

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
НАЦІОНАЛЬНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ ПІСЛЯДИПЛОМНОЇ ОСВІТИ
ІМЕНІ П. Л. ШУПИКА

ОНИСЬКО ОЛЕСЯ ВАСИЛІВНА

УДК:618.39-02:618.11-003.4-031.14-008.6:616-008.9:577.175.72]-084.3

**ПРОФІЛАКТИКА НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК ІЗ
СИНДРОМОМ ПОЛКІСТОЗНИХ ЯЄЧНИКІВ НА ФОНІ
ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНОСТІ В АНАМНЕЗІ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня

Кандидата медичних наук

Київ – 2017

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Державному вищому навчальному закладі «Ужгородський національний університет» МОН України

Науковий керівник

доктор медичних наук, професор **Корчинська Оксана Олександрівна**, медичний факультет ДВНЗ «Ужгородський національний університет» МОН України, професор кафедри акушерства та гінекології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Суханова Ауріка Альбертівна**, Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології

доктор медичних наук, професор **Геник Наталія Іванівна**, ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» МОЗ України, завідувач кафедри акушерства та гінекології

Захист відбудеться « ____ » _____ 2017 р. о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.613.02 при Національній медичній академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ (04112, м. Київ, вул. Дорогожицька, 9).

Автореферат розісланий « ____ » _____ 2017 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
кандидат медичних наук доцент

О. А. Галушко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Синдром полікістозних яєчників (СПКЯ) – це симптомокомплекс, який характеризується порушенням менструального циклу (МЦ) на фоні відсутності овуляції, безпліддям, збільшенням і склерокістозними змінами обох яєчників та ендокринними порушеннями у вигляді високого рівня лютеїнізуючого гормону (ЛГ), андростендіону і вільного тестостерону (Тст) на фоні нормального або низького рівня фолікулстимулюючого гормону (ФСГ) в крові (Ladson G. et al.).

Синдром полікістозних яєчників є найчастішою ендокринопатією у жінок репродуктивного віку як в Україні, так і за кордоном, і становить гетерогенну групу порушень із широкою клінічною і біохімічною варіабельністю. За даними деяких авторів (Шибалова Е. И. и соавт., 2009; Martin K. A. et al., 2008), частота СПКЯ в популяції складає від 4 до 15 % і зустрічається однаково часто в різних етнічних групах: в Україні – від 0,6 до 11,0 %, у країнах ближнього зарубіжжя – 1,8-11,0 %, в Європі – 15-20 %, в США – 6-10 %.

Незважаючи на чисельні дослідження, присвячені різноманітним аспектам проблеми, одностайності щодо патогенезу цієї патології на сьогодні немає. Залишаються дискусійними питання щодо виявлення механізму формування хронічної ановуляції, гіперандрогенії та гіперінсулінемії як основних проявів СПКЯ та методів їх корекції. Більшість пацієток репродуктивного віку з СПКЯ страждають на безпліддя, частота якого складає 35-74 % (Ketel I. J. et al., 2010; Morin-Papunen L. et al., 2012; Galazis N. et al., 2011). Порушення менструального циклу, ановуляція, безпліддя, гірсутизм різного ступеня, ожиріння й двобічне збільшення яєчників значно впливають на якість життя пацієток з СПКЯ. Вивчення різних механізмів патогенезу показало гетерогенність розвитку синдрому полікістозних яєчників із залученням багатьох органів і систем, зокрема, гіпоталамо-гіпофізарного комплексу, оваріальних і екстраоваріальних чинників (Raval A. D. et al., 2011; Preiss D. et al., 2011; Guttmann-Bauman I. et al., 2005). В сучасній літературі показана роль метаболічних порушень у патофізіології синдрому полікістозних яєчників: численними дослідженнями було доведено, що у хворих із СПКЯ часто має місце порушена толерантність до глюкози у вигляді інсулінорезистентності (ІР) із компенсаторною гіперінсулінемією. Ці метаболічні порушення призводять до посилення яєчничкової гіперандрогенії (кардинальної ознаки СПКЯ), неефективності індукції овуляції, а надалі – до підвищення ризику серцево-судинних захворювань та інсулінонезалежного цукрового діабету, що обтяжують перебіг періоду пре- і постменопаузи (Speiser P. W. et al., 2010).

Дане захворювання проявляється основним симптомом – безпліддя. При проведенні адекватного лікування, враховуючи особливості патогенезу СПКЯ, вагітність можлива. Але зважаючи на той факт, що вона настає на фоні ендокринних порушень, виникають різні ускладнення вагітності: невиношування у різних термінах, завмирання вагітності, анембріонія, плацентарна дисфункція та її наслідки – затримка внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВУР), дистрес плода, передчасне відшарування нормально розміщеної плаценти (Johnstone E. B. et al., 2010; Alsamarai S. et al.,

2009). Найчастішою причиною акушерських ускладнень прийнято вважати інсуліно-резистентність, яка наявна не тільки до настання вагітності у даної категорії жінок, але й прогресує під час вагітності. Інсулінорезистентність самотійно або в комплексі з іншими чинниками підвищує ризик виникнення патології вагітності та пологів (Abbott D. H. et al., 2008; Ortega H. H. et al., 2010).

У жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності частіше виникають акушерські та перинатальні ускладнення. Серед них частим ускладненням є невиношування (Azziz R. et al., 2008; Yildiz B. O. et al., 2008). Проблема профілактики невиношування у жінок із даною патологією в анамнезі продовжує залишатися в центрі уваги дослідників. В сучасному акушерстві та перинатології питання запобігання передчасним пологам, плацентарній дисфункції, а також практичні рекомендації щодо зниження частоти вказаних ускладнень у пацієток із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності в анамнезі, в літературі раніше не висвітлювалася. Хоча, за даними деяких авторів, рівень невиношування у жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності коливається від 22 до 50 % порівняно із загальним рівнем невиношування, що становить 15-25 % (Sam S. et al., 2008; Ezeh U. et al., 2013). Тому все це стало підставою для проведення наукових пошуків у даному напрямку, спрямованих на покращення перинатальних наслідків жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Виконана науково-дослідна робота є фрагментом наукових робіт кафедри акушерства та гінекології ДВНЗ «Ужгородський національний університет» «Оцінка та шляхи покращення репродуктивного здоров'я жінки, перинатальні аспекти вагітності в умовах нестачі йоду і екологічного навантаження», № держреєстрації 0110U001968 та «Моніторинг гестаційного процесу при патології навколоплодового середовища», № держреєстрації 0115U001289.

Мета дослідження: зниження частоти невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі на підставі вивчення клінічних та ендокринологічних особливостей і розробки комплексу профілактично-лікувальних заходів.

Завдання дослідження.

1. Дослідити особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та перинатальний розвиток плода у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

2. Встановити умови формування та особливості функціонального стану фетоплацентарного комплексу у вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

3. Визначити мікробіоценоз пологових шляхів у вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

4. Визначити гормональний фон і показники вуглеводного обміну у вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

5. Розробити комплекс профілактично-лікувальних заходів для вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі з метою профілактики невиношування.

Об'єкт дослідження – синдром полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

Предмет дослідження – перебіг вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників, пологів, післяпологового періоду, стан новонароджених, стан вуглеводного обміну, гормональний стан, мікробіоценоз пологових шляхів, стан фетоплацентарного комплексу.

Методи дослідження: клінічні, ендокринологічні, ехографічні, доплерометричні, біохімічні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше визначено особливості клінічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового та перинатального періодів у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

Встановлено особливості формування та функціонального статусу фетоплацентарного комплексу у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

Встановлено взаємозв'язок між клінічними, мікробіологічними, ехографічними та ендокринологічними аспектами функціонування системи мати-плацента-плід у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі, що дозволило поглибити знання про патогенез невиношування у таких вагітних, а також науково обґрунтувати комплекс профілактично-лікувальних заходів, скерованих до покращення наслідків розродження.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлено особливості клінічного, ендокринологічного, мікробіологічного статусів у вагітних жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі. Встановлено фактори ризику виникнення та ланки патогенезу невиношування у цих жінок. Розроблено та впроваджено лікувально-профілактичний комплекс щодо зменшення частоти невиношування у вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі на основі патогенетично обґрунтованого лікування.

Результати досліджень впроваджені у практику роботи міського пологового будинку м. Ужгород, Центру охорони здоров'я матері та дитини Київської області, пологового будинку №1 м. Київ, у навчальному процесі кафедр акушерства та гінекології й охорони материнства та дитинства ДВНЗ «Ужгородський національний університет», кафедри акушерства, гінекології та перинатології Національної медичної академії післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Планування і проведення всіх досліджень виконано за період з 2012 по 2016 рр. Автором розроблено індивідуальні карти вагітних, роділь, породіль та новонароджених для з'ясування репродуктивного та соматичного анамнезу пацієнток, особливостей акушерських і перинатальних усклад-

нень, зокрема, невиношування вагітності. Проведено обстеження 100 жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі, яким призначали лікувально-профілактичні заходи під час вагітності. Самостійно проведено забір і підготовку біологічного матеріалу. Дослідження виконані безпосередньо автором та за його участю.

Здобувачем здійснено статистичний аналіз отриманих даних, написані всі розділи дисертації, сформульовані висновки, розроблені практичні рекомендації щодо зниження частоти невиношування у вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації доповідались та обговорювались на наукових конференціях ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (м. Ужгород, 2012, 2013), засіданнях Київського та Закарпатського обласних відділень Асоціації акушерів-гінекологів України (2012); засіданні проблемної комісії НАМН і МОЗ України «Акушерство та гінекологія» (листопад 2012, м. Київ); науково-практичній конференції «Актуальні питання розвитку медичних наук у XXI столітті» (травень 2013, м. Львів), міжнародній науково-практичній конференції «IV Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених» (травень 2013, м. Вінниця), міжнародній конференції «Актуальні питання акушерства, гінекології та перинатології» (травень 2013, м. Судак).

Публікації. За темою кандидатської дисертації опубліковано 7 наукових статей, всі – у фахових журналах, рекомендованих МОН України, причому 5 самостійних. Оформлено 2 патенти на корисну модель.

Обсяг та структура дисертації. Дисертація викладена на 161 сторінці друкованого тексту та складається зі вступу, огляду літератури, розділу методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, обговорення результатів, висновків і списку використаних джерел, який включає 232 джерел. Робота ілюстрована 19 таблицями і 36 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження було проведено в два етапи, відповідно до мети і задач наукової роботи. На першому етапі вивчено особливості перебігу вагітності, пологів, післяпологового та неонатального періодів у 50 вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі, що отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи (I основна група). Для порівняльної характеристики були вивчені аналогічні параметри у 50 акушерськи та соматично здорових вагітних (контрольна група). На другому етапі проведена клінічна та інструментально-лабораторна оцінка ефективності розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу, що використовувався до та під час вагітності, у 50 жінок із СПКЯ на фоні інсулінорезистентності в анамнезі (II основна група). Загальноприйняте ведення жінок здійснювалося відповідно до наказу МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Методичні рекомендації щодо організації

надання амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги» і містило в собі комплексне лікування запальних процесів до вагітності, в тому числі, й шийки матки, а під час вагітності – вітамінотерапію, препарати йоду з урахуванням ендемічної зони, тощо. Слід відмітити, що у жінок I основної групи вагітність наступала на фоні стимуляції овуляції клостильбегідом 50-100 мг з 5-го по 9-й день циклу, при досягненні фолікула діаметром 18 мм введено 10 000 ОД хоріонічного гонадотропіну внутрішньом'язево.

Нами розроблена лікувально-профілактична методика, що містить у собі обов'язкову підготовку до вагітності шляхом корекції метаболічних порушень за допомогою призначення препарату метформіну гідрохлориду 500 мг, а також зниження індексу маси тіла (ІМТ) шляхом призначення комплексного препарату, до складу якого входять екстракт гарцинії камбоджійської (що відповідає вмісту кислоти гідроксилимонної 0,05 г) 0,1 г, хрому піколінату 0,0001 г, L-тирозину (тирозину) 0,05 г, лівокарнітину (L-карнітину) 0,015 г, йоду (у вигляді водоростей бурих сухого екстракту) 0,037 мг, та білково-рослинної дієти з правильним розподіленням їжі впродовж дня і водним балансом.

Всім жінкам проводилася стимуляція овуляції з 5-го по 9-й день циклу у дозі 50-100 мг клостильбегіду на добу, при досягненні розміру фолікула 18-20 мм в діаметрі вводили хоріонічний гонадотропін в дозі 10 000 ОД і через 48 годин робили повторне УЗД для констатації овуляції очікування вагітності.

Перепарат мікронізованого натурального прогестерону в дозі 200 мг на добу призначався інтравагінально під час вагітності у терміні до 20 тижнів. Також у цьому ж терміні вагітності проводилася ультразвукова цервікометрія: при довжині шийки матки менше 30 мм та лійкоподібному розширенні цервікального каналу ми продовжували призначати мікронізований прогестерон в тій самій дозі 200 мг на добу інтравагінально до 34-го тижня вагітності. Відомо, що ендотеліальна дисфункція характеризується зниженням синтезу оксида азоту, який є основним вазодилататором, що зумовлено пошкодженням L-аргінін транспортних систем, гіпоаргінінемією. Тому з метою профілактики плацентарної дисфункції призначали препарат L-аргінін з внутрішньовенним введенням 100 мл 4,2 % розчину в кількості 10 інфузій у 10-12, 20-22 та 32-34 тижні вагітності. Для підтримання нормального рівня інсуліну в крові під час вагітності призначали препарат, що містить гуарову смолу. Також для зниження інсулінорезистентності ми призначали вагітним жінкам 1000 МО вітаміну D3 у краплях, по одній краплі на день, починаючи з 28-го тижня вагітності впродовж 8 тижнів.

Клінічні методи дослідження включали вивчення анамнестичних даних, при цьому проводили оцінку менструальної, статевої, дітородної функцій. Окрім цього, проводили оцінку наявності в минулому іншої генітальної та екстрагенітальної патології.

Ехографічні та доплерометричні дослідження були виконані на ультразвукових апаратах Siemens Sonoline SL-250 та Toshiba 250. У першому триместрі

вагітності визначали наступні дані: вимірювання куприко-тім'яного розміру ембріону, носових кісточок, шийної складки, наявність ознак життя плода (серцебиття та рухи). У другому та третьому триместрах вагітності звертали увагу на наступні ознаки: наявність вад розвитку плода, положення та передлежання його, визначали кількість амніотичної рідини (нормоводдя, маловоддя, багатоводдя), встановлювали локалізацію плаценти. Гестаційний вік плода встановлювали шляхом вимірювання біпаріетального розміру голівки та довжини стегна. Вагу плода визначали шляхом вимірювання окружності, площі та середнього діаметру черепа. Обов'язково ідентифікували такі структури плоду як череп, шлуночки мозку, мозочок, хребет, серце, шлунок, нирки, сечовий міхур, кінцівки та місце входження пуповини в передню черевну стінку плода.

Стан матково-плацентарного та плодово-плацентарного кровообігів оцінювали за допомогою методу доплерометрії, застосували комбінований датчик з частотою 3,5 МГц, що працює в імпульсному режимі, і частотний фільтр на рівні 100 Гц. При цьому головне значення надавали співвідношенню між швидкостями кровотоку в різні фази серцевого циклу, нормативні показники кривих швидкостей кровотоку в маткових артеріях та артеріях пуповини визначали згідно числових значень, розроблених М. В. Медведєвим (1999). Класифікація ступенів важкості порушень матково-плацентарного та плодового кровотоку також здійснювалася за цим автором.

Проведення нестресового тесту здійснювалося у терміні більше 30 тижнів вагітності, при цьому тривалість запису становила не менше 20 хвилин. Нормальний нестресовий тест включав мінімум 2 акцелерації протягом двадцятихвилинного періоду тестування, які досягають піку, щонайменше 15 уд./хв вище базової лінії, і мають тривалість щонайменше 15 секунд. Базова частота серцебиття плода має перебувати в межах нормального діапазону 110-170 уд./хв. Реактивним (нормальним) нестресовим тестом вважали такий, при якому децелерації були відсутні або випадкові, тривали менше 30 секунд, а варіабельність серцевого ритму плода становила 6-25 уд./хв. При відхиленні вказаних показників від нормативних значень проводилася загальна оцінка ситуації з подальшим дослідженням біофізичного профілю плода, доплерометрії, а в деяких ситуаціях – термінове розродження.

Ендокринологічні методи обстеження включали вивчення гормональних взаємовідношень в системі мати-плацента-плід, при цьому досліджували рівень таких гормонів як естріол, прогестерон, хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген, а також визначали індекс НОМА, С-пептид, глікозильований гемоглобін. Дослідження гормонів проводили методом імуноферментного аналізу за допомогою тест-систем «Roche Diagnostics» (Швейцарія), DRG (Німеччина).

Цитологічні дослідження шийки матки проводили шляхом взяття мазка з поверхні екзоцервікса за допомогою шпателя, а з ендочервікса за допомогою щітки – ендобраша. Матеріал тонким шаром наносили на знежирене предметне скельце. Після нанесення на скло мазок фіксувався в суміші Нікіфорова (спирт та ефір у співвідношенні 1 : 1 протягом 20 хвилин). Препарати забарвлювалися за Папаніколау:

забарвлення гематоксилином, фосфорновольфрамовою кислотою та оранжевим G, а потім – світло-зеленим, бісмарком коричневим та еозином. При оцінці результатів цитологічного дослідження користувалися класифікацією Папаніколау: тип I – норма; тип II – запалення, доброякісні та реактивні зміни; тип IIIa – атипові клітини невизначеного типу – плоскоклітинні, залозисті; тип IIIб – дискаріоз легкого та середнього ступеня; тип IV – дискаріоз важкого ступеня; тип V – злаякісна патологія.

Мікробіологічні методи дослідження включали бактеріоскопію мазків, взятих з піхви, цервікального каналу та уретри, з наступним бактеріологічним дослідженням та антибіотикограмою. Вміст відбирали за допомогою стерильних тампонів, переносили в пробірку, що містила транспортне середовище, та впродовж двох годин доставляли в лабораторію. Доставлений матеріал засівали на чашки Петрі з 5 % кров'яним агаром, жовточно-сольовим агаром, на середовище Ендо, Сабуро, лактобакагар, а також пробірки з тіогліколевим середовищем та цукровим бульйоном. Посіви інкубували при температурі 37 °С 48 годин. Чашки з 5 % кров'яним агаром інкубували в умовах з підвищеним вмістом вуглекислого газу. При появі росту на щільних середовищах проводили підрахунок колоній різної морфології, враховуючи їх співвідношення, проводили видову ідентифікацію організмів і визначення їх чутливості до антибіотиків. Ідентифікацію чистих культур проводили з урахуванням морфологічних, тинкторіальних, культуральних, біохімічних та антигенних властивостей мікроорганізмів. Етіологічно значимим вважали наявність мікроорганізмів в титрі 10^5 КУО/мл, для мікоплазм – 10^4 КУО/мл. Діагностика інфекцій, що передаються статевим шляхом (хламідії, генітальний герпес, трихомоніаз, вірус папіломи людини, гонорея) здійснювалася методом полімеразної ланцюгової реакції зішкребів з цервікального каналу та уретри з використанням реагентів, компанії «Roche Diagnostics». Підрахунок кількості кожного виду мікроорганізмів в одному мілілітрі змиву, секрету піхви проводили за формулою $M=N \times 10^{n+1}$, де M – число мікробів в одному грамі; N – кількість колоній, що виростили на чашці; n – ступінь розведення матеріалу.

Статистичні методи дослідження були виконані згідно з рекомендаціями О. П. Мінцера (2012). Достовірність відміни пар середніх визначалася за допомогою критеріїв Ст'юдента та Фішера, а також непараметричними методами (за критерієм Ван Дер Вардена для рядів з розподілом, відмінним від нормального), для встановлення взаємозв'язку між окремими явищами визначався коефіцієнт кореляції r. Всі цифрові дані оброблені за допомогою методів варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Аналізуючи особливості клінічної характеристики обстежуваних жінок, необхідно відмітити, що середній вік жінок I та II груп достовірно не відрізнявся один від одного і становив відповідно $30,04 \pm 1,2$ та $30,2 \pm 1,4$ роки ($p > 0,05$), а щодо контрольної групи, то середній вік становив $24 \pm 1,8$. Встановлені вікові відмінності в контрольній та основних групах були обумовлені високою частотою неплідності, невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі.

При аналізі особливостей менструальної функції звертає на себе увагу значна частота порушень менструального циклу у жінок основних груп. А саме, часті її порушення по типу опсоменореї у жінок основних груп (78 % у I групі та 70 % у II групі проти повної її відсутності у жінок контрольної групи). Другим видом за частотою, порушенням менструальної функції була олігоменорея, яка у пацієнок I групи становила 36 %, а у жінок II групи – 32 %. Нерідким явищем для пацієнок основних груп була вторинна аменорея, у I групі – 22 % та у II групі – 30 %, в контрольній групі аменорея та олігоменорея не зустрічалися.

Щодо репродуктивного анамнезу нами встановлено, що у жінок I та II основних груп були відсутні артифіційні аборти, оскільки в них присутні ановуляторні цикли. Щодо жінок контрольної групи, то всі вони були першовагітними. Тому відповідно всі жінки мали або первинне непліддя (у 48 та 44 % у вагітних I та II групи відповідно), або вторинне непліддя 52 та 56 % в I та II групах відповідно). Вагітні жінки контрольної групи не мали в анамнезі непліддя. Так, у жінок I групи, що мали вторинне непліддя, частота невиношування становила 52 %, а у жінок II групи – 56 %, чого не можна сказати про пацієнок контрольної групи, де частота самовільного абортів становила 8 %. Звичне невиношування становило 24 % у жінок I групи та 28 % у пацієнок II групи, а у контрольній групі взагалі не зустрічалося. Передчасні пологи в анамнезі також частіше зустрічалися у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі, зокрема в 22-26 тижнів – відповідно у 4 та 6 % жінок першої та другої основних груп; в 27-32 тижні – у 6 та 4 % пацієнок основних груп; 33-37 тижнів – у 8 та 10 % жінок основних груп відповідно, що достовірно частіше мало місце, на відміну від контрольної групи, де передчасні пологи не було діагностовано в анамнезі в жодної жінки.

Основними патологічними станами з боку організму матері, що приводять до невиношування вагітності, є анатомічні та функціональні зміни геніталій. Розвитку цих відхилень сприяють, в свою чергу, інфекційно-запальні захворювання статевих органів, штучні аборти, хронічна екстрагенітальна патологія (ЕГП). Щодо штучних абортів, то ми не можемо їх розглядати як одну із причин невиношування вагітності у досліджуваних пацієнок, оскільки в них абортів не було взагалі. Треба відмітити, що й інфекційно-запальні процеси, в нашому дослідженні, не можна вважати однією із причин невиношування, оскільки в основних досліджуваних групах відмічається досить низький відсоток виявлення специфічних збудників: хламідійна інфекція зустрічалася тільки у жінок II групи і становила 4 %; мікоплазмоз – у 8 % пацієнок I групи та у 12 % – II групи, проти 6 % у жінок контрольної групи; уреоплазмоз – 6 та 8 % відповідно по групах, проти 4 % у жінок контрольної групи; гонорея – у 6 % пацієнок I групи жінок та 8 % жінок II групи, проти 4 % жінок контрольної групи; трихомоніаз – у 12 та 5 % відповідно по групах, та 8 % у жінок контрольної групи; генітальний герпес не було діагностовано у жодному випадку. Так само й частота супутньої генітальної патології у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі була невисокою, зокрема, у жінок основних груп

мали місце такі захворювання як хронічний сальпінгофорит – 8 та 6 % випадків відповідно проти 4 % спостережень у контрольній групі; хронічні вагініти та вульвовагініти – у 14 та 10 % випадків у I та II групах проти 12 % спостережень у контрольній групі.

Стосовно екстрагенітальної патології, то слід особливу увагу звернути на той факт, що всі жінки основних груп мали ожиріння різної ступені вираженості. Ожиріння 1 ст. у пацієнток I групи зустрічалось у 68 % випадках, при цьому у пацієнток I групи ожиріння 2 ст. становило 26 %, а ожиріння 3 ст. – 6 %. Частота ожиріння у жінок II групи майже не відрізнялася від такої у пацієнток I групи, і становила: 1 ст. ожиріння (при ІМТ 30-35) – 56 %; 2 ст. (ІМТ 36-40) – 30 %; 3 ст. (ІМТ більше 40) – 14 %. Жінки контрольної групи майже не страждали від ожиріння (ожиріння першого та другого ступеня становило 4 та 2 % відповідно). Гіпертонічна хвороба зустрічалась у жінок I групи у 18 % жінок, а у II групі – у 16 %, проти 4 % у вагітних контрольної груп ($p<0,01$). Також часто зустрічалась вегетосудинна дистонія за гіпертонічним типом – у жінок I групи у 34 %, а у II групі у 38 %, проти 8 % у контрольній групі ($p<0,001$). Також зареєстровано й інші екстрагенітальні захворювання, які зустрічалися у жінок досліджуваних груп: хронічний холецистит та панкреатит – відповідно 26 та 16 % в I групі та 26 і 20 % випадків в II групі проти 8 % та 4 % випадків в КГ; жовчнокам'яна хвороба зустрічалась значно частіше у жінок основних груп (I група – 24 % та II група – 28 %, контрольна група – 6 % випадків; хронічний пієлонефрит – 16 % та 14 % в I та II групах проти 8 % спостережень в КГ; хронічний бронхіт – в 20 та 24 % спостережень в I та II групах проти 8 % випадків в КГ. Гіпертиреоз зустрічався у одної жінки в контрольній групі 2 %; хронічні синусити – в 16 та 12 % випадках в I та II основній проти 4 % випадків в КГ.

При оцінці особливостей перебігу першої половини вагітності у жінок I та II груп виявлено достовірно нижчу частоту ранніх та пізніх самовільних абортів серед жінок II групи – 39 проти 84 % у I групі, а ранні самовільні аборти мали місце у 30 %, причому ретрохоріальна гематома мала місце в 8 % спостереженнях проти 26 % в I групі ($p<0,05$).

Що стосується особливостей перебігу другої половини вагітності, то частота акушерських ускладнень на фоні використання запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу була достовірно нижчою, ніж у жінок із СПКЯ, яких було проведено за загальноприйнятими методами. Загроза пізнього самовільного аборту мала місце у 8 % жінок II групи проти 24 % I групи ($p<0,05$); загроза передчасних родів – у 28 та 58 % випадках відповідно ($p<0,05$); плацентарна дисфункція – 20 % випадків проти 46 % відповідно ($p<0,05$).

Ранні токсикози достовірно рідше мали місце серед жінок II групи в порівнянні з I групою – 16 % ($p<0,05$). Описуючи прееклампсію, нами встановлено, що частота легкого та середнього ступеня тяжкості в II групі була меншою, ніж в I групі – відповідно 6 (12 %) випадків проти 18 (32 %) ($p<0,05$). Прееклампсія важкого ступеня мала місце лише в 1 (2 %) випадку в II групі проти 6 (12 %) спостережень в I групі ($p<0,05$).

Нами встановлено, що при використанні запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу відмічалось достовірне зниження таких ускладнень, як ЗРП за асиметричним варіантом – 16 % випадків в II групі проти 34 % в I групі ($p < 0,05$), а також симетрична форма – в 2 % жінок II групи проти 8 % пацієнток I групи ($p < 0,05$).

Слід підкреслити, що серед плодів у вагітних II групи переважала ЗРП 1 ст. – 10 % спостережень проти 24 %, в той час як ЗРП 2 ст. становила 6 % проти 16 % відповідно ($p < 0,05$), а 3 ст. вказаної патології не було діагностовано в жодному випадку при використанні запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу.

При проведенні аналізу особливостей перебігу пологів нами встановлено більш сприятливі наслідки розродження в II групі, що, на нашу думку, стало результатом застосування запропонованих нами лікувально-профілактичних заходів. Так, в II групі в жодному випадку не було зафіксовано передчасних пологів, проти 18 % спостережень у I групі. Слабкість пологових сил достовірно рідше зустрічалася в II групі – 26 % випадків проти 52 % в I групі ($p < 0,05$); причому первинна становила 12 % у жінок II групи проти 14 % спостережень у вагітних I групи, а вторинна – відповідно 38 та 14 %, дискоординувана родова діяльність – у 4 % пацієнток II проти 16 % в I групі ($p < 0,05$); слабкість потужного періоду становила 6 % у жінок II групи проти 18 % вагітних I групи; дистрес плода в пологах – 10 % спостережень проти 24 % в I групі ($p < 0,05$); передчасне відшарування нормально розташованої плаценти не було зафіксовано в жодному випадку в II групі, в той час як в I групі – в 8 % пацієнток ($p < 0,05$). Травми родових шляхів мали місце у 16 % пацієнток II групи проти 38 % випадків в I групі ($p < 0,05$); кровотеча в послідовому та ранньому післяпологовому періоді становила 6 % спостережень в II групі проти 12 % в I групі ($p < 0,05$).

Однозначно відмічається позитивний вплив на наслідки розродження серед жінок II групи: частота кесаревого розтину у жінок II групи склала 18 % спостережень, що достовірно нижче, ніж у I групі – 52 % ($p < 0,05$), а частота вакуум-екстракції плода у жінок II групи становила 4 %, причому її причиною була слабкість потужного періоду, що не піддавалася медикаментозній корекції. Ручна ревізія порожнини матки та кюретажу матки внаслідок кровотечі в послідовому та ранньому післяпологовому періодах відбулася у 4 % жінок II групи проти відсутності таких у жінок I групи.

Цікаво відмітити, що при аналізі перинатальних наслідків розродження звертає на себе увагу той факт, що в контрольній групі середня вага новонароджених становила $3450,0 \pm 0,135$ г, в той час як у I групі – $3048,0 \pm 0,118$ г, що було достовірно нижче ($p < 0,05$). Асфіксія новонароджених від жінок I групи була у 26 % дітей, а у новонароджених від жінок контрольної групи тільки у 6 %, яка минала до п'ятої хвилини життя. У новонароджених від жінок, що мали СПКЯ на фоні ІР в анамнезі, асфіксія супроводжувалася наступними ускладненнями: знижений тонус м'язів у 16 % новонароджених; гіпоксично-ішемічна енцефалопатія (ГІЕП) спостерігалася у

18 % новонароджених; гіпоксична кардіопатія – у 10 %; кардіореспіраторна депресія – у 8 %, дихальна недостатність (ДН) першого, другого і третього ступеня – у 10, 6 та 12 % відповідно; жовтяниці різного генезу – 10 %.

Перинатальні наслідки розродження серед жінок I та II основних груп також характеризувалися достовірним зниженням частоти ускладнень у випадку використання розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу: середня вага новонароджених в I групі склала $3968,0 \pm 0,157$ г, що достовірно вище, ніж в II групі – $3059,0 \pm 0,126$ г ($p < 0,05$). Частота дітей, народжених в асфіксії, в II групі склала 12 % випадків проти 26 % в I групі ($p < 0,05$), причому у II групі це була асфіксія легкого ступеня, в той час як в I групі асфіксію легкого ступеня діагностовано у 12 % випадків, середнього – у 8 %, важкого – в 6 %. Частота ранньої неонатальної захворюваності достовірно була нижчою серед дітей, матерям яких призначали розроблений нами лікувально-профілактичний комплекс: ГІЕП – 4 % випадки проти 18 % в першій основній ($p < 0,05$); знижений тонус м'язів – 6 % проти 16 %; ($p < 0,05$); гіпоксична кардіопатія – один випадок в II групі проти 10 % I групі ($p < 0,05$); кардіореспіраторну депресію не було зафіксовано в жодному випадку у новонароджених від жінок II основної групи, чого не можна сказати про новонароджених від вагітних I основної групи – 8 %; ДН першого та другого ступенів діагностовано відповідно у 4 % та одному випадках проти 10 та 6 % випадків відповідно пацієток I групи ($p < 0,05$); ДН третього ступеня у новонароджених від жінок II групи діагностовано не було; судоми не зафіксовано у жодному випадку новонароджених від даних жінок; геморагічний синдром – 2 % проти 8 % ($p < 0,05$); жовтяниці різного генезу – 4 % проти 10 % ($p < 0,05$). Жодного випадку недоношеності та перинатальної смертності в II основній групі не було зафіксовано.

Також важливо відмітити, що у жінок із СПКЯ на фоні ІР в анамнезі спостерігалися післяпологові ускладнення. Частота післяпологових ускладнень у жінок I та II груп майже не відрізнялася між собою і була ненабагато вищою, ніж у жінок контрольної групи (за винятком лохіометри та субінволюції матки). А саме, ранова інфекція у жінок другої групи становила 10 %, а у жінок I групи – 12 % проти 8 %, що діагностовано у пацієток контрольної групи; ендометрит у жінок II та I групи був у однаковій кількості і становив 4 %, у жінок контрольної групи ендометриту не було; лактаційний мастит у жінок II групи та I групи становив відповідно 6 та 8 % проти 4 % випадків у контрольній групі; пізня післяпологова кровотеча у пацієток II групи була у одній жінки, а у жінок I групи – 6 %, проти жодного випадку у контрольній групі; щодо частоти лохіометри та субінволюції матки, то у жінок II групи вона становила 8 % проти 16 % випадків у пацієток I групи. Таким чином, полікістозні яєчники та стан ІР в анамнезі майже не впливали на частоту інфекційних ускладнень у післяпологовому періоді, за винятком частоти виникнення лохіометри та субінволюції матки.

При проведенні аналізу ефективності запропонованого лікувально-профілактичного комплексу щодо покращення показників функціонування системи мати-

плацента-плід, можна вважати, що ми отримали досить непогані показники. Отже, при ультрасонографічному дослідженні стану ФПК відмічено достовірне зниження частоти патологічних ознак з боку плаценти та навколоплідних вод у II групі в порівнянні з I групою: гіперехогенні включення в структурі плаценти діагностовано в 10 % проти 26 % випадків відповідно ($p < 0,05$); контрастування базальної пластини – 8 % випадків проти 22 % відповідно ($p < 0,05$); гіпертрофія плаценти – 10 % спостережень проти 22 % ($p < 0,05$); гіпоплазія плаценти – один випадок у II групі проти 4 % у I групі; передчасне старіння плаценти – 12 % та 26 % випадків відповідно ($p < 0,05$).

Отримані результати досліджень свідчать про ефективне запобігання плацентарній дисфункції у вагітних жінок із СПКЯ на фоні ІР в анамнезі шляхом призначення препаратів мікронізованого прогестерону, донатора окису азота, починаючи з періоду першої хвилі інвазії трофобласту в міометрій. Серед жінок II групи достовірно рідше, ніж у I групі мала місце патологія навколоплідних вод. Зокрема, багатоводдя діагностовано в 8 % випадках у II основній проти 16 % в I основній групі ($p < 0,05$); маловоддя – у 6 % випадках проти 12 % відповідно ($p < 0,05$).

Щодо нестресового тесту, то аналіз його результатів свідчить про те, що серед жінок, в яких застосовували розроблений нами лікувально-профілактичний комплекс, достовірно рідше діагностовано атипові та аномальні його показники – 10 % випадків в II основній проти 24 % в I групі ($p < 0,05$). При оцінці біофізичного профілю плода у II групі достовірно рідше діагностовано сумнівні та патологічні його результати: 14 % випадків проти 36 % в I групі ($p < 0,05$). При доплерометрії в а. umbilicalis плоду у випадку відмінних від нормальних показників БПП середній показник систолодіастолічного співвідношення швидкості кровотоку у II групі був достовірно нижчий, ніж у I групі – відповідно $3,3 \pm 0,1$ проти $4,1 \pm 0,3$ ($p < 0,05$). Нульовий та реверсний тип кровотоку при доплерометрії не було діагностовано у жінок II групи в жодному випадку.

Результати вивчення гормональної функції плаценти засвідчили достовірне зростання середніх концентрацій прогестерону (Пг) в жінок II основної групи – $367,8 \pm 3,3$ проти $348,5 \pm 3,6$ нг/мл ($p < 0,05$); вільного естріолу – $27,4 \pm 1,2$ проти $22,1 \pm 1,3$ нг/мл ($p < 0,05$); плацентарного лактогену (ПЛ) – $8,7 \pm 0,1$ проти $8,3 \pm 0,3$ мг/л в I основній ($p < 0,05$), починаючи з 22-24 тижня вагітності, а хоріонічного гонадотропіну (ХГ), починаючи з 8-9 тижня – $144576 \pm 0,418$ проти $137684 \pm 0,351$ мМО/мл у I основній групі ($p < 0,05$).

Отже, як показали результати наших досліджень, використання запропонованого нами лікувально-профілактичного комплексу дозволяє значно покращити умови функціонування фетоплацентарної системи і забезпечити оптимальне життєве середовище для росту і розвитку плода. Це, в свою чергу, дозволить покращити показники здоров'я новонароджених та дітей раннього дитячого віку.

У жінок із СПКЯ на фоні ІР в анамнезі колонізаційна резистентність піхви майже не змінювалася у порівнянні з вагітними контрольної групи. Так, нами вста-

новлені особливості вмісту лактобацил в 10-12 тижнів вагітності – $92,3 \pm 1,5$ % в I групі проти $96,1 \pm 1,2$ % в контрольній групі; біфідобактерій – $2,9 \pm 0,2$ % проти $2,8 \pm 0,3$ % відповідно, пропіоновокислих бактерій – $1,6 \pm 0,1$ % проти $1,8 \pm 0,2$ % відповідно, умовно-патогенних мікроорганізмів в піхвових біотопах жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності, починаючи з ранніх термінів вагітності – $1,9 \pm 1,2$ % проти $1,8 \pm 0,1$ % відповідно.

Проводячи аналіз особливостей мікробіологічного статусу слід відмітити, що у жінок II та I груп із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі колонізаційна резистентність піхви майже не змінювалася у порівнянні з вагітними КГ. Встановлені особливості вмісту лактобацилу 10-12 тижнів вагітності – $97,2 \pm 1,5$ % в II основній групі проти – $92,3 \pm 1,5$ % в I основній групі; біфідобактерій $2,5 \pm 0,1$ проти $2,9 \pm 0,2$ % та пропіоновокислих бактерій – $1,9 \pm 0,1$ % в II основній проти $1,6 \pm 0,1$ % в I групі, а умовно-патогенних мікроорганізмів в піхвових біотопах жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності, починаючи з ранніх термінів вагітності – $1,6 \pm 1,2$ % проти $1,7 \pm 1,3$ % у I групі.

Суттєвої різниці у мікроекології родових шляхів досліджуваних жінок різного триместру вагітності нами виявлено не було. Так, у 22-24 тижні вміст лакобацил в II групі склав $92,4 \pm 1,1$ % проти $93,5 \pm 1,2$ % в I групі; біфідобактерій – $2,4 \pm 0,1$ проти $2,2 \pm 0,2$ % в I групі та пропіоновокислих бактерій – $0,5 \pm 0,1$ % в II групі проти $0,6 \pm 0,1$ % в I групі.

Під час вагітності вуглеводний обмін значно підвищений, спостерігається підвищення процесів глікогенолізу та глюконеогенезу. Визначаючи рівень С-пептиду у вагітних жінок II та I основних груп у різні терміни вагітності, були отримані наступні результати: у вагітних жінок у терміні вагітності 22-24 тижні С-петид становив $7,3 \pm 1,2$ нг/мл, а у жінок I групи в цьому ж терміні – $7,9 \pm 1,2$ нг/мл. Відмічалася значна тенденція до його зниження в терміні вагітності 28-30 тижнів у жінок II групи – $7,5 \pm 1,1$ проти $8,4 \pm 1,1$ нг/мл у I групі. У вагітних у II основній групі в 34-36 тижнів С-пептид дорівнював $7,7 \pm 0,8$ проти $8,8 \pm 0,7$ нг/мл у I групі.

Порушення дії інсуліну на тканини (відносна інсулінова недостатність), а саме зниження чутливості рецепторів клітин до інсуліну, як відомо, приводить до інсулінорезистентності. Визначаючи рівень інсуліну, виявлено особливості його градації залежно від терміну вагітності. У вагітних жінок I групи в терміні вагітності 22-24 тижні рівень інсуліну становив $28,42 \pm 1,2$ мкОД/мл, що значно перевищує норму та вище за рівень інсуліну у жінок контрольної групи – $24,9 \pm 0,8$ мкОД/мл. Щодо рівня інсуліну в терміні 28-30 тижнів вагітності, то він становив $31,0 \pm 1,4$ мкОД/мл проти його рівня у вагітних контрольної групи $25,43 \pm 1,3$ мкОД/мл. Значно був підвищений інсулін у вагітних I основної групи в терміні 34-36 тижнів – $32,7 \pm 1,1$ мкОД/мл проти рівня інсуліну в жінок контрольної групи – $25,93 \pm 0,1$ мкОД/мл.

Визначаючи рівень інсуліну у вагітних II групи в терміні 24-26 тижнів вагітності встановлено, що він дорівнював $25,7 \pm 0,9$ мкОД/мл, а у пацієток I групи в цьому ж терміні вагітності його рівень становив $28,4 \pm 1,2$ мкОД/мл.

Досить помітною спостерігалася тенденція до зниження рівня інсуліну у пацієнток II групи у терміні вагітності 28-30 тижнів і відповідала $26,3 \pm 1,2$ мкОд/мл, а в цьому ж терміні вагітності у пацієнток I групи – $31,0 \pm 1,2$ мкОд/мл. Цікаво відмітити подальше зниження інсуліну у крові пацієнток із збільшенням терміну вагітності (у 34-36 тижнів) у жінок II групи, що становило $27,2 \pm 1,2$ мкОд/мл в порівнянні з пацієнтками I групи – $32,7 \pm 1,1$ мкОд/мл.

У вагітних жінок II групи у 22-24 тижні рівень глюкози становив в середньому $4,4 \pm 1,0$ проти $4,5 \pm 1,2$ ммоль/л у вагітних I основної групи. У вагітних II групи у терміні вагітності 28-30 тижнів не відмічалася підвищення глюкози, а його значення знаходилося в межах норми і становило $4,8 \pm 0,6$ проти $5,3 \pm 0,4$ ммоль/л у вагітних I групи. Середній рівень глюкози у вагітних II основної групи у терміні 34-36 тижнів вагітності був дещо нижче, ніж у вагітних в цьому ж терміні вагітності I основної групи ($5,6 \pm 0,5$ ммоль/л) і становив $5,0 \pm 0,4$ ммоль/л. Слід зауважити, що у 7 (14 %) вагітних жінок I основної групи розвинувся гестаційний діабет у третьому триместрі вагітності.

Для визначення наявності або відсутності порушення толерантності до глюкози нами був проведений глюкозотолерантний тест в різні терміни вагітності. У вагітних I групи в терміні 22-24 тижні вагітності рівень глюкози після цукрового навантаження глюкозою становив у середньому $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л, а у жінок контрольної групи – $5,6 \pm 0,5$ ммоль/л, у 28-30 тижнів – відповідно $7,0 \pm 0,5$ проти $5,9 \pm 0,7$ ммоль/л, у терміні 34-36 тижнів – $7,2 \pm 0,5$ проти $6,4 \pm 0,5$ ммоль/л, що свідчить про загрозу виникнення гестаційного цукрового діабету у вагітних I групи.

Щодо рівня глюкози після навантаження глюкозою у жінок II основної групи, то у 24-26 тижнів вагітності він становив $6,1 \pm 0,2$ проти $6,3 \pm 0,4$ ммоль/л у жінок I групи, у терміні вагітності 28-30 тижнів жінок – $6, \pm 0,3$ проти $7,0 \pm 0,5$ ммоль/л відповідно. Оцінюючи рівень глюкози після навантаження у жінок у терміні вагітності 34-36 тижнів вагітності, який становив $6,9 \pm 0,3$ ммоль/л, можна сказати, що він повністю знаходиться в межах норми, на відміну від його рівня у жінок I основної групи. Більше того, у II групі не було зафіксовано жодного випадку виникнення гестаційного діабету.

За отриманими нами даними щодо визначення індексу НОМА визначено, що він був вище норми у жінок I основної групи порівняно із вагітними жінками контрольної групи. У вагітних жінок I групи у терміні вагітності 22-24 тижні індекс НОМА, в середньому, становив $4,7 \pm 0,4$. Це в 1,5 рази перевищує задану норму в даному терміні вагітності. Наприклад, індекс НОМА у вагітних жінок контрольної групи становив $3,25 \pm 0,5$. Це незначно перевищує норму для невагітних жінок, але є фізіологічним показником для вагітних, у яких відмічається фізіологічна інсулінорезистентність у другому триместрі вагітності. Майже в 1,7 разів збільшилася інсулінорезистентність у вагітних жінок I групи в 28-30 тижнів вагітності (індекс НОМА становив $5,4 \pm 0,3$) в порівнянні із отриманими результатами даного індексу у жінок в тому ж терміні вагітності контрольної групи – $3,19 \pm 1,7$. У жінок I групи

в 34-36 тижнів вагітності інсулінорезистентність значно наростала і становила $6,2 \pm 0,5$, порівняно із даними індексу НОМА в жінок контрольної групи, що склав $3,3 \pm 0,4$. Це вже майже в 1,9 разів перевищує допустиму норму для вагітних у даному терміні.

У вагітних жінок II основної групи у терміні вагітності 22-24 тижні індекс НОМА зменшився в 1,3 рази і становив, в середньому, $3,6 \pm 0,6$ в порівнянні із вагітними I групи ($4,7 \pm 0,4$). Що стосується його значення у вагітних жінок II групи у 28-30 тижнів, то він становив $4,1 \pm 0,3$ проти значення індексу НОМА $5,4 \pm 0,3$ у вагітних I групи, що також у 1,3 рази менше. Майже в 1,4 рази менше інсулінорезистентність у вагітних жінок II групи в 34-36 тижнів вагітності (індекс НОМА становив $6,2 \pm 0,5$) в порівнянні із отриманими результатами даного індексу у жінок в тому ж терміні вагітності I групи і становив $6,2 \pm 0,5$.

Таким чином, впровадження розробленого нами комплексу лікувально-профілактичних заходів дозволяє знизити рівень метаболічних порушень у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі і знизити частоту невиношування вагітності.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведені дані і нове рішення наукового завдання сучасного акушерства – зниження частоти невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі на підставі вивчення клініко-лабораторних, ехографічних, ендокринологічних та мікробіологічних особливостей, а також розробка та впровадження комплексу лікувально-профілактичних заходів.

1. Проблема профілактики невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі потребує удосконалення через високу частоту даного ускладнення у цієї групи пацієнтів, яка коливається від 22 до 50 % порівняно із загальним рівнем невиношування, що становить 15-25%.

2. У досліджуваних вагітних жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі вагітність ускладнювалася загрозою раннього самовільного аборту (58 %), пізнього самовільного аборту (26 %) та передчасних пологів (58 %); плацентарною дисфункцією (46 %); прееклампсією різних ступенів вираженості (40 %); затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду за асиметричним (34 %) та симетричним (8 %) варіантами. Відмічено високу частоту передчасних пологів (18 %), аномалій пологових сил (62 %), рівень кесарських розтинів становив 52 %. Післяпологовий період ускладнювався рановою інфекцією (12 %), субінволюцією матки та лохіометрою (16 %), ендометритом (4 %) та лактаційним маститом (8 %). У новонароджених від матерів із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі відмічено високу частоту асфіксії новонароджених (26 %).

3. Плацентарна дисфункція у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі характеризувалася високою частотою гіперехогенних включень в плаценті (26 %), гіпертрофією (22 %) та гіпоплазією плаценти (4 %), аномальною кількістю навколоплідних вод (28 %), відставанням фетометричних параметрів плоду з формуванням затримки внутрішньоутробного розвитку плоду різних ступенів (42 %).

4. Вивчаючи особливості мікробіоценозу статевих шляхів у жінок із синдромом полікістозних яєчників встановлено, що колонізаційна резистентність піхви майже не змінювалася в порівнянні з вагітними контрольної групи.

5. При дослідженні особливостей вуглеводного обміну, рівень С-пептиду зростав, особливо в пізні терміни вагітності, що виходило за межі його норми. Спостерігалася градація рівня інсуліну залежно від терміну вагітності, і вже починаючи з 22 тижня його значення значно переважало за норму, набуваючи особливо високого свого рівня в пізні терміни вагітності. Хоча й рівень глюкози у досліджуваних вагітних жінок знаходився в межах норми, але відмічалася тенденція до його зростання в пізні терміни вагітності, що не виходила за рівень верхньої границі її норми. У 14 % вагітних жінок розвинувся гестаційний діабет. При проведенні глюкозотолерантного тесту у вагітних спостерігалася порушення толерантності до глюкози в пізніх термінах вагітності. Результати вивчення гормональної функції засвідчили про прогресивне її порушення, починаючи з 22-24 до 28-34 тижнів у достовірно більшій кількості жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі: індекс НОМА перевищував задану норму у 1,7 та 1,9 рази відповідно.

6. Використання розробленого нами лікувально-профілактичного комплексу дозволило знизити загрозу ранніх самовільних абортів у 1,9 рази та пізніх самовільних абортів у 3,3 рази; загрозу передчасних пологів – у 2,0 рази; плацентарну дисфункцію – в 1,6 разів; прееклампсію – в 2,9 рази; аномалії пологових сил – у 2,5 рази; слабкість потужного періоду – в 3,0 рази; дистрес плода в родах – у 2,4 рази; кесарських розтинів – у 3,0 рази; передчасні пологи взагалі не були зафіксовані; асфіксію новонароджених – у 2,2 рази; дихальну недостатність різного ступеня – в 3,0 рази; недоношеність взагалі не спостерігалася, на відміну від 16 % у пацієток, яких було проведено за загальноприйнятим алгоритмом.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Для прегравідарної підготовки у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі з метою зниження інсулінорезистентності слід призначати препарат метформінгідрохлорид по 500 мг один раз на день протягом одного тижня, наступний тиждень метформінгідрохлорид приймають по 500 мг двічі на день, а починаючи з третього тижня – по 500 мг тричі на день впродовж 3-6 місяців до отримання очікуваного результату. Препарат слід відмінити так само поступово, як і призначати. Для зниження ІМТ всім жінкам в якості прегравідарної

підготовки рекомендовано призначати комплексний препарат, до складу якого входять екстракт гарцинії камбоджійської (що відповідає вмісту кислоти гідроксилімонної 0,05 г) 0,1 г, хрому піколінату 0,0001 г, L-тирозину (тирозину) 0,05 г, лівокарнітину (L-карнітину) 0,015 г, йоду (у вигляді водоростей бурих сухого екстракту) 0,037 мг, по одній капсулі двічі на добу, перед їжею, запиваючи склянкою води. Курс лікування триває 6 тижнів із наступним його повторенням через 2 місяці.

Всім жінкам рекомендовано дотримуватися білково-рослинної дієти з правильним розподіленням їжі впродовж дня і водним балансом. Вона складається із чотирьох етапів: «Атакування», «Чергування», «Закріплення» та «Стабілізація». Жінкам рекомендовано провести стимуляцію овуляції із 5 по 9 день циклу у дозі 50-100 мг клостильбегіду на добу, при досягненні розміру фолікула 18-20 мм в діаметрі вводиться хоріонічний гонадотропін в дозі 10 000 ОД і через 48 годин проводиться повторне УЗД для констатації овуляції і очікування вагітності.

2. Для профілактики невиношування під час вагітності рекомендовано призначати препарат мікронізованого натурального прогестерону в дозі 200 мг на добу інтравігінально до 20 тижнів. Також у цьому ж терміні вагітності проводиться ультразвукова цервікометрія: при довжині шийки матки менше 30 мм та лійко-подібному розширенні цервікального каналу продовжується призначати мікронізований прогестерон в дозі 200 мг на добу інтравігінально до 34 тижня вагітності.

Із метою профілактики плацентарної дисфункції слід призначати препарат L-аргінін із внутрішньовенним введенням 100 мл 4,2 % розчину в кількості 10 інфузій у 10-12, 20-22 та 32-34 тижні вагітності.

Для підтримання нормального рівня інсуліну в крові під час вагітності рекомендовано призначати препарат, що містить гуарову смолу, який призначається в початковій дозі до 5 г три рази на день протягом двох тижнів. Гуарова смола призначається у 10-12, 20-22 та 32-34 тижні вагітності. Також для зниження інсулінорезистентності рекомендовано вагітним жінкам 1000 МО вітаміну D3 у краплях, по одній краплі на день починаючи із 28 тижня вагітності протягом 8 тижнів.

ПЕРЕЛІК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Онисько О. В. Акушерські аспекти синдрому полікістозних яєчників / О. В. Онисько // Проблеми клінічної педіатрії. – 2012. – № 3-4. – С. 28.

2. Онисько О. В. Сучасні підходи до терапії синдрому полікістозних яєчників / О. В. Онисько, О. О. Корчинська // Науковий вісник, серія медицина. – 2012. – Вип. 2(44). – С. 151. (Дисертант провела збір первинного матеріалу, статистичний аналіз отриманих даних та підготовка до друку).

3. Онисько О. В. Особливості розроджень вагітних із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі / О. В. Онисько // Матеріали ІV науково-практичної конференції молодих вчених. – 2013. – С. 80.

4. Онисько О. В. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних із інсулінорезистентністю / О. В. Онисько // Здоров'я жінки. – 2014. – № (87). – С.115.

5. Онисько О. В. Перинатальні наслідки у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі / О. В. Онисько // *Здоров'є жінчини*. – 2016. – № 10(116). – С. 107.

6. Онисько О. В. Профілактика невиношування вагітності у жінок з синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі / О. В. Онисько // *Проблеми клінічної педіатрії*. – 2016. – № 3-4(33-34). – С. 67.

7. Онисько О. В. Особливості прегравідарної підготовки в жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі / О. В. Онисько, О. О. Корчинська, Г. О. Слабкий, У. В. Волошина // *Перинатология и педиатрия*. – 2015. – № 3(63). – С. 47. (Дисертант провела збір первинного матеріалу, статистичний аналіз отриманих даних та підготовку до друку).

8. Патент України на корисну модель UA 89982, МПК (2014.01), А61В 10/00, А61К 31/00. Спосіб корекції жирового обміну у жінок з синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі / О. О. Корчинська, О. В. Онисько // Заявник та патентовласник ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (UA). – № u201313395; заявл. 18.11.2013; опубл. 12.05.2014, Бюл. № 9.

9. Патент України на корисну модель UA 89983, МПК (2014.01), А61В 10/00, А61Р 5/00. Спосіб профілактики ранніх та пізніх самовільних абортів у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі / О. О. Корчинська, О. В. Онисько // Заявник та патентовласник ДВНЗ «Ужгородський національний університет» (UA). – № u201313406; заявл. 18.11.2013; опубл. 12.05.2014, Бюл. № 9.

АНОТАЦІЯ

Онисько О. В. Профілактика невиношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Національна медична академія післядипломної освіти імені П. Л. Шупика МОЗ України, Київ, 2017.

Наукова робота присвячена рішення актуального питання сучасного акушерства та гінекології – зниженню частоти не виношування вагітності у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності.

Встановлено особливості формування та функціонального статусу фетоплацентарного комплексу у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності в анамнезі. Науково обґрунтовані, розроблені та впроваджені практичні рекомендації щодо зниження частоти не виношування у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності на підставі удосконалення комплексу лікувально-профілактичних заходів. Все це в сукупності дозволило покращити перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із синдромом полікістозних яєчників на фоні інсулінорезистентності.

Ключові слова: вагітність, пологи, інсулінорезистентність, гіперінсулінемія.

SUMMARY

Onusko O. V. Prevention of miscarriage in womens with polycysticovary syndrome on the background of insulinresistance in history. – Manuscript.

Thesis for a candidate's degree of medical scienses in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – P. L. Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education of Health of Ukraine, Kyiv, 2017.

The scientific work is devoted to solving the actual problem of modern obstetrics and gynecology – not to reduce the rate of pregnancy in women with polycystic ovary syndrome on the background of insulin resistance.

Scientifically proved, developed and implemented practical recommendations to reduce the frequency of women not carrying the group on the basis of improvement of complex preventive measures. All this together has allowed to improve during pregnancy, childbirth and the postpartum period in women with polycystic ovary syndrome on the background of insulin resistance.

Keywords: pregnancy, childbirth, insulin resistance, hyperinsulinemia.

АННОТАЦИЯ

Онисько А. В. Профілактика невынашивания беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности в анамнезе. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Национальная медицинская академия последипломного образования имени П. Л. Шупика МЗ Украины, Киев, 2017.

Научная работа посвящена решению актуального вопроса современного акушерства и гинекологии – снижению частоты невынашивания беременности у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности.

Научно обоснованные, разработаны и внедрены практические рекомендации по снижению частоты невынашивания у женщин этой группы на основании совершенствования комплекса лечебно-профилактических мероприятий. Все это в совокупности позволило улучшить течение беременности, родов и послеродового периода у женщин с синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности.

Результаты проведенных обследований свидетельствуют, что у женщин с СПКЯ на фоне инсулинорезистентности в анамнезе беременность осложняется угрозой раннего самопроизвольного аборта – 58 %, угрозой позднего самопроизвольного аборта в 26 %, угрозой преждевременных родов в 58 %. Частота кесарева сечения у женщин данной категории составила – 52 %. Высокой была частота ультразвуковых отклонений: гиперэхогенные включения в структуре плаценты – 26 % случаев; гипертрофия плаценты – 22 %; гипоплазия плаценты имела место у 4 % наблюдениях преждевременное старение плаценты – 26 %. У женщин с

синдромом поликистозных яичников на фоне инсулинорезистентности в анамнезе достоверно чаще отмечалось патологическое количество околоплодных вод, а именно: многоводие у 16 % женщин I группы, а маловодие – 12 % случаев.

При изучении особенностей углеводного обмена следует отметить повышение уровня С-пептида до $8, 8 \pm 0,7$ нг/мл и инсулина – до $32, 7 \pm 1, 1$ МКОД/мл, особенно в третьем триместре беременности (34-36 недель). Это свидетельствует о выраженной инсулинорезистентности. При определении индекса НОМА у женщин с СПКЯ на фоне инсулинорезистентности в анамнезе в 34-36 недель беременности инсулинорезистентность значительно нарастала и составила $6, 2 \pm 0,5$. Это уже почти в 1,9 раза превышает допустимую норму для беременных в данном сроке. Следует отметить, что в 14 % обследуемых беременных женщин развился гестационный диабет в третьем триместре беременности.

Новорожденные от женщин, имевших СПКЯ на фоне инсулинорезистентности в анамнезе, имели асфиксию, сопровождавшуюся следующими осложнениями: пониженный тонус мышц у 16 % новорожденных; гипоксически ишемическая энцефалопатия наблюдалась только у 18 % новорожденных; гипоксическая кардиопатия – у 10 %; кардиореспираторная депрессия – у 8 %, дыхательная недостаточность первой, второй и третьей степени – у 10, 6 и 12 % соответственно; гипербилирубинемии различного генеза – в 10 % случаев.

Ключевые слова: беременность, роды, инсулинорезистентность, гиперинсулинемия.

СПИСОК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

- БПП – біофізичний профіль плода
- ДН – дихальна недостатність
- ЕГП – екстрагенітальна патологія
- ЗВУР – затримка внутрішньоутробного розвитку
- ІМТ – індекс маси тіла
- ІР – інсулінорезистентність
- КГ – контрольна група
- ЛГ – лютеїнізуючий гормон
- МЦ – менструальний цикл
- Пг – прогестерон
- СПКЯ – синдром полікістозних яєчників
- Тст – тестостерон
- ФСГ – фолікулстимулюючий гормон
- ХГ – хоріонічний гонадотропін