95% ДІ 7,5–24,3 %); 2-го ступеня — у 7,7 % (95% ДІ 3,3–16,8 %); 3-го ступеня — у 6,2 %; 95% ДІ 2,4–14,8 %, остеопороз — у 4,6 % (95% ДІ 1,6–12,7 %). Всі жінки, у яких під час ультразвукової денситометрії виявлено зниження мінеральної щільності кісткової тканини, мали клінічні ознаки кальцієвої недостатності.

- У жінок з ДМТ перебіг вагітності відбувається на фоні порушення кістково-мінерального обміну, що виявляється статистично значущим зниженням показників загального кальцію, ПТГ, ОК і вітаміну D.
- На початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому мають місце у 36,6% жінок з ДМТ, що статистично значуще частіше, ніж за ДМТ (5,7 %, P = 0,003), тобто ризик остеопенії у вагітних з ДМТ збільшується у 6,4 рази (95 % ДІ 1,6–26,1), у порівнянні з вагітними з НМТ. Напередодні пологів число вагітних з остеопенічним синдромом збільшується до 51,4 % за ДМТ та до 11,4 % з НМТ (P = 0,001) та відносний ризик остеопенії у вагітних з ДМТ вищий у 4,5 рази (95 % ДІ 1,7–11,9).
- Існує необхідність розробки лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію кальцій-фосфорного та кісткового метаболізму на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності, що буде сприяти зменшенню акушерських і перинатальних ускладнень.

Матеріали розділу були викладені у роботах:

Шелестова Л. П. Дослідження вмісту гіпофізарних та яєчникових гормонів у жінок з дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Медико-соціальні проблеми сім'ї. — 2014. — Т. 19, № 4. — С. 44–49.

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

Шелестова Л. П. Особливості стану кістково-мінерального обміну у вагітних з дефіцитом маси тіла / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К. : Поліграф плюс, 2013. — С. 404–406.

РОЗДІЛ 6
ЕФЕКТИВНІСТЬ ЛІКУВАЛЬНО-ПРОФІЛАКТИЧНИХ ЗАХОДІВ У ЖІНОК З ДЕФІЦИТОМ МАСИ ТІЛА

6.1. Обґрунтування використання лікувально-профілактичних заходів під час прегравідарної підготовки та вагітності

На підставі проведених досліджень і отриманих даних були розроблені лікувально-профілактичні заходи щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

Запорукою сприятливого перебігу гестаційного процесу є прегравідарна підготовка. У разі визначення ДМТ у жінок на етапі прегравідарної підготовки рекомендується збільшення маси тіла щодо корекції гормонального фону, порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, що в подальшому дасть змогу запобігти акушерських і перинатальних ускладнень.

У зв’язку з тим, що ДМТ та недостатня прибавка маси тіла під час вагітності приводять до збільшення частоти акушерських і перинатальних ускладнень, первісним підходом до її запобігання на етапі прегравідарної підготовки та протягом вагітності, безумовно, було застосування раціонального харчування з індивідуальним підходом, що є обов’язковим методом комплексної терапії у жінок з ДМТ.

Харчування має бути збалансованим, з переважанням білкових і вуглеводних продуктів. З них білки повинні складати 35 %, вуглеводи — 45 %, жири — 20 %. Їх правильне співвідношення сприяє набору м’язової маси. Калорійність денного раціону повинно бути не менш 35 ккал/кг маси тіла.

Прийоми їжі повинні здійснюватися за 4–5 прийомів. Між основними прийомами повинні бути два перекуси. До прийомів їжі добре випивати склянку фруктового або овочевого соку. Даний напій сприяє гарному апетиту і кращому засвоєнню їжі.

Призначення раціонального харчування вимагала його корекції з урахуванням супутньої патології шлунково-кишкового тракту, яка спостерігалася майже у кожної другої пацієнтки з ДМТ. Пояснювалась необхідність ведення щоденника харчування, що є ефективним методом, який допомагає здійснювати контроль за харчуванням.

У жінок з ДМТ під час планування вагітності необхідно ретельно вивчати менструальну функцію та гормональний стан і відповідно виявленим порушенням призначати гормональну корекцію згідно з протоколами, затвердженими МОЗ України.

Враховуючи, що жінки з ДМТ входять до групи ризику щодо зниження мінеральної щільності кісткової тканини з розвитком остеопенії та остеопорозу, а одним з механізмів виникнення гестаційних ускладнень у цієї категорії жінок є порушення кістково-мінерального обміну, то необхідна своєчасна діагностика та профілактика його порушень ще на етапі планування вагітності. Тому вирішенням даної проблеми є включення в лікувально-профілактичні заходи препаратів, які посилюють остеопротекторний захист.

На етапі прегравідарної підготовки рекомендовано призначати комбінований препарат, що містить карбонат кальцію та холекальциферол, в комплексному лікуванні пацієнток з ДМТ.

У разі виявлених порушень кістково-мінерального обміну з метою уповільнення або припинення кісткових втрат, запобігання прогресуючої втрати кісткової маси доцільно призначати по 1250 мг карбонату кальцію та 200 МО холекальциферолу тричі на добу протягом 6 тижнів трьома курсами, перерва між курсами 1 місяць.

За відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, при нормальної щільності кісткової тканини за результатами денситометрії та відсутності симптомів кальцієвої недостатності з метою профілактики гестаційної остеопенії рекомендовано застосування 1250 мг карбонату кальцію та 200 МО холекальциферолу двічі на добу три курси по 4 тижні, перерва між курсами місяць

Жінки з ДМТ входять до групи високого ризику за розвитком гестаційної остеопенії. Профілактика остеопенічних ускладнень під час вагітності є ефективним підходом до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

Вагітним жінкам з ДМТ зі зниженою щільністю кісткової тканини, порушенням кістково-мінерального обміну або наявністю симптомів кальцієвої недостатності з метою профілактики акушерських і перинатальних ускладнень необхідні додаткові дози кальцію та вітаміну D, що перевищують стандартні у складі вітамінних комплексів для вагітних. Рекомендовано в 10–12, 20–22 і 30–32 тижні гестації застосовувати комбінований препарат по 1250 мг карбонату кальцію та 200 МО холекальциферолу тричі на добу протягом 6 тижнів трьома курсами, перерва між курсами місяць.

Вагітним з ДМТ з нормальною щільністю кісткової тканини за результатами денситометрії в першому триместрі гестації та відсутності симптомів кальцієвої недостатності рекомендовано застосовувати комбінований препарат карбонату кальцію та холекальциферолу двічі на добу трьома курсами по 4 тижні, перерва між курсами місяць у 10–12, 20–22 та 30–32 тижнів гестації.

Запропоновані заходи розроблені з урахуванням того, що в походженні акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ важливе місце займають метаболічні порушення кісткової системи. Навіть під час фізіологічної вагітності через функціональну перебудову ендокринної системи створюються умови до порушення кальцій-фосфорного гомеостазу та кісткового метаболізму [8], але на відміну від жінок з низькою масою тіла здорові вагітні мають достатньо широкий резерв для підтримки кальцій-фосфорної рівноваги. Кісткова тканина являє собою постійно оновлюючу динамічну систему і вагітність є своєрідним стресовим станом щодо кальцієвого метаболізму матері, при цьому настання вагітності на фоні зниженої щільності кісткової тканини призводить до значної втрати мінеральних компонентів кістки і розвитку остеопенії вагітних.

Низьке надходження кальцію з їжею через недостатнє аліментарне харчування або неможливість засвоювати адекватну кількість цього мінералу приводить до мобілізації його з кісткового депо вагітної [8]. З урахуванням принципово значимого поєднання нутрієнтного дефіциту кальцію і вітаміну D у жінок з ДМТ заходом вибору став комбінований препарат (карбонат кальцію та холекальциферол). Важливо й те, що за результатами фармако-економічного аналізу та з позицій доказової медицини (в рандомізованому багатоцентрованому клінічному випробуванні) саме у цього препарату продемонстровано явні переваги за ознаками вартості, переваги пацієнтів у виборі аналогів, переносимості та безпеки при тривалому вживанні [104].

Згідно нашим переконанням в умовах дисметаболізму при ДМТ майбутньої матері саме порушення функції кісткової системи в першу чергу призводить до загрози переривання вагітності, яка в структурі ускладнень вагітності у жінок з ДМТ посідає перше місце. Другою по частоті ускладнень вагітності у жінок з ДМТ є плацентарна дисфункція, яка погіршує перебіг вагітності та наслідки для плода.

Тому починати їхню профілактику у вагітних з ДМТ необхідно саме з відновлення функції кісткової тканини та її захисту ще на етапі прегравідарної підготовки.

6.2. Вплив розроблених лікувально-профілактичних заходів на показники гормонального фону, кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму

Проведена порівняльна оцінка лабораторних показників у жінок з ДМТ, які отримували розроблені нами лікувально-профілактичні заходи та традиційні заходи.

Перед початком лікування статистично значущих відмінностей показників гіпоталамо-гіпофізарної системи між групами жінок з ДМТ не було. Водночас, у порівнянні з групою жінок, які мали НМТ, відзначено порушення

гормонального балансу, на що вказувало статистично значуще зниження вмісту ЛГ, ФСГ, E_2, прогестерону та підвищення пролактину і вТ.

При вивченні вмісту овaріальних гормонів (E_2 і прогестерону) у жінок з ДМТ обох груп після проведеного лікування встановлений позитивний ефект, що проявився нормалізацією цих показників. Отже під час повторного дослідження вмісту E_2 і прогестерону при множинному порівнянні груп статистично значимих різниць між групами не було (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Вміст овaріальних гормонів у жінок груп запропонованих і традиційних заходів та НМТ (Me (25; 75 %)

Показ-ник	Обсте-ження	Запропоновані заходи (n = 65)	Традиційні заходи (n = 65)	НМТ (n = 35)	Порівняння груп*
E_2, пг/мл	До лікування	49,7 (34,0; 68,0)	41,2 (32,9; 52,9)	81,8 (71,8; 91,2)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 60,676, P < 0,001** [2] U = 1841, Z = -1,3, P = 0,206 [3] **U = 234, Z = -6,5, P < 0,001** [4] **U = 111, Z = -7,4, P < 0,001**
	Після лікування	76,7 (67,2; 95,9)	75,3 (65,6; 88,0)		[1] $\chi^2_{(2)}$ = 2,861, P = 0,239
Прогес-терон, нг/мл	До лікування	3,3 (1,6; 5,6)	4,1 (2,1; 5,7)	11,0 (8,3; 13,6)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 66,537, P < 0,001** [2] U = 1903, Z = -1,0, P = 0,329 [3] **U = 116, Z = -7,4, P < 0,001** [4] **U = 122, Z = -7,3, P < 0,001**
	Після лікування	11,2 (8,8; 14,0)	10,2 (8,6; 16,4)		[1] $\chi^2_{(2)}$ = 1,002, P = 0,606
вТ, пг/мл	До лікування	2,3 (1,6; 2,8)	2,1 (1,7; 2,8)	1,7 (1,2; 2,4)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 9,150, P = 0,010** [2] U = 2111, Z = -0,01, P = 0,993 [3] **U = 775, Z = -2,6, P = 0,009** [4] **U = 742, Z = -2,9, P = 0,004**
	Після лікування	2,2 (1,8; 3,1)	2,1 (1,7; 3,0)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 8,362, P = 0,015** [2] U = 2025, Z = -0,4, P = 0,683 [3] **U = 760, Z = -2,7, P = 0,006** [4] **U = 797, Z = -2,5, P = 0,014**

Примітка. * [1] порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса); попарні порівняння (критерій Манна-Уітні): [2] запропонованих заходів з традиційними; [3] запропонованих заходів з НМТ; [4] традиційних заходів з НМТ.

Дослідження також показало, що якщо до лікування вміст E_2 був нижчим референтних значень відповідно у 3 (4,6 %) жінок з ДМТ групи запропонованих заходів і у 2 (3,1 %) групи традиційних заходів, прогестерону — у 15 (23,1 %) і 17 (26,3 %) відповідно, після отримання гормональної підтримки у жодної жінки вміст цих гормонів за референтні значення не виходив.

Незважаючи на застосування гормональної корекції вміст вТ до та після лікування у жінок з ДМТ, як групи запропонованих заходів (Me (25; 75 %) 2,3 (1,6; 2,8) і 2,2 (1,8; 3,1) пг/мл; Z = -0,6, P = 0,511), так і традиційних (2,1 (1,7; 2,8) і 2,1 (1,7; 3,0) пг/мл; Z = -0,3, P = 0,725), значимо не змінився, через що при повторному дослідженні показники вказаного гормону, хоча і не виходили за межі референтних значень, але залишалися вищими, ніж у групі НМТ (табл. 6.1).

Вміст гонадотропних гормонів при повторному дослідженні, мав картину, подібну при першому досліджені, тобто в групах жінок з ДМТ значення ЛГ і ФСГ були нижчими, ніж за НМТ (табл. 6.2), але помічено, що у двох жінок групи традиційних заходів, значення ФСГ були нижче норми, та саме ці жінки були серед тих, хто не завагітнів, через що вони були спрямовані до кабінету діагностики та лікування безплідного шлюбу.

Множинні порівняння значень ТТГ (табл. 6.2), а також відсутність випадків не відповідності показника референтним значенням, свідчили про нормальну функцію щитовидної залози у жінок з ДМТ як при першому, так й при повторному дослідженні.

Предметом аналізу також був гіпофізарний гормон пролактин, на початку дослідження його змінні у групах з ДМТ були значимо нижчими, ніж за НМТ, зокрема, у 4 (6,2 %) жінок групи запропонованих заходів і у 6 (9,2 %) — традиційних заходів виходили за референтні значення. Під час повторного дослідження за значенням критерію Краскела-Уолліса визначено, що досліджувані групи статистично не різнилися, тобто значення цього гіпофізарного гормону за ДМТ були однаковими з НМТ і між собою (табл. 6.2), жодного випадку невідповідності показника нормальним значенням не зареєстровано.

Таблиця 6.2

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

Показник	Обстеження	Запропоновані заходи (n = 65)	Традиційні заходи (n = 65)	НМТ (n = 35)	Порівняння груп*
ЛГ, мМО/мл	До лікування	6,3 (5,2; 7,8)	6,7 (5,7; 7,7)	9,4 (8,8; 10,1)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 69,542, P < 0,001** [2] U = 1940, Z = -0,8, P = 0,420 [3] **U = 96, Z = -7,5, P < 0,001** [4] **U = 94, Z = -7,5, P < 0,001**
	Після лікування	7,0 (5,2; 8,1)	7,1 (6,0; 7,8)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 67,282, P < 0,001** [2] U = 2047, Z = -0,3, P = 0,759 [3] **U = 137, Z = -7,2, P < 0,001** [4] **U = 82, Z = -7,6, P < 0,001**
ФСГ, мМО/мл	До лікування	5,0 (3,8; 6,1)	5,2 (4,8; 6,1)	7,2 (6,7; 7,9)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 57,609, P < 0,001** [2] U = 1898, Z = -1,0, P = 0,318 [3] **U = 210, Z = -6,7, P < 0,001** [4] **U = 170, Z = -7,0, P < 0,001**
	Після лікування	5,4 (4,2; 6,5)	5,4 (4,9; 5,8)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 57,630, P < 0,001** [2] U = 2037, Z = -0,4, P = 0,725 [3] **U = 265, Z = -6,3, P < 0,001** [4] **U = 111, Z = -7,4, P < 0,001**
ЛГ/ФСГ	До лікування	1,2 (1,1; 1,4)	1,2 (1,0; 1,5)	1,3 (1,2; 1,4)	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 2,109, P = 0,348
	Після лікування	1,3 (1,1; 1,4)	1,3 (1,1; 1,4)		[1] $\chi^2_{(2)}$ = 0,464, P = 0,793
ТТГ, мкМО/мл	До лікування	2,3 (1,6; 3,0)	2,1 (1,5; 2,6)	2,2 (1,7; 2,6)	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 2,383, P = 0,304
	Після лікування	1,9 (1,6; 2,6)	2,1 (1,6; 2,5)		[1] $\chi^2_{(2)}$ = 2,568, P = 0,277
Пролактин, нг/мл	До лікування	16,5 (13,6; 19,0)	17,4 (13,2; 20,8)	11,5 (9,8; 14,8)	[1] **χ^2(2) = 31,769, P < 0,001** [2] U = 1859, Z = -1,2, P = 0,238 [3] **U = 486, Z = -4,7, P < 0,001** [4] **U = 402, Z = -5,3, P < 0,001**
	Після лікування	11,9 (9,8; 14,5)	12,8 (10,7; 16,1)		1 χ^2(2) = 3,395, P = 0,183

Примітка. * [1] порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса); попарні порівняння (критерій Манна-Уітні): [2] запропонованих заходів з традиційними; [3] запропонованих заходів з НМТ; [4] традиційних заходів з НМТ.

Таким чином, жінкам з ДМТ через дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи призначення лікувально-профілактичних заходів із залученням адекватної замісної гормональної терапії на етапі прегравідарної підготовки призвело до поліпшення гормональних показників, які відповідають за репродуктивну функцію.

Поліпшення показників оваріальних гормонів відбилося в багатьох випадках на нормалізації менструального циклу, появі овуляції і відповідно сприяло настанню вагітності. В той же час, не в усіх жінок з ДМТ вдалося наблизити показники гіпофізарних гормонів до значень жінок з НМТ, а в групі традиційних заходів у двох жінок рівень ФСГ залишився за межею нормативних значень.

Необхідно відзначити, що у разі лікування порушень репродуктивної функції у більшості випадків в групі традиційних заходів призначалася терапія гормональними контрацептивами або стимуляція овуляції з низьким терапевтичним ефектом, що вірогідно, було обумовлено відсутністю повноцінного обстеження пацієнток і корекції метаболічних порушень, наслідком чого став більший відсоток репродуктивних втрат і в подальшому — гестаційних ускладнень.

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

При зіставленні змінних кальцій-фосфорного обміну та кальційрегулюючих гормонів групи запропонованих заходів і групи традиційного ведення статистично значущих відмінностей напередодні лікування зареєстровано не було. Водночас у групах з ДМТ, у порівнянні з групою НМТ спостерігалися порушення кальцій-фосфорного та кісткового метаболізму, які й вказували на доцільність розробки лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на їх корекцію як на прегравідарному етапі, так й під час вагітності.

Оцінка отриманих нами даних продемонструвала позитивний вплив включення до лікувально-профілактичних заходів щодо жінок з ДМТ карбонату кальцію та холекальциферолу.

Визначення на початку дослідження вмісту загального кальцію показало, що в групах жінок з ДМТ він був суттєво нижчим, ніж за НМТ (табл. 6.3). При повторному дослідженні помічено його істотне підвищення у жінок групи запропонованих заходів (з Me (25; 75 %) 2,27 (2,21; 2,35) ммоль/л при першому дослідженні до 2,41 (2,34; 2,45) ммоль/л при повторному; Z = -6,3, P < 0,001) і традиційних (з 2,26 (2,21; 2,36) до 2,28 (2,24; 2,37) ммоль/л; Z = -2,9, P = 0,004). Підвищення вмісту загального кальцію в групі традиційних заходів можна пояснити тим, що ці жінки теж приймали гормональну замісну терапію, яка сприятливо впливає на щільність кісткової тканини [16].

Таблиця 6.3

Вміст кальцій-фосфорного обміну у жінок груп запропонованих і традиційних заходів та НМТ на прегравідарному етапі (Me (25; 75 %)

Показник	Обстеження	Запропоновані заходи (n = 65)	Традиційні заходи (n = 65)	НМТ (n = 35)	Порівняння груп*
Кальцій, ммоль/л	До лікування	2,27 (2,21; 2,35)	2,26 (2,21; 2,36)	2,36 (2,32; 2,42)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 35,086, P < 0,001** [2] U = 2075, Z = -0,2, P = 0,859 [3] **U = 394, Z = -5,4, P < 0,001** [4] **U = 397, Z = -5,4, P < 0,001**
	Після лікування	2,41 (2,34; 2,45)	2,28 (2,24; 2,37)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 38,538, P < 0,001** [2] **U = 895, Z = -5,7, P < 0,001** [3] U = 971, Z = -1,2, P = 0,228 [4] **U = 512, Z = -4,5, P < 0,001**
Фосфор, ммоль/л	До лікування	1,19 (1,10; 1,27)	1,19 (1,12; 1,24)	1,22 (1,16; 1,29)	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 2,731, P = 0,255
	Після лікування	1,20 (1,16; 1,27)	1,21 (1,16; 1,28)		[1] $\chi^2_{(2)}$ = 0,401, P = 0,818

Примітка. * [1] порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса); попарні порівняння (критерій Манна-Уітні): [2] запропонованих заходів з традиційними; [3] запропонованих заходів з НМТ; [4] традиційних заходів з НМТ.

Водночас множинне порівняння змінних при повторному дослідженні виявило, що значення загального кальцію у групі запропонованих заходів не різнилося з групою НМТ, в той час як у групі традиційних заходів, було статистично значуще нижче, ніж у групі запропонованих заходів і НМТ (табл. 6.3).

Таким чином, призначення жінкам гормональної терапії при традиційному підході дозволяє декілька підвищити вміст загального кальцію, але не дозволяє приблизити його до значень жінок з НМТ. У той же час тривалий прийом кальцію та холекальциферолу сприяв нормалізації цього показника у групі запропонованих заходів. Варто зупинитися й на тому, що усі жінки цієї групи після лікування відзначали на зникнення симптомів кальцієвої недостатності, чого не спостерігалось серед жінок, які отримували традиційні заходи.

Отже, отримання тільки гормональної корекції, крім додаткових заходів, не достатньо для жінок з ДМТ, які звернулися щодо планування вагітності.

Результати порівняння груп змінних неорганічного фосфору за допомогою критерію Краскела-Уолліса продемонстрували, що статистично значимих відмінностей між групами не має (табл. 6.3).

Предметом подальшого аналізу були показники кальційрегулюючих гормонів, які у жінок з ДМТ напередодні лікування були нижчими, ніж за НМТ. Так, оцінюючи характер змін ПТГ після отримання лікувально-профілактичних заходів, виявлено його істотне підвищення, якщо при першому дослідженні у групі запропонованих заходів його Me (25; 75 %) становила 24,0 (17,1; 30,5) пг/мл, то при повторному 35,7 (32,0; 39,5) пг/мл ($Z = -6,5$, $P < 0,001$), у групі традиційних заходів — 26,0 (17,2; 32,7) і 29,1 (19,2; 34,5) пг/мл ($Z = -6,5$, $P < 0,001$) відповідно. Водночас порівняння груп при повторному дослідженні вказувало, що у разі використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів вміст ПТГ відповідав такому за

НМТ, а у разі традиційних заходів був нижчим, порівняно з групами жінок з НМТ і запропонованих заходів (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

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

Показ-ник	Обсте-ження	Запропоновані заходи (n = 65)	Традиційні заходи (n = 65)	НМТ (n = 35)	Порівняння груп*
ПТГ, пг/мл	До лікування	24,0 (17,1; 30,5)	26,0 (17,2; 32,6)	37,2 (33,0; 40,2)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 43,837, P < 0,001** [2] U = 1932, Z = -0,8, P = 0,401 [3] **U = 290, Z = -6,1, P < 0,001** [4] **U = 335, Z = -5,8, P < 0,001**
	Після лікування	35,7 (32,0; 39,5)	29,1 (19,2; 34,5)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 40,926, P < 0,001** [2] **U = 940, Z = -5,5, P < 0,001** [3] U = 1040, Z = -0,7, P = 0,481 [4] **U = 404, Z = -5,3, P < 0,001**
ОК, нг/мл	До лікування	16,0 (12,8; 19,5)	16,4 (11,6; 18,7)	23,4 (21,2; 25,2)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 54,415, P < 0,001** [2] U = 2080, Z = -0,2, P = 0,878 [3] **U = 249, Z = -6,4, P < 0,001** [4] **U = 177, Z = -6,9, P < 0,001**
	Після лікування	23,3 (19,7; 25,5)	17,0 (13,6; 20,0)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 53,332, P < 0,001** [2] **U = 736, Z = -6,4, P < 0,001** [3] U = 1061, Z = -0,6, P = 0,578 [4] **U = 331, Z = -5,8, P < 0,001**
Вітамін D, нг/мл	До лікування	26,3 (24,5; 30,2)	28,0 (25,0; 30,0)	32,3 (30,3; 35,0)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 38,120, P < 0,001** [2] U = 1870, Z = -1,1, P = 0,258 [3] U = 384, Z = -5,4, P < **0,001** [4] **U = 357, Z = -5,6, P < 0,001**
	Після лікування	33,8 (29,7; 38,2)	28,7 (25,7; 31,4)		[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 36,414, P < 0,001** [2] **U = 969, Z = -5,3, P < 0,001** [3] U = 1061, Z = -0,6, P = 0,580 [4] **U = 473, Z = -4,8, P < 0,001**

Примітка. * [1] порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса); попарні порівняння (критерій Манна-Уітні): [2] запропонованих заходів з традиційними; [3] запропонованих заходів з НМТ; [4] традиційних заходів з НМТ.

Подібна тенденція була виявлена під час визначення рівня ОК. Так, при першому дослідженні у групах жінок з ДМТ він був нижчим, ніж за НМТ.

Разом із цим призначення розроблених лікувально-профілактичних заходів дозволило збільшити значення Me (25; 75 %) ОК з 16,0 (12,8; 19,5) до 23,3 (19,7; 25,5) нг/мл (Z = -3,4, P = 0,001), а за традиційними з 16,4 (11,6; 18,7) до 17,0 (13,6; 20,0) нг/мл (Z = -2,6, P = 0,010), тобто за значенням P за критерієм Уілкоксона у групі традиційних заходів зміни були дуже значимі, а при запропонованих — найбільш істотні. Через виявлену різницю при повторному дослідженні за критерієм Краскела-Уолліса ($\chi^2_{(2)}$ = 53,332, P < 0,001) здійснено попарні порівняння, застосувавши критерієм Манна-Уітні, які показали, що група традиційних заходів статистично значимо відрізняється від груп запропонованих заходів і НМТ, а ті, в свою чергу, не відрізняються одна від одної (табл. 6.4), тобто навіть дуже значиме збільшення вмісту ОК, що спостерігалося у групі традиційних заходів, не дозволило нормалізувати цей показник.

Вітамін D, який відіграє ключову роль в метаболізмі кісткової тканини і мінерального гомеостазу, при першому дослідженні у жінок з ДМТ хоча і не виходив за референтні значення, але був нижчим у порівнянні з групою НМТ. У жінок групи традиційних заходів значення Me (25; 75 %) вмісту вітаміну D складали 28,0 (25,0; 30,0) нг/мл, а при повторному майже не змінилася 28,7 (25,7; 31,4) нг/мл (Z = 0,5, P = 0,608), а у групі запропонованих заходів збільшення було статистично значущим (з 26,3 (24,5; 30,2) до 33,8 (29,7; 38,2) нг/мл; Z = -6,0, P < 0,001). Попарні порівняння при повторному дослідженні ще раз підкреслили, що група традиційних заходів статистично значимо відрізнялася від групи запропонованих заходів і НМТ, а ті, в свою чергу, не відрізняються одна від одної (табл. 6.4), тобто нівелювання значень вітаміну D у жінок з ДМТ, які отримували запропоновані заходи, з показниками групи НМТ відбивається за рахунок призначення кальцію та холекальциферолу.

Поряд з детальним вивченням лабораторних даних представлялася виправданою ультразвукова денситометрія. Важливо відзначити, що ознаки остеопенічного синдрому були виявлені більш ніж у половини жінок з ДМТ,

зокрема, найчастішою була 1 ступінь остеопенії — у 10 (15,4 %) жінок групи запропонованих заходів і у 9 (13,8 %) — групи традиційних заходів, а остеопороз зареєстровано у двох (3,1 %) жінок групи запропонованих заходів і у 3 (4,6 %) — групи традиційних заходів (рис. 6.1).

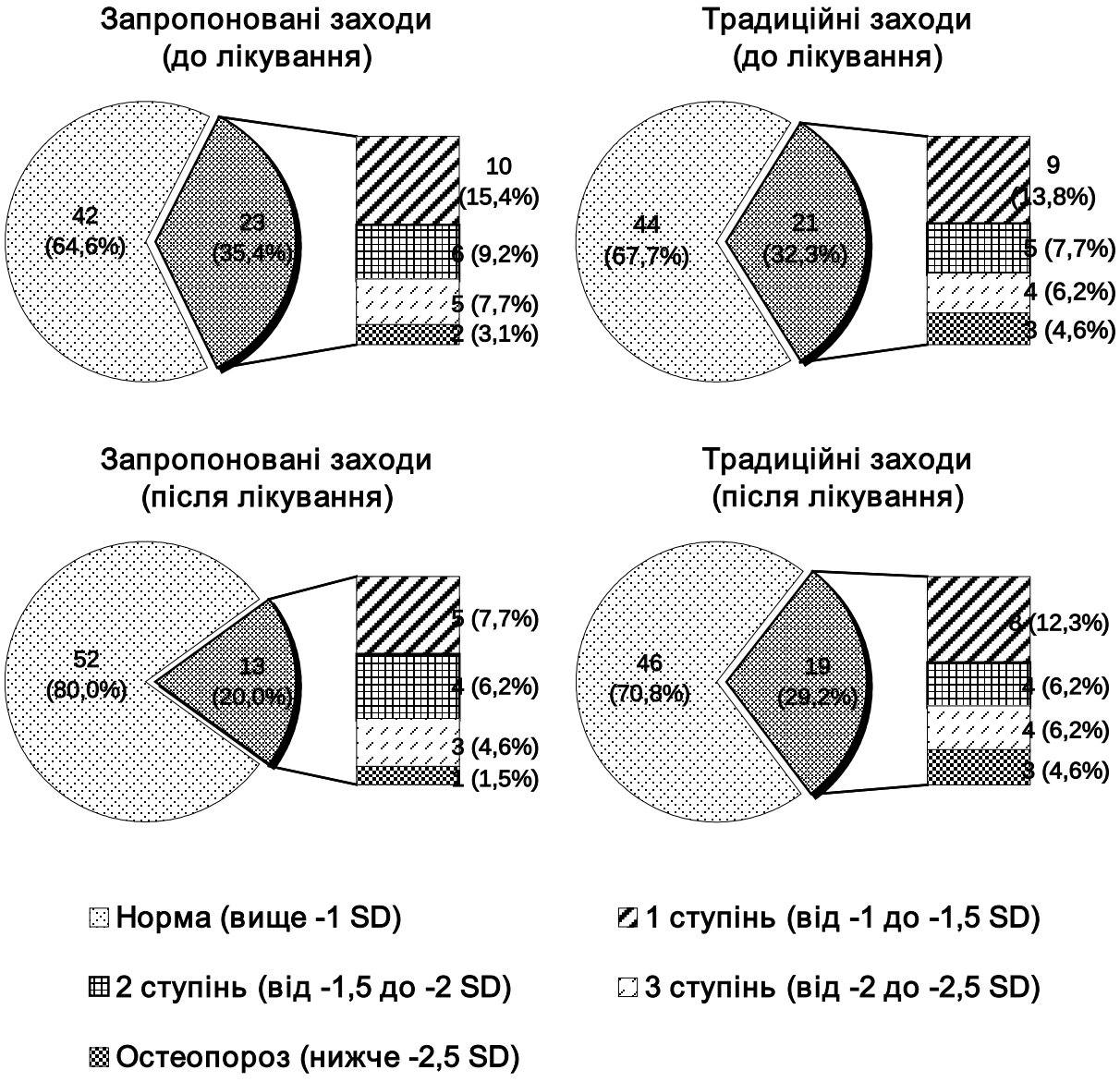

Рис. 6.1. Частота остеопенічного синдрому у жінок груп запропонованих і традиційних заходів на прегравідарному етапі

Після проведеного лікування жінок з ДМТ, які отримували запропоновані лікувально-профілактичні заходи, спостерігалося деяке поліпшення мінеральної щільності кісткової тканини, отже остеопенічний синдром різного ступеня вираженості діагностовано у 13 (20,0 %) жінок цієї групи та у

19 (29,2 %) пацієнток групи традиційних заходів, але статистично значущої різниці з групою жінок, які отримували традиційне лікування не відзначено (χ^2 = 1,036, P = 0,309) (рис. 6.1). Ми згідні з дослідниками [108], які повідомляють що для відновлення мінеральної щільності кісткової тканини потрібний певний час.

Через те, що порушення кістково-мінерального обміну під час вагітності відбиваються не тільки на кісткової тканині жінки, а й на розвитку плода, пильної уваги, за нашою думкою, потребує проблема профілактики та усунення змін кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму у жінок з настанням та розвитком вагітності, особливо у жінок з ДМТ.

Під час вагітності жінки продовжували отримувати розроблені лікувально-профілактичні заходи, отже щоб оцінити їх ефективність, дослідження проводились на початку вагітності та напередодні пологів. У зв'язку з тим, що не усі жінки з ДМТ завагітніли, а також через мимовільні аборти та передчасні пологи, кількість жінок, які піддалися лабораторному дослідженню у групі запропонованих заходів склала 50, у групі традиційних заходів 41 на початку вагітності і 37 перед пологами і у групі НМТ — усі 35 осіб.

На початку вагітності зареєстровано статистично значиму різницю між значеннями вмісту загального кальцію в крові у вивчаємих групах. При попарному порівнянні груп відзначено, що вміст загального кальцію у вагітних з ДМТ, які напередодні отримували запропоноване лікування, істотно не різнився з жінками з НМТ, навіть мав тенденцію до збільшення. Водночас у групі традиційних заходів значення кальцію були статистично значуще меншими, як порівняно з групою НМТ, так й з групою запропонованих заходів (табл. 6.5).

Подальші дослідження свідчили про зменшення вмісту загального кальцію напередодні пологів порівняно з початком вагітності у всіх групах, зокрема, Me (25; 75 %) у групі запропонованих заходів — з 2,38 (2,30; 2,43) до 2,30 (2,25; 2,38); Z = -3,4, P = 0,001; традиційних заходів — з 2,25 (2,21; 2,32) до 2,20 (2,07; 2,30); Z = -4,3, P < 0,001; НМТ — з 2,34 (2,26; 2,41) до 2,27

(2,23; 2,35); Z = -2,7, P = 0,007. Попарне порівняння груп напередодні пологів вказало на стан, подібний початку вагітності, тобто у жінок з ДМТ групи традиційних заходів вміст загального кальцію був суттєво зменшений у порівнянні з іншими групами. Навіть у групі вагітних з НМТ, порівняно з жінками, які отримували запропоновані заходи, відзначено тенденцію до зменшення загального кальцію в крові.

Таблиця 6.5

Вміст кальцій-фосфорного обміну у жінок груп запропонованих і традиційних заходів та НМТ під час вагітності (Me (25; 75 %)

Показник	Обстеження	Запропоновані заходи (n = 50)	Традиційні заходи (n = 41)	НМТ (n = 35)	Порівняння груп*
Кальцій, ммоль/л	Початок вагітності	2,38 (2,30; 2,43)	2,25 (2,21; 2,32)	2,34 (2,26; 2,41)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 28,090, P < 0,001** [2] **U = 382, Z = -5,1, P < 0,001** [3] U = 667, Z = -1,9, P = 0,063 [4] **U = 400, Z = -3,3, P = 0,001**
	Перед пологами	2,30 (2,25; 2,38)	2,20 (2,07; 2,30)**	2,27 (2,23; 2,35)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 22,191, P < 0,001** [2] **U = 401, Z = -4,5, P < 0,001** [3] U = 656, Z = -2,0, P = 0,050 [4] **U = 389, Z = -2,9, P = 0,003**
Фосфор, ммоль/л	Початок вагітності	1,19 (1,15; 1,26)	1,18 (1,12; 1,24)	1,21 (1,17; 1,29)	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 5,080, P = 0,079
	Перед пологами	1,19 (1,14; 1,23)	1,16 (1,08; 1,21)**	1,20 (1,14; 1,25)	[1] $\chi^2_{(2)}$ = 5,416, P = 0,067

Примітка. * [1] порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса); попарні порівняння (критерій Манна-Уітні): [2] запропонованих заходів з традиційними; [3] запропонованих заходів з НМТ; [4] традиційних заходів з НМТ; ** через передчасні пологи при дослідженні перед пологами (n = 37).

Під час подальшого дослідження виявлено, що при традиційному підході у кожної п’ятої вагітної з ДМТ (19,5 % (8 із 41)) на початку вагітності та майже у кожної другої перед пологами (43,2 % (16 із 37)) вміст кальцію був нижчий за норму. Такі випадки спостерігались і в групі НМТ — 2,9 % (1 із

35) та 11,4 % (4 із 35), в той час, як в групі жінок з ДМТ, які отримували запропоновані заходи не було жодного випадку дефіциту кальцію.

При множинному порівнянні показників неорганічного фосфору статистично значущої різниці за групами не відзначено (табл. 6.5).

Дослідження, проведені щодо розкриття особливостей кальційрегулюючих гормонів, а саме ПТГ, ОК і вітаміну D, продемонстрували картину подібну вмісту кальцію. Так, призначення лікувально-профілактичних заходів сприяли тому, що у жінок групи запропонованих заходів вміст кальцій-регулюючих гормонів відповідав групі вагітних з НМТ, в той час як при традиційному підході вони були статистично значуще меншими як у порівнянні з групою НМТ, так й з групою запропонованих заходів (табл. 6.6).

Із збільшенням терміну гестації знов таки у всіх жінок спостерігалося зменшення концентрації гормонів. Так, Me (25; 75 %) вмісту ПТГ у групі жінок з ДМТ, які отримували запропоновані заходи, на початку вагітності складала 35,1 (29,2; 38,7) пг/мл, а перед пологами зменшилася до 30,8 (24,5; 35,3) пг/мл ($Z = -4,7$, $P < 0,001$); у групі традиційних заходів — з 19,4 (14,9; 28,9) до 14,8 (13,5; 24,4) пг/мл ($Z = -5,3$, $P < 0,001$); у групі вагітних з НМТ — з 34,5 (30,8; 38,6) до 30,5 (18,1; 34,3) пг/мл ($Z = -4,1$, $P < 0,001$).

Me (25; 75 %) вмісту ОК у жінок, які отримали запропоновані заходи, з розвитком гестації зменшилася з 21,0 (17,6; 23,3) до 17,9 (16,3; 21,6) нг/мл ($Z = -3,1$, $P = 0,002$); у жінок групи традиційного підходу — з 13,8 (9,3; 18,2) до 12,3 (8,8; 16,9) нг/мл ($Z = -3,6$, $P < 0,001$); у вагітних з НМТ — з 21,2 (15,4; 23,8) до 18,3 (15,2; 20,3) нг/мл ($Z = -3,1$, $P = 0,002$).

Подібна картина виявлена і за вітаміном D: при запропонованих заходах, з розвитком гестації зменшилася з 32,8 (28,5; 36,3) до 29,3 (26,1; 32,7) нг/мл ($Z = -4,7$, $P < 0,001$); у жінок групи традиційного ведення — з 27,1 (24,1; 30,0) до 23,8 (20,5; 27,8) нг/мл ($Z = -4,7$, $P < 0,001$); у вагітних з НМТ — з 29,9 (27,8; 33,3) до 28,0 (25,8; 29,9) нг/мл ($Z = -2,3$, $P = 0,024$).

Важливо відзначити той факт, що напередодні пологів при запропонованому лікуванні значення кальційрегулюючих гормонів відповідали групі

практично здорових вагітних з НМТ, на відміну від групи традиційних заходів, де розглянуті показники були статистично значуще меншими (табл. 6.6).

Таблиця 6.6

Вміст кальційрегулюючих гормонів у жінок груп запропонованих і традиційних заходів та НМТ під час вагітності (Me (25; 75 %)

Показ-ник	Обсте-ження	Запропоновані заходи (n = 50)	Традиційні заходи (n = 41)	НМТ (n = 35)	Порівняння груп*
ПТГ, пг/мл	Початок вагітності	35,1 (29,2; 38,7)	19,4 (14,9; 28,9)	34,5 (30,8; 38,6)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 38,299, P < 0,001** [2] **U = 336, Z = -5,5, P < 0,001** [3] U = 857, Z = -0,2, P = 0,872 [4] **U = 219, Z = -5,2, P < 0,001**
	Перед пологами	30,8 (24,5; 35,3)	14,8 (13,5; 24,4) **	30,5 (18,1; 34,3)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 37,391, P < 0,001**; [4] **U = 254, Z = -5,8, P < 0,001** [2] U = 767, Z = -1,0, P = 0,335 [3] **U = 233, Z = -4,7, P < 0,001**
ОК, нг/мл	Початок вагітності	21,0 (17,6; 23,3)	13,8 (9,3; 18,2)	21,2 (15,4; 23,8)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 29,577, P < 0,001** [2] **U = 386, Z = -5,1, P < 0,001** [3] U = 865, Z = -0,1, P = 0,925 [4] **U = 314, Z = -4,2, P < 0,001**
	Перед пологами	17,9 (16,3; 21,6)	12,3 (8,8; 16,9) **	18,3 (15,2; 20,3)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 27,412, P < 0,001** [2] **U = 348, Z = -5,0, P < 0,001** [3] U = 809, Z = -0,6, P = 0,553 [4] **U = 291, Z = -4,0, P < 0,001**
Вітамін D, нг/мл	Початок вагітності	32,8 (28,5; 36,3)	27,1 (24,1; 30,0)	29,9 (27,8; 33,3)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 25,800, P < 0,001** [2] **U = 394, Z = -5,0, P < 0,001** [3] U = 669, Z = -1,8, P = 0,066 [4] **U = 439, Z = -2,9, P = 0,004**
	Перед пологами	29,3 (26,1; 32,7)	23,8 (20,5; 27,8)**	28,0 (25,8; 29,9)	[1] **$\chi^2_{(2)}$ = 26,821, P < 0,001** [2] **U = 358, Z = -4,9, P < 0,001** [3] U = 721, Z = -1,4, P = 0,169 [4] **U = 310, Z = -3,8, P < 0,001**

Примітка. * [1] порівняння трьох груп (множинні порівняння критерій Краскела-Уолліса); попарні порівняння (критерій Манна-Уітні): [2] запропонованих заходів з традиційними; [3] запропонованих заходів з НМТ; [4] традиційних заходів з НМТ; ** через передчасні пологи при дослідженні перед пологами (n = 37).

Під час аналізу показників відповідно референтним значенням зареєстровано, що вміст ПТГ менше референтних значень на початку вагітності спостерігався у 26,8 % (11 із 41) жінок, які отримували традиційні заходи, з ростом терміну гестації їх кількість збільшилася та напередодні пологів їх стало 51,4 % (19 із 37). Зниження активності ПТГ під час гестації на тлі абсолютної гіпокальціємії ще більш порушує кальцій-фосфорну рівновагу й веде до зменшення виробки в нирках активних метаболітів вітаміну D, зменшення всмоктування кальцію і розвитку гіпокальціємії [108].

Зі зниженими значеннями ОК у цій групі було відповідно 15 (36,6 %) і у 15 (40,5 %) осіб. У групі вагітних з НМТ напередодні пологів відзначено 2 (5,7 %) випадки ПТГ, нижчих за референтні значення. Сприятливим є той факт, що у жодної жінки, яка отримувала запропоновані лікувально-профілактичні заходи, показники не виходили за референтні значення, ні за визначенням кальцію, як вказували вище, ні за кальційрегулюючих гормонів.

Результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на початку вагітності вказують, що за структурою остеопенічного синдрому найчастіше реєстрували 1 ступінь остеопенії, дещо рідше другий та третій ступінь, а остеопороз мав місце тільки у жінок групи традиційного ведення. Отримані результати переконливо доводять перевагу запропонованому лікуванню, бо частота остеопенічного синдрому в групі жінок, які отримували запропоновані заходи, були статистично менше, ніж в групі, які отримували традиційні заходи (відповідно 14,0 і 36,6, P = 0,015) (рис. 6.2).

Дослідження мінеральної щільності кісткової тканини напередодні пологів показали, що у жінок, які отримували запропоновані заходи, остеопенічний синдром різного ступеня тяжкості спостерігався у такої ж частки, що й на початку вагітності. При традиційному підході, якщо на початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому були зареєстровані у кожної третьої жінки, то напередодні пологів — у кожної другої. Порівняння виявило статистично значиму різницю між групами (запропоновані заходи

16,0 % (8 із 50), традиційні — 51,4 % (19 із 37), P = 0,001), отже зниження абсолютного ризику склало 35,4 % (95 % ДІ 16,3–54,4).

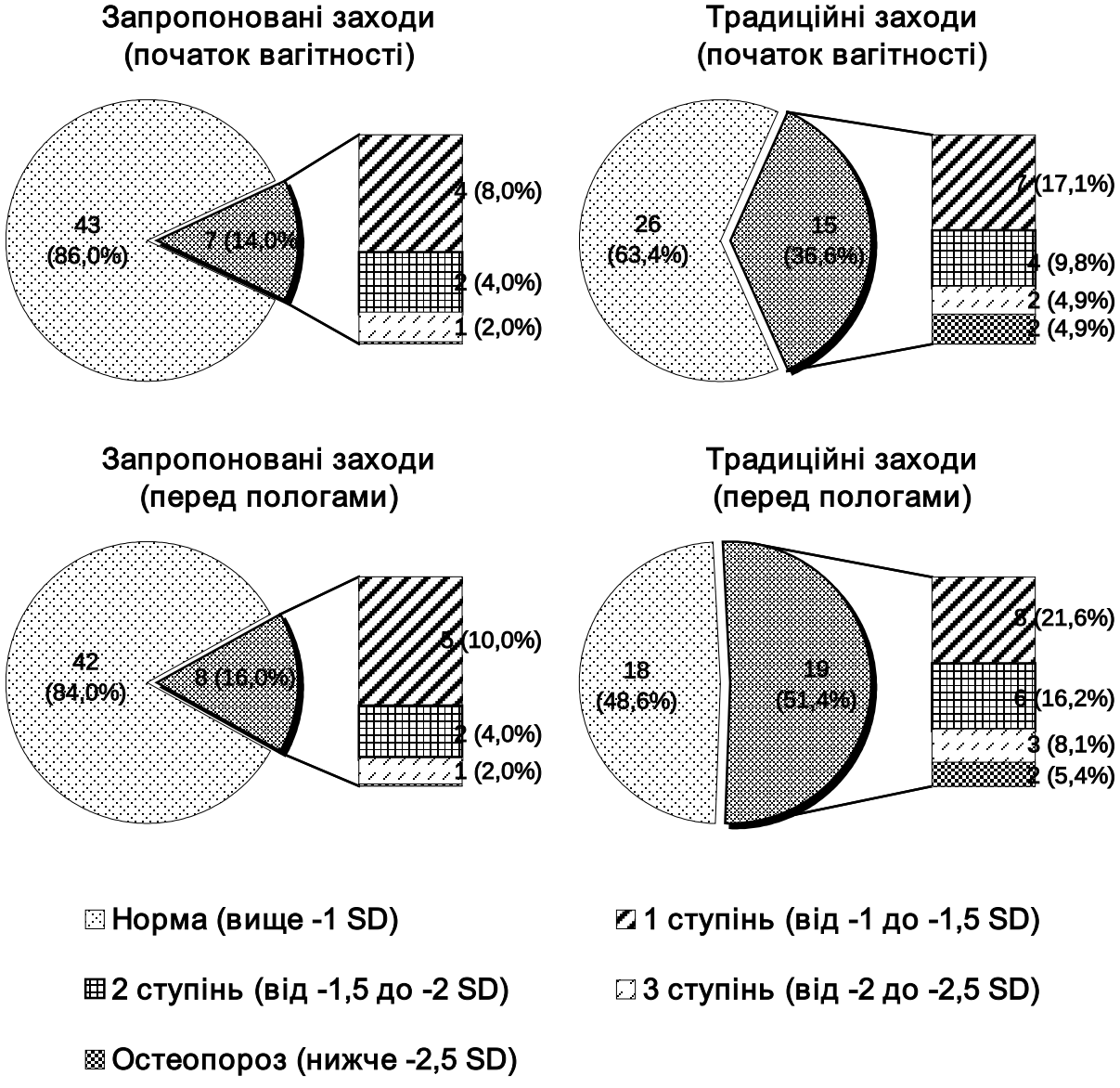

Рис. 6.2. Частота остеопенічного синдрому у жінок груп запропонованих і традиційних заходів під час вагітності

Відносний ризик 0,31 (95% ДІ 0,15–0,63) означав, що у групі запропонованого лікування ризик остепенії був утричі нижчий, ніж у групі традиційного ведення. Зниження відносного ризику, склавши 68,0 % (95% ДІ 36,7–84,7), відповідало клінічно значимому ефекту запропонованого лікування (більше 50 %).

З клінічної точки зору показник число хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчив, що для запобігання одного випадку остеопенічного синдрому запропонованими заходами необхідно пролікувати 2,8 (95% ДІ 1,8–6,1) пацієнток з ДМТ.

6.3. Порівняльний аналіз ефективності запропонованих і традиційних лікувально-профілактичних заходів щодо попередження та зниження акушерських і перинатальних ускладнень

Після проведеної прегравідарної підготовки, із застосуванням запропонованих заходів, вагітність настала у 51 (78,5 %) жінки із 65, за традиційним підходом — у 49 (75,4 %) із 65 осіб (P = 0,835).

Водночас, вже на ранніх термінах гестації у групі жінок, які приймали запропоновані заходи, мимовільний аборт відбувся у 1 (2,0 %) жінки із 51, що було статистично значуще рідше, ніж у групі традиційних заходів — у 8 (16,3 %) із 49 (P = 0,015), тобто завдяки запропонованому лікуванню зниження абсолютного ризику склало 14,3 % (95% ДІ 3,3–25,4).

Відносний ризик 0,12 (95% ДІ 0,02–0,93) означав, що у групі запропонованого лікування ризик мимовільного аборту на ранніх термінах гестації був у 8 разів нижчий, ніж у групі традиційного ведення. Зниження відносного ризику склало 88,0 % (95% ДІ 7,5–98,4), що відповідало клінічно значимому ефекту запропонованого лікування (більше 50 %).

З клінічної точки зору показник число хворих, яких необхідно лікувати, у нашому дослідженні свідчить, що для запобігання одного випадку мимовільного аборту запропонованими заходами необхідно пролікувати 7 (95% ДІ 3,9–29,9) пацієнток з ДМТ.

Оцінку перебігу вагітності та її завершення проводили у жінок, які зберегли вагітність, тобто у 50 вагітних групи запропонованих заходів і у 41 вагітної групи традиційних заходів.

Під час аналізу перебігу гестаційного процесу на тлі лікування, встановлено, що у вагітних, які одержували запропоновані лікувально-профілактичні заходи, частота і виразність основних ускладнень вагітності спостерігалась в меншій кількості випадків, ніж у вагітних, які одержували традиційну терапію. Так, у жінок з ДМТ, що отримали запропоноване лікування, частота загрози мимовільного аборту, виникнення якої може бути спричинене зокрема дефіцитом вітаміну D, відзначено рідше, ніж у групі традиційних заходів (12,0 % проти 36,6 %; P = 0,011) (табл. 6.7). Отже зниження частоти загрози мимовільного аборту у вагітних групи запропонованих заходів склало 24,6 %, що пояснюється позитивним ефектом вживання лікувально-профілактичних заходів з метою усунення дефіциту вітаміну D як на етапі прегравідарної підготовки, так і в період вагітності.

Існують докази, що дефіцит солей кальцію, що виникає при недостатньому надходженні в організм вітаміну D, позначається і на роботі гладкої мускулатури, у тому числі гладкої мускулатури матки, що призводить до збудливості матки та загрози мимовільного аборту [108].

Враховуючи вплив вітаміну D на функцію Т-лімфоцитів та антиген-продукуючих клітин, вважають, що вітамін D виконує роль імунного модулятора під час імплантації. У ранні терміни вагітності трофобласт синтезує і відповідає на вплив вітаміну D, який надає місцеву протизапальну дію та індукує зростання децидуальної тканини для успішної вагітності [58].

Значення відносного ризику (0,33; 95% ДІ 0,14–0,77) вказувало, що ймовірність загрози мимовільного аборту у разі використання запропонованого лікування складає одну третю від ймовірності пацієнток, які отримували традиційні заходи. Показник зниження відносного ризику дорівнював 67,2 %, що відповідало клінічно значимому ефекту (більше 50 %). У нашому дослідженні з клінічної точки зору показник число хворих, яких необхідно лікувати, вказує на той факт, що для запобігання загрози мимовільного аборту однієї пацієнтки необхідно пролікувати запропонованими заходами чотирьох жінок з ДМТ.

Таблиця 6.7

Оцінка ефективності запропонованих і традиційних заходів у жінок з ДМТ за частотою гестаційних ускладнень

Показник	Запропоновані заходи (n = 50)		Традиційні заходи (n = 41)		P	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% ДІ), %	Відносний ризик (RR) (95% ДІ)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% ДІ), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% ДІ)
	n	%	n	%					
Загроза мимовільного аборту	6	12,0	15	36,6	**0,011**	**24,6 (7,3–41,9)**	**0,33 (0,14–0,77)**	**67,2 (23,1–86,0)**	**4,1 (2,4–13,7)**
Загроза передчасних пологів	4	8,0	7	17,1	0,212	9,1 (-4,7–22,8)	0,47 (0,15–1,49)	53,1 (-49,0–85,3)	11,0 (4,4–-21,4)
Ранні токсикози	5	10,0	14	34,1	**0,008**	**24,1 (7,4–40,9)**	**0,29 (0,12–0,75)**	**70,7 (25,5–88,5)**	**4,1 (2,4–13,5)**
Анемія	4	8,0	18	43,9	**< 0,001**	**35,9 (19,0–52,9)**	**0,18 (0,07–0,50)**	**81,8 (50,4–93,3)**	**2,8 (1,9–5,3)**
Прееклампсія	3	6,0	4	9,8	0,697	3,8 (-7,5–15,0)	0,62 (0,15–2,59)	38,5 (-159,3–85,4)	26,6 (6,7–-13,4)
Багатоводдя	2	4,0	5	12,2	0,237	8,2 (-3,2–19,6)	0,33 (0,07–1,60)	67,2 (-60,4–93,3)	12,2 (5,1–-31,3)
Маловоддя	3	6,0	6	14,6	0,290	8,6 (-4,0–21,3)	0,41 (0,11–1,54)	59,0 (-53,9–89,1)	11,6 (4,7–-24,8)
Плацентарна дисфункція	14	28,0	27	65,9	**< 0,001**	**37,9 (18,7–57,0)**	**0,43 (0,26–0,70)**	**57,5 (30,2–74,1)**	**2,6 (1,8–5,3)**
Затримка росту плода	7	14,0	15	36,6	**0,015**	**22,6 (5,0–40,2)**	**0,38 (0,17–0,85)**	**61,7 (15,1–82,7)**	**4,4 (2,5–20,1)**
Патологія кістково-зв’язкового апарату	7	14,0	18	43,9	**0,002**	**29,9 (11,9–47,9)**	**0,32 (0,15–0,69)**	**68,1 (31,2–85,2)**	**3,3 (2,1–8,4)**

Водночас, не дивлячись на меншу частоту загрози передчасних пологів серед жінок, які отримували запропоновані лікувальні заходи, ніж за традиційні, статистично значущої різниці між групами не виявлено (P = 0,212). Відносний ризик, дорівнював 0,47, тобто менший за 1, але його ДІ (0,15–1,49) містив 1, отже, різниця між групами за цим показником є статистично не значущою, тобто, як за клінічними, так й за статистичними даними, впливу на даний показник саме розроблених заходів не виявлено (табл. 6.7).

Одним із провідних місць в структурі патології вагітності у жінок з ДМТ посідають ранні токсикози. Слід вказати, що у групі жінок, які отримували запропоновані лікувальні заходи, ранні токсикози спостерігалися у 5 (10,0 %) жінок, у той час як у групі традиційних заходів у 14 (34,1 %) (P = 0,008), тобто зниження абсолютного ризику склало 24,1 %.

За коефіцієнтом відносного ризику можна стверджувати, що ризик виникнення ранніх токсикозів у жінок, які отримали запропоновані лікувально-профілактичні заходи, більш ніж утричі нижчий, ніж у разі традиційного підходу. Запропоновані заходи дозволяють знизити відносний ризик ранніх токсикозів на 70,7 %, що вказує на клінічно значиму ефективність (більше 50 %). Щодо попередження одного випадку патології необхідно пролікувати чотирьох жінок з ДМТ.

Сприятливий ефект запропонованих заходів відбився також й на частоті такого ускладнення вагітності, як анемія (8,0 % проти 43,9 %; P < 0,001). Зниження абсолютного ризику анемії склало 35,9 %.

Таким чином, ризик виникнення випадків анемії у разі використання запропонованих заходів більш ніж у 5 разів менший, ніж за традиційні; зниження відносного ризику склало 81,8 %, що відповідало клінічно значимому ефекту (більше 50 %). Дослідження також показали, що профілактика одного випадку анемії досягається запропонованою підготовкою трьох жінок (табл. 6.7).

Такі ускладнення вагітності як прееклампсія, багатоводдя та маловоддя у групі запропонованих заходів зустрічалися рідше, ніж в групі традиційних заходів. Коефіцієнт зниження відносного ризику за прееклампсією складав 38,5 %, (95 % ДІ -159,3–85,4 %) і відповідав клінічно помірному ефекту (25–50 %), а за багатоводдям (67,2 %; 95 % ДІ - 60,4–93,3 %) і маловоддям (59,0 %; 95 % ДІ -53,9–89,1) — клінічно значущому ефекту (понад 50 %), проте ДІ також вмикали 1, що вказувало на відсутність значущості між впливом лікувальних заходів, що надавалися. Показник числа хворих, яких необхідно лікувати, за цими ускладненнями був вищий і вказував на незначну перевагу запропонованих заходів, порівняно з традиційними (табл. 6.7).

Водночас відзначена висока ефективність запропонованих заходів, порівняно з традиційними, у зниженні абсолютного ризику плацентарної дисфункції на 37,9 % (14 (28,0 %) проти 27 (65,9 %); $P < 0,001$), що також виражалося відносним ризиком, що склав 0,43 і зниженням відносного ризику на 57,5 %, що відповідало клінічно значущому ефекту (понад 50 %). Профілактика одного випадку плацентарної дисфункції досягається підготовкою 2,6 жінок. Аналогічна картина спостерігалася й за зниженням абсолютного ризику затримки росту плода — на 22,6 % у разі запропонованих заходів проти традиційних (14,0 % проти 36,6 %; $P = 0,015$), відносний ризик склав 0,38, зниження відносного ризику, склавши 61,7 %, також відповідало клінічно значущому ефекту. Для того щоб уникнути одного випадку затримки росту плода запропоновані заходи отримали 4,4 жінки з ДМТ.

Поліпшення мінеральної щільності кісткової тканини у разі споживання кальцію та вітаміну D у комплексі запропонованого лікування дозволило зменшити частоту патології кістково-зв’язкового апарату на 29,9 % (14,0 % проти 43,9 % за традиційних заходах; $P = 0,002$). Розглядаючи структуру цієї патології визначено, що найчастіше виникала симфізіопатія, яку зареєстровано у 4 (8,0 %) жінок групи запропонованих заходів і у 10 (24,5 %) традиційних $P = 0,042$), рідше симфізит — відповідно у 1 (2,0 %) і 4 (9,8 %)

випадках (P = 0,403), також зареєстровано поодинокі випадки люмбалгії (відповідно у 1 (2,0 %) і 2 (4,9 %); P = 0,587) і по одному випадку кокцигодинії та сакроілєопатії (по 2,4 %) у групі традиційного лікування (P = 0,451).

Отже, споживання кальцію та вітаміну D в комплексі запропонованих заходів втричі знижує ризик виникнення патології кістково-зв'язкового апарату. Також при запропонованому підході, у порівнянні з традиційним, зниження відносного ризику складає 68,1 %, що відповідає клінічно значимому ефекту (більше 50 %). З клінічної точки зору щодо запобігання одного випадку такої патології необхідно пролікувати трьох жінок з ДМТ.

Усунення клінічних симптомів кальцієвої недостатності, позитивна динаміка показників метаболізму кісткової тканини і значне поліпшення якості життя вагітних з ДМТ свідчать про високу ефективність запропонованих лікувально-профілактичних заходів. Таким чином, включення до лікувально-профілактичних заходів комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу є патогенетично обґрунтованим і спрямованим на відновлення порушеного балансу в процесах ремоделювання кісткової тканини або збереження мінеральної щільності кісткової тканини та профілактику розвитку остеопорозу у вагітних з ДМТ.

У більшості жінок з ДМТ обох груп вагітність завершилася терміновими пологами, проте важливо відзначити, що у групі запропонованих заходів їх було більше — 49 із 50 (98,0 %), ніж у групі традиційного підходу — 35 із 41 (85,4 %), відповідно частота передчасних пологів була зворотною і склала 1 (2,0 %) і 6 (14,6 %) випадків відповідно (P = 0,043), отже абсолютна арифметична різниця між групами у частоті несприятливих наслідків, тобто передчасних пологів, склала 12,6 %. Також необхідно вказати, що у терміні 36 тижнів відбулися одні пологи (2,0 %) у жінки, яка одержувала запропоноване лікування, в той час як у групі традиційного підходу їх було 3 випадки (7,3%), а в більш ранні терміни вагітності (28, 32 і 34 тижнів) пологи спостерігались тільки при традиційних заходах — 3 випадки (7,3 %) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Порівняльна оцінка ефективності запропонованих і традиційних заходів у жінок з ДМТ за терміном і ускладненням в пологах

Показник	Запропоновані заходи (n = 50)		Традиційні заходи (n = 41)		P	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% ДІ), %	Відносний ризик (RR) (95% ДІ)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% ДІ), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% ДІ)
	n	%	n	%					
Передчасні пологи	1	2,0	6	14,6	**0,043**	12,6 (1,1–24,1)	0,14 (0,02–1,09)	86,3 (-9,0–98,3)	7,9 (4,1–87,7)
Термінові пологи	49	98,0	35	85,4		**-12,6 (-24,1–-1,1)**	**1,15 (1,01–1,31)**	**-14,8 (-31,1–-0,50)**	**-7,9 (-87,7–-4,1)**
Несвоєчасне відходження навколоплідних вод	13	26,0	15	36,6	**0,362**	**9,8 (-8,5–29,7)**	**0,71 (0,38–1,32)**	**28,9 (-31,8–61,7)**	**9,4 (3,4–-11,7)**
Аномалії пологової діяльності	5	10,0	16	39,0	**0,002**	**29,0 (11,9–46,1)**	**0,26 (0,10–0,64)**	**74,4 (36,0–89,7)**	**3,4 (2,2–8,4)**
Патологічний прелімінарний період	3	6,0	9	22,0	**0,032**	**16,0 (1,7–30,2)**	**0,27 (0,08–0,94)**	**72,7 (5,6–92,1)**	**6,3 (3,3–59,8)**
Первинна слабкість пологової діяльності	2	4,0	7	17,1	0,073	13,1 (0,3–25,8)	0,23 (0,05–1,07)	76,6 (-6,7–94,9)	7,6 (3,9–295,1)
Кесаревий розтин	6	12,0	7	17,1	0,556	5,1 (-9,5–19,7)	0,70 (0,26–1,93)	29,7 (-92,8–74,4)	19,7 (5,1–-10,5)

Показник відносного ризику вказував на збільшення термінових пологів і зменшення передчасних пологів у разі запропонованих заходів, проте 95 % ДІ термінових пологів знаходився майже на межі одиниці (1,01–1,31), а передчасних — навіть містив одиницю (0,02–1,09), теж саме можна пояснити й за показником зниження відносного ризику. З клінічної точки зору щодо попередження одних передчасних пологів необхідно пролікувати запропонованими заходами вісім осіб з ДМТ.

За вивченням перебігу пологів помічено, що несвоєчасне відходження навколоплідних вод у жінок групи запропонованих заходів відбулося дещо рідше, ніж у групі традиційних заходів, але значущої різниці між цими показниками не помічено (26,0 % проти 36,6 %; P = 0,362). Коефіцієнт зниження відносного ризику дорівнював 28,9 %, тобто відповідав помірному ефекту (25–50 %), але його 95% ДІ містив одиницю, що ще раз вказувало на відсутність статистично значущої різниці між показниками за групами (табл. 6.8).

Обговорюючи аномалії пологової діяльності, у якості несприятливого наслідку у жінок з ДМТ, відзначено, що у групі запропонованих заходів їх було 10,0 %, в той час як при традиційних заходах 39,0 % (P = 0,002), тобто різниця між групами склала 29,0 %. Отже, використання запропонованих заходів знижує ризик розвитку аномалій пологової діяльності у 3,8 рази. У разі використання запропонованих заходів у жінок з ДМТ зниження відносного ризику аномалій пологової діяльності, порівняно з традиційними заходами, склало 74,4 %, що вказувало на клінічно значимий ефект. Щодо попередження одного випадку аномалій пологової діяльності у жінки з ДМТ запропонованим заходам необхідно дотримуватися трьом жінкам.

Структура аномалій пологової діяльності у жінок з ДМТ мала ряд особливостей. Патологічний прелімінарний період у жінок групи запропонованих заходів діагностувався в 6,0 % випадках, що було статистично значуще рідше, ніж у групі традиційних заходів — 22,0 % (P = 0,032), відповідно різниця між групами склала 16,0 %. За первинною слабкістю пологової діяль-

ності спостерігали подібну картину, але статистично значущої різниці між групами помічено не було (відповідно 4,0 % проти 17,1 %; P = 0,073). Це підтвердилося й під час визначення клінічної ефективності лікування, бо ДІ відносного ризику та зниження абсолютного і відносного ризику містили одиницю, що вказувало на відсутність як підвищеного, так і зниженого ризику.

У абсолютної більшості жінок з ДМТ пологи відбулися через природні пологові шляхи (група запропонованих заходів — 88,0 % (44 із 50); група традиційних заходів — 82,9 % (34 із 41), у інших випадках розродження відбулося шляхом операції кесарів розтин — відповідно у 6 (12,0 %) і 7 (17,1 %) (P = 0,556), отже абсолютна арифметична різниця за частотою завершення пологів була незначною (5,1 %; 95 % ДІ -9,5–19,7).

Заслуговують на увагу показання до оперативного розродження в групі вагітних, які отримували традиційні заходи: симфізіопатія в поєднанні з тазовим передлежанням плода, симфізіопатія в поєднанні з рубцем на матці, клінічно вузький таз (по одному випадку), слабкість пологової діяльності та дистрес плода (по 2 випадки). Інші показання були в групі запропонованих заходів: неспроможність рубця на матці після попереднього кесаревого розтину, тазове передлежання плода (по 2 випадки), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти та клінічно вузький таз (по одному випадку).

У всіх жінок обох груп народилися живі немовлята. Негативний вплив ДМТ на перинатальні наслідки широко обговорюються в літературі останнього десятиріччя [59, 79, 128]. Оцінка функціональних параметрів новонародженого за шкалою Апгар на першій та п’ятій хвилинах продемонструвала декілька кращий клінічний стан дітей від матерів групи запропонованих заходів, порівняно з групою традиційного підходу. Так, у задовільному стані, тобто з оцінкою 8–10 балів на першій хвилині життя, народилося статистично значима більша кількість дітей у групі матерів, які отримували запропоновані лікувально-профілактичні заходи (64,0 % проти 41,5 %, P = 0,037), на п’ятій

хвилині різниця між групами декілька зменшилася, але тенденція залишалася (78,0 % проти 58,5 %, P = 0,067). Відповідно нижчі оцінки за шкалою Апгар у новонароджених від жінок з ДМТ, які отримували традиційні заходи, спостерігалися частіше, ніж у немовлят, народжених жінками, які отримували запропоновані заходи (рис. 6.3).

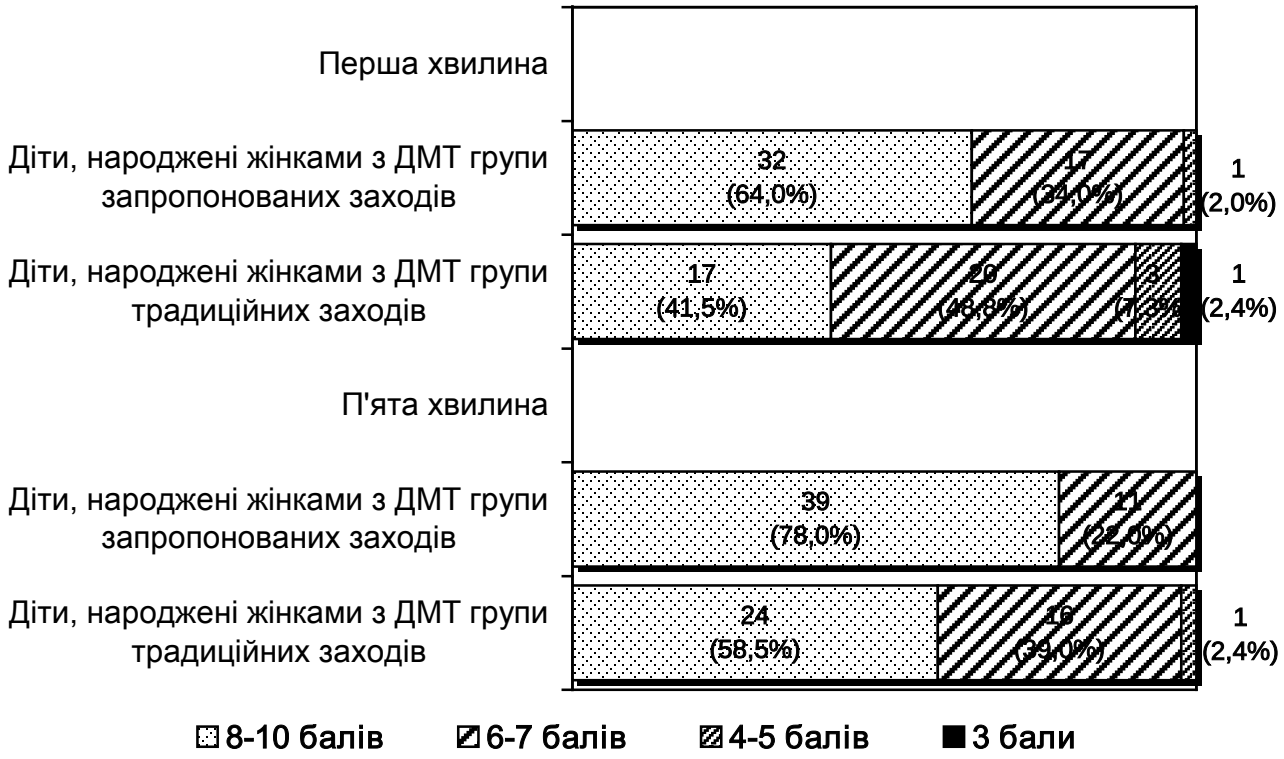

Рис. 6.3. Оцінка за шкалою Апгар немовлят,
народжених жінками з ДМТ і НМТ

Таким чином, в асфіксії середнього ступеня народилося 3 (7,3 %) дитини в групі жінок, які отримували традиційні заходи, і 1 (2,0 %) — в групі жінок запропонованих заходів (P = 0,323), а в асфіксії тяжкого ступеня 1 (2,4 %) новонароджений у жінки, яка отримувала традиційні заходи.

Отже помічено зменшення випадків проведення реанімаційних заходів через народження дітей в асфіксії середнього та тяжкого ступенів від матерів, які отримували запропоновані заходи, у порівнянні з групою традиційних заходів (2,0 % (1 із 50) проти 9,8 % (4 із 41); P = 0,171) (табл. 6.9).

Таблиця 6.9

Порівняльна оцінка ефективності запропонованих і традиційних заходів у жінок з ДМТ за частотою ускладнень у новонароджених

Показник	Запропоновані заходи (n = 50)		Традиційні заходи (n = 41)		P	Зниження абсолютного ризику (ARR) (95% ДІ), %	Відносний ризик (RR) (95% ДІ)	Зниження відносного ризику (RRR) (95% ДІ), %	Число хворих, яким необхідно лікування (NNT) (95% ДІ)
	n	%	n	%					
Асфіксія середнього та тяжкого степеня	1	2,0	4	9,8	0,171	7,8 (-2,1–17,6)	0,21 (0,02–1,76)	79,5 (-76,4–97,6)	12,9 (5,7–-47,2)
Затримка внутрішньоутробного розвитку плода	3	6,0	11	26,8	**0,002**	**20,8 (5,7–35,9)**	**0,22 (0,07–0,75)**	**77,6 (25,2–93,3)**	**4,8 (2,8–17,4)**
Ішемічно-гіпоксичні ураження	1	2,0	5	12,2	0,087	10,2 (-0,5–20,9)	0,16 (0,02–1,35)	83,3 (-34,9–98,0)	9,8 (4,8–-182,8)
Мала маса тіла при народженні	2	4,0	9	22,0	**0,020**	**18,0 (4,2–31,7)**	**0,18 (0,04–0,80)**	**81,8 (20,3–95,8)**	**5,6 (3,2–24,0)**

Також у новонароджених, матері яких отримували запропоновані заходи, помічено тенденцію до зменшення випадків ішемічно-гіпоксичного ураження центральної нервової системи (табл. 6.9).

Маса тіла в групі дітей, народжених жінками, які отримували запропоновані заходи, коливалася від 2300 до 4000 г, при традиційному підході — від 1800 до 4100 г. За розподілом маси новонароджених на категорії відзначено, що більш ніж у половини жінок, які отримували запропоновані заходи, народилися діти з масою тіла від 3000 до 4000 г, що було суттєво частіше, ніж у жінок, які отримували традиційні заходи (60,0 % проти 29,3 %, P = 0,006).

Кількість дітей, народжених з масою тіла від 2500 до 3000 г, між групами не різнилася (P = 0,390), також не помічено різниці за частотою новонароджених з великою масою тіла (4000 г і більше) (P = 0,587) (рис. 6.4).

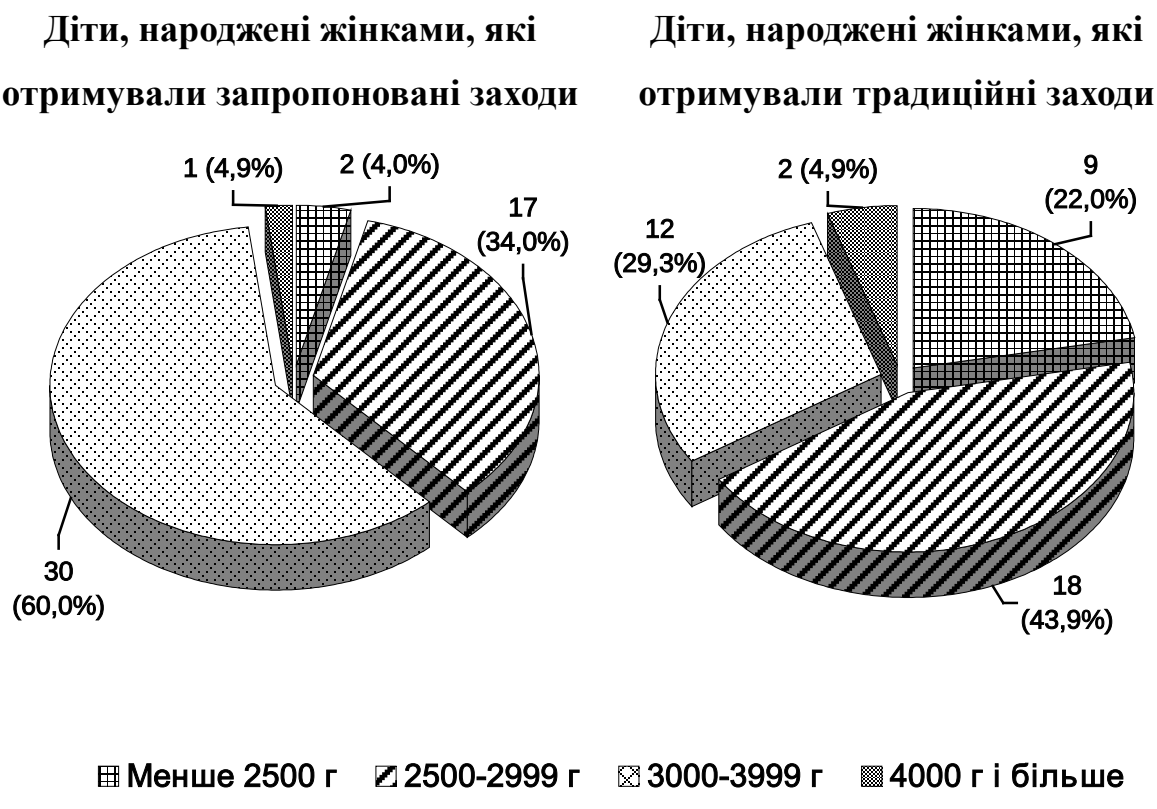

Рис. 6.4. Маса тіла немовлят, народжених жінками з ДМТ, які отримували запропоновані та традиційні лікувально-профілактичні заходи

На особливу увагу привертала частота народження дітей з малою масою тіла (менше 2500 г), за якої надалі необхідним було лікування та виходжування, яка в групі жінок запропонованих заходів була меншою, ніж за традиційним підходом (4,0 % проти 22,0 %, P = 0,020) і зниження абсолютного ризику склало 18 %. Отже використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів знижує ризик народження маловагих дітей більш ніж у п’ять разів, зниження відносного ризику склало 81,8 %, що відповідало клінічно значимому ефекту (більше 50 %).

З клінічної точки зору щодо попередження одного випадку народження дитини з масою менше 2500 г у жінки з ДМТ запропонованими заходами необхідно пролікувати 5,6 (95% ДІ 3,2–24,0) жінок (табл. 6.9).

Слід вказати й на статистичне зменшення частоти затримки внутрішньоутробного розвитку плода, що виставляли під час народження дитини у групі жінок запропонованих заходів (4,0 % проти 26,8 % за традиційного підходу, P = 0,002), тобто зниження абсолютного ризику склало 20,8 %.

Таким чином, вживання запропонованих лікувально-профілактичних заходів знижує ризик випадків затримки внутрішньоутробного розвитку плода 0,22 (95% ДІ 0,07–0,75), що реєструється при народженні, зниження відносного ризику складає 77,6 %, що відповідає клінічно значимому ефекту (більше 50 %). З клінічної точки зору щодо запобігання одного випадку такої патології необхідно пролікувати 4,8 жінок з ДМТ.

Передчасні пологи, мала маса тіла при народженні та затримка росту плода є проблемами охорони здоров’я в усьому світі, оскільки є основними причинами неонатальної, малюкової та дитячої смертності й розвитку порушень нервової системи та інвалідності [97]. Наслідки цих проблем також проявляються у фізичному, емоційному, психологічному та фінансовому впливах на суспільство [97]. Тому статистичне зниження частоти цих ускладнень, досягнуте завдяки впровадженню розроблених лікувально-

профілактичних заходів, вказує на їх ефективність та доцільність подальшого впровадження.

Слід зауважити, що в результаті проведеного дослідження було встановлено, що використання збалансованого харчування в комплексі лікувально-профілактичних заходів за рахунок залучення продуктів, багатих білками та вуглеводами, дало змогу всім вагітним з ДМТ набрати достатню масу тіла протягом вагітності (12–13 кг) на відміну від жінок з ДМТ, які спостерігались за традиційними заходами. Встановлено, що надання рекомендацій із запобігання недостатньої прибавки маси тіла протягом вагітності є, безумовно, первісним підходом, але майже у половини жінок, а саме у 46,3 % (19 із 41), групи традиційних заходів прибавка маси тіла була менше 12 кг (від 6 до 11 кг). Слід вказати, що у 8 (19,5 %) з них вона була менше 7 кг, що за даними літератури [76], є недостатньою патологічною прибавкою. Інші 22 (53,7 %) і усі жінки групи запропонованих заходів набрали необхідні 12–13 кг ($P < 0,001$). Менша прибавка маси тіла під час вагітності у жінок з ДМТ, яка спостерігалась за традиційними заходами, пояснюється наявністю більшого відсотку ранніх токсикозів, а також обмеженням вживання корисних поживних речовин через неправильне харчування (незбалансоване, нераціональне, недоїдання). Жодної жінки, яка б набрала понад 13 кг за вагітність не було.

Під час аналізу отриманих даних, посилаючись на клініко-статистичні показники доказової медицини, було виявлено, що використання запропонованих лікувально-профілактичних заходів із залученням комбінованого препарату, що містить карбонат кальцію та холекальциферол, на тлі гормональної підтримки та раціонального харчування з індивідуальним підходом виявилося більш ефективним у порівнянні з групою жінок, які отримували тільки традиційні заходи, що виражалося відносним зменшенням відносного та абсолютного ризику.

На тлі застосування комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу було відзначено поліпшення показників гормонального фону, кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму, зменшення або відсутність остеопенічних ускладнень під час вагітності, що є ефективним підходом до профілактики акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ, бо саме процеси в кістково-мінеральному обміні забезпечують нормальний перебіг вагітності, пологів і розвиток плода.

Резюме

- Розроблено лікувально-профілактичні заходи для жінок з ДМТа, які складаються з лікувального харчування (переважно білково-вуглеводного, калорійність денного раціону не менш 35 ккал/кг маси тіла), метаболічної корекції (призначення комбінованого препарату карбонату кальцію та холекальциферолу) на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності.
- Призначення гормональної терапії жінкам з ДМТ дозволяє поліпшити показники оваріальних гормонів (E_2 і прогестерону) та пролактину, що відбивається на нормалізації менструального циклу, появі овуляції і відповідно сприяє настанню вагітності, але отримання тільки гормональної корекції на прегравідарному етапі для жінок з ДМТ є недостатнім, що відбивається на частоті мимовільних абортів у жінок, які отримують тільки традиційне лікування.
- Рівні загального кальцію і кальційрегулюючих гормонів у жінок, які отримували запропоновані заходи, з включенням карбонату кальцію і холекальциферолу, не відрізнялися від групи жінок з НМТ, тоді як у жінок, що отримували традиційні заходи, вони є статистично значимо зниженими, як у порівнянні з групою жінок з НМТ, так і з тими, які

отримували запропоновану терапію.

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

Матеріали розділу були представлено у роботах:

Шелестова Л. П. Лікувально-профілактичні заходи щодо поліпшення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму у жінок з дефіцитом маси тіла, які планують вагітність / Л. П. Шелестова, Р. С. Аллахвердієв // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2016. — № 1. — С. 151–153.

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

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

У жінок репродуктивного віку ДМТ традиційно розцінюється як біологічний маркер соматичного і репродуктивного неблагополуччя і асоціюється з розвитком гінекологічних захворювань і акушерських ускладнень [88]. Його поширеність серед жінок репродуктивного віку досягає 25 % в популяції, серед вагітних, за даними різних авторів, — від 7 до 29 %. Перебіг вагітності та пологів у жінок ДМТ ускладнюється значно частіше, ніж за НМТ.

Тому, метою дослідження було знизити частоту акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ тіла шляхом розробки та впровадження лікувально-профілактичних заходів на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Для досягнення поставленої мети була висунута робоча гіпотеза:

– особливостями перебігу вагітності та пологів у жінок з ДМТ є висока частота порушень акушерських і перинатальних ускладнень;

– одним із механізмів розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ є зміни кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму;

– розробка лікувально-профілактичних заходів щодо ведення жінок з ДМТ матиме сприятливий вплив на перебіг вагітності, її завершення та стан новонароджених.

Виходячи з поставленої мети та для підтвердження висунутої гіпотези були розроблені завдання дослідження.

1. Визначити розповсюдженість ДМТ серед вагітних та встановити його зв’язок з порушеннями репродуктивного здоров’я жінки, акушерськими та перинатальними ускладненнями.
2. Вивчити особливості менструальної функції у жінок з ДМТ.
3. Вивчити зміни вмісту гіпофізарних та яєчникових гормонів та їх взаємозв’язок у жінок з ДМТ.

4. Установити характер змін показників кістково-мінерального обміну у жінок з ДМТ на етапі прегравідарної підготовки і під час вагітності.
5. Визначити поширеність остеопенічного синдрому у жінок з ДМТ завдяки проведенню ультразвукової денситометрії поза та під час вагітності.
6. Оцінити перебіг вагітності, пологів у жінок з ДМТ та стан їхніх новонароджених.
7. Розробити лікувально-профілактичні заходи щодо жінок з ДМТ з урахуванням низької маси тіла, порушень гормонального стану, кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму.
8. Порівняти ефективність запропонованих та традиційних лікувально-профілактичних заходів щодо жінок з ДМТ під час прегравідарної підготовки та вагітності.

В роботі використані клінічні, лабораторні, апаратні та статистичні методи дослідження.

Організація дослідження була побудована наступним чином: на першому етапі проведено ретроспективний аналіз для з'ясування частоти поширеності ДМТ серед вагітних і оцінки вірогідності збільшення шансів розвитку порушень репродуктивного здоров'я, акушерських і перинатальних ускладнень у цієї категорії жінок.

На другому етапі шляхом проспективного дослідження виявлено особливості лабораторних і клінічних показників у жінок з ДМТ щодо обґрунтування лікувально-профілактичних заходів.

На третьому етапі оцінена ефективність розроблених лікувально-профілактичних заходів порівняно з традиційними.

Під час виконання дисертаційної роботи проведено ретроспективний аналіз 2700 історій пологів щодо визначення розповсюдженості ДМТ серед вагітних. Щодо з'ясування залежності між наявністю у жінки ДМТ та ймовірністю збільшення шансів розвитку порушень репродуктивного здоров'я, акушерських і перинатальних ускладнень проаналізовано медичну

документацію (амбулаторні карти, індивідуальні карти спостереження вагітних, історії пологів, історії новонароджених) відібраних 280 жінок з ДМТ і 280 жінок з нормальною масою тіла НМТ.

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

Критеріями включення пацієнток в дослідження були наявність ДМТ аліментарного генезу (ІМТ менше 18,50 кг/м²); інформована згода жінок на участь у дослідженні. Критерій виключення — ендокринні та психічні фактори розвитку ДМТ, а також важка супутня екстрагенітальна патологія, яка могла стати причиною виникнення акушерських і перинатальних ускладнень.

Всім жінкам було розраховано ІМТ за формулою: ІМТ = маса тіла (кг) ÷ ріст ($м^2$). Згідно рекомендаціям ВООЗ, ІМТ менше 18,50 кг/м² визначають як недостатність харчування; 17,00–18,49 кг/м² — як легкий дефіцит маси; 16,00–16,9 кг/м² — помірний; менше 16,00 кг/м² — виражений.

Під час першого звернення до жіночої консультації всім жінкам проводилось ретельне медичне обстеження, вивчались особливості акушерсько-гінекологічного та соматичного анамнезу, встановлювався діагноз ДМТ. Дослідження проводилось на прегравідарному етапі до та після лікування й під час вагітності — у 8–10 і 36–38 тижнів.

Особливостями запропонованих лікувально-профілактичних заходів для жінок з ДМТ було лікувальне харчування (переважно білково-вуглеводного, калорійність денного раціону не менш 35 ккал/кг маси тіла) та метаболічної корекції (призначення комбінованого препарату карбонату

кальцію та холекальциферолу), що знижує резорбцію і збільшує щільність кісткової тканини на етапі прегравідарної підготовки та під час вагітності.

Під час аналізу медичної документації встановлено, що ДМТ має місце у 10,4 % вагітних жінок. Розрахований довірчий інтервал показує, що істинне значення коливається в інтервалі від 9,3 до 11,6 %. За вираженістю ДМТ жінки розподілилися наступним чином: легкий дефіцит маси мали 212 із 280 осіб (75,7 %; 95% ДІ 70,4–80,4 %), помірний — 54 (19,3 %; 95% ДІ 15,1–24,3 %), виражений — 14 (5,0 %; 95% ДІ 3,0–8,2 %).

У ході подальшого дослідження визначено, що на ДМТ частіше страждають жінки молодшого віку через найбільшу схильність до дієтичних обмежень, фізичних перевантажень, шкідливих звичок. Існують підтвердження [4, 91], що серед жінок, які критично відносяться до особистої зовнішності, неадекватно оцінюють свою вагу та приймають різні міри щодо його зниження, що погрожує формуванню ДМТ аж до розвитку анорексії, переважають особи молодого віку.

Вивчення сімейного стану, місця проживання та професійної зайнятості не виявило різниці між жінками з ДМТ та з НМТ.

Аналіз гінекологічної захворюваності показав, що жінки з ДМТ значно частіше, ніж жінки з НМТ, страждали на порушення менструальної функції (28,9 % проти 9,6 %, $P < 0,001$; СШ 3,8; 95% ДІ 2,38–6,12) та безпліддя (11,4 % проти 3,2 %, $P < 0,001$; СШ 3,9; 95% ДІ 1,82–8,30), що вказувало на необхідність консультування, спостереження жінок з ДМТ на етапі планування вагітності.

Помічено тенденцію більш високої розповсюдженості серед жінок з ДМТ збудників Candida albicans, вірусу простого герпесу і цитомегаловірусу, уреаплазми, що погоджується з думкою дослідників про те, що ДМТ у вагітних посилює наявний імунодефіцит і веде до розвитку інфекції [67], але ж статистичної значимості різниця між групами не досягла. Не було виявлено відмінностей між групами жінок з ДМТ і НМТ за наявністю хламідій,

мікоплазми.

Акушерський анамнез проаналізовано серед жінок, у яких дана вагітність була повторною, тобто у 102 жінок з ДМТ і у 163 — з НМТ. Мимовільний аборт в анамнезі жінки з ДМТ мали значно частіше, ніж із НМТ (23 із 102 (22,5 %) проти 14 із 163 (8,6 %); P = 0,003), відповідно шанс мимовільного аборту був втричі вищим (СШ 3,1; 95% ДІ 1,51–6,35).

Отримані дані дозволяють згодитися з літературними [17, 54, 96], які свідчать, що ДМТ займає одне з перших місць серед причин невиношування вагітності та підкреслює необхідність підготовки таких жінок до вагітності та спостереження за ними з ранніх термінів гестації.

Перебіг даної вагітності у пацієнток з ДМТ був ускладнений значно частіше, ніж за НМТ (258 (92,1 %) проти 191 (68,2 %); P < 0,001; СШ 5,5; 95% ДІ 3,31–9,03).

Лікувальні заходи через загрозу мимовільного аборту отримувала кожна третя жінка з ДМТ проти кожної п’ятої з НМТ (35,0 % проти 21,1 %; P < 0,001; СШ 2,0; 95% ДІ 1,38–2,94).

Найчастішим ускладненням у групі жінок з низькою масою тіла була залізодефіцитна анемія, яку відзначено майже у половини (43,6 % проти 18,2 % за НМТ, P < 0,001; СШ 3,5; 95% ДІ 2,36–5,09).

Також за ДМТ частіше зафіксовано такі ускладнення, як ранній токсикоз (29,3 % проти 15,4 %, P < 0,001; СШ 2,3; 95% ДІ 1,51–3,45), загроза передчасних пологів (18,6 % проти 8,6 %, P < 0,001; СШ 2,4; 95% ДІ 1,45–4,07). Статистично значима різниця між групами відзначена й за ознаками плацентарної дисфункції (67,1 % проти 25,4 %, P < 0,001; СШ 2,6; 95% ДІ 1,70–3,87) та затримкою росту плода (47,9 % проти 17,1 %, P < 0,001; СШ 4,4; 95% ДІ 3,01–6,55), що виявлені під час ультразвукового та кардіотокографічного досліджень. Слід відзначити, що у майже у половини жінок з ДМТ під час вагітності маніфестували клінічні прояви патології кістково-зв’язкового апарату, що було статистично частіше, ніж за НМТ (47,9 % проти

17,1 %; P < 0,001; СШ 4,4; 95% ДІ 3,01–6,55). Несприятливий перебіг вагітності у жінок з ДМТ відбився на перебігу пологів. Серед ускладнень в пологах у разі ДМТ найчастіше зустрічалися несвоєчасне відходження навколоплідних вод (34,6 % проти 24,3 % за НМТ; P = 0,009; СШ 1,7; 95% ДІ 1,14–2,39), аномалії пологової діяльності (20,0 % проти 13,2 %; P = 0,041; СШ 1,6; 95% ДІ 1,04–2,58), народження дітей із затримкою внутрішньоутробного розвитку (23,9 % проти 8,2 %; P < 0,001; СШ 3,5; 95% ДІ 2,12–5,84). За перерахованими показниками довірчі інтервали не містили одиницю, що підтверджувало їх не лише статистичну, але й клінічну значущість.

Таким чином, підвищення ймовірності репродуктивних порушень, виникнення ускладнень у жінок з ДМТ під час вагітності й пологів вказують на необхідність розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Під час проведення проспективного дослідження визначено, що за віком, сімейним станом, місцем проживання та професійною зайнятістю групи жінок між собою не різнилися, що вказує на їх однорідність за цими показниками. Після рандомізації на групи жінок з ДМТ, які у подальшому отримували традиційні та розроблені лікувально-профілактичні заходи, при першому дослідженні за всіма якісними та кількісними показниками значимо не різнилися, отже ці групи були подібними.

ДМТ у всіх жінок був обумовлений аліментарним фактором, що зумовлює зміни гомеостазу. Крім дотримання різних типів дієт і прагнення схуднути, жінки вказували на інтенсивні заняття різними видами спорту (жінки групи традиційного ведення 9,2 %; запропонованого — 13,8 %; P = 0,583), психоемоційне напруження (24,6 і 20,0 %; P = 0,674) та спадкову схильність (4,6 і 9,2 %; P = 0,492).

Реакція організму на схуднення індивідуальна, і навіть невелика втрата маси тіла (зниження на 3–10 %) може викликати порушення менструальної функції [17, 34]. Недостатнє споживання калорій, і особливо жирів, веде до

зниження маси тіла і, що більш актуально, відсоткового вмісту жирової тканини в організмі. Швидка втрата 10–15 % жирової тканини спричиняє припинення менструацій [17, 56]. Разом з цим ці порушення зворотні, про що свідчить можливість відновлення менструального циклу у 70–80 % хворих у разі нормалізації маси тіла [56].

За оцінкою менструальної функції виявлено, що порушення менструального циклу мали місце у 72,3 % жінок з ДМТ (95% ДІ 60,4–81,7 %), що було суттєво більше, ніж за НМТ (22,9 %; $P < 0,001$), отже шанс виникнення порушень менструального циклу за ДМТ майже в дев'ять разів вищий, ніж за НМТ (СШ 8,8; 95% ДІ 3,38–22,97). Опсо- (26,2 % проти жодного випадку; $P = 0,002$), олігоменорея (23,1 % проти жодного випадку; $P = 0,004$) та гіпоменорея (24,6 % проти 2,9 %; $P = 0,021$), болісні (40,0 % проти 17,1 %; $P = 0,035$) та нерегулярні менструації (29,2 % проти 5,7 %; $P = 0,013$).

Існують повідомлення, які вказують на той факт, що у жінок на тлі нормальної менструальної функції спорадично виникає епізод відсутності менструацій на протязі 3–4-х місяців, а далі вони самостійно відновлюються. Таким порушенням частіше передують психогенні стреси. Не зважаючи на коротку тривалість порушення циклу, як доводить багатолітній клінічний досвід, вони є маркером уразливості гіпоталамо-гіпофізарно-яєчникової системи, що в подальшому може проявитися недостатністю лютеїнової фази [10, 34].

Ановуляторні цикли були виявлені у 67,7 % (95% ДІ 55,6–77,8 %) пацієнток з ДМТ, а за НМТ у 8,6 % жінок ($P < 0,001$; СШ 22,4; 95% ДІ 6,14–81,40). Глибину порушень менструальної функції за ДМТ відображали розвиток аменореї (7,7 %; 95% ДІ 3,3–16,8 %) і безпліддя (26,2 %; 95% ДІ 17,0–38,0 %), чого не спостерігалося у групі з НМТ. Це пояснюється тим, що репродуктивна система у осіб з ДМТ практично миттєво реагує на знижене надходження і окислення речовин в організмі та веде до тяжких і тривалих

змін, що відбуваються в ній і в організмі в цілому [23, 110].

Отже безпліддя у жінок з ДМТ у великому відсотку випадків залежить від порушень менструальної функції. Літературні дані свідчать, що первинне безпліддя в 80 %, а вторинне безпліддя в 75 % випадків поєднується з аменореєю і олігоопсоменореєю [23, 30, 110]. У нашому дослідженні безпліддя з аменореєю співпадало у 29,4 % (5 із 17) випадках, з опсоменореєю — у 58,8 % (10 із 17). До того ж первинне безпліддя мало місце у 14 (21,5 %; 95% ДІ 13,3–33,0 %) жінок з ДМТ, вторинне — у 3 (4,6 %; 95% ДІ 1,6–12,7 %).

Для пацієнток, які страждали на ДМТ, порівняно з жінками з НМТ, характерними були пізній вік менархе (44,6 % проти 5,7 %; $P < 0,001$). Можливо, затримка менархе у дівчат з ДМТ є своєрідною захисною реакцією організму, яка характеризує недостатній фізичний розвиток і реалізується через підкіркові структури центральної нервової системи [61].

Таким чином, наші дослідження підтверджують висловлювання інших авторів, що ДМТ є однією з причин затримки термінів менархе і порушень менструального циклу у молодих жінок [4, 17, 29, 30, 61, 91, 110].

Клінічний перебіг вагітності у жінок з ДМТ характеризувався високою частотою загрози мимовільного аборту (36,6 % проти 11,4 % за НМТ, $P = 0,016$)

За літературними даними мимовільний аборт можна вважати однією з найбільш частих проблем, що трапляється під час вагітності. Результати досліджень, проведених іншими науковцями, вказують, що для жінок з історією хоча б одного попереднього мимовільного аборту є характерним у 2–4 рази підвищений ризик повторного, і цей ризик збільшується зі зростанням числа попередніх мимовільних абортів [97].

Це є дуже актуальним для жінок з ДМТ, бо під час оцінки завершення попередніх вагітностей на прегравідарному етапі відзначено, що кожна 3–4 жінка з ДМТ в анамнезі мала мимовільні аборти (33,3 % (7 із 21 у яких в

анамнезі були вагітності) — група запропонованих заходів, 24,0 % (6 із 25 у яких в анамнезі були вагітності) — група традиційного підходу). Так, нами відзначено роботи авторів, які вказують підвищений ризик мимовільних абортів у жінок з низьким превагітним ІМТ, а саме менше 18,5 кг/м² [20, 97, 134].

Ще одним частим ускладненням у жінок з ДМТ був ранній токсикоз (34,1 % проти 8,6 % за НМТ, P = 0,012).

Анемія вагітних майже у половини вагітних з ДМТ (43,9 % проти 5,7 %, P < 0,001). Наші дані співпадають з даними інших авторів про високу частоту анемії серед вагітних з ДМТ, водночас загальновідомо, що анемія негативно впливає на перебіг вагітності, пологів і стан плода [29, 77]. Існують наукові дослідження [103], які повідомляють, що залізодефіцитна анемія, в переважній більшості зустрічається у жінок і має зв'язок зі статевими гормонами. Адже висока частота анемії (у кожної п'ятої жінки з ДМТ) привертала увагу ще на превагітному етапі, також як і виявлені зміни гормонального фону.

Згідно літературних даних [8, 68], хронічний психоемоційний стрес, неповноцінне харчування, екстрагенітальні захворювання та порушення репродуктивної функції, характерні для жінок з ДМТ, підвищують ризик розвитку плацентарної дисфункції, наслідком якої є затримка росту плода. Отже у вагітних з ДМТ частота дисфункції плаценти у жінок з ДМТ значно перевищувала таку у жінок з НМТ (65,9 % проти 20,0 %; P < 0,001), також як і затримки росту плода (36,6 % проти 2,9 %; P < 0,001).

Патологія кістково-зв'язкового апарату мала місце у 43,9 % жінок з ДМТ (проти 2,9 % за НМТ, P < 0,001), що могло бути проявом остеопенічного синдрому. Як відомо, організм вагітної жінки має підвищену потребу у вітамінах, в тому числі у вітаміні D, кальції, особливо протягом останнього триместру, коли відбувається максимальна мінералізація кісток скелета плода [39]. Значущим чинником, що впливає на мінеральну щільність кісткової

тканини є низький ІМТ, який є предиктором остеопенії та остеопорозу [11]. Отже під час комплексного обстеження з використанням ультразвукової денситометрії остеопенічний синдром встановлено у 36,6 % вагітних з ДМТ, зокрема, у 4,9 % випадках зареєстровано остеопороз. Існують данні, що при неускладненому перебігу вагітності остеопенічний синдром розвивається в 33 % випадків, при ускладненому — в 60–70 % [77]. В останні роки широке поширення набула гіпотеза, згідно з якою остеопенічний синдром у дітей є однією з причин зростання захворюваності остеопорозом у дорослих [43].

У породіль з ДМТ значуще частіше відзначалися несвоєчасне відходження навколоплідних вод (36,6 % проти 14,3 % за НМТ, P = 0,037), аномалії пологової діяльності (34,1 % проти 8,6 %, P = 0,012), відзначено тенденцію до збільшення передчасних пологів (14,6 % проти 2,9 %, P = 0,116).

Перинатальні наслідки у жінок з ДМТ характеризувалися високою частотою новонароджених з затримкою внутрішньоутробного розвитку (26,8 % проти 2,9 % за НМТ, P = 0,004) та з низькою масою тіла (22,0 % проти 2,9 %, P = 0,017). Слід відзначити, що захворюваність дітей цієї категорії втричі перевищує захворюваність новонароджених з масою тіла при народженні більше 2500 г, тому що саме новонароджені з малою масою тіла при народженні мають підвищений ризик порушення адаптації та розвитку патологічних станів, що зумовлює необхідність контролю та відповідної корекції [55]. Також існують повідомлення, що пренатальна гіпотрофія є одним з факторів ризику розвитку патології кісткової системи, зокрема остеопенічного синдрому і рахіту у дітей [43]. Умовами, що сприяють зниженню щільності кісткової тканини у дітей з пренатальною гіпотрофією, є дефіцит мінеральних речовин, депонованих антенатально, порушення метаболізму органічного матриксу (переважно білкового) і незрілість ферментних систем [43].

Як свідчили результати дослідження, ДМТ спричиняє дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи. Так, у жінок з ДМТ зареєстровано статистично значуще зниження рівнів гіпофізарних гормонів ФСГ (5,2 (4,8; 6,1) проти 7,2 (6,7; 7,9) мМО/мл за НМТ; $P < 0,001$) і ЛГ (6,7 (5,7; 7,7) проти 9,4 (8,8; 10,1) мМО/мл за НМТ; $P < 0,001$). Діапазон коливань концентрації пролактину у жінок з ДМТ був розширеним і зміщеним за верхню межу норми, через що статистично перевищував значення за НМТ (17,4 (13,2; 20,8) проти 11,5 (9,8; 14,8) нг/мл; $P < 0,001$). Майже у кожної десятої жінки з ДМТ вміст пролактину перевищував референтні значення. Проведені дослідження підтверджують факт, що високі рівні пролактину пригнічують стероїдогенез і секрецію ЛГ, що веде до ановуляції та аменореї, до того ж характер порушення менструального циклу безпосередньо пов’язаний з вираженістю гіперпролактинемії, як вище рівень пролактину, то більш тяжкі порушення менструального циклу — від нерегулярного циклу до аменореї [2, 4, 23, 36, 72]. Так, порушення менструального циклу мали 47 (72,3 %) жінок з ДМТ проти 8 (22,9 %) за НМТ ($\chi^2(1) = 20,524$, $P < 0,001$). Глибину порушень менструальної функції відображав розвиток вторинної аменореї, яка мала місце у 5 (7,7 %; 95% ДІ 3,3–16,8 %) жінок з ДМТ. Водночас, як відзначається в літературних публікаціях, доведено, що гіперпролактинемія є однією з головних причин ендокринного безпліддя та зустрічається в 20–70 % випадках у разі цієї патології [110].

Значний вплив на стан менструальної функції виявляють гормони щитовидної залози [23, 89]. Відносно вмісту ТТГ, в нашому дослідженні не зареєстровано показників, яки б виходили за рівень референтних значень, не помічено також значимої різниці між групами ДМТ і НМТ (відповідно 2,1 (1,5; 2,6) і 2,2 (1,7; 2,6) мкМО/мл; $P = 0,204$. За дослідженнями інших вчених також не помічено зв’язку між масою тіла і функціональним станом щитовидної залози, тобто під час проведення ними кореляційного аналізу не

виявлено залежності ІМТ з вмістом ТТГ, вільного трийодтироніну та вільного тироксину [89].

Аналіз рівнів оваріальних гормонів показав, що в групі жінок з ДМТ відбувалося їх зміщення у бік нижніх меж норми та зафіксовано їх статистично значуще зменшення, порівняно з групою НМТ (E_2 41,2 (32,9; 52,9) проти 81,8 (71,8; 91,2) пг/мл; $P < 0,001$) і прогестерон 4,1 (2,1; 5,7) проти 11,0 (8,3; 13,6) нг/мл; $P < 0,001$). До того ж за нижню межу норми вміст E_2 вийшов у 2 жінок з ДМТ (3,1 %; 95% ДІ 0,8–10,5 %), прогестерону — у 15 (23,1 %; 95% ДІ 14,5–34,6 %). Через знижений вміст прогестерону, який є провідним у порушені процесів імплантації, жінки з ДМТ входять до групи ризику з безпліддя [110].

Відзначені зменшення рівнів гіпофізарних (ФСГ і ЛГ) та відповідно оваріальних (E_2 і прогестерон) гормонів у жінок з ДМТ, порівняно з НМТ, вказують на пряму залежність порушень репродуктивної функції від маси жирової тканини та, відповідно, периферичного метаболізму статевих гормонів [21, 23, 28, 91, 110].

У жінок з ДМТ діапазон коливань рівня вТ був розширеним і зміщеним у бік верхньої межи норми та його показник статистично значимо перевищував такий у групі НМТ (2,1 (1,7; 2,8) проти 1,7 (1,2; 2,4) пг/мл; $P = 0,004$).

Встановлено прямий кореляційний зв’язок між вмістом E_2 та ІМТ (за НМТ $r_s = 0,66$ (95% ДІ 0,39–0,83), $P < 0,001$; за ДМТ $r_s = 0,75$ (95% ДІ 0,60–0,85), $P < 0,001$), що вказує на прагнення цих змінних збільшуватися одночасно. За ДМТ вміст жирової тканини в організмі жінки менший, що веде до зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв’язок в системі гіпоталамус-гіпофіз-яєчники [23, 36, 72, 91, 110]. Отримані нами результати певною мірою підтверджують вищевикладене. Так, у жінок з НМТ зафіксовано негативну кореляцію між гіпофізарними та оваріальними

гормонами (ФСГ і E_2 r_s = –0,69 (95% ДІ від –0,43 до –0,84), P < 0,001; ЛГ і E_2 r_s = –0,49 (95% ДІ від –0,17 до –0,72), P = 0,003; ФСГ і прогестерон r_s = –0,54 (95% ДІ від –0,23 до –0,75), P = 0,001), а у разі ДМТ зворотний зв'язок стає прямим (ФСГ і Е2 r_s = 0,64 (95% ДІ 0,45–0,77), P < 0,001; ЛГ і E_2 r_s = 0,46 (95% ДІ 0,23–0,64), P < 0,001; ФСГ і прогестерон r_s = 0,48 (95% ДІ 0,25–0,66), P < 0,001).

Таким чином, висока частота порушень менструальної функції та порушення гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи серед жінок з ДМТ вказують на необхідність визначення та проведення цілеспрямованих профілактичних та лікувальних заходів, що дозволить поліпшити стан здоров'я жінок з ДМТ, зокрема репродуктивного.

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

Хоча статистично значущої різниці між групами ДМТ і НМТ за показниками фосфору не визначено (1,19 (1,12; 1,24) і 1,22 (1,16; 1,29) ммоль/л відповідно; P = 0,137), помічена тенденція до його зниження у жінок з ДМТ, а враховуючи його позитивний кореляційний зв'язок з кальцієм (за ДМТ r_s = 0,81 (95% ДІ 0,69–0,89); за НМТ r_s = 0,83 (95% ДІ 0,66–0,92), за нашою думкою, вказує на можливість дефіциту цього показника в подальшому.

За визначенням показників кальційрегулюючих гормонів відзначено, що у жінок з ДМТ діапазони коливань були розширеними і зміщеними у бік

нижньої межи норми, через що були статистично менше, ніж за НМТ, зокрема, Me (25; 75 %) ПТГ склали 26,0 (17,2; 32,6) пг/мл проти 37,2 (33,0; 40,2) пг/мл за НМТ (P < 0,001) і ОК — 16,4 (11,6; 18,7) проти 23,4 (21,2; 25,2) нг/мл (P < 0,001), відповідно. Показники вітаміну D за референтні значення не виходили, але у жінок з ДМТ вони також були статистично значимо меншими, ніж за НМТ (28,0 (25,0; 30,0) проти 32,3 (30,3; 35,0) нг/мл; P < 0,001).

Результати ультразвукового остеоденситометричного дослідження мінеральної щільності кісткової тканини на етапі прегравідарної підготовки переконливо показали відмінності в структурі остеопенічного синдрому у жінок з ДМТ в порівнянні з жінками з НМТ. Так, остеопенічний синдром був виявлений у кожної третьої жінки з ДМТ (21 із 65, що склало 32,3 %; 95% ДІ 22,2–44,4 %), зокрема, остеопенію 1-го ступеня (Т-критерій від -1 до -1,5 SD) зареєстровано у 9 жінок (13,8 %; 95% ДІ 7,5–24,3 %); 2-го ступеня (від -1,5 до -2 SD) — у 5 (7,7 %; 95% ДІ 3,3–16,8 %); 3-го ступеня (від -2 до -2,5) — у 4 (6,2 %; 95% ДІ 2,4–14,8 %), а остеопороз (нижче -2,5 SD) — у 3 (4,6 %; 95% ДІ 1,6–12,7 %).

З огляду на отримані результати прегравідарного етапу, доцільним було подальше дослідження стану кістково-мінерального обміну жінок з ДМТ, тобто під час вагітності. Зазначено, що як у жінок з ДМТ, так й з НМТ, із збільшенням терміну вагітності зміни рівня загального кальцію були одного напрямку, тобто зареєстровано його статистично значуще зменшення перед пологами порівняно з початком вагітності (ДМТ — 2,20 (2,07; 2,30) проти 2,25 (2,21; 2,32) ммоль/л; P < 0,001); НМТ (2,27 (2,23; 2,35) проти 2,34 (2,26; 2,41) ммоль/л; P = 0,007). Водночас у вагітних з ДМТ концентрація загального кальцію була суттєво нижчою, порівняно з НМТ, як на початку вагітності (P = 0,001), так й перед пологами (P = 0,003). Отримані результати збігаються з даними літератури [11, 51, 108], які свідчать про зниження рівня загального кальцію в сироватці крові зі збільшенням терміну гестації.

Вміст неорганічного фосфору в сироватці крові жінок перед пологам також був меншим, ніж на початку вагітності (ДМТ 1,16 (1,08; 1,21) проти 1,18 (1,12; 1,24) ммоль/л; P = 0,002; НМТ 1,20 (1,14; 1,25) проти 1,21 (1,17; 1,29) ммоль/л; P = 0,001) і за ДМТ був меншим, ніж за НМТ (на початку вагітності P = 0,024; перед пологами — P = 0,027), проте ця різниця була менш вираженою, ніж за значеннями загального кальцію.

Таким чином, механізм розвитку зниження вмісту кальцію в період вагітності тісно пов'язаний з гормональними зрушеннями, які спостерігаються при цьому фізіологічному стані [8].

Під час порівняння величин ПТГ на початку гестації відзначено його значне зниження, порівняно з вагітними з НМТ (відповідно 19,4 (14,9; 28,9) і 34,5 (30,8; 38,6) пг/мл; P < 0,001). З прогресуванням вагітності вміст ПТГ статистично значуще знизився, як за ДМТ (P < 0,001), так й за НМТ (P < 0,001), але у разі ДМТ був нижчим (відповідно 14,8 (13,5; 24,4) проти 30,5 (18,1; 34,3) пг/мл; P < 0,001).

Згідно існуючим повідомленням [8, 106], зниження активності ПТГ під час вагітності на фоні гіпокальціємії ще більше порушує кальцій-фосфорну рівновагу та спричиняє зменшення виробки в нирках активних метаболітів вітаміну D, зменшення всмоктування іонізованого кальцію і розвитку гіпокальціємії. Недостатність ПТГ або вітаміну D пред'являє до кальцієвого гомеостазу такі вимоги, які не вдається компенсувати затримкою кальцію нирками. Зниження вмісту кальцію в позаклітинній рідині може запобігти тільки посилена резорбція кісток, кінцевими проявами цих порушень можуть бути остеопенія і остеопороз [106, 108]. Ряд дослідників дотримується точки зору так званого фізіологічного гіперпаратиреоїдизму, спрямованого на підтримку нормального рівня кальцію в крові [51].

Оцінити метаболізм кісткової тканини дозволяє дослідження в крові такого біохімічного маркера формування кісток і резорбції, як ОК. Літературні дані про динаміку зазначеного маркера також суперечливі:

повідомляється про збільшення або зменшення його концентрації із збільшенням терміну гестації [51, 106]. Поступове зменшення в крові концентрації ОК свідчить про зниження швидкості синтезу кісткової тканини під час вагітності [51].

Під час дослідження у вагітних з ДМТ остеобластична активність, у порівнянні з вагітними з НМТ, була зниженою (з настанням вагітності 13,8 (9,3; 18,2) проти 21,2 (15,4; 23,8) пг/мл; $P < 0,001$; напередодні пологів — 12,3 (8,8; 16,9) проти 18,3 (15,2; 20,3); $P < 0,001$). Отже за медіанними значеннями наглядно також простежується істотне зменшення показників напередодні пологів.

Відомо, що для синтезу ОК необхідна достатня кількість вітаміну D, який відіграє ключову роль в метаболізмі кісткової тканини й мінерального гомеостазу [51]. Його зміни у разі ДМТ були подібними. Так, на початку вагітності його значення склали 27,1 (24,1; 30,0) нг/мл, а наприкінці вагітності зменшилися до 23,8 (20,5; 27,8) нг/мл ($P < 0,001$), за НМТ спостерігали подібну картину — 29,9 (27,8; 33,3) і 28,0 (25,8; 29,9) нг/мл ($P = 0,024$) відповідно. У вагітних з ДМТ спостерігаються більш низькі рівні вітаміну D, які з прогресуванням вагітності посилюються, на що вказує різниця між групами ДМТ і НМТ на початку вагітності ($P = 0,004$) та напередодні пологів ($P < 0,001$).

Під час комплексного обстеження з використанням ультразвукової денситометрії 41 жінки з ДМТ на початку вагітності ознаки остеопенічного синдрому зареєстровано у 15 (36,6 %; 95% ДІ 23,6–51,9 %). Встановлено, що 1-ий ступінь остеопенії (Т-критерій від -1 до -1,5 SD), мали 7 вагітних (17,1 %; 95% ДІ 8,5–31,3 %); 2-й ступінь (від -1,5 до -2 SD) — 4 (9,8 %; 95% ДІ 3,9–22,5 %); 3-й ступінь (від -2 до -2,5) — 2 (4,9 %; 95% ДІ 1,3–16,1 %) і остеопороз (нижче -2,5 SD) — також 2 (4,9 %; 95% ДІ 1,3–16,1 %). Водночас зареєстровано 1-й ступінь остеопенічного синдрому у 2 (5,7 %; 95% ДІ 1,6–18,6 %) жінок з НМТ, що було значно менше, ніж за ДМТ

($\chi^2_{(1)}$ = 8,661, P = 0,003). Напередодні пологів число вагітних з остеопенічним синдромом збільшилося до 19 із 37 (51,4 %; 95% ДІ 35,9–66,6 %), зокрема, з 1-м ступенем було 8 вагітних (21,6 %; 95% ДІ 11,4–37,2 %); з 2-м ступенем (від -1,5 до -2 SD) — 6 (16,2 %; 95% ДІ 7,7–31,1 %); 3-м ступенем (від -2 до -2,5) — 3 (8,1 %; 95% ДІ 2,8–21,3 %) і остеопорозом (нижче -2,5 SD) — 2 (5,4 %; 95% ДІ 1,5–17,7 %). Навіть у групі жінок з НМТ кількість остеопенічного синдрому збільшилася до 4 (11,4 %; 95% ДІ 4,5–26,0 %). Відносний ризик остеопенії у вагітних з ДМТ був вищий у 4,5 рази (95 % ДІ 1,7–11,9) у порівнянні з вагітними з НМТ.

Отримані результати переконливо свідчать про наявність порушень кістково-мінерального обміну у вагітних з ДМТ, які посилюються із прогресуванням гестації та збільшення частоти клінічних симптомів з боку кістково-зв’язкового апарату таза, що збігається з дослідженнями інших авторів [8, 51], які довели, що вираженість остеопенії наростає зі збільшенням терміну вагітності. Зауважимо, що є дослідження [22], які вказують, що фізіологічна вагітність супроводжується недостовірним зниженням мінеральної щільності кісткової тканини.

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

На підставі проведених досліджень і отриманих даних були розроблені лікувально-профілактичні заходи щодо зниження частоти акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ДМТ.

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

На етапі планування вагітності через дисфункцією гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи жінкам з ДМТ обох груп призначалась гормональна терапія, завдяки чому вдалося поліпшити показники оваріальних гормонів (естрадіолу і прогестерону) та пролактину, що відбилося на нормалізації менструального циклу, появі овуляції і відповідно сприяло настанню вагітності.

В той же час, не в усіх жінок з ДМТ вдалося наблизити показники гіпофізарних гормонів до значень жінок з НМТ, а в групі традиційних заходів у двох жінок рівень ФСГ залишився за межею нормативних значень, у зв'язку з чим, їх та інших жінок, у яких не вдалося добитися бажаної вагітності, спрямовано до кабінету діагностики та лікування безплідного шлюбу.

Отримання тільки гормональної корекції на прегравідарному етапі для жінок з ДМТ є недостатнім, що відбилося на частоті мимовільних абортів в групі жінок, які отримували традиційне лікування.

Одним з важливих аспектів цього дослідження було вивчення особливостей кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму у жінок з ДМТ і відповідно його корекція. Під час зіставлення змінних після проведеного лікування відмічено, що вміст загального кальцію і кальційрегулюючих гормонів у жінок, які отримували запропоновані заходи, з включенням карбонату кальцію і холекальциферолу, не відрізнявся від групи жінок з НМТ, тоді як у жінок, що отримували традиційні заходи, вони були статистично значимо зниженими, як в порівнянні з групою жінок з НМТ, так і з тими, які отримували запропоноване лікування.

Слід вказати, що з настанням вагітності та її прогресуванням ця тенденція посилювалася.

Впровадження щодо жінок з ДМТ розроблених лікувально-профілактичних заходів, у порівнянні з традиційними, сприяло статистично значущому зменшенню частоти мимовільного аборту з 16,3 до 2,0 %, P = 0,015 (ВР 0,12; 95% ДІ 0,02–0,93), загрози мимовільного аборту — з 36,6

до 12,0 %, P = 0,011 (ВР 0,33; 95% ДІ 0,14–0,77), раннього токсикозу — з 34,1 до 10,0 %, P = 0,008 (ВР 0,29; 95% ДІ 0,12–0,75), анемії — з 43,9 до 8,0 %, P < 0,001 (ВР 0,18; 95% ДІ 0,07–0,50), плацентарної дисфункції — з 65,9 до 28,0 %, P < 0,001 (ВР 0,43; 95% ДІ 0,26–0,70), затримки росту плода — з 36,6 до 14,0 %, P = 0,015 (ВР 0,38; 95% ДІ 0,17–0,85), патології кістково-зв'язкового апарату — з 43,9 до 14,0 %, P = 0,002 (ВР 0,32; 95% ДІ 0,15–0,69), аномалій пологової діяльності — з 39,0 до 10,0 %, P = 0,002 (ВР 0,26; 95% ДІ 0,10–0,64), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку — з 26,8 до 6,0 %, P = 0,008 (ВР 0,22; 95% ДІ 0,07–0,75) і малою масою тіла — з 22,0 до 4,0 %, P = 0,020 (ВР 0,18; 95% ДІ 0,04–0,80).

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

У зв'язку з тим, що в умовах дисметаболізму під час вагітності на тлі ДМТ порушення функції кісткової тканини призводять до розвитку акушерських ускладнень, починати їх профілактику необхідно саме з відновлення функції кісткової тканини та її захисту ще на етапі прегравідарної підготовки. Тому рішенням даної проблеми було залучення до лікувально-профілактичних заходів комбінованого препарату (карбонат кальцію та холекальциферол) з вираженою остеопротекторною властивістю. Слід також врахувати, що кальцій, який входить до складу призначеному нами препарату, позитивно впливає на роботу гормональної, нервової

системи, активує деякі ферменти. Крім того, важливою є властивість кальцію надавати антистресову дію та захищати клітини від окислення.

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

ВИСНОВКИ

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

1. ДМТ мають 10,4 % вагітних (95% ДІ 9,3–11,6 %). У жінок з ДМТ збільшується ймовірність виникнення безпліддя (СШ 3,9; 95% ДІ 1,82–8,30), порушень менструального циклу (СШ 3,8; 95% ДІ, 2,38–6,12), мимовільного аборту (СШ 3,1; 95% ДІ 1,51–6,35), анемії (СШ 3,5; 95% ДІ 2,36–5,09), плацентарної дисфункції (СШ 6,0; 95% ДІ 4,17–8,68), затримки росту плода (СШ 2,6; 95% ДІ 1,70–3,87), патології кістково-зв’язкового апарату (СШ 4,4; 95% ДІ 3,01–6,55), передчасних пологів (СШ 2,4; 95% ДІ 1,40–4,01), несвоєчасного відходження навколоплідних вод (СШ 1,7; 95% ДІ 1,14–2,39), аномалій пологової діяльності (СШ 1,6; 95% ДІ 1,04–2,58), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (СШ 3,5; 95% ДІ 2,12–5,84).
2. Зареєстровано, що у 72,3 % (95% ДІ 60,4–81,7 %) жінок з ДМТ спостерігаються порушення менструального циклу (проти 22,9 % за НМТ; $P < 0,001$). Характерними є пізнє менархе, опсо-, оліго- та гіпоменорея, болісні та нерегулярні менструації. На аменорею страждають 7,7 % (95% ДІ 3,3–16,8 %) жінок з ДМТ, ановуляторний цикл мають 67,7 % (95% ДІ 55,6–77,8 %), безпліддя — 26,2 % (95% ДІ 17,0–38,0 %).

3. У жінок з ДМТ частіше, ніж за НМТ, спостерігаються загроза мимовільного аборту (36,6 % проти 11,4 % за НМТ, $P = 0,016$), ранній токсикоз (34,1 % проти 8,6 %, $P = 0,012$), анемія (43,9 % проти 5,7 %, $P < 0,001$), плацентарна дисфункція (65,9 % проти 20,0 %, $P < 0,001$), затримка росту плода (36,6 % проти 2,9 %, $P < 0,001$), патологія кістково-зв'язкового апарату (43,9 % проти 2,9 %, $P < 0,001$), несвоєчасне відходження навколоплідних вод (36,6 % проти 14,3 %, $P = 0,037$), аномалії пологової діяльності (39,0 % проти 8,6 %, $P = 0,003$), народження дитини з затримкою внутрішньоутробного розвитку (26,8 % проти 2,9 % за НМТ, $P = 0,004$) та з малою масою тіла (22,0 % проти 2,9 %, $P = 0,017$).
4. Встановлено, що у жінок з ДМТ на прегравідарному етапі спостерігається статистично значуще зниженням вмісту ЛГ, ФСГ і підвищення пролактину, що спричиняє значуще зниження рівнів E_2, прогестерону та підвищення вТ і вказує на дисфункцію гіпоталамо-гіпофізарно-оваріальної системи. Зареєстровано сильну пряму кореляцію між вмістом E_2 та ІМТ (за ДМТ $r_s = 0,75$, $P < 0,001$; за НМТ $r_s = 0,66$, $P < 0,001$). Через ДМТ відбувається зниження активності процесів екстрагонадної ароматизації андрогенів в естрогени, внаслідок чого порушується зворотний зв'язок між гіпофізарними та оваріальними гормонами (ФСГ і E_2 $r_s = 0,64$, $P < 0,001$ проти $r_s = -0,69$, $P < 0,001$ за НМТ; ЛГ і E_2 $r_s = 0,46$, $P < 0,001$ проти $r_s = -0,49$, $P = 0,003$; ФСГ і прогестерон $r_s = 0,48$, $P < 0,001$ проти $r_s = -0,54$, $P = 0,001$).
5. Дослідження кістково-мінерального обміну у жінок з ДМТ на прегравідарному етапі та під час вагітності виявило статистично значуще зниження вмісту загального кальцію та кальційрегулюючих гормонів (ПТГ, ОК і вітаміну D), що посилюється із прогресуванням вагітності. Остеопенічний синдром на прегравідарному етапі у жінок з ДМТ зареєстровано у 32,3 % випадках і в жодному за НМТ ($P < 0,001$), на початку вагітності — у 36,6 % проти 5,7 % ($P = 0,003$), а напередодні пологів — 51,4 % проти 11,4 % ($P = 0,001$).

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

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. На етапі планування та під час вагітності у жінок з ДМТ необхідно досліджувати вміст загального кальцію, неорганічного фосфору, паратгормону, остеокальцину й вітаміну D, проводити ультразвукову остеоденситометрію щодо визначення порушень кальцій-мінерального обміну, діагностики остеопенічного синдрому та своєчасного призначення лікувально-профілактичних заходів.
2. Жінкам з ДМТ доцільно призначати комбінований препарат карбонату кальцію — 1250 мг та холекальциферолу — 200 МО перорально:
   – тричі на добу — у випадках порушення кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 6 тижнів, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижнів гестації;
   – двічі на добу — за відсутності порушень кальцій-фосфорного обміну та кісткового метаболізму на прегравідарному етапі три курси по 4 тижні, перерва між курсами місяць і під час вагітності у 10–12, 20–22 та 30–32 тижнів гестації.
3. На прегравідарному етапі у жінок з ДМТ слід визначати стан менструальної функції, вміст оваріальних і гіпофізарних гормонів (E_2, прогестерон, пролактин, вТ, ФСГ, ЛГ) і відповідно визначеним порушенням призначати гормональну терапію згідно дійсним протоколам МОЗ України.
4. Лікувальне харчування жінок з ДМТ повинно бути переважно білково-вуглеводним, прийом їжі 4–5 разів на добу. Калорійність денного раціону не менш 35 ккал/кг маси тіла. Процентне співвідношення денного раціону має розподілятися так: білки 35 %, жири 20 %, вуглеводи 45 %. Корекція дієти здійснюється з урахуванням супутньої патології шлунково-кишкового тракту. Пояснюється необхідність ведення щоденника харчування, що є ефективним методом, який допомагає здійснювати контроль за харчуванням.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абдулкадырова З. К. Эффективность эстроген-гестагенных препаратов у больных с овариальной недостаточностью, связанной с дефицитом массы тела / З. К. Абдулкадырова // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2006. — Сер. 11. — Вып. 2. — С. 103–110.
2. Абдуллаева Р. Г. Особенности формирования репродуктивного здоровья девушек-подростков с дефицитом массы тела : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Р. Г. Абдуллаева. — М., 2009. — 22 с.
3. Алиментарные факторы риска развития остеопороза / В. М. Коденцова В. М., О. А. Вржесинская, А. А. Светикова, Б. С. Каганов // Вопросы питания. — 2009. — Т. 178, № 1. — С. 22–32.
4. Андреева В. О. Состояние репродуктивной системы девочек-подростков при нервной анорексии : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / В. О. Андреева. — Ростов н/Д., 2008. — 48 с.
5. Атагаджиева М. С. Социальные и клинические особенности медикализации предменструального синдрома : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук / М. С. Атагаджиева. — Волгоград, 2010. — 28 с.
6. Букавнева Н. С. Оценка антропометрического статуса больных с дефицитом массы тела / Н. С. Букавнева, Д. Б. Никитюк, А. Л. Поздняков // Вопросы питания. — 2008. — Т. 77, № 6. — С. 14–16.
7. Бурцева Т. И. Нарушение становления репродуктивной функции у девочек как следствие недостаточной витаминной обеспеченности / Т. И. Бурцева, Н. В. Малышева, О. И. Бурлуцкая // Проблемы женского здоровья. — 2009. — Т. 3, № 2. — С. 42–46.

8. Взаимосвязь биохимических параметров крови и внутриутробной задержки развития плода у женщин с дефицитом массы тела / Х. К. Бобоева, М. Ф. Додхоева, А. М. Сабурова, Ф. Х. Ходжаева // Доклады Академии наук Республики Таджикистан. — 2010. — Т. 53, № 5. — С. 405–409.
9. Влияние коррекции питания у беременных с дефицитом массы тела на снижение акушерских осложнений / Б. В. Еникеев, С. Н. Гайдуков, Л. А. Романова, И. А. Рощупкина // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России, (Москва, 30 сент. – 02 окт. 2008 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2008. — С. 83–84.
10. Вплив метаболічної корекції порушень менструального циклу жінок репродуктивного віку на якість їх життя / В. М. Єнікєєва, Р. П. Шустик, Т. Ю. Тарасюк, І. В. Шарова // Таврический медико-биологический вестник. — 2012. — Т. 15, № 2, Ч. 1 (58). — С. 118–121.
11. Гаспарян Н. Д. Нарушение минерального обмена и его коррекция у беременных с остеопенией / Н. Д. Гаспарян, Е. А. Лебедева // XI Конгресс педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2007. — С. 42.
12. Гинекологическая эндокринология. Клинические лекции : руководство для врачей. — 3-е изд., перераб. / И. Б. Манухин, Л. Г. Тумилович, М. А. Геворкян. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2013. — 272 с. — (Серия «Библиотека врача-специалиста»)
13. Гинекология : национальное руководство / И. Б. Манухин, В. И. Кулаков, Г. М. Савельева. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2011. — 1088 с.
14. Гирин С. В. Индекс массы тела — важный показатель состояния здоровья / С. В. Гирин // Биологическая терапия. — 2010. — № 2. — С. 6–8.

15. Головченко О. В. Беременность и роды у женщин с низкой и избыточной массой тела в Белгородской области : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / О. В. Головченко. — М., 2010. — 18 с.
16. Григорьева Д. В. Нарушения костно-минерального обмена и их коррекция у беременных с остеопенией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Д. В. Григорьева. — М., 2008. — 24 с.
17. Громанчук С. П. Репродуктивна функція, перебіг вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок з дефіцитом маси тіла екзогенного генезу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / С. П. Громанчук. — Одеса, 2005. — 20 с.
18. Грузинова Е. Н. Клиническая оценка репродуктивной функции первородящих женщин с дефицитом массы : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. Н. Грузинова. — Казань, 2012. — 24 с.
19. Грузинова Е. Н. Некоторые аспекты течения беременности у женщин с дефицитом массы тела / Е. Н. Грузинова, Л. И. Герасимова, Т. Г. Денисова // Вопросы клинической медицины : материалы науч.-практ. конф. — Чебоксары, 2012. — С. 28–31.
20. Гундаров И. А. Дефицит массы тела как фактор риска невынашивания беременности (популяционное исследование) / И. А. Гундаров, Н. Н. Бойко // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 6. — С. 18–20.
21. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, М. Г. Лебедева [и др.] // Сиб. мед. журн. — 2010. — Т. 25, № 4. — Вып. 2. — С. 9–14.

22. Демина Е. Б. Состояние костно-минерального метаболизма у беременных с остеопеническим синдромом массы : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. Б. Демина. — М., 2006. — 24 с.
23. Денисова Т. Г. Особенности репродуктивной функции женщин с дефицитом массы тела / Т. Г. Денисова, Л. И. Герасимова, Е. Н. Грузинова // Журнал международной медицины. — 2014. — № 5. — С. 53–57.
24. Денисова Т. Г. Прегравидарная подготовка и ведение беременности у женщин с дефицитом массы тела : метод, рекомендации / Л. И. Герасимова, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова, Е. Н. Грузинова. — Чебоксары, 2012. — 28 с.
25. Дефицит массы тела как фактор риска репродуктивных потерь / Л. И. Герасимова, Т. Г. Денисова, Е. Н. Грузинова, Э. Н. Васильева // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2012. — № 2. — С. 18–21.
26. Допоміжні репродуктивні технології лікування безпліддя : Навчальний посібник / За ред. проф. Ф. В. Дахна, проф. О. М. Юзька. — К., 2011. — 339 с.
27. Думанская Ю. А. Исследование костной ткани методом двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрией у девочек-подростков с нарушением менструального цикла / Ю. А. Думанская, Э. А. Щербавская // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 3. — С. 56–58.
28. Дынник В. А. Особенности гормонального обеспечения аномальных маточных кровотечений в подростковом возрасте в современном социуме и негормональные методы их лечения / В. А. Дынник, Н. А. Щербина, А. А. Дынник // Здоровье женщины. — 2014. — № 5. — С. 136–140.

29. Еникеев Б. В. Особенности течения беременности и ее исход у женщин с дефицитом массы тела : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Б. В. Еникеев. — СПб., 2009. — 21 с.
30. Жукова Н. П. Ретроспективный анализ менструальной и репродуктивной функций и методов их коррекции у больных с нарушением питания / Н. П. Жукова, О. Н. Шматкова // Охрана материнства и детства. — 2010. — № 1 (15). — С. 4–8.
31. Иванов И. И. Репродуктивное здоровье у девочек пубертатного возраста / И. И. Иванов, Е. С. Черняева, Е. В. Попова // Таврический медико-биологический вестник. — 2009. — Т. 12. — № 1 (45). — С. 28–31.
32. Исмаилова З. М. Особенности течения беременности, родов и перинатальных исходов у женщин с дефицитом массы тела в сочетании с заболеваниями мочевыводящих : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / З. М. Исмаилова. — Душанбе, 2009. — 24 с.
33. Кадырова С. Г. Особенности фетоплацентарного комплекса у юных беременных с дефицитом массы тела / С. Г. Кадырова // Материалы XII Всерос. науч. форума [«Мать и дитя»], (27–30 сент. 2011 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2011. — С. 80–81.
34. Калашникова И. В. Нарушения менструальной функции в популяции девушек-подростков Белгородской области / И. В. Калашникова, В. С. Орлова, Г. М. Курганская // Научные ведомости Белгородского государственного университета (Серия : Медицина. Фармация). — 2010. — № 4 (75). — Вып. 9. — С. 18–26.
35. Кахиани М. И. Роль сбалансированного питания в течении и исходах беременности у женщин с различным трофологическим статусом : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / М. И. Кахиани. — СПб., 2009. — 24 с.

36. Клинико-гормональная характеристика больных с синдромом поликистозных яичников / А. Т. Терешин, Н. К. Ахкубекова, О. Ю. Ермолаев, Р. Г. Гатаулина // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2011. — № 1. — С. 59–62.
37. Клинический опыт прегравидарной подготовки и ведения беременности у женщин с дефицитом массы тела / Л. И. Герасимова, Л. И. Мальцева, Т. Г. Денисова [и др.] // Медицинский альманах. — 2013. — № 6. — С. 48–50.
38. Ковалюк Т. В. Особливості психоемоційної та нейровегетативної адаптації вагітних з аліментарною недостатністю маси тіла / Т. В. Ковалюк, В. О. Бенюк // Здоровье женщины. — 2014. — № 3 (89). — С. 87–90.
39. Колосова Т. А. Беременность и роды у женщин с ожирением и дефицитом массы тела : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Т. А. Колосова. — М., 2012. — 23 с.
40. Колосова Т. А. Течение I триместра беременности у женщин с низким индексом массы тела и возможности профилактики осложнений / Т. А. Колосова, Е. Г. Гуменюк, Т. И. Насонкова // Вестник РУДН. — 2011. — № 5. — С. 158–163. — (Серия Медицина. Акушерство и гинекология).
41. Комісаренко Ю. І. Вітамін D та його роль у регуляції метаболічних розладів / Ю. І. Комісаренко // Ліки України. — 2013. — № 4 (170). — С. 51–54.
42. Концентрации токсичных, потенциально токсичных и эссенциальных элементов в крови московских женщин и риск развития низкой массы тела (пилотное исследование) / И. Н. Ильченко, Н. А. Былова, М. В. Фронтасьева [и др.] // Профилактическая медицина. — 2010. — № 1. — С. 7–12.

43. Королева Д. Н. Особенности минерального и костного обмена у детей с пренатальной гипотрофией : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.08 «Педиатрия» / Д. Н. Королева. — Ижевск, 2010. — 25 с.
44. Котельников Г. П. Доказательная медицина. Научно-доказательная медицинская практика / Г. П. Котельников, А. С. Шпигель. — Самара : СамГМУ, 2000. — 116 с.
45. Кошель Е. М. Медико-социальные аспекты нарушения репродуктивного здоровья детей 11–18 лет : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Е. М. Кошель. — М., 2010. — С. 27.
46. Кулябин Ю. В. Особенности иммуно-метаболических процессов у лиц с пониженной массой тела и на фоне коррекции : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.16 «Патологическая физиология» / Ю. В. Кулябин. — Омск, 2009. — 22 с.
47. Ланг Т. А. Как описать статистику в медицине. Руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т. А. Ланг, М. Сесик; пер. с англ. под ред. В. П. Леонова. — М. : Практическая медицина, 2011. — 480 с.
48. Лебедева М. Индекс массы тела / М. Лебедева // Врач. — 2004. — № 9. — С. 66–67.
49. Мальцев С. В. Частота и причины снижения костной плотности у девочек-подростков / С. В. Мальцев, Н. Н. Архипова, А. В. Богданова // Практическая медицина. — 2009. — № 2 (34). — С. 113–116.
50. Мальцева Н. А. Особенности первого триместра беременности у женщин с нарушением жирового обмена : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Н. А. Мальцева. — М., 2008. — 24 с.

51. Манасова Г. С. Динамика содержания некоторых кальцийрегулирующих гормонов и маркеров ремоделирования костной ткани при неосложненном течении беременности и в ранний послеродовой период // Здоровье женщины. — 2011. — № 2 (58). — С. 191–194.
52. Маталыгина О. А. Питание беременных и кормящих женщин. Решенные и нерешенные проблемы / О. А. Маталыгина // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7, № 5. — С. 58–70.
53. Мороз О. О. Корекція маси та складу тіла жінок 21–35 років засобами оздоровчого фітнесу : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. наук з фізичного виховання і спорту : спец. 24.00.02 «Фізична культура, фізичне виховання різних груп населення» / О. О. Мороз. — К., 2011. — 21 с.
54. Нагорная В. Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, профилактике и лечении ее осложнений / В.Ф. Нагорная // Здоровье женщины. — 2014. — № 1 (87). — С. 103–108
55. Наказ МОЗ України від 29.08.2006 № 584 Про затвердження Протоколу медичного догляду за новонародженою дитиною з малою масою тіла при народженні.
56. Нарушение менструальной и репродуктивной функции у пациенток с ожирением / П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян, И. А. Полонец [и др.] // Здоровье женщины. — 2014. — № 5 (91). — С. 130–135.
57. Насонкова Т. И. Влияние питания на исход беременности / Т. И. Насонкова, Е. Г. Гуменюк, Е. М. Шифман // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2009. — № 1. — С. 36–39.
58. Недостатність вітаміну D в генезі порушень репродуктивного здоров’я / Т. Ф. Татарчук, О. В. Булавенко, І. М. Капшук, В. О. Тарнопольська // Український медичний часопис. — 2015. — № 5 (109). — С. 56–61.

59. Некоторые особенности заболеваемости доношенных детей с учетом массы тела при рождении в подростковом возрасте /Э. В. Бушуева, Л. И. Герасимова, Е. Н. Грузинова [и др.] // Общественное здоровье и здравоохранение. — 2012. — № 1. — С. 19–22.
60. Необходимость лабораторного контроля при назначении беременным витаминно-минеральных комплексов / Ф. Н. Гильмиярова, В. М. Радомская, Н. И. Гергель [и др.] // Медицинский альманах. — 2015. — № 2 (37). — С. 138–141.
61. Омаров Н. С-М. Особенности менструальной функции и полового развития в обследованных группах / Н. С-М. Омаров, М. А. Рамазанова // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 2. — С. 90–91.
62. Особенности перинатальных исходов у женщин с артериальной гипертензией / Ф. К. Тетелютина, Ю. Н. Бадриева, Т. В. Сушенцова, К. В. Гасников // Материалы XII Всерос. науч. форума [«Мать и дитя»], (27–30 сент. 2011 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2011. — С. 212.
63. Особенности течения беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела // Т. Г. Денисова, Э. Н. Васильева, Е. Н. Грузинова, Л. А. Тутубалина // Здравоохранение Чувашии. — 2012. — № 1. — С. 26–31.
64. Особенности течения беременности у женщин с дефицитом массы тела / Т. Г. Денисова, Э. Н. Васильева, Е. Н. Грузинова, Л. А. Тутубалина // Здравоохранение Чувашии. — 2012. — № 1. — С. 26–30.
65. Особливості клінічного перебігу синдрому полікістозних яєчників у жінок з різними конституційними типами / Т. Ф. Татарчук, І. Ю. Ганжий, Т. Н. Тутченко [та ін.] // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К. : Поліграф плюс, 2012. — С. 401–404.

66. Особливості психоемоційного стану вагітних з раннім гестозом та аліментарною недостатністю маси тіла / В. О. Бенюк, Т. В. Ковалюк, Л. Д. Ластовецька [та ін.] // Зб. наук. праць Асоц. акушерів-гінекологів України. — К. : Поліграф плюс, 2012. — С. 30–32.
67. Особливості стану здоров'я і репродуктивної функції у жінок з дефіцитом маси тіла екзогенного походження / О. О. Зелинський, А. Г. Андрієвський, С. П. Громан¬чук, І. О. Фортуна // Одеський медичний журнал. — 2005. — № 2 (88). — С. 60–64.
68. Особливості харчування та оцінка макро- і мікроелементного забезпечення вагітних / В. О. Бенюк, Т. В. Ковалюк, Т. Р. Ніконюк, С. В. Бенюк // Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. — 2012. — Т. II, № 3 (5). — С. 67–71.
69. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция : Пособие для врачей / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, Т. В. Коваленко [и др.]. — М., 2005. — 40 с.
70. Оценка влияния фактического питания на особенности течения беременности, родов и лактационную функцию / А. Ф. Низамова, М. Б. Красникова, Т. Б. Трубина, В. Б. Трубин // Казанский медицинский журнал. — 2009. — Т. 90, № 3. — С. 429–431.
71. Пахомов С. П. Особенности течения беременности и родов у женщин с выраженными отклонениями массы тела от нормы / С. П. Пахомов, О. В. Головченко, О. П. Лебедева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. — 2009. — Т. 67, Вып. № 8. — С. 47–52.
72. Петербургская В. Ф. Расстройства менструальной функции в пубертатном возрасте / В. Ф. Петербургская // Здоров'я України. — 2008. — № 10/1. — С. 57–59.
73. Поворознюк В. В. Дефіцит вітаміну D у населення України та чинники ризику його розвитку / В. В. Поворознюк, Н. І. Балацька // Репродуктивна ендокринологія. — 2013. — № 5 (13). — С. 7–13.

74. Поворознюк В. В. Состояние проблемы остеопороза и других метаболических заболеваний скелета в Украине // Новости медицины и фармации. — 2014 — № 3 (487). — С. 10–13.
75. Попова П. В. Роль снижения веса и применения бигуанидов в коррекции факторов риска сердечно-сосудистых болезней и нарушений менструальной функции у женщин с синдромом поликистозных яичников : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.02 «Эндокринология» / П. В. Попова. — СПб., 2011. — 21 с.
76. Прибавка массы тела у беременных женщин: значение для исхода беременности / Л. И. Тутченко, И. М. Меллина, А. А. Гудыменко, Е. М. Горелая // Здоровье женщины. — 2009. — № 6 (42). — С. 104–107.
77. Прилуцька Я. Ю. Діагностика та лікування остеопенічного синдрому у вагітних з анемією : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Я. Ю. Прилуцька. — Донецьк, 2008. — 18 с.
78. Психологическая адаптация женщин во время беременности и после родов / А. Н. Рыбалка, И. С. Глазков, И. Б. Глазкова [и др.] // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2011. — № 3 (42). — С. 44.
79. Пуршаева Э. Ш. Репродуктивное здоровье молодых женщин с дефицитом массы тела : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Э. Ш. Пуршаева. — М., 2014. — 25 с.
80. Радзинский В. Е. Девушки-подростки РФ: современные тенденции формирования репродуктивного потенциала (обзор литературы) / В. Е. Радзинский, М. Б. Хамошина, М. Г. Лебедева // Сибирский медицинский журнал. — 2010. — Т. 25, № 4. — Вып. 2. — С. 9–14.

81. Римарчук М. І. Локальне непрогресуюче відшарування хоріона та плаценти у жінок з маркерами недиференційованої дисплазії сполучної тканини / М. І. Римарчук // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. — 2015. — № 2. — С. 154–157.
82. Рудаева Е. В. Беременность, роды, здоровье новорожденных у матерей с дефицитом массы тела / Е. В. Рудаева. — Вестник РГМУ. — 2008. — № 3 (62). — С. 120–121.
83. Системный анализ влияния кинезотерапии на фосфорно-кальциевый обмен и состояние минеральной плотности костной ткани у людей с остеохондрозом позвоночника / Г. С. Козупица, В. М. Еськов, И. А. Васельцова, О. Н. Биленькая // Вестник новых медицинских технологий. — 2009. — Т. XVI, № 2. — С. 39–41.
84. Сорока Н. Ф. Факторы риска и патогенез остеопороза / Н. Ф. Сорока, А. П. Шепелькевич, З. В. Забаровская // Здравоохранение. — 2007. — № 5. — С. 10–16.
85. Степанова Р. Н. Взаимосвязь субоптимальных материнских и перинатальных исходов с индексом массы тела (ИМТ) матери накануне беременности // Материалы XII Всерос. науч. форума [«Мать и дитя»], (27–30 сент. 2011 г.) / Р. Н. Степанова, Н. Н. Корнеева, Л. П. Тарасова. — М. : МЕДИ Экспо, 2011. — С. 201.
86. Судаков Д. С. Оценка кальций-фосфорного обмена и ремоделирования костной ткани у женщин при физиологической беременности / Д. С. Судаков : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология». — СПб., 2011. — 22 с.
87. Суплотова Л. А. Распространенность ожирения, патологической прибавки веса и метаболического синдрома у женщин Крайнего Севера в период гестации / Л. А. Суплотова, С. А. Сметанина, Н. А. Новаковская // Ожирение и метаболизм. — 2011. — № 4. — С. 31–35.

88. Течение беременности и родов у женщин с дефицитом массы тела / Т. Г. Денисова, Е. Н. Грузинова, Л. И. Герасимова, Э. А. Мноян // Осложненная беременность и преждевременные роды: от науки к практике : материалы II Всерос. междисциплинарного образовательного конгресса. — М., 2013. — С. 52.
89. Тиреоидный статус и масса тела у девушек с нерегулярными менструациями, проживающих в йоддефицитном регионе / Л. Ш. Вагапова, О. Д. Константинова, Я. И. Коц [и др.] // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. — 2011. — Т. 7. — № 3. — С. 59–61.
90. Толстанова Г. А. Критерии прогнозирования синдрома задержки роста плода / Г. А. Толстанова, О. В. Голяновский // Здоровье женщины. — 2014. — № 1 (87). — С. 84–87.
91. Тохунц К. А. Клинико-лабораторные характеристики у больных с нормогонадотропной яичниковой недостаточностью, обусловленной дефицитом массы тела / К. А. Тохунц // Вестник новых медицинских технологий. — 2008. — Т. 15, № 1. — С. 46–47.
92. Тутченко Л. И. Питание женщины во время беременности / Л. И. Тутченко // Здоровье женщины. — 2008. — № 3. — С. 57–62.
93. Фадеева О. А. Факторы риска развития синдрома задержки роста плода / О. А. Фадеева, В. Г. Волков, Т. Ю. Афонина // Материалы XII Всерос. науч. форума [«Мать и дитя»], (27–30 сент. 2011 г.). — М. : МЕДИ Экспо, 2011. — С. 218–219.
94. Фатеева Е. М. Роль коррекции питания при подготовке к зачатию, в преконцепционный период / Е. М. Фатеева // Вопросы детской диетологии. — 2009. — Т. 7, № 3. — С. 47–49.

95. Фролова О. А. Гигиеническое обоснование оптимизации питания беременных женщин и разработка научно-методической базы по прогнозированию и управлению факторами риска : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.07 «Гигиена» / О. А. Фролова. — Казань, 2009. — 38 с.
96. Ходжаева Ф. Х. Внутриутробная задержка развития плода у женщин с дефицитом массы тела : клинические и морфофункциональные параллели : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.01.01 «Акушерство и гинекология» / Ф. Х. Ходжаева. — Душанбе, 2010. — 22 с.
97. Хомич Л. С. Фактори ризику небажаних результатів вагітностей. Оглядова стаття / Л. С. Хомич, Т. І. Андрєєва // Здоровье женщины. — 2011. — № 2 (58). — С. 90–94.
98. Хурасева А. Б. Лечебно-профилактические мероприятия у девочек с маточными кровотечениями пубертатного периода / А. Б. Хурасева // Доктор.Ру. — 2013. — № 1 (79). — С. 15–21.
99. Цацуа Ш. Р. Костный обмен у женщин с привычным невынашиванием беременности / Ш. Р. Цацуа, А. А. Дьяконова // Антибиотики и химиотерапия. — М., 2009. — Т. 54, № 3–4 (Специальный выпуск). — С. 82–84.
100. Цацуа Ш. Р. Остеопенический синдром при беременности / Ш. Р. Цацуа, А. А. Дьяконова, В. М. Сидельникова // Российский медицинский журнал. — 2007. — № 1. — С. 48–50.
101. Цацуа Ш. Р. Состояние костной ткани и факторы риска остеопороза у женщин с аутоиммунными причинами привычного невынашивания беременности / Ш. Р. Цацуа, А. А. Дьяконова, С. Ю. Кузнецов // Проблемы репродукции. — 2009. — № 2. — С. 104–107.

102. Шалина М. А. Состояние костной ткани у женщин с сахарным диабетом 1 типа / М. А. Шалина : автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология». — СПб., 2007. — 23 с.
103. Шамов И. А. Женские половые гормоны в лечении железодефицитной анемии / И. А. Шамов, Р. А. Меджидова // Вестник гематологии. — 2013. — Т. 9, № 4. — С. 11–13.
104. Шилин Д. Е. Минеральным гомеостаз и костный метаболизм в организме беременной, плода, ребенка / Д. Е. Шилин, В. Б. Спиричев // Остеопороз и остеопатии. — 2006. — Т. 2, № 2. — С. 26–32.
105. Шурпяк С. А. Роль баланса микроэлементов и витаминов в обеспечении гестационного процесса / С. А. Шурпяк, Н. И. Жемела // Здоровье женщины. — 2014. — № 5 (91). — С. 37–40.
106. Щербавская Э. А. Функционально-биохимические показатели костной ткани у беременных с гестозами / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Проблемы репродукции. — 2002. — № 4. — С. 41–45.
107. Щербавская Э. А. Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм при нормально протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом (обзор литературы) / Э. А. Щербавская, Е. А. Кочеткова, Б. И. Гельцер // Российский медицинский журнал. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 15–20.
108. Щербавская Э. А. Патофизиологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Российские Медицинские Вести. — 2003. — Т. 8, № 2. — С. 28–33.
109. Щербавская Э. А. Функционально-метаболическая оценка костной ткани в динамике беременности и лактации (клинико-экспериментальное исследование) : автореф. дис. на соискание ученой степени д-ра мед. наук : спец. 14.00.01 «Акушерство и гинекология» / Э. А. Щербавская. — М., 2004. — 41 с.

110. Этиология и патогенез нарушений репродуктивной системы у женщин с дефицитом массы тела (обзор литературы) / Т. Г. Денисова, Э. Н. Васильева, Э. А. Мноян [и др.] [Електронний ресурс] // Здравоохранение Чувашии. — 2014. — № 1. — С. 46–52.
111. A case series of pregnancy- and lactation-associated osteoporosis and a review of the literature / Y. Nakamura, M. Kamimura, S. Ikegami [et al.] // Ther. Clin. Risk Manag. — 2015. — Vol. 7, N 11. P. 1361–1365.
112. A comparison of maternal and paternal body mass index in early pregnancy / R. Kelly, N. Farah, N. O'Connor [et al.] // Aust. N Z. J. Obstet. Gynaecol. — 2011. — Vol. 51, N 2. — P. 147–150.
113. A rare cause of postpartum low back pain: pregnancy- and lactation-associated osteoporosis / R. Terzi, H. Terzi, T. Özer, A. Kale // Biomed Res Int. — 2014. — Vol. 2014. — P. 287832.
114. A comparison of serum levels of 25-hydroxy vitamin D in pregnant women at risk for gestational diabetes mellitus and women without risk factors / L. Jafarzadeh, A. Motamedi, M. Behradmanesh, R. Hashemi // Mater Sociomed. — 2015. — Vol. 27, N 5. — P. 318–322.
115. Aberrant expression of hypoxia-inducible factor la in the fetal heart is associated with maternal undernutrition / T. Ito, K. Tanabe, A. Nakamura [et al.] // Tohoku J. Exp. Med. — 2011. — Vol. 224, N 3. — P. 163–171.
116. Abeysena C. Sleep deprivation, physical activity and low income are risk factors for inadequate weight gain during pregnancy: A cohort study / C. Abeysena, P. Jayawardana // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2011. — Vol. 37, N 7. — P. 734–740.
117. Abnormal maternal body mass index and obstetric and neonatal outcome / G. S. Manzanares, H. A. Santalla, Z. I. Vico [et al.] // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. — 2011. — N 5. — P. 263–268.

118. Adherence of pregnant women to dietary counseling and adequacy of total gestational weight gain / B. Delia Libera, M. Ribeiro Baiao, M. M. de Souza Santos [et al.] // Nutr. Hosp. — 2011. — Vol. 26, N 1. — P. 79–85.
119. Assessment of the Institute of Medicine recommendations for weight gain during pregnancy: Florida, 2004–2007 / S. Park, W. M. Sappenfield, C. Bish [et al.] // Matern. Child. Health J. — 2011. — Vol. 15, N 3. — P. 289–301.
120. Association between short interpregnancy intervals and term birth weight: the role of folate depletion / M. van Eijsden, L. J. Smits, M. F. van der Wal, G. J. Bonsel // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 88, N l. — P. 147–153.
121. Association between vitamin D deficiency and primary cesarean section / A. Merewood, S. D. Mehta, T. C. Chen [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2009. — Vol. 94, N 3. — P. 940–945.
122. Associations between 25-hydroxyvitamin D levels and pregnancy outcomes: a prospective observational study in southern China / J. Zhou, L. Su, M. Liu [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. — 2014. — Vol. 68, N 8. — P. 925–930.
123. Associations of asthma with body mass index and adult weight change among reproductive age women / N. G. Fida, D. A. Enquobahrie, B. Gelaye [et al.] // Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol. — 2011. — Vol. 48, N 7. — P. 701–706.
124. Biomarkers of nutrition and stress in pregnant women with a history of eating disorders in relation to head circumference and neurocognitive function of the offspring / S. Koubaa, T. Hällström, K. Brismar [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. — 2015. — Vol. 27, N 15. — P. 318.
125. Bodnar L. M. Early-pregnancy vitamin D deficiency and risk of preterm birth subtypes / L. M. Bodnar, R. W. Platt, H. N. Simhan // Obstet. Gynecol. — 2015. — Vool. 125, N 2. — P. 439–447.
126. Bone metabolic changes during pregnancy: a period of vulnerability to osteoporosis and fracture / L. Sanz-Salvador, M. Á. García-Pérez, J. J. Tarín, A. Cano // Eur. J. Endocrinol. — 2015. — Vol. 172, N 2. — R. 53–65.

127. Carwell M. L. Eating disorders & breastfeeding / M. L. Carwell, D. L. Spatz // MCN Am. J. Matern. Child. Nurs. — 2011. — Vol. 36, N 2. — P. 112–117.
128. Chang M. Y. The effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on neonatal birth weight in Taiwan / M. Y. Chang, C. I. L. Kuo, K. F. Chiang // Int. J. of Nursing and Midwifery. — 2010. — Vol. 2, N 2. — P. 28–34.
129. Changes in calcitropic hormones, bone markers and insulin-like growth factor I (IGF-I) during pregnancy and postpartum: a controlled cohort study / U. K1. Møller, S. Streym, L. Mosekilde [et al.] // Osteoporos Int. — 2013. — Vol. 24, N 4. — P. 1307–1320.
130. Changes in pre-pregnancy weight and weight gain during pregnancy: retrospective comparison between 1986 and 2004 / F. Frischknecht, H. Briihwiler, L. Raio, K. P. Liischer // Swiss Med. Wklv. — 2009. — Vol. 139, N 3–4. — P. 52–55.
131. Charles T. Price. Essential nutrients for bone health and a review of their availability in the average North American diet / Charles T. Price, Joshua R. Langford, Frank A. // Open Orthopaedics J. — 2012. — Vol. 6. — P. 143–149.
132. Cohen J. H. Sociodemographic and health characteristics associated with attempting weight loss during pregnancy / J. H. Cohen, H. Kim // Prev. Chronic Dis. — 2009. — Vol. 6, N l. — P. 7.
133. Determinants of neonatal weight loss in term-infants: specific association with pre¬pregnancy maternalbody mass index and infant feeding mode / N. Regnault, J. Botton, L. Blanc [et al.] // Arch. Dis. Child. Fetal. Neonatal. Ed. — 2011. — Vol. 96, N 3. — P. 217–222.
134. Early risk factors for miscarriage: a prospective cohort study in pregnant women / P. C. Arck, M. Rücke, M. Rose [et al.] // Reprod. Biomed. Online. — 2008. — Vol. 17, N 1. — P. 101–113.

135. Effect of calcium supplementation on bone resorption in pregnancy and the early postpartum: a randomized controlled trial in Mexican women / A. S. Ettinger, H. Lamadrid-Figueroa, A. Mercado-García [et al.] // Nutr J. — 2014. — Vol. 13, N 1. — P. 116.
136. Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on maternal and neonatal outcomes: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / F. R. Pérez-López, V. Pasupuleti, E. Mezones-Holguin [et al.] // Fertil Steril. — 2015. — Vol. 103, N 5. — P. 1278–1288.
137. Effects of exercise training on maternal hormonal changes in pregnancy / S. A. Hopkins, J. C. Baldi, W. S. Cutfield [et al.] // Clin. Endocrinol. (Oxf). — 2011. — Vol. 74, N 4. — P. 495–500.
138. El-Gilany A. H. Body mass index and obstetric outcomes in pregnant in Saudi Arabia: a prospective cohort study / A. H. El-Gilany, S. Hammad // Ann. Saudi Med. — 2010. — Vol. 30, N 5. — P. 376–380.
139. Epidemiology of underweight and overweight-obesity among term pregnant Sudanese women / D. A. Rayis, A. O. Abbaker, Y. Salih [et al.] // BMC Res. Notes. — 2010. — N 6. — P. 323–327.
140. Fetal programming and the etiology of osteoporosis / W. Pieńkowski, H. Wolski, K. Drews, A. Seremak-Mrozikiewicz // Ginekol Pol. — 2015. — Vol. 86, N 8. — P. 622–625.
141. Gestational weight gain as predicted by progestational body mass index and gestational age in Mexicanwomen / E. Casanueva, M. E. Flores-Quijano, M. E. Rosello-Soberon [et al.] // Food. Nutr. Bull. — 2008. — Vol. 29, N 4. — P. 334–339.
142. Global summary of maternal and newborn vitamin D status-a systematic review / Saraf, S. M. Morton, C. A. Jr. Camargo, C. C. Grant // Matern.Child Nutr. — 2015. — Vol. 15[Epub ahead print]

143. Glucose kinetics and pregnancy outcome in Indian women with low and normal body mass indices / P. Dwarkanath, A. V. Kurpad, S. Muthayya [et al.] // Eur. J. Clin. Nutr. — 2009. — Vol. 63, N 11. — P. 1327–1334.

144. Grant W. B. Role of vitamin D in upregulation VEGF and reduction the risk of pre-eclampsia / W. B. Grant // Clin. Sci. (Lond.) — 2009. — Vol. 116, N 12. — P. 871.

145. Grundmann M. Vitamin D-roles in women's reproductive health? M. Grundmann, F. von Versen-Hoynck // Reprod. Biol. Endocrinnol. — 2011. — Vol. 9. — P. 146.

146. Healthy Eating Index during pregnancy according to pre-gravid and gravid weight status / M. Tsigga, V. Filis, K. Hatzopoulou [et al.] // Public. Health Nutr. — 2011. — Vol. 14, N 2. — P. 290–296.

147. Influence of pregnancy on bone density: a risk factor for osteoporosis? Measurements of the calcaneus by ultrasonometry / B. Kraemer, S. Schneider, R. Rothmund [et al.] // Arch. Gynecol. Obstet. — 2012. — Vol. 285, N 4. — P. 907–912.

148. Kovacs C.S. Presentation and management of osteoporosis presenting in association with pregnancy or lactation / Kovacs C. S., Ralston S. H.// Osteoporos Int. — 2015. — Vol. 26, N 9. — P. 2223–2241.

149. Kovacs C. S. Osteoporosis presenting in pregnancy, puerperium, and lactation / C. S. Kovacs // Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes. — 2014. — Vol. 21, N 6. — P. 468–475.

150. Kovacs C. S. Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies / C. S. Kovacs // Am. J. Clinical Nutrition. — 2008. — Vol. 88, N 2. — 520S–528S.

151. Laraia B. . Household food insecurity is associated with sell-reported pregravid weight status, gestational weightgain, and pregnancy complications / B. A. Laraia, A. M. Siega-Riz, C. Gundersen // J. Am. Diet Assoc. — 2010. — Vol. 110, N 5. — P. 692–701.

152. Lerchbaum E. Vitamin D and female fertility / E. Lerchbaum, T. Rabe // Curr. Opin. Obstet. Gynecol. — 2014. — Vol. 26, N 3. — P. 145–150.
153. Liabsuetrakul T. Is international or Asian criteria-based body mass index associated with maternal anaemia, low birthweight, and preterm births among Thai population? An observational study / T. Liabsuetrakul; Southern Soil-Transmitted Helminths and Maternal Health Working Group // J. Health Popul. Nutr. — 2011. — Vol. 29, N 3. — P. 218–228
154. Low cord blood serum levels of vitamin D: cause or effect of fetal macrosomia? / S. Yilmaz, A. Aktulay, C. Demirtas, Y. Engin-Ustun // Clin. Exp. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 42, N 4. — P. 501–504.
155. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight / N. Jansson, A. Nilsfelt, M. Gellerstedt [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2008. — Vol. 87, N 6. — P. 1743–1749.
156. Maternal pre-pregnancy body mass index explains infant's weight and BMI at 14 months: results from a multi-ethnic birth cohort study / I. Mesman, T. J. Roseboom, G. J. Bonsel [et al.] // Arch. Dis. Child. — 2009. — Vol. 94, N 8. — P. 587–595.
157. Maternal weight and lean body mass may influence the lactation-related bone changes in young undernourished Indian women / B. Kuikarni, V. Shatrugna, B. Nagalla [et al.] // Br. J. Nutr. — 2009. — Vol. 101, N 10. — P. 1527–1533.
158. Meta-analysis of clinical trials as a scientific discipline. II: Replicate variability and comparison of studies that agree and disagree / T. C. Chalmers, J. Berrier, H. S. Sacks [et al.] // Stat Med. — 1987. — Vol. 6, N 7. — P. 733–744.
159. Nutritional status of pregnant women and birth outcome / I. Kaim, E. Sochacka-Tatara, A. Pac [et al.] // Przegl. Lek. — 2009. — Vol. 66, N 4. — P. 176–180.

160. Obstetric and neonatal outcomes of maternal vitamin D supplementation: results of an open-label, randomized controlled trial of antenatal vitamin D supplementation in Pakistani women / N. Hossain, F. H. Kanani, S. Ramzan [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 2014. — Vol. 99, N 7. — P. 2448–2455.
161. Osteoporosis in the European Union: medical management, epidemiology and economic burden / E. Hernlund, A. Svedbom, M. Ivergerd [et al.] // Arch. Osteoporos. — 2013. — Vol. 8. — P. 136.
162. Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis / C. S. Simmonds, G. Karsenty, A. C. Karaplis, C. S. Kovacs // J. Bone Miner Res. — 2010. — Vol. 25, N 3. — P. 594–605.
163. Pattern of pregnancy weight gain in homozygous sickle cell disease and effect on birth size / M. Thame, J. Lewis, I. Hambleton [et al.], H. Trotman, G. Serjeant // West. Indian. Med. J. — 2011. — Vol. 60, N l. — P. 36–40.
164. Post Pregnancy Severe Spinal Osteoporosis with Multiple Vertebral Fractures and Kyphoscoliosis in a Multigravida: A Rare Case with Management / S. Hadgaonkar, K. C. Shah, H. Bhatt [et al.] // Asian Spine J. — 2015. — Vol. 9, N 4. — P. 625–628.
165. Prepregnancy body mass index and resting metabolic rate during pregnancy / K. Melzer, Y. Schutz, N. Soehnchen [et al.] // Ann. Nutr. Metab. — 2010. — Vol. 57, N 3–4. — P. 221–227.
166. Prepregnancy body mass index, smoking during pregnancy, and infant birth weight / M. La Merrill, C. R. Stein, P. Landrigan [et al.] // Ann. Epidemiol. — 2011. — Vol. 21, N 6. — P. 413–420.
167. Prepregnancy weight status and the risk of adverse pregnancy outcome / M. S. Hauger, L. Gibbons, T. Vik, J. M. Belizan // Acta Obstet. Gynecol. Scand. — 2008. — Vol. 87, N 9. — P. 953–959.

168. Prevention and consequences of vitamin D deficiency in pregnant and lactating women and children: A symposium to prioritise vitamin D on the global agenda / I. Schoenmakers, J. M. Pettifor, J. P. Peña-Rosas [et al.] // J. Steroid Biochem. Mol. Biol. — 2015. — Vol. 10. — pii: S0960-0760(15)30130-8.
169. Risk factors for first trimester miscarriage — results from a UK-population-based case-control study / N. Maconochie, P. Doyle, S. Prior, R. Simmons // BJOG. — 2007. — Vol. 114, N 2. — P. 170–86.
170. SPSS: искусство обработки информации. Анализ статистических данных и восстановление скрытых закономерностей : пер с нем. / А. Бююль, П. Цёфель. — СПб. : ДиаСофтЮП, 2005. — 608 с.
171. Suliga E. Nutritional behaviours of pregnant women / E. Suliga // Pediatr. Endocrinol. Diabetes. Metab. — 2011. — Vol. 17, N 2. — P. 76–81.
172. Symptoms and pregnancy outcomes associated with extreme weight loss among women with hyperemesis gravidarum / M. S. Fejzo, B. Poursharif, L. M. Korst [et al.] // J. Womens Health (Larchmt). — 2009. — Vol. 18, N 12. — P. 1981–1987.
173. Tennant P. W. Maternal body mass index and the risk of fetal and infant death: a cohort study from the North of England / P. W. Tennant, J. Rankin, R. Bell // Hum. Reprod. — 2011. — Vol. 26, N 6. — P. 1501–1511.
174. Tracking of 25-hydroxyvitamin D status during pregnancy: the importance of vitamin D supplementation / R. J. Moon, S. R. Crozier, E. M. Dennison, J. H. Davies [et al.] // Am. J. Clin. Nutr. — 2015. — Vol. 102, N 5. — P. 1081–1087.
175. Treading the tightrope between motherhood and an eating disorder: A qualitative study / S. Tierney, J. R. Fox, C. Butterfield [et al.] // Int. J. Nurs. Stud. — 2011. — Vol. 48, N 10. — P. 1223–1233.

176. Vitamin D during pregnancy and infancy and infant serum 25-hydroxyvitamin D concentration / C. C. Grant, A. W. Stewart, R. Scragg [et al.] // Pediatrics. — 2014. — Vol. 133, N 1. — P. 143–153.
177. Vitamin D status in early pregnancy and risk of preeclampsia / M. Achkar, L. Dodds, Y. Giguère // Am. J. Obstet. Gynecol. — 2015. — Vol. 212, N 4. — P. 511
178. Vitamin D supplementation during pregnancy: doubl-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis, D. Johnson, T. C. Hulsey [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2011. — Vol. 26, N 10. — P. 2341–2357.
179. Vitamin D supplementation during pregnancy: doubl-blind, randomized clinical trial of safety and effectiveness / B. W. Hollis, D. Johnson, T. C. Hulsey [et al.] // J. Bone Miner. Res. — 2011. — Vol. 26, N 10. — P. 2341–2357.
180. Weight loss and mortality: a gender-specific analysis of the Tromso study / T. Wilsgaard, B. K. Jacobsen, E. B. Mathiesen, I. Njolstad // Gend. Med. — 2009. — Vol. 6, N 4. — P. 575–586.
181. Weight loss in pregnancy and cardiometabolic profile in childhood: findings from a longitudinal birth cohort / I. J. Grooten, R. C. Painter, M. Pontesilli [et al.] // BJOG. — 2015. — Vol. 122, 12. — 1664–1673.
182. Weight loss interventions in young people (18 to 25 year olds): a systematic review / A. S. Poobalan, L. S. Aucott, E. Precious [et al.] // Obes. Rev. — 2010. — Vol. 11, N 8. — P. 580–592.
183. Weight-management interventions for pregnant or postpartum women / A. K. Kuhlmann, P. M. Dietz, C. Galavotti, L. J. England // Am. J. Prev. Med. — 2008. — Vol. 34, N 6. — P. 523–528.
184. WHO : Global Database on Body Mass Index. — Режим доступу : http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html

185. Williamson C. S. Nutrition in pregnancy / C. S. Williamson // Nutr. Bull. — 2006. — Vol. 31, N 1. — P. 28–59.

186. Zeltser L. M. Roles of the placenta in fetal brain development L. M. Zeltser, R. L. Leibel // Proceedings of the National Academy of Sciences. — 2011. — Vol. 108, — N 38. — P. 15667–15668.