

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
Харківський національний медичний університет
Національний медичний університет імені О.О. Богомольця

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ЖЕЛЕЗНЯКОВ ОЛЕКСАНДР ЮРІЙОВИЧ

УДК 618.3-06:616.379-008.64]-056.257-036:355.48

ДИСЕРТАЦІЯ

**ПРОБЛЕМА ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
У ВАГІТНИХ ІЗ ОЖИРІННЯМ В УМОВАХ ВОЄННОГО СТАНУ**

22 - Охорона здоров'я

14.01.01 «Акушерство та гінекологія»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук.

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

_____ Железняков О.Ю.

Київ – 2025

АНОТАЦІЯ

Железняков О.Ю. Проблема гестаційного цукрового діабету у вагітних із ожирінням в умовах воєнного стану. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук в галузі знань 22 «Охорона здоров'я», за науковою спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія». Київ: Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, 2025.

Дисертацію присвячено вирішенню актуальної проблеми акушерства та гінекології, а саме - зниженню акушерських та перинатальних ускладнень шляхом визначення нових ланок патогенезу, оптимізації ведення вагітності та розродження жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням в умовах військової агресії, удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Дослідження проведено в декілька етапів. На першому етапі дослідження проведено аналіз епідеміологічних даних медичної документації 6303 вагітних, які спостерігалися та були розродженні в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» за 2020-2023 роки (2 роки до початку воєнної агресії та 2 роки під час воєнних дій у прифронтовій зоні). На другому етапі проаналізовано перебіг вагітності, ускладнення, фактори ризику ГЦД у 201 жінки з ожирінням та ГЦД. На третьому етапі до проспективного дослідження було залучено 244 вагітних жінки, з яких були сформовані чотири клінічні групи: I група - 66 (27,1%) вагітних із ожирінням, II група - 72 (29,5%) вагітні з ГЦД, III група – 76 (31,1%) вагітних із поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння. Для отримання референтних значень була сформована контрольна група, до якої належали 30 (12,3%) практично здорових вагітних (без акушерської та екстрагенітальної патології) у відповідному гестаційному терміні. Четвертий етап полягав у визначенні клініко-патогенетичної ролі психоемоційного стану, метаболічних,

ендотеліальних та цитокінових розладів, особливостей вісцерального ожиріння, процесів ериптозу, стану мікрофлори, результатів імуногістохімічного дослідження плаценти, удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів для оптимізації ведення вагітності та розродження жінок із ГЦД та ожирінням в умовах воєнної агресії.

Задля вирішення поставлених завдань використовували клінічні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові, доплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні методи дослідження, опитування вагітних. Отримані результати піддавалися статистичній обробці.

Дані сучасної літератури свідчать, що частота гестаційного цукрового діабету у вагітних продовжує зростати, особливо в жінок із ожирінням, а загальноприйняті діагностично-лікувальні та профілактичні заходи є недостатньо ефективними в аспекті покращення ведення вагітності та пологів, зниження акушерських та перинатальних ускладнень, особливо під час воєнної агресії. За результатами ретроспективного аналізу під час воєнного стану в порівнянні з довоєнним часом кількість вагітних з екстрагенітальною патологією зросла з 70,6% до 97,2%, серед яких провідне місце посідає ожиріння, частота якого зросла до 31%, а число вагітних з ГЦД на тлі ожиріння збільшилось в 1,5 рази. Кількість діабетичних фетопатій зросла до 36%, збільшилась частота розродження шляхом кесарева розтину, у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 48,3% новонароджених.

Загальне клініко-інструментальне обстеження вагітних з ожирінням показало, що до факторів ризику виникнення ГЦД належать: вік вагітної (>30 років), обтяжений гінекологічний анамнез (порушення менструальної функції, лейоміома матки), екстрагенітальна патологія - патологія щитоподібної залози (40,1%), захворювання серцево-судинної системи (30,8%), анемія (20,7%). Показники ІМТ на початку вагітності в жінок з ожирінням та ГЦД становили $38,3 \pm 5,4$ кг/м², з переважанням II та III ступеню ожиріння (75%).

Переважна більшість параметрів вуглеводного та ліпідного профілю вагітних з ГЦД та ожирінням мали значущі відмінності у порівнянні з фізіологічними. Так, індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) був підвищеним у 2,7 рази; концентрація інсуліну майже втричі перевищувала нормальні показники; С-реактивний пептид (С-РП) дорівнював 8,12 (95% ДІ 7,76-8,56) мг/л, перевищуючи контрольні значення - 2,67 (95% ДІ 2,43-2,84) мг/л в 3 рази, що може свідчити про активацію запальних реакцій.

Вагітні з ГЦД та ожирінням мають зміни концентрації гормонів жирової тканини, зокрема лептину 34,8 пг/мл (95% ДІ 29,6; 41,6) та адипонектину 9,3 пг/мл (95% ДІ 6,7; 14,2), а їх співвідношення лептин/адипонектин перевищує контрольні показники в 7,5 рази, що може бути ознакою його високого діагностичного потенціалу в розвитку ГЦД у жінок із ожирінням. При коморбідному перебігу ГЦД та ожиріння кореляційний аналіз продемонстрував наявність зворотніх зв'язків рівнів адипонектину з ЗХС ($r=-0,79$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,82$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,85$, $p<0,05$), глюкозою ($r=-0,76$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=-0,81$, $p<0,05$), HbA1c ($r=-0,79$, $p<0,05$), інсуліном ($r=-0,77$, $p<0,05$) та прямих кореляційних зв'язків між вмістом лептину та ЗХС ($r=0,76$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,84$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,87$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,79$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=0,83$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,75$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,75$, $p<0,05$). Отримані результати свідчать про значну патофізіологічну роль адипокінів (лептину та адипонектину) щодо формування глюкометаболічних порушень у жінок із ГЦД та ожирінням.

Ультразвукове вимірювання абдомінальної жирової тканини (АЖТ) та вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) у жінок із ожирінням та визначення їх співвідношення дозволяє прогнозувати подальший розвиток ГЦД (при ВЖТ/АЖТ >1), що буде сприяти його своєчасній діагностиці та розробці подальшої тактики ведення вагітності та пологів.

Ендотеліальні показники (VEGF, ET-1, eNOS) у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння вірогідно відрізнялися від контрольних, що свідчить про можливість розвитку плацентарної дисфункції та потребує негайного

обстеження плода та вибору терміну оптимального розродження для покращення материнських та перинатальних наслідків. Наявність ожиріння у жінок із ГЦД характеризується достовірно більш виразною експресією прозапальних біомаркерів - цитокінів (IL-1 β , IL -6, IL -17, TNF- α), та асоціюється зі змінами глікометаболічного профілю, прогресуванням інсулінорезистентності та погіршенням перебігу ГЦД у порівнянні з ізольованою патологією. Виявлені сильні позитивні кореляції між рівнями ІМТ та IL-17 ($r=0,91$, $p<0,01$), IL-6 ($r=0,89$, $p<0,01$), IL-1 β ($r=0,94$, $p<0,01$) TNF- α ($r=0,88$, $p<0,01$) та С-РП ($r=0,86$, $p<0,01$) є свідченням критичної ролі ожиріння у формуванні та прогресуванні хронічного метаболічного запалення у жінок з ГЦД, що вкрай важливе для вибору адекватного алгоритму ведення вагітності та визначення перинатальних ускладнень, а за необхідності індукції пологової діяльності - для зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

Дослідження процесів ериптозу у вагітних із коморбідністю ГЦД та ожиріння виявило посилення АФК-залежного ериптозу при ожирінні, ГЦД та їх поєднанні. Отримані дані свідчать про те, що ожиріння матері з ГЦД асоціюється з посиленням ериптозу порівняно з ожирінням матері без ГЦД або ГЦД без ожиріння, що дозволяє припустити, що обидва стани потенціюють один одного в посиленні ериптозу. Посилений ериптоз може виступати додатковим фактором, що сприяє тромбоутворенню та ендотеліальній дисфункції у вагітних із ожирінням та ГЦД.

При дослідженні мікрофлори кишківника у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння було виявлено зниження вмісту *Bifidobacterium bifidum* до 10^5 КУО/г у порівнянні з 10^9 КУО/г у вагітних контрольної групи; зниження *Lactobacillus* sp до 10^5 з 10^7 КУО/г у контролі; зниження кількості *E.coli* із нормальною ферментативною активністю до 10^4 з 10^8 КУО/г у здорових вагітних. Водночас відмічалось підвищення лактозонегативної активності *E.coli* з 10^5 в контролі до 10^9 КУО/г при ГЦД та ожирінні; збільшення *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus*;

Staphylococcus saprophyticus. У зіві виявлено - *Streptococcus vestibularis* 10^6 КУО/г, у носі - підвищений *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus* (10^6 КУО/г).

При порівнянні вагінальної та плацентарної мікрофлори визначено, що у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння найбільш часто зустрічалися *Enterococcus faecalis* (34,9% та 32,4% відповідно); *Candida albicans* переважала у піхві (28,4%) у порівнянні з плацентою (2,7%); своєю чергою, *Escherichia coli* в плаценті (27,2%) перевищувала в 1,7 рази відповідні показники в піхвовій мікробіоті (16,1%). Також у плацентарній мікробіоті значно перевищували показники *Burkholderia cepacia* (13,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%) у порівнянні з вагінальною. Виявлені зміни можуть впливати на стан матері, плода, виникнення акушерських та перинатальних ускладнень. Дослідження вітаміну К у вагітних із ожирінням та ГЦД продемонструвало його зниження майже вдвічі до 21,3 (95% ДІ 17,9-26,4) мкг/мл у порівнянні з контролем, що може бути обумовлено змінами мікрофлори кишківника матері та відповідно впливати на формування мікробіоти у новонародженого.

У вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в умовах воєнного стану виявлені такі ознаки тривожних розладів: роздратування (95,9%), хвилювання (82,4%), неможливість розслабитися (79,7%), порушення сну (89,1%), швидка втомлюваність (72,9%), зміни апетиту (91,9%). Також у них визначався високий вміст кортизолу та вазопресину, які в 3,2 рази та 2,8 рази перевищували контрольні показники, що може бути обумовлено як психоемоційною реакцією на воєнну агресію, а також перебуванням пацієнток у прифронтовій зоні. Через 1 місяць після пологів у 18,4% породіль із ГЦД на тлі ожиріння виявлена висока вірогідність розвитку післяпологової депресії.

Найбільш частими ускладненнями вагітності у жінок із ожирінням та ГЦД були макросомія (35,5%), багатоводдя (34,2%), діабетична фетопатія (27,6%), плацентарна дисфункція (26,3%). Пологи у жінок з ожирінням та

ГЦД супроводжувалися низкою акушерських ускладнень: слабкість пологової діяльності (10,5%), дистрес плода (15,8%), клінічно вузький таз (14,5%), що обумовило високий відсоток кесаревих розтинів (36,8%) та перинатальної захворюваності: асфіксія новонародженого (11,2%), діабетична фетопатія (16,8%), гіпоглікемія (14,9%), порушення ЦНС (8,9%). Удосконалення техніки кесарева розтину у вагітних з ГЦД та ожирінням сприяли зниженню інтра- та післяопераційних ускладнень.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плацент від жінок із ГЦД та ожирінням демонструє інволютивно-дистрофічні та склеротичні процеси; порушення гемодинаміки; зменшення абсолютної кількості ворсин в 1,3 рази; незрілість ворсинчастого дерева у вигляді дисоційованого дозрівання ворсин; зменшення кількості судин у термінальних ворсинах в 1,6 рази; порушення місцевих імунних реакцій (збільшення вмісту CD68+ клітин до $127,6 \pm 3,03$, що майже в 4 рази вище, ніж у контрольній групі; макрофагальну інфільтрацію та дисбаланс між абсолютною кількістю M1 (збільшення CD 86+) та M2 (зменшення CD 163+) макрофагами в плодовій та материнській частинах плаценти.

Створений алгоритм ведення вагітності у жінок із ожирінням, своєчасної діагностики ГЦД, всебічного обстеження з урахуванням психоемоційного стану, метаболічних розладів, стану плода, оптимальної підготовки до пологів та індукції за необхідності, удосконалення кесарева розтину, всебічного обстеження новонародженого, ведення післяпологового періоду з долученням суміжних спеціалістів, контроль катамнезу та рекомендації щодо подальшого життя, поведінки для профілактики ускладнень, дозволило значно знизити кількість акушерських та перинатальних ускладнень як у впершенароджуючих, так і повторнонароджуючих жінок із ГЦД та ожирінням, особливо відсоток кесарева розтину у 2,6 рази, слабкості пологової діяльності та дистресу плода - майже втричі, асфіксію новонароджених - в 2,2 рази.

Таким чином, наукова новизна і практичне значення дисертаційної роботи полягає в тому, що вперше в Україні на клінічному матеріалі за даними відділення патології вагітності, пологової зали та післяпологового відділення, жіночої консультації КНП ХОР “Обласна клінічна лікарня” був проведений порівняльний аналіз стану вагітної, перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ГЦД на тлі ожиріння до початку військових дій та під час військової агресії в прифронтовій зоні.

На сучасному науково-методичному рівні отримані нові дані про аспекти патогенезу ГЦД у жінок з ожирінням на підставі комплексного вивчення метаболічних показників, гормонів жирової тканини, ультразвукового дослідження абдомінального та вісцерального жиру. Отримані нові відомості щодо ендотеліального статусу, вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів, процесів еріптозу, їх патогенетичне значення та вплив на перебіг вагітності у жінок з ГЦД на тлі ожиріння.

Визначено особливості психоемоційного стану вагітних із ГЦД та ожирінням з урахуванням рівня тривожності та ризику розвитку післяпологової депресії, удосконалено опитувальник тривожного стану з урахуванням знаходження жінки в умовах прифронтової зони, виявлені зміни в показниках гормонів стресу.

Доповнено наукові дані про роль мікробного навантаження кишківника, піхви, плаценти в розвитку ускладнень вагітності у жінок з ГЦД і ожирінням та їх профілактики.

Досліджено стан фетоплацентарного комплексу за допомогою ультразвукового обстеження, доплерометрії, біофізичного профілю плода, кардіотокографії для об’єктивного визначення стану плода, наявності діабетичної фетопатії та планування термінів і методів розродження вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в залежності від результатів цервікометрії та еластографії.

Отримані дані дозволяють розширити знання про етіопатогенез ГЦД у жінок із ожирінням та обґрунтувати вибір методу підготовки до пологів, їх індукції, а також удосконалення техніки оперативного розродження в залежності від стану матері та плода.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти дозволяє уточнити патогенетичні особливості розвитку ГЦД у вагітних з ожирінням.

Результати досліджень та розроблені комплексні схеми ведення вагітності, преіндукції, індукції, анестезіологічної допомоги, розродження вагітних з ГЦД та ожирінням дозволили створити алгоритм діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, який сприятиме зниженню акушерських та перинатальних ускладнень.

Теоретична та практична значимість полягає в тому, що на підставі проведених досліджень була отримана можливість поглиблено вивчити патогенетичні аспекти поєданого перебігу ГЦД та ожиріння, з'ясувати психоемоційний статус вагітних та породіль в умовах військового стану, вивчити гормональний, цитокіновий, ендотеліальний профіль вагітних, процеси ериптозу, мікробіомний склад кишківника, піхви, ротової порожнини, плаценти, стан абдомінального та вісцерального жиру вагітної, що дає можливість персоніфікованого підходу до прогнозування перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого. Дослідження дають змогу оцінити діагностичну та прогностичну роль вказаних факторів та розробити на підставі отриманих даних патогенетично обґрунтовану схему комплексної підготовки до пологів, алгоритм ведення та розродження вагітних з ГЦД та ожирінням для зниження перинатальних та акушерських ускладнень.

Отримані результати дослідження суттєво розширюють розуміння патогенетичних ланок коморбідного перебігу ГЦД та ожиріння, що дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я оптимізувати діагностичні підходи та індивідуалізувати прогнозування перебігу ГЦД на тлі ожиріння. Одержані дані нададуть змогу виявити фактори ризику перинатальних та

акушерських ускладнень у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, обрати оптимальну стратегію профілактики та персоніфіковану тактику ведення вагітності та пологів на тлі психоемоційних та метаболічних порушень, та, тим самим, сприятимуть зниженню тривожності та ризику розвитку післяпологової депресії у породіль в умовах воєнного стану, зменшенню частоти акушерських ускладнень, покращенню перинатальних показників.

Соціальна ефективність роботи полягає в поліпшенні психоемоційного стану та здоров'я вагітних з коморбідністю ГЦД та ожиріння, що пов'язано безпосередньо з оптимізацією своєчасної діагностики тривожних розладів та профілактики депресивних станів, покращенню перебігу пологів та післяпологового періоду.

Економічна ефективність характеризується зменшенням можливих витрат на лікування перинатальних та акушерських ускладнень у вагітних і породіль з ГЦД та ожирінням шляхом оптимізації раннього виявлення та прогнозування розвитку ГЦД у вагітних з ожирінням, лікування і профілактики метаболічних порушень в акушерській популяції, зменшення кількості та тривалості госпіталізацій, оперативного розродження у вагітних з поєднанням ГЦД та ожиріння, що призведе до скорочення фінансових витрат на лікування. Запропонований алгоритм ведення вагітності та пологів у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння дозволить зменшити кількість перинатальних та акушерських ускладнень, поліпшити психоемоційний стан пацієнтки, попередити віддалені ускладнення у матері та новонародженого.

Ключові слова: гестаційний цукровий діабет, ожиріння, воєнний стан, ендотеліальний статус, ериптоз, психоемоційний стан, вагітність, пологи, кесарів розтин, перинатальні ускладнення, імуногістохімічне дослідження плаценти.

ABSTRACT

Zhelezniakov O.Yu. The problem of gestational diabetes mellitus in obese pregnant women under martial law - Qualification scientific work on the rights of a manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Medical Sciences in the field of knowledge 22 "Health care", scientific specialisation 14.01.01 "Obstetrics and gynaecology". Kyiv: Bogomolets National Medical University, 2025.

The dissertation is devoted to to reduce obstetric and perinatal complications by identifying new links in the pathogenesis, optimizing pregnancy management and delivery of women with gestational diabetes mellitus and obesity in the context of military aggression, improving the algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures.

The study was conducted in several stages during 2020-2024. At the first stage of the study, epidemiological data from the medical records of 6303 pregnant women who were observed and delivered at the Regional Clinical Hospital in 2020-2023 (2 years before the start of military aggression and 2 years during hostilities in the frontline zone) were analyzed. At the second stage, we analyzed the course of pregnancy, complications, and risk factors for GDM in 201 obese women with GDM. At the third stage, 244 pregnant women were included in the prospective study, of whom four clinical groups were formed: Group I - 66 (27.1%) obese pregnant women, Group II - 72 (29.5%) pregnant women with GDM, Group III - 76 (31.1%) pregnant women with combined course of GDM and obesity. To obtain reference values, a control group was formed, which included 30 (12.3%) practically healthy pregnant women (without obstetric and extragenital pathology) at the appropriate gestational age. The fourth stage was to determine the clinical and pathogenetic role of psychoemotional state, metabolic, endothelial and cytokine disorders, features of visceral obesity, eryptosis processes, microflora, results of immunohistochemical examination of the placenta, improvement of the algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures to optimize

pregnancy management and delivery of women with GDM and obesity in the context of military aggression.

Clinical, biochemical, enzyme-linked immunosorbent assay, ultrasound, Doppler, morphological, immunohistochemical methods of investigation, and surveys of pregnant women were used to solve the tasks. The results were subjected to statistical processing.

The current literature shows that the incidence of gestational diabetes mellitus in pregnant women continues to increase, especially in obese women, and that conventional diagnostic, therapeutic and preventive measures are not effective enough in improving pregnancy and childbirth management, reducing obstetric and perinatal complications, especially during military aggression. According to the results of a retrospective analysis, during martial law, compared to the pre-war period, the number of pregnant women with extragenital pathology increased from 70.6% to 97.2%, with gestational diabetes mellitus and obesity taking the leading positions, with the frequency of these diseases increasing to 37% and 31% respectively, and the number of pregnant women with GDM in the setting of obesity increasing 1.5 times. The number of diabetic fetopathies increased to 36%, the incidence of caesarean delivery increased, and 48.3% of newborns were born with varying degrees of asphyxia.

A general clinical and instrumental examination of obese pregnant women showed that the risk factors for GDM included: pregnancy age (>30 years), gynaecological history (menstrual dysfunction, uterine leiomyoma), extragenital pathology - thyroid disease (40.1%), cardiovascular disease (30.8%), anaemia (20.7%). The BMI at the beginning of pregnancy in obese women with GDM was $38.3 \pm 5.4 \text{ kg/m}^2$, with a predominance of II and III degree of obesity (75%).

The vast majority of parameters of carbohydrate and lipid profile of pregnant women with GDM and obesity had significant differences compared to physiological ones. Thus, the index of insulin resistance (HOMA-IR) was elevated by 2.7 times; insulin concentration was almost three times higher than normal; C-reactive peptide (CRP) was 8.12 (95% CI 7.76-8.56) mg/l, exceeding the control

values of 2.67 (95% CI 2.43-2.84) mg/l by 3.04 times, which may indicate activation of inflammatory reactions.

Pregnant women with GDM and obesity have changes in the concentration of adipose tissue hormones, in particular leptin 34.8 pg/ml (95% CI 29.6; 41.6) and adiponectin 9.3 pg/ml (95% CI 6.7; 14.2), and their leptin/adiponectin ratio exceeds the control values by 7.5 times, which may be a sign of its high diagnostic potential in the development of GDM in obese women. In the comorbid course of GDM and obesity, the correlation analysis demonstrated the presence of inverse relationships of adiponectin levels with CVD ($r=-0.79$, $p<0.05$), TG ($r=-0.82$, $p<0.05$), BMI ($r=-0.85$, $p<0.05$), glucose ($r=-0.76$, $p<0.05$), HOMA-IR ($r=-0.81$, $p<0.05$), HbA1c ($r=-0.79$, $p<0.05$), insulin ($r=-0.77$, $p<0.05$) and direct correlations between leptin and CVD ($r=0.76$, $p<0.05$), TG ($r=0.84$, $p<0.05$), BMI ($r=0.87$, $p<0.05$), glucose ($r=0.79$, $p<0.05$), HOMA-IR ($r=0.83$, $p<0.05$), HbA1c ($r=0.75$, $p<0.05$), insulin ($r=0.75$, $p<0.05$). The obtained results indicate a significant pathophysiological role of adipokines (leptin and adiponectin) in the formation of glucometabolic disorders in women with GDM and obesity.

Ultrasound measurement of abdominal adipose tissue (AAT) and visceral adipose tissue (VAT) in obese women and determination of their ratio allows predicting further development of GDM (with VAT/AAT >1), which will facilitate its timely diagnosis and development of further tactics for managing pregnancy and childbirth.

Endothelial parameters (VEGF, ET-1, eNOS) in pregnant women with GDM against the background of obesity were significantly different from the control ones, which indicates the possibility of placental dysfunction and requires immediate examination of the fetus and selection of the optimal delivery time to improve maternal and perinatal outcomes. The presence of concomitant obesity in women with GDM is characterised by a significantly higher expression of proinflammatory biomarkers - cytokines (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α), and is associated with changes in the glucometabolic profile, progression of insulin resistance and worsening of the course of GDM compared to isolated pathology.

Strong positive correlations were found between BMI and levels of IL-17 ($r=0.91$, $p<0.01$), IL-6 ($r=0.89$, $p<0.01$), IL-1 β ($r=0.94$, $p<0.01$), TNF- α ($r=0.88$, $p<0.01$) and CRP ($r=0.86$, $p<0.01$) is evidence of the critical role of obesity in the formation and progression of chronic metabolic inflammation in women with GDM in the presence of concomitant obesity, which is extremely important for choosing an adequate algorithm for pregnancy management and determining perinatal lesions, and, if necessary, inducing labour to reduce obstetric and perinatal complications.

The study of eryptosis processes in pregnant women with comorbidity of GDM and obesity revealed an increase in ROS-dependent eryptosis in obesity, GDM and their combination. The data obtained indicate that maternal obesity with GDM is associated with increased eryptosis compared with maternal obesity without GDM or GDM without obesity, suggesting that both conditions potentiate each other in enhancing eryptosis. Increased eryptosis may be an additional factor contributing to thrombosis and endothelial dysfunction in obese pregnant women with GDM.

The study of the intestinal microbiota in pregnant women with GDM and obesity revealed a decrease in the content of *Bifidobacterium bifidum* to 10^5 CFU/g compared with 10^9 CFU/g in pregnant women in the control group; a decrease in *Lactobacillus* sp to 10^5 from 10^7 CFU/g in the control group; a decrease in the number of *E.coli* with normal enzymatic activity to 10^4 from 10^8 CFU/g in healthy pregnant women. At the same time, there was an increase in lactose-negative activity of *E.coli* from 10^5 in control to 10^9 CFU/g in GDM and obesity; an increase in *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus*; *Staphylococcus saprophyticus*. *Streptococcus vestibularis* 10^6 CFU/g was detected in the pharynx, and *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* 10^6 CFU/g were increased in the nose.

When comparing the vaginal and placental microbiota, it was determined that in pregnant women with GDM on the background of obesity, *Enterococcus faecalis* was most common (34.9% and 32.4%, respectively); *Candida albicans*

prevailed in the vagina (28.4%) compared to the placenta (2.7%); in turn, *Escherichia coli* in the placenta (27.2%) exceeded the corresponding figures in the vaginal microbiota (16.1%) by 1.7 times. In addition, *Burkholderia cepacia* (13.7%), *Staphylococcus aureus* (8.1%), *Klebsiella pneumoniae* (5.4%), and *Staphylococcus haemolyticus* (5.4%) were significantly higher in the placental microbiota compared to the vaginal microbiota. The detected changes may affect the condition of the mother and fetus, the occurrence of obstetric and perinatal complications. The study of vitamin K in obese pregnant women with GDM showed its almost twofold decrease to 21.3 (95% CI 17.9-26.4) µg/ml compared with controls, which may be due to changes in the maternal gut microbiota and, accordingly, affect the formation of the microbiota in the newborn.

The following signs of anxiety disorders were found in pregnant women with GDM against the background of obesity under martial law: irritation (95.9%), anxiety (82.4%), inability to relax (79.7%), sleep disturbance (89.1%), fatigue (72.9%), changes in appetite (91.9%). They also had high levels of cortisol, which was 3.2 times higher than the control values, and vasopressin (2.8 times higher), which may be due to a psycho-emotional reaction to military aggression and the patients' stay in the frontline zone. In 1 month after delivery, 18.4% of women in labour with GDM on the background of obesity had a high probability of developing postpartum depression.

The most common complications of pregnancy in obese women with GDM were macrosomia (35.5%), pre-eclampsia (34.2%), diabetic fetopathy (27.6%), and placental dysfunction (26.3%). Childbirth in women with obesity and GDM was accompanied by a number of obstetric complications: weakness of labour (10.5%), fetal distress (15.8%), clinically narrow pelvis (14.5%), which led to a high percentage of caesarean sections (36.8%) and perinatal morbidity: neonatal asphyxia (11.2%), diabetic fetopathy (16.8%), hypoglycaemia (14.9%), and CNS disorders (8.9%). Improvements in the caesarean section technique in pregnant women with diabetes mellitus and obesity have contributed to a reduction in intra- and postoperative complications.

Morphological and immunohistochemical examination of the placenta from women with GDM and obesity demonstrates invasive dystrophic and sclerotic processes; haemodynamic disorders; a 1.3-fold decrease in the absolute number of villi; immaturity of the villus tree in the form of dissociated maturation of villi; reduction in the number of vessels in the terminal villi by 1.6 times; disruption of local immune responses (increase in the content of CD68+ cells to 127.6 ± 3.03 , which is almost 4 times higher than in the control group; macrophage infiltration and imbalance between the absolute number of M1 (increase in CD 86+) and M2 (decrease in CD 163+) macrophages in the fetal and maternal parts of the placenta.

The created algorithm for pregnancy management in obese women, timely diagnosis of GDM, comprehensive examination taking into account the psycho-emotional state, metabolic disorders, fetal condition, optimal preparation for childbirth and induction if necessary, improvement of cesarean section, comprehensive examination of the newborn, postpartum management with the involvement of related specialists, monitoring of the history and recommendations for further life, behaviour to prevent complications, has significantly reduced the number of obstetric and perinatal deaths.

Thus, the scientific novelty and practical significance of the dissertation is that for the first time in Ukraine, a comparative analysis of the state of a pregnant woman, the course of pregnancy, childbirth and the postpartum period, obstetric and perinatal complications in women with GDM in the setting of obesity before the outbreak of hostilities and during military aggression in the frontline zone was carried out on clinical data from the Department of Pregnancy Pathology, the delivery room and the postpartum department, the women's consultation of the Regional Clinical Hospital.

At the modern scientific and methodological level, new data on aspects of the pathogenesis of GDM in obese women have been obtained on the basis of a comprehensive study of metabolic parameters, adipose tissue hormones, ultrasound examination of abdominal and visceral fat. New information was obtained on the endothelial status, the content of proinflammatory and anti-inflammatory

cytokines, eryptosis processes, their pathogenetic significance and impact on the course of pregnancy in women with obesity.

The peculiarities of the psycho-emotional status of pregnant women with GDM and obesity were determined, taking into account the level of anxiety and the risk of developing postpartum depression, the anxiety questionnaire was improved taking into account the presence of women in the frontline zone, and changes in stress hormones were detected.

The scientific data on the role of the microbial load of the intestine, vagina, placenta in the development of pregnancy complications in women with GDM and obesity and their prevention have been supplemented.

The state of the fetoplacental complex was studied using ultrasound examination, Doppler, fetal biophysical profile, cardiotocography to objectively determine the state of the fetus, the presence of diabetic fetopathy and to plan the timing and methods of delivery of pregnant women with GDM in the setting of obesity, depending on the results of cervicometry and elastography.

The obtained data allow to expand the knowledge about the etiopathogenesis of GDM in obese women and to justify the choice of the method of preparation for childbirth, its induction and improvement of the technique of operative delivery, depending on the condition of the mother and fetus.

Morphological and immunohistochemical examination of the placenta allows to clarify the pathogenetic features of GDM development in obese pregnant women.

The results of the research and the developed comprehensive schemes of pregnancy management, preinduction, induction, anaesthetic care, and delivery of pregnant women with GDM and obesity allowed us to create an algorithm of diagnostic and therapeutic and preventive measures that will help reduce obstetric and perinatal complications.

The theoretical and practical significance of the study is that it was possible to study in depth the pathogenetic aspects of the combined course of GDM and obesity, to find out the psycho-emotional status of pregnant women and women in

labour under martial law, to study the hormonal cytokine, endothelial profile of pregnant women, eryptosis processes, microbiome composition of the intestine, vagina, oral cavity, placenta, abdominal and visceral fat of pregnant women, which allows for a personalised approach to predicting the course of pregnancy, childbirth, fetal and newborn condition. The research allows to assess the diagnostic and prognostic role of these factors and to develop a pathogenetically based scheme of comprehensive preparation for childbirth, an algorithm for the management and delivery of pregnant women with GDM and obesity to reduce perinatal and obstetric complications.

The results of the study significantly expand the understanding of the pathogenetic links of the comorbid course of GDM and obesity, which will allow practitioners to optimise diagnostic approaches and individualise the prediction of the course of GDM in the setting of obesity. The obtained data will help to identify risk factors for perinatal and obstetric complications in pregnant women with obesity, choose the optimal prevention strategy and personalised tactics of pregnancy and childbirth management in the context of psycho-emotional and metabolic disorders, and thus contribute to reducing anxiety and the risk of postpartum depression in women in labour under martial law, reducing the incidence of obstetric complications, and improving perinatal outcomes.

The social effectiveness of the work is to improve the psycho-emotional state and health of pregnant women with a comorbidity of GDM and obesity, which is directly related to the optimisation of timely diagnosis of anxiety disorders and prevention of depressive conditions, improvement of the course of labour and the postpartum period.

Economic efficiency is characterised by a reduction in the possible costs of treating perinatal and obstetric complications in pregnant women and women in labour with GDM and obesity by optimising early detection and prediction of GDM in obese pregnant women, treatment and prevention of metabolic disorders in the obstetric population, reducing the number and duration of hospitalisations and surgical delivery in pregnant women with a combination of GDM and obesity,

which will lead to a reduction in financial costs of treatment. The proposed algorithm for the management of pregnancy and childbirth in pregnant women with GDM and obesity will reduce the number of perinatal and obstetric complications, improve the psycho-emotional state of the patient, and prevent long-term complications in the mother and newborn.

Key words: gestational diabetes mellitus, obesity, martial law, endothelial status, eryptosis, psycho-emotional state, pregnancy, childbirth, caesarean section, perinatal complications, immunohistochemical examination of the placenta.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Шарашидзе АГ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ. Проблема гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням під час війни в Харківській області. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(1):18-26. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-03.1-02> (Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).
2. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Тertiшник ДЮ. Особливості оперативного розродження жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(2):5-14. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-03.2-01> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
3. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Горбач ТВ, Лященко ОА., Афанасьєв ІВ. Роль вітаміну К у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок із метаболічним синдромом. Вісник морської медицини. 2024;2(103):96-105. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688149> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
4. Kudin I, Lazurenko V, Prokopiuk V, Zhelezniakov O, Panasovskyi M. Eryptosis as a link between bacterial reproductive tract infection and anemia in pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина.

- 2024;2(52):70-77. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.xiv.2.52.2024.11>
(Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
5. Лазуренко В, Железняков О, Алхімов С, Овчаренко О, Сафонов Р, Тертишник Д. Кесарів розтин в Україні та Великої Британії: збіги та відмінності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;3(53):143-150. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.20>
(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
 6. Железняков ОЮ, Лазуренко ВВ, Васильєва ІА, Дмитрієва СА, Пелих ІМ. Клінічний випадок розродження вагітної з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Вісник морської медицини. 2024;3(104):82-9. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889173> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
 7. Железняков ОЮ, Лазуренко ВВ. Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;3(77):72-9. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820870> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
 8. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.23>
(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
 9. Железняков ОЮ, Лазуренко ВВ, Кравченко ОІ. Психоемоційний стан вагітних з ожирінням та гестаційним діабетом в умовах військової агресії. Вісник проблем біології та медицини. 2024;3:133-140. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-3-174-133-140> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
 10. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Тертишник ДЮ. Ендотеліальні розлади у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.

- Експериментальна та клінічна медицина. 2024;93(3):12-20. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.lzt> (Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)
11. Железняков ОЮ, Железнякова НМ. Ожиріння як фактор реалізації метаболічних порушень при гестаційному цукровому діабеті. Український терапевтичний журнал. 2024;4:26-32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-4-26> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
 12. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Новікова ІВ, Кризьська ОВ, Сафонов РА, Лященко ОА. Клініко-патогенетичне значення мікробіоти організму жінки в розвитку гестаційного цукрового діабета у вагітних з ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2024;4:45-51. <https://doi.org/10.21856/j-PER.2024.4.05> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
 13. Железняков О, Лазуренко В, Васильєва І, Фролова Т, Сафонов Р, Лященко О, Овчаренко О. Перинатальні аспекти розродження жінок з ожирінням та гестаційним діабетом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;4(54): 100-109. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.14> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
 14. Железняков ОЮ. Порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом в довоєнний час та під час військової агресії. Буковинський медичний вісник. 2024;4:42-46. <http://doi.org/10.24061/24130737.28.4.112.2024.7>
 15. Железняков ОЮ, Тищенко ОМ. Депресивні стани у породіль з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом, які проживають в прифронтовій зоні. Вісник морської медицини. 2024;4(105):72-79. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567343> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)
 16. Железняков ОЮ, Кудін ІД, Лазуренко ВВ, Новікова ІВ, Кризьська ОВ. Вагінальний та плацентарний мікробіом у вагітних та роділь з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;4:85-90. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.85> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)

- 17.Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, Пархоменко ІК. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503> *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)*
- 18.Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Пархоменко ІК, Зуб ОВ, Гаркавенко КВ. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини. 2024;4(175):388-397. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397> *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)*
- 19.Lazurenko VV, Zhelezniakov OYu, Prokopiuk VYu. Eryptosis contributes to gestational diabetes mellitus in maternal obesity. Inter Collegas. 2024;11(3):23-28. <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.lzp> *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*
- 20.Железняков ОЮ. Біомаркерний потенціал адипокінів при формуванні девіантного метаболічного профілю у вагітних з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;4(78):170-178. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14544443>
- 21.Kaverinska AI, Lazurenko VV, Zhelezniakov OYu, Prokopiuk VYu. Anti-apoptotic Effect of Umbilical Cord Cryoextract and Lyophilized Form on L929 Cells. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2024;15(4):980-984. <https://doi.org/10.15421/0224144> *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*
- 22.Железняков ОЮ. Стан плода та новонародженого від матерів з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4(1):7-16. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-04.1-01>
- 23.Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Мирошніченко МС, Железнякова ЕЮ. Імуногістохімічні особливості макрофагів у плацентах жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Експериментальна та клінічна медицина. 2024;94(4):8. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.4.lzm> *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої*

діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).

24. Железняков О.Ю. Психологічні особливості вагітних жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4(2):7-15. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-04.2-01>

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Железняков О.Ю. Психо-емоційний стан вагітних Харківської області в умовах війни. В: Мат. Міжнародної наукової конференції «Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи» (04.10.2024; м. Ужгород, Україна). С.227-231.
2. Железняков О. Ю., Лазуренко В. В. Особливості стану плода та новонародженого від вагітних з гестаційним діабетом на тлі ожиріння. В: Світ наукових досліджень. Випуск 34: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 22-23 жовтня 2024 р.) / за ред. : О. Патряк та ін. ГО “Наукова спільнота”, WSZIA w Opolu. Тернопіль: ФО-П Шпак В.Б. 2024. 133-137.
3. Железняков О. Ю., Лазуренко В. В. Зміни мікробіоти кішківника у жінок з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. В: Мат. VIII Міжнародної науково-практичної конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (29.11.2024; Вінниця, Україна - Відень, Австрія),- 956-960.
4. Железняков О. Ю. Вплив ожиріння та гестаційного цукрового діабету на ендотеліальні та гормональні показники у вагітних. «Проблеми, пріоритети та перспективи розвитку науки, освіти та суспільства в ХХІ столітті»: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Рівне, 23 січня 2025 р.): у 2 ч. Рівне: ЦФЕНД, 2025. Ч. 2. 66-68.

ЗМІСТ

	стор.
АНОТАЦІЯ.....	2
СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ.....	19
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	28
Розділ 1. ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ (огляд літератури).....	37
1.1. Сучасний погляд на проблему гестаційного цукрового діабету.....	37
1.2. Вагітність у жінок з ожирінням.....	46
1.3. Психоемоційний стан вагітних та породіль в умовах військової агресії.....	71
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	91
2.1. Загальна характеристика обстежених жінок.....	91
2.2. Методи обстеження вагітних, плодів та новонароджених	99
2.3. Методи морфологічного та імуногістохімічного дослідження плаценти	109
2.4. Статистичні методи обробки одержаних результатів.....	110
Розділ 3. ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ У ДОВОЄННИЙ ЧАС ТА ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ.....	112
Розділ 4. РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	124
4.1. Загальноклінічні показники обстежених вагітних.....	124
4.2. Показники вуглеводного та ліпідного профілю	127
4.3. Результати дослідження гормонів жирової тканини.....	131
4.4. Ультразвукове дослідження абдомінального та вісцерального жиру.....	134
Розділ 5. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ТА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ЖІНОК З ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ	139
5.1. Дослідження ендотеліальних маркерів.....	139

5.2. Дослідження цитокінового статусу обстежених вагітних....	141
Розділ 6. РОЛЬ ЕРИПТОЗУ В РОЗВИТКУ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ.....	145
Розділ 7. РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШКІВНИКА, ПІХВИ, ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	152
Розділ 8. РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ТА ВМІСТУ СТРЕСОЗАЛЕЖНИХ ГОРМОНІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	162
8.1. Визначення загального рівня тривоги	162
8.2. Дослідження психоемоційного стану вагітних.....	165
8.3. Вплив лікувально-профілактичних засобів на стан вагітних із гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння.....	169
8.4. Результати комплексного обстеження психоемоційного стану та стресозалежних гормонів у породіль.....	172
Розділ 9. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	182
9.1. Перебіг вагітності та стан плода у вагітних із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням.....	182
9.2. Сучасні підходи до розродження жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням	190
9.2.1. Підготовка до пологів та розродження впершенароджуючих вагітних.....	190
9.2.2. Підготовка до пологів та розродження повторнородячих вагітних.....	202
Розділ 10. ОПЕРАТИВНЕ РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	214
10.1. Особливості показань, умов та техніки кесаревого розтину в Україні.....	215
10.2. Оптимізація техніки операції кесарева розтину у вагітних із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням.....	225

10.3. Клінічний випадок розродження вагітної із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням.....	231
Розділ 11. МОРФОЛОГІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	239
11.1. Морфологічні особливості плацент у обстежених жінок...	239
11.2. Імуногістохімічні особливості плацент жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням.....	245
Розділ 12. АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ.....	259
АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	273
ВИСНОВКИ.....	311
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	315
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	318
Додаток А.....	374
Додаток Б.....	379

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АЖТ	-	абдомінальна жирова тканина
АФК	-	активні форми кисню
БПП	-	біофізичний профіль плода
ВЖТ	-	вісцеральна жирова тканина
ГЦД	-	гестаційний цукровий діабет
ЕГ	-	еластографія
ЕШПД	-	Единбурзька шкала післяпологової депресії
ЗХС	-	загальний холестерин
ІМТ	-	індекс маси тіла
КЛС	-	кисотно-лужний стан
КТГ	-	кардіотокографія
«ОКЛ»	-	КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня»
ПГ	-	простагландини
ППД	-	післяпологова депресія
ПТТГ	-	пероральний тест толерантності до глюкози
СМА	-	середня мозкова артерія
С-РП	-	С-реактивний протеїн
ТГ	-	тригліцериди
УЗД	-	ультразвукове дослідження
ХС ЛПВЩ	-	холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	-	холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	-	холестерин ліпопротеїдів низької щільності
GAD-7	-	шкала оцінювання тривожності
eNOS	-	ендотеліальна синтаза
ET-1	-	ендотелін-1
HbA1c	-	глікований гемоглобін
HOMA IR	-	індекс інсулінорезистентності
IL	-	інтерлейкіни
PES-7	-	шкала оцінювання психоемоційного стану
STAI	-	шкала тривожності Спілберга-Ханіна
TNF	-	фактор некрозу пухлини
VEGF	-	судиноендотеліальний фактор росту

ВСТУП

Актуальність дослідження. Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) - стан гіперглікемії, який вперше був виявлений під час вагітності, вражає 15% вагітних у всьому світі, що становить приблизно 18 мільйонів пологів на рік [373]. ГЦД значно підвищує ризик виникнення ускладнень з боку матері та плода. Ускладнення вагітності включають гіпертензивні розлади, преєклампсію, плацентарну дисфункцію, передчасні пологи, оперативне розродження та інші [77, 109]. Ускладнення з боку плода та новонародженого включають макросомію, діабетичну фетопатію, пологовий травматизм, неонатальну гіпоглікемію, поліциємію, гіпербілірубінемію, респіраторний дистрес-синдром, підвищену перинатальну захворюваність та смертність [1, 30,125].

ГЦД найчастіше розвивається у вагітних із ожирінням [67, 167, 199]. На сьогодні поширеність ожиріння серед жінок репродуктивного віку у розвинених країнах світу сягає 55-60% [152], в Україні - 15-27% [4]. За сучасними даними частота ожиріння у вагітних перевищує 20% і продовжує зростати [62, 415]. Було доведено, що ожиріння у жінки та надмірне збільшення маси тіла під час вагітності пов'язані з несприятливими акушерськими та неонатальними наслідками, включаючи спонтанні аборти, преєклампсію, ГЦД, аномалії пологової діяльності, кесарів розтин, ускладнення під час операції та при проведенні анестезії, макросомія новонародженого [55, 380]. В світі більше 1 млн дітей народжуються від матерів із ожирінням, у них в подальшому формуються порушення вуглеводного обміну, інсулінорезистентність, ожиріння, цукровий діабет [59, 83].

Паралельно з епідемією ожиріння, зростає поширеність гестаційного цукрового діабету [168]. Незважаючи на те, що обидва захворювання мають різну етіологію, сучасні дані свідчать про складний взаємозв'язок між ожирінням і ГЦД, що має негативні наслідки для здоров'я матері та плода [62, 64, 374].

Ожиріння суттєво змінює метаболічний гомеостаз організму, викликаючи підвищену інсулінорезистентність та хронічне запалення жирової тканини, тим самим сприяючи у подальшому розвитку різноманітних метаболічних ускладнень, серцево-судинних та церебро-васкулярних захворювань [178, 421].

На сьогодні жирова тканина розглядається як ендокринний орган, що синтезує та секретує адипоцитокіни - метаболічно активні білки, які беруть участь у регуляції обміну ліпідів, енергетичного гомеостазу та дії інсуліну [276]. За сучасними уявленнями, наявність ожиріння призводить до розвитку хронічного системного запалення, яке пов'язують із секрецією білою жировою тканиною значної кількості прозапальних речовин – інтерлейкінів, фактора некрозу пухлини- α , С-реактивного білка тощо.

Вимірювання товщини прошарку вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) за даними сучасних досліджень грає важливу роль у визначенні групи ризику метаболічного синдрому. Також, окремими дослідниками визначена додаткова користь у вимірюванні як вісцеральної, так і підшкірної абдомінальної жирової тканини (АЖТ) у зв'язку з метаболічними факторами ризику та спадковістю, але багатоцентрових повноцінних досліджень з цього приводу, особливо у вагітних, на сьогодні недостатньо для популяційних висновків.

Незважаючи на численні дослідження, патогенез розвитку ГЦД на тлі ожиріння досі залишається до кінця неясним, а отримані на сьогоднішній день наукові результати вказують на складний механізм взаємодії багатьох генетичних, метаболічних, екологічних та інших причин. Глибоке розуміння факторів ризику, складних взаємопов'язаних патофізіологічних шляхів між ожирінням і ГЦД, має вирішальне значення для з'ясування потенційних терапевтичних цілей і профілактичних стратегій з метою зниження акушерських та перинатальних ускладнень, особливо в умовах воєнного стану в прифронтових областях.

Військова агресія, яка триває в Україні вже четвертий рік є суттєвим фактором стресу, який негативно впливає на стан вагітної, плода та новонародженого. Стрессова ситуація може викликати ряд негативних наслідків під час вагітності та пологів, збільшувати число ускладнень для матері та новонародженого [26]. На сьогодні в Україні практично кожна жінка відноситься до групи високого ризику щодо стресів під час вагітності [51]. Групою надзвичайно високого ризику є вагітні, які проживають в умовах воєнного стану в прифронтових областях або є внутрішньо переміщеними особами (ВПО) з районів бойових дій. Період реактивної адаптації до стресу в них змінюється дезадаптацією за рахунок нейроімунологічних механізмів, які надалі реалізуються в ускладненому перебігу вагітності та пологів [24]. Негативні емоції та психічна напруга вагітної підвищують частоту акушерських ускладнень (пreeклампсія, плацентарна дисфункція, недоношування, дистрес плода, асфіксія новонародженого) [421].

Отже дослідження проблеми ГЦД у жінок із ожирінням під час військової агресії в Україні на прикладі Харківської області є актуальною темою сучасного акушерства.

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

Дисертацію виконано згідно плану НДР Харківського національного медичного університету «Удосконалення діагностично-лікувальних заходів та профілактики ускладнень вагітності та гінекологічних захворювань у жінок з екстрагенітальною патологією» (№ державної реєстрації 0124U002218) та «Створення системи прогнозування, профілактики та лікування ускладнень вагітності, пологів і післяпологового періоду в жінок, які зазнали впливу стресу внаслідок військових дій» (№ державної реєстрації 0123U104315).

Мета дослідження - зниження акушерських та перинатальних ускладнень шляхом визначення нових ланок патогенезу, оптимізації ведення вагітності та розродження жінок із гестаційним цукровим діабетом та

ожирінням в умовах військової агресії, удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні **завдання** дослідження:

1. Провести порівняльний аналіз медичної документації вагітних з ГЦД та ожирінням для визначення акушерської та екстрагенітальної патології, ускладнень під час вагітності та пологів, частоти оперативного розродження, стану плода та новонародженого в довоєнний час та під час військової агресії.
2. За результатами клініко-інструментального обстеження вагітних виявити основні фактори ризику виникнення акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ГЦД та ожирінням.
3. Визначити особливості метаболічного, вуглеводного та ліпідного обміну у вагітних з ГЦД залежно від ступеня ожиріння.
4. Дослідити вміст гормонів жирової тканини у вагітних при поєднаному перебігу ГЦД та ожиріння.
5. Порівняти результати ультразвукових параметрів вісцеральної та абдомінальної жирової тканини у вагітних з ГЦД, ожирінням та коморбідним станом.
6. Уточнити ендотеліальний статус та стан імунозапальних процесів за вмістом про- та протизапальних цитокінів та С-РП у вагітних з поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння.
7. Дослідити процеси ериптозу у вагітних із коморбідністю ГЦД та ожиріння.
8. Вивчити стан мікрофлори кишківника, піхви, плаценти у вагітних з ГЦД та ожирінням.
9. Визначити психоемоційний стан жінок з ГЦД та ожирінням під час вагітності та в післяпологовому періоді з урахуванням гормонів стресу
10. Дослідити перебіг вагітності та пологів, стан плода та новонародженого у вагітних з ГЦД та ожирінням, удосконалити підготовку до пологів та методи розродження.
11. Здійснити морфологічне та імуногістохімічне дослідження плацент від

жінок з ГЦД та ожирінням

12. За даними отриманих результатів дослідження розробити алгоритм ведення вагітності та пологів у жінок з ГЦД та ожирінням для зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

Об'єкт дослідження: гестаційний цукровий діабет у вагітних з ожирінням під час військової агресії.

Предмет дослідження: стан вагітної, плода та новонародженого, показники ультразвукового та доплерометричного досліджень фетоплацентарного комплексу, цервікометрії, еластографії шийки матки, вісцеральної та абдомінальної жирової тканини, вміст гормонів, цитокінів, ендотеліальних показників, факторів ериптозу в крові, стан мікрофлори кишечника, піхви, плаценти, психоемоційний статус вагітних та породіль, уточнення етіопатогенезу, розробка діагностичних та лікувально-профілактичних підходів, удосконалення методів розродження на основі отриманих клініко-лабораторних та імуногістохімічних даних у жінок з ГЦД на тлі ожиріння під час військової агресії.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові, доплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні, опитування, статистичні.

Наукова новизна і практичне значення. Вперше в Україні на значному клінічному матеріалі за даними відділення патології вагітності, пологової зали та післяпологового відділення, жіночої консультації КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова був проведений порівняльний аналіз стану вагітної, перебігу вагітності, пологів та післяпологового періоду, акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ГЦД на тлі ожиріння до початку воєнних дій та під час військової агресії в прифронтовій зоні.

На сучасному науково-методичному рівні отримані нові дані про аспекти патогенезу ГЦД у жінок з ожирінням на підставі комплексного вивчення метаболічних показників, гормонів жирової тканини, ультразвукового дослідження абдомінального та вісцерального жиру.

Отримані нові відомості щодо ендотеліального статусу, вмісту прозапальних та протизапальних цитокінів, процесів ериптозу, їх патогенетичне значення та вплив на перебіг вагітності у жінок з ГЦД на тлі ожиріння.

Визначено особливості психоемоційного статусу вагітних із ГЦД та ожирінням з урахуванням рівня тривожності та ризику розвитку післяпологової депресії, удосконалено опитувальник тривожного стану з урахуванням знаходження жінки в умовах прифронтової зони, виявлені зміни в показниках гормонів стресу.

Доповнено наукові дані про роль мікрофлори кишківника, піхви, плаценти в розвитку ускладнень вагітності у жінок з ГЦД і та ожирінням та їх профілактики.

Досліджено стан фетоплацентарного комплексу за допомогою ультразвукового обстеження, доплерометрії, біофізичного профілю плода, кардіотокографії для об'єктивного визначення стану плода, наявності діабетичної фетопатії та планування термінів і методів розродження вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в залежності від результатів цервікометрії та еластографії.

Отримані дані дозволяють розширити знання про етіопатогенез ГЦД у жінок із ожирінням та обґрунтувати вибір методу підготовки до пологів, їх індукції, а також оптимізації техніки оперативного розродження в залежності від стану матері та плода для зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плацент дозволяє уточнити патогенетичні особливості розвитку ГЦД у вагітних з ожирінням.

Результати досліджень та розроблені комплексні схеми ведення вагітності, преіндукції, індукції, анестезіологічної допомоги, розродження вагітних з ГЦД та ожирінням дозволили створити алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів, який сприятиме зниженню акушерських та перинатальних ускладнень.

Теоретична та практична значимість полягає в тому, що на підставі проведених досліджень була отримана можливість поглиблено вивчити патогенетичні аспекти поєданого перебігу ГЦД та ожиріння, з'ясувати психоемоційний статус вагітних та породіль в умовах воєнного стану, вивчити гормональний, цитокіновий, ендотеліальний профіль вагітних, процеси ериптозу, мікрофлору кишківника, піхви, плаценти, стан абдомінального та вісцерального жиру вагітної, що дає можливість персоніфікованого підходу до прогнозування перебігу вагітності, пологів, стану плода та новонародженого. Дослідження дають змогу оцінити діагностичну та прогностичну роль вказаних факторів та розробити на підставі отриманих даних патогенетично обґрунтовану схему комплексної підготовки до пологів, алгоритм ведення та розродження вагітних з ГЦД та ожирінням для зниження перинатальних та акушерських ускладнень.

Отримані результати дослідження суттєво розширяють розуміння патогенетичних ланок коморбідного перебігу ГЦД та ожиріння, що дозволить лікарям практичної ланки охорони здоров'я оптимізувати діагностичні підходи та індивідуалізувати прогнозування перебігу ГЦД на тлі ожиріння. Отримані дані нададуть змогу виявити фактори ризику перинатальних та акушерських ускладнень у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, обрати оптимальну стратегію профілактики та персоніфіковану тактику ведення вагітності та пологів на тлі психоемоційних та метаболічних порушень, і, тим самим, сприятимуть зниженню тривожності та ризику розвитку післяпологової депресії у породіль в умовах військового стану, зменшенню частоти акушерських ускладнень, покращенню перинатальних показників.

Соціальна ефективність роботи полягає в поліпшенні психоемоційного стану та здоров'я вагітних з коморбідністю ГЦД та ожиріння, що пов'язано безпосередньо з оптимізацією своєчасної діагностики тривожних розладів та профілактики депресивних станів, покращенню перебігу пологів і післяпологового періоду.

Економічна ефективність характеризується зменшенням можливих витрат на лікування перинатальних та акушерських ускладнень у вагітних і породіль з ГЦД та ожирінням шляхом оптимізації раннього виявлення та прогнозування розвитку ГЦД у вагітних з ожирінням, лікування та профілактики метаболічних порушень в акушерській популяції, зменшення кількості та тривалості госпіталізацій і оперативного розродження у вагітних з поєднанням ГЦД та ожиріння, що призведе до скорочення фінансових витрат на лікування. Запропонований алгоритм ведення вагітності та пологів у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння дозволить зменшити кількість перинатальних і акушерських ускладнень, поліпшити психоемоційний стан пацієнтки, попередити віддалені ускладнення у матері та новонародженого.

Результати роботи впроваджено в практику комунальних закладів охорони здоров'я: КНП ХМР «Міський перинатальний центр», КНП ХОР «Обласний клінічний перинатальний центр», Український центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України, КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр», КНП «1 територіальне медичне об'єднання м.Львова», що підтверджено відповідними актами впровадження. Результати дослідження використовуються в навчальному процесі на кафедрах акушерства і гінекології Харківського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано джерела літератури з досліджуваної теми. Виконаний інформаційно-патентний пошук дозволив визначити тему роботи, обґрунтувати мету, завдання та методологію наукового дослідження. Проаналізовано показники лікування та розродження 6303 жінок, які знаходилися у КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» у 2020-2023 рр., проведено порівняльний аналіз стану 201 вагітних з ГЦД на тлі ожиріння до початку воєнних дій та під час військового стану в прифронтовій зоні.

Проведено клінічні спостереження, лабораторні та інструментальні дослідження 244 тематичних жінок, які перебували на обстеженні та лікуванні у відділенні патології вагітності КНП ХОР «Обласна клінічна

лікарня», розроблені та удосконалені методи ведення вагітності, підготовки до пологів та розродження жінок з ГЦД та ожирінням, проведена оцінка ефективності лікувальних заходів. Дисертантом обґрунтовано основні положення, сформульовано висновки та практичні рекомендації, підготовлено матеріали до публікації.

Апробація результатів дослідження. Основні положення роботи обговорювалися на міжнародній науковій конференції «Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи» (04.10.2024; м. Ужгород, Україна); міжнародній мультидисциплінарній науковій інтернет-конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 22-23 жовтня 2024 р.); VIII міжнародній науково-практичній конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (29.11.2024; Вінниця, Україна - Відень, Австрія); міжнародній науково-практичній конференції «Проблеми, пріоритети та перспективи розвитку науки, освіти та суспільства в XXI столітті» (м. Рівне, Україна, 23 січня 2025 р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 28 робіт, з яких 24 наукових праці надруковано в провідних наукових фахових журналах, рекомендованих МОН України, з них 7 – у виданнях, які входять до наукометричних баз даних Scopus та Web of Science, 4 тез – у матеріалах науково-практичних конференцій.

Обсяг та структура дисертації. Основний обсяг дисертаційної роботи викладено на 325 сторінках друкованого тексту. Дисертація складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, 10 розділів результатів власних досліджень, аналізу й обговорення результатів, висновків і практичних рекомендацій, переліку використаних літературних джерел, додатку. Список використаних джерел літератури нараховує 433 роботи, з них 70 надруковано кирилицею і 363 – латиницею. Робота ілюстрована 53 таблицями та 37 рисунками.

Розділ 1

ГЕСТАЦІЙНИЙ ЦУКРОВИЙ ДІАБЕТ У ЖІНОК ІЗ ОЖИРІННЯМ (огляд літератури)

1.1. Сучасний погляд на проблему гестаційного цукрового діабету

За даними ВООЗ і Міжнародної Федерації акушерів і гінекологів (FIGO) гестаційний цукровий діабет (ГЦД) - це гіперглікемія, що вперше виявлена під час вагітності, яка не відповідає критеріям діагностики явного діабету [216].

Загальна частота гіперглікемії під час вагітності складає 15,8%, при цьому 83,6% усіх порушень обміну вуглеводів складає ГЦД [194, 195]. Необхідно відзначити, що ГЦД в подальшому, після закінчення вагітності, сприяє виникненню у жінки стану переддіабету, надмірної ваги, ожиріння, цукрового діабету 2 типу [178, 237, 351, 407].

Вперше діабет під час вагітності був описаний у 1824 році Bennewitz у Німеччині [107], а наступні серії досліджень у Великобританії та США показали високий рівень перинатальної смертності у жінок з ГЦД [174]. У 1909 році Williams J. повідомив про, можливо, перші діагностичні критерії гестаційного діабету в США, а також запропонував фізіологічні та патофізіологічні пороги (кордони) для «транзиторної глікозурії під час вагітності» [405].

У 1964 році O'Sullivan JB та Mahan CM визначили специфічні діагностичні критерії гестаційного цукрового діабету (ГЦД) у США на основі 100-грамового 3-годинного перорального глюкозотолерантного тесту (ПГТТ), проведеного у другому і третьому триместрах вагітності у 752 жінок [313]. ГЦД визначався як ≥ 2 значення глюкози венозної цільної крові, що перевищують на 2 SD середні значення глюкози для вагітних у їхній початковій когорті. Coustan DR. у 1995 році обрав ці порогові значення глюкози насамперед тому, що отримана в результаті поширеність ГЦД на рівні 2% відповідала фоновій популяційній поширеності діабету, в той час як вимога

≥ 2 підвищених значень глюкози мала на меті мінімізувати ризик преаналітичної помилки [150].

За останні чверть століття підходи до діагностики гестаційного діабету мінялися кілька разів. Відсутність консенсусу і єдиних стандартів скринінгу, критеріїв діагностики не дозволяє провести точну оцінку поширеності захворюваності ГЦД в різних країнах і регіонах [56, 179, 257]. Behboudi-Gandevani S. (2019) та співав. у своєму мета-аналізі щодо діагностичних критеріїв визначили, що захворюваність ГЦД серед вагітних жінок в окремих географічних регіонах відрізняється, складаючи незалежно від вживаного порогу 4,4%, а при використанні критеріїв International Association of Diabetes in Pregnancy Study Group (IADPSG) - 10,6%: найвища - в Східній Азії (11,4%), де приблизно у 2 з 10 жінок був діагностований ГЦД, найнижча, - в Австралії (3,6%) [103]. Згідно з даними A. Egan (2017) в Європі загальна поширеність ГЦД - 5,4% (95% CI 3,8-7,8%) [179]. Частота ГЦД в Україні складає 6-25% серед вагітних.

У більшій частині випадків (близько 80%) причиною розвитку ГЦД є дисфункція β -клітин на тлі порушення чутливості тканин до інсуліну, що має загальну патогенетичну картину з діабетом другого типу [181, 328]. Цей факт підтверджується дослідженнями, в яких було показано, що частота розвитку ЦД 2 типу у жінок, що перенесли ГЦД, збільшується в 7 разів [400]. Другою ланкою патогенезу розвитку цукрового діабету під час вагітності є хронічна інсулінорезистентність. На тлі метаболічного синдрому частота розвитку ГЦД, за даними літератури, складає 1-14% [292, 428].

Відомо, що у жінок відбуваються специфічні метаболічні та серцево-судинні зміни, пов'язані з адаптацією до стану вагітності. Деякі зміни з'являються на дуже ранніх термінах вагітності, ще до формування плаценти [171]. Масив β -клітин підшлункової залози матері збільшується як за рахунок гіперплазії, так і за рахунок гіпертрофії островців, що посилює секрецію інсуліну [343]. Таким чином, у матері часто підвищується чутливість до інсуліну, що в подальшому супроводжується ліпогенезом і відкладенням

ліпідів в жировій тканині. Крім того, зміни розмірів, морфології та функції серця повинні відповідати гормональним і метаболічним потребам. У цьому сенсі стимуляція системної вазодилатації, перфузії крові та серцевого викиду збільшує об'єм крові для задоволення потреб у кисні та поживних речовинах [366]. Однак пізніше, ближче до 2-3-го триместру вагітності, що збігається зі швидким ростом плода, спостерігається зниження чутливості до інсуліну та індукція ліполізу і печінкового глюконеогенезу [301]. Інсулінові рецептори та їх сигнали також покращуються, а β -клітини реагують у відповідь виробленням більшої кількості інсуліну для підтримання еуглікемічного стану [97, 342]. Крім того, збільшується частота серцевих скорочень, потовщення і скоротливість стінок його шлуночків [145].

Всесвітньою організацією охорони здоров'я (2018) визначені чинники ризику розвитку ГЦД: вік старше 30 років; надмірна маса тіла (індекс маси тіла $>24 \text{ кг/м}^2$); цукровий діабет 2 типу в сімейному анамнезі; ГЦД в анамнезі; етнічна приналежність до групи високого ризику розвитку цукрового діабету (азіатське або середньосхідне походження, іспанці, індійці, тихоокеанські остров'яни, афроамериканці); підвищення рівня глюкози крові вище за нормальні параметри протягом доби або зранку натщесерце під час теперешньої вагітності; глюкозурія в ранковій порції сечі (натщесерце) 2 і більше разів під час теперешньої вагітності; макросомія плода в анамнезі і при теперешній вагітності; мертвонародження і народження дітей з вродженими вадами розвитку в анамнезі [195, 227].

Giannakou K. (2019) додатково в групу чинників ризику розвитку ГЦД долучив: прееклампсію в анамнезі; багатоводдя, що ускладнило перебіг теперешньої вагітності або в анамнезі; наявність репродуктивних втрат: передчасні пологи, звичне невиношування або штучні аборти в анамнезі; попередні травматичні пологи з супутньою неврологічною патологією у дитини; нікотинова залежність. При багатоплідній вагітності ризик розвитку ГЦД підвищується в 2 - 4 рази [193].

Goldstein RF. та співавт. у результаті великого систематичного огляду,

що включав 1309136 вагітних, показали, що збільшення ваги під час вагітності пов'язане з більш високим ризиком несприятливих результатів для матері і дитини [200]. Аналогічні дані отримані і в інших когортних дослідженнях, у тому числі і вітчизняних [30, 36, 55, 62].

Велика кількість представлених в літературі робіт показала, що фізична активність до вагітності і помірна під час вагітності була пов'язана зі зниженням ризику розвитку ГЦД [292, 293]. У 2022 році Kouiti M., опублікував результати метааналізу по спільному впливу раціонального харчування, фізичної активності, відмови від паління і нормалізації маси тіла, які показали, що більше 45% випадків ГЦД можна було б запобігти [253].

У 2015 році FIGO визначені несприятливі перинатальні результати, обумовлені впливом материнської гіперглікемії [216]. Їх можна розділити на внутрішньоутробні - діабетичну ембріопатію, фетопатію, макросомію, ЗРП, внутрішньоутробну загибель плода; інтранатальні - дистоцію плечиків, родові травми, загибель плода і ускладнення неонатального періоду - недоношеність, респіраторний дистрес-синдром, метаболічні ускладнення (гіпоглікемія, гіпокальціємія, гіпомагніємія, гіпербілірубінемія), а також поліцитемію, кардіоміопатію, неврологічні ускладнення.

Пренатальний вплив материнської гіперглікемії призводить до гіперінсулінемії у плода, що, в свою чергу, підвищує ризик макросомії, неонатальної гіпоглікемії, гіпербілірубінемії тощо. Два рандомізованих клінічних дослідження у жінок з ГЦД продемонстрували покращення цих результатів вагітності у жінок, в яких було виявлено ГЦД і які отримували лікування, порівняно з жінками без терапевтичних втручань [154, 262]. Крім того, діти, народжені від матерів з ГЦД, були більш схильні до ожиріння і передавали серцево-судинні ризики своїм нащадкам [276]. У жінок, які страждали на ГЦД під час вагітності, після пологів можуть розвинути метаболічні порушення, які включають цукровий діабет 2 типу та серцево-судинні захворювання (ССЗ) [250, 318]. Враховуючи значний вплив ГЦД на стан матері та плода, вкрай важливо встановити відповідні діагностичні

критерії ГЦД, щоб запобігти ускладненням шляхом належного лікування.

Основним проявом материнської гіперглікемії є формування діабетичної фетопатії, яка розвивається наприкінці раннього або в пізньому фетальному періоді. Діабетична фетопатія – це анатомічні й функціональні порушення у плода і новонародженого, які формуються внаслідок зміни структури і функції плаценти на тлі гіперглікемії матері, що призводить до ендокринних і метаболічних порушень [241, 252, 380, 409].

Патогенез формування діабетичної фетопатії плода при гіперглікемії матері не до кінця вивчений, проте в літературі представлена достатня кількість інформації, що висвітлює причини і механізми розвитку патологічних станів у плода, а також можливості лікування і профілактики ускладнень [375].

Макросомія плода (визначається як маса при народженні >4000-4500 г, або більше 90% для гестаційного віку), причому загальний рівень макросомії виявлено в США. Макросомія асоціюється з підвищеною частотою материнських [153, 386] та фетальних [290, 411] ускладнень, а також з підвищеним ризиком ожиріння та діабету 2 типу [233, 417] та інших захворювань, потенційно пов'язаних зі старінням [391]. Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) є відомим фактором ризику макросомії [143], за останніми оцінками, від 15 до 45% новонароджених від матерів з ГЦД є макросомами порівняно з 12% дітей від матерів без ГЦД [241]. Епігенетичне перепрограмування у внутрішньоутробному середовищі є одним із можливих факторів цього взаємозв'язку.

У 2019 році Beta J, та співав. опублікували результати великого систематичного огляду, що включає 17 ретроспективних або популяційних досліджень, де показано, що при макросомії плода ризики перинатальних ускладнень перевищують частоту материнських [110]. При вагітності з макросомією (маса новонародженого більше 4000 г), спостерігався підвищений ризик материнських ускладнень - екстреного кесарева розтину, післяпологової кровотечі та пошкодження анального сфінктера, для яких ВР

(95% ДІ) становило 1,98 (1,80-2,18), 2,05 (1,90-2,22) та 1,91 (1,56-2,33) відповідно. При масі тіла новонародженого > 4500 г відповідні значення дорівнювали - 2,55 (2,33-2,78), 3,15 (2,14-4,63) та 2,56 (1,97-3,32). Аналогічно, у новонароджених з масою тіла > 4000 г, спостерігався підвищений ризик неонатальних ускладнень: дистопії плечиків, пологової травми плечового сплетіння та переломи, які мали ВР (95% ДІ) 9,54 (6,76-13,46), 11,03 (7,06-17,23) та 6,43 (3,67-11,28) відповідно. Відповідні значення у разі маси при народженні > 4500 г були 15,64 (11,31-21,64), 19,87 (12,19-32,40) та 8,16 (2,75-24,23).

Ризик мертвонародження також є вищим у жінок з ГЦД. У великому ретроспективному аналізі, проведеному в США, вивчалася частота мертвонароджень на різних стадіях вагітності у понад 4 мільйонів жінок, включаючи 193 028 жінок із ГЦД. Загальний ризик мертвонародження від 36 до 42 тижнів вагітності був вищим у жінок з ГЦД порівняно з жінками без ГЦД (17,1 проти 12,7 на 10 000 пологів; ВР 1,34; 95% ДІ 1,2-1,5) [346]. Цей підвищений ризик мертвонародження також спостерігався на кожному гестаційному тижні: від 3,3 до 8,6 на 10 000 поточних вагітностей у жінок з ГЦД порівняно з 2,1-6,4 на 10 000 поточних вагітностей у жінок з ГЦД у терміні від 36 до 41 тижня вагітності [253]. У жінок з ГЦД відносний ризик мертвонародження був найвищим на 37-му тижні (ВР 1,84, 95% ДІ 1,5-2,3).

Слід зазначити, що ризик мертвонародження є найвищим у жінок з недіагностованим ГЦД. У британському проспективному дослідженні «випадок-контроль» ($n = 1024$) жінки з недіагностованим ГЦД на основі рівня глюкози натще $\geq 5,6$ ммоль/л (≥ 100 мг/дл) мали в 4 рази вищий ризик пізніх мертвонароджень (визначених як такі, що відбулися в терміні вагітності ≥ 28 тижнів) порівняно з жінками з рівнем глюкози натще $< 5,6$ ммоль/л (< 100 мг/дл) [346]. На противагу цьому, жінки з ризиком ГЦД на основі факторів ризику NICE (NICE, Національний інститут здоров'я та досконалості охорони здоров'я Великобританії), в яких діагностували ГЦД за результатами ОГТТ (орального тесту толерантності до глюкози), мали такий

самий ризик мертвонародження, як і жінки, які не мали ризику ГЦД. Це свідчить про те, що діагностика та лікування ГЦД знижує ризик мертвонародження до середньопопуляційного рівня [369].

Нині особливу актуальність мають питання віддаленого впливу ГЦД на стан здоров'я нащадків. За даними ВООЗ, у світі в 2014 році вже 41 мільйон дітей до 5 років мали надмірну масу тіла або ожиріння, та більше половини дорослого населення світу страждали надмірною масою (39%) або ожирінням (13%) [407].

Однією з вірогідних причин, що викликає розвиток віддалених ускладнень, є вплив метаболічних порушень матері на епігеном плода, що розвивається [182]. Епігенетика охоплює групу молекулярних механізмів, включаючи метилювання ДНК, модифікацію гістонів і мікроРНК (мРНК). Гестаційний діабет підвищує ризик несприятливих перинатальних наслідків і пов'язаний з ризиком ожиріння та діабету 2 типу у майбутніх нащадків. Існує гіпотеза, що епігенетичні механізми опосередковують вплив ГЦД на ожиріння та цукровий діабет 2 типу у нащадків, і це може забезпечити модифікований механізм запобігання розвитку цукрового діабету 2 типу у наступному поколінні, але доказів цієї гіпотези бракує.

Епігенетична епідеміологія також може сприяти зниженню рівня захворюваності на діабет 2 типу шляхом виявлення біомаркерів, які точно прогнозують ризик розвитку ГЦД та пов'язаних з ним майбутніх несприятливих наслідків [359].

Результати клінічних і епідеміологічних досліджень свідчать про те, що ГЦД вносить свій вклад в нинішню всесвітню пандемію ЦД 2 типу [237, 326]. Ожиріння матері пов'язано з ліпотоксичністю, окислювальним стресом та латентним запаленням [363]. Ці патологічні дії внутрішньоутробно сприяють програмуванню неправильного розвитку мозку плода, підшлункової залози, скелетних м'язів і жирової тканини, а також інших органів.

У клінічній практиці метою скринінгу та діагностики ГЦД є виявлення жінок з ризиком несприятливого результату вагітності. Перші діагностичні критерії ГЦД були встановлені в 1964 році O'Sullivan та Mahan [313] з використанням 100-грамового 3-годинного перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) для визначення діагностичних критеріїв ГЦД відповідно до ризику цукрового діабету у матері. Цей підхід до діагностики ГЦД, запропонований O'Sullivan та ін., використовується дотепер після того, як Carpenter та Coustan [122] внесли деякі зміни до діагностичних порогових значень. У 2010 році Міжнародна асоціація з вивчення діабету та вагітності (International Association of Diabetes and Pregnancy Study Group - IADPSG) представила новий діагностичний підхід та діагностичні критерії ГЦД, засновані на результатах дослідження «Гіперглікемія та несприятливі наслідки вагітності» (Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome - HAPO) [227]. Були встановлені нормативи: рівень глюкози натщесерце 5,1 ммоль/л і більше, при проведенні ПГТТ з 75 гр. глюкози більше 10,0 ммоль/л через 1 годину, більше 8,5 ммоль/л через 2 години.

Однак діагностика ГЦД за критеріями IADPSG призвела до збільшення частоти захворюваності більш ніж удвічі, і дискусії щодо того, які методи діагностики є клінічно ефективними, тривають. Інша дискусія щодо ГЦД полягає в тому, чи впливає він на перинатальні та/або довгострокові несприятливі наслідки незалежно від ожиріння або віку, оскільки ГЦД частіше зустрічається у жінок з ожирінням або старшого віку [].

У стандартах медичної допомоги Американською асоціацією по діабету від 2021 року в діагностиці ГЦД рекомендовані обидва підходи, а діагноз може бути виставлений тільки з другого триместра. Гіперглікемія, виявлена в першому триместрі має бути верифікована як прегестаційний діабет [56]. У національних канадських настановах зі скринінгу та діагностики гестаційного цукрового діабету методи діагностики визначені як переважно - двоетапний, і альтернативний - одноетапний з 75 г глюкози, при цьому пороговий рівень глікемії визначений як 5,3 ммоль/л, а результати ПГТТ -

10,6 ммоль/л; 9,0 ммоль/л [302]. З огляду на те, що канадські настанови наразі рекомендують дві різні програми скринінгу (однокрокові та двокрокові), відсутність консенсусу щодо єдиного діагностичного порогу продовжує існувати, що призводить до різних оцінок поширеності ГЦД.

Популяційне дослідження, проведене в Китаї показало, що з впровадженням керівних принципів IADPSG стало менше несприятливих перинатальних результатів і випадків цукрового діабету 2 типу в довгостроковій перспективі, але медичні витрати значно зросли, і економічна ефективність діагностичних критеріїв в Китаї все ще не підтверджена [373].

Незважаючи на відмінності у процесах та критеріях, що існують у різних країнах світу, пероральний тест толерантності до глюкози (ПТТГ) загалом вважається «золотим стандартом» у діагностиці гестаційного цукрового діабету. Керуючись бажанням зменшити кількість потенційних інфекцій під час пандемії COVID-19, органи охорони здоров'я та професійні організації у Сполученому Королівстві (Великобританія) [348], Канаді [411] та Австралії [93] опублікували термінові заяви, покликані обмежити необхідність для вагітних жінок відвідувати тривалі прийоми в центрах патологічного тестування для проведення ПТТГ. Також були розроблені інші національні або ширші клінічні настанови, мотивовані прагматизмом і терміновістю [142, 239, 379, 393], проте жодна з них не оцінювала вплив запропонованих змін на результати вагітності. На сьогодні жодна організація зі Сполучених Штатів Америки не рекомендувала змінювати діагностичну політику [379, 393].

У систематичному огляді Zhang M. (2019) було проаналізовано чотирнадцять різних джерел та оцінено загалом 361 оригінальну рекомендацію щодо ведення ГЦД. У всіх включених настановах рекомендації були розроблені в п'яти сферах, а саме: діагностика ГЦД, пренатальний догляд, інтранатальний догляд, догляд за новонародженими та післяпологовий догляд. Виявилося, що різні настанови мали значні розбіжності в узгодженості змісту рекомендацій, але в цілому спостерігалася

узгодженість між стратегією пошуку та відбором доказів, між відібраними доказами та їх інтерпретацією, а також між інтерпретацією та отриманими рекомендаціями (49,31; 57,20 та 58,17% відповідно) [].

Таким чином, гестаційний цукровий діабет є найпоширенішим метаболічним ускладненням вагітності, його інцидентність у світі сягає 30% та асоційована зі зростанням поширеності ожиріння у матерів [2, 25, 71, 91]. Зв'язок ГЦД з перинатальними ускладненнями та довгостроковими ризиками метаболічних та серцево-судинних захворювань на тлі тренду його стрімкого підвищення з глобальною поширеністю вказує на актуальність проблеми і необхідність її подальшого дослідження.

1.2. Вагітність у жінок із ожирінням

У ХХІ столітті проблема ожиріння в акушерстві і гінекології має особливе значення, набуваючи масштабів епідемії. Констатується неухильне підвищення поширеності надмірної маси тіла і ожиріння у жінок репродуктивного віку [263]. При цьому, незважаючи на постійне удосконалення системи охорони материнства і дитинства, число вагітних із підвищеною масою тіла в розвинених країнах досягає 35-38%, тому актуальність цієї проблеми набуває особливої значущості й вимагає постійного пошуку рішень по вдосконаленню лікарських підходів [129].

Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) визначає ожиріння як «стан, при якому відсоток жиру в організмі збільшений до такого ступеня, що погіршує здоров'я і самопочуття», і через тривожне зростання частоти, оголосила його «глобальною епідемією» [408].

Висока поширеність ожиріння є світовою проблемою громадського здоров'я через його зв'язок з низкою захворювань [311, 389] та скороченням тривалості життя [115]. Воно виникає в результаті складної взаємодії генетичних факторів, способу життя, харчових звичок, енерговитрат та метаболічних факторів [357, 360].

Важливу роль відводять ступеню вираженості ожиріння з урахуванням статі, віку, зросту жінок, а також наявності або відсутності фізичних навантажень [119]. Індекс маси тіла (ІМТ) був вперше розроблений у 1830-х роках бельгійським математиком і соціологом Адольфом Кетеле і досі широко використовується для визначення ожиріння та вимірювання його ступеню. Наприклад, у 1997 році Всесвітня організація охорони здоров'я (ВООЗ) схвалила ІМТ як найбільш корисний показник ожиріння і надала класифікацію надмірної маси у дорослих [408]: дефіцит маси тіла - $\leq 18,5$ кг/м² ; нормальна маса тіла - 18,5-24,9 кг/м² ; надмірна маса тіла - ≥ 25 кг/м² ; передожиріння - 25-29,9 кг/м² ; ожиріння I ступеня - 30-34,9 кг/м² ; ожиріння II ступеня - 35-39,9 кг/м² ; ожиріння III ступеня - ≥ 40 кг/м².

З того часу дані ІМТ, який розрізняє надлишкову масу тіла, здорову масу тіла, надмірну масу та ожиріння (ступені I-III), були прийняті, згідно рекомендаціям ВООЗ, на міжнародному рівні в клінічних настановах та для популяційних опитувань [255, 264, 310, 354].

У сучасному суспільстві головними причинами підвищеної маси тіла є особливості соціально-економічних і поведінкових складових: наявність фізичної активності і стресових чинників, особливості харчування, вживання алкоголю, паління [119]. Надання додаткової енергії (калорій) в надмірній кількості в сукупності з малоактивним способом життя дозволяє формувати жирові відкладення і сприяє розвитку цілого комплексу патологічних процесів, які призводять до інсулінорезистентності (ІР), гіперінсулінемії (ГІ), гіперандрогенії та гіпопрогестеронемії [74, 329].

Багатьма дослідниками встановлено, що надмірна маса тіла і ожиріння пов'язані з порушенням репродуктивної функції у жінок, зокрема розладом менструацій, безпліддям, розвитком гіперпластичних процесів ендометрію та є перешкодою до використання допоміжних репродуктивних технологій (ВРТ) [159, 283]. На думку Fielder S, ожиріння пов'язане з низкою менструальних розладів, включаючи аномальні маткові кровотечі, олігоменорею, дисменорею та патологію ендометрію [191].

Ожиріння збільшує інсулінорезистентність і компенсаторну гіперінсулінемію, що, в свою чергу, посилює адипогенез і знижує ліполіз. Ожиріння сенсibiliзує текальні клітини до стимуляції ЛГ і посилює функціональну гіперандрогенію яєчників, підвищуючи вироблення яєчникових андрогенів. Ожиріння підвищує рівень запальних адипокінів, які, в свою чергу, посилюють інсулінорезистентність та адипогенез. Спостерігається прямий зв'язок між підвищенням маси тіла і розвитком оваріальної дисфункції, що супроводжується ановуляцією, СПКЯ, недостатністю другої фази менструального циклу і як наслідок - безпліддям [116, 197].

Згідно даним сучасних досліджень, для жінок з надмірною масою тіла допустима прибавка маси під час вагітності 6,8-11,2 кг, тоді як при ожирінні не повинна перевищувати 6,8-7 кг [389]. Таким чином, чим більше ІМТ тіла у жінки до вагітності, тим менше цей показник має бути під час вагітності [297]. Отже, оптимальна величина приросту маси тіла під час вагітності безпосередньо залежить від початкового ІМТ жінки.

Розвиток і збільшення частоти та тяжкості перебігу захворювань при надмірній масі тіла і ожирінні більшою мірою визначається особливостями відкладення жирової тканини в організмі жінки. Н. Pétursdottir Maack із співав. вважають, що велика окружність талії на ранніх термінах гестації пов'язана з розвитком прееклампсії в доношеному терміні вагітності, але при цьому не залежить від ІМТ [324].

Жирова тканина виробляє велику кількість біологічно активних речовин, діючи на ендокринно-обмінні процеси, пов'язані передусім з надмірним накопиченням жиру, тому вона грає поза сумнівом важливу роль в порушеннях функції репродуктивної системи [77]. Більш виражене абдомінальне ожиріння негативно впливає на ендокринну активність вісцерального жиру, здатного продукувати пептидні продукти (адипокіни) і ряд цитокінів - інтерлейкін- 6 (IL-6), фактор некрозу пухлини- α (ФНП- α),

резистин, адипсин, лептин, ангіотензин, інгібітор активатора плазміногена - 1, які активно включені в метаболічні процеси [201, 203, 211, 255, 314].

Продуктом жирової тканини, що найбільш широко вивчається, є лептин, який упродовж усього періоду гестації має особливу роль у регуляції материнського енергетичного метаболізму [248, 377]. Лептин відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних функціях, зокрема в регуляції енергетичного балансу, а також в імунній та репродуктивній системах [87]. Однак останніми роками з'явилися дані, що свідчать про його причетність до низки захворювань, пов'язаних із ожирінням, при яких його концентрація в сироватці крові та його секреція плацентою значно підвищена у вагітних з наявністю гіпертензивних захворювань, зокрема прееклампсії [361].

Починаючи з перших тижнів гестації, джерелом лептина є трофобласт. Далі, упродовж усього періоду вагітності лептин виділяється плацентою, як основним органом, що бере участь в фетальному розвитку [114]. Рівень лептина в сироватці крові, безпосередньо пов'язаний з жировою тканиною і корелює з ІМТ у всіх жінок, незалежно від наявності або відсутності вагітності [102].

Відомо, що лептин є сигнальним білком ситості та регулює енергетичний баланс [226]. Якщо органи-мішені резистентні до дії лептину, зокрема при діабеті, то він буде секретуватися в надлишку. Підвищений рівень лептину також асоціюється з високим ІМТ та інсулінорезистентністю [109]. Отримані результати загалом узгоджуються з іншими попередніми дослідженнями, які також оцінювали концентрацію лептину в плазмі крові матері під час вагітностей, ускладнених затримкою росту плода, ГЦД [378, 399].

Надмірна прибавка маси тіла під час вагітності і підвищений ІМТ до вагітності впливають на збільшення рівня лептину в крові, що сприяє наростанню ступеня тяжкості прееклампсії (ПЕ) [315]. Відомо, що однією з основних патогенетичних теорій розвитку ПЕ є судинна [166]. Але прогресуюче збільшення і вплив лептина на стан судин при підвищенні його

концентрації під час вагітності може бути сприйняте як один із патогенетичних варіантів розвитку симптомів ПЕ і декомпенсації функції плаценти з результатом у вигляді дистресу плода [163].

Доведено, що плацентарний лептин є важливим гормоном з багатогранною роллю в регуляції функцій, пов'язаних з вагітністю [352]. Вважається, що метаболічні порушення та недостатність гомеостатичних компенсаторних механізмів за участю лептину під час вагітності відіграють вирішальну роль у розвитку ПЕ [118] і призводять до порушення умов внутрішньоутробного розвитку та відхилень у масі тіла нащадків при народженні.

Ще один пептидний продукт жирової тканини, який бере участь в патогенезі ожиріння - адипонектин. Інсулін підвищує рівень адипонектину під час вагітності, пригнічуючи його проникнення та деградацію. Зі збільшенням гестаційного терміну у білій жировій тканині відбувається поступове зниження материнської секреції адипонектину [94].

Жирова тканина є метаболічно активним органом, що виробляє адипонектин, який впливає на чутливість до інсуліну та енергетичний гомеостаз всього організму. Адипонектин підвищує чутливість до інсуліну в жировій тканині, печінці та скелетних м'язах. Рівень циркулюючого адипонектину у матері знижується протягом вагітності, що може сприяти фізіологічному стану інсулінорезистентності, пов'язаному з вагітністю [269]. Крім того, рівень циркулюючого адипонектину знижується у вагітних жінок з ГЦД та ожирінням, а низький рівень адипонектину в сироватці крові матері асоціюється з макросомією плода [232, 277].

Дослідження на вагітних мишах з делецією гена адипонектину показали, що низький рівень адипонектину у матері спричиняє надмірний ріст плода [331, 332], а нормалізація його рівня у вагітних мишей з ожирінням підвищує чутливість до інсуліну і запобігає надмірному росту плода шляхом нормалізації функції плаценти [94]. Більше того, введення адипонектину вагітним мишам із ожирінням для підвищення материнського

циркулюючого адипонектину до рівня, який спостерігався у худих вагітних мишей, значною мірою запобігало розвитку серцевих [395] та метаболічних захворювань у дорослих нащадків [321]. Це свідчить про те, що низький рівень адипонектину у матері механічно пов'язаний з несприятливими наслідками для плаценти та плода через наявність ожиріння та ГЦД, а підвищення рівня адипонектину у матері може слугувати ефективною стратегією втручання для запобігання внутрішньоутробній передачі ожиріння та метаболічних захворювань.

Jancsura MK. та співавт. (2023) мали на меті визначити, чи спостерігатимуться відмінності в плазмових маркерах запалення при преєклампсії та нормотензивній вагітності серед когорти жінок з надмірною масою тіла або ожирінням, за якими проводилося лонгітудинальне спостереження з першого по третій триместр вагітності. Дослідниками було виявлено, що майже всі оцінені про- та протизапальні маркери були підвищені в першому та другому триместрах преєкламптичної вагітності порівняно з нормотензивною вагітністю до встановлення діагнозу преєклампсії. У третьому триместрі тільки IL-8, TNF- α , CXCL-10 і MCP-1 були підвищені у жінок з преєклампсією порівняно з контрольною групою [231].

Автори зазначають розбіжність результатів з даними літератури, яка переважно повідомляє про нижчі циркулюючі концентрації протизапальних цитокінів, зокрема IL-10, у жінок з преєклампсією порівняно з нормотензивною вагітністю, особливо на пізніх термінах вагітності [157, 303, 367], але в їхньому дослідженні концентрації протизапальних цитокінів (IL-4, IL-10, IL-13) були вищими у жінок, яким загрожував розвиток преєклампсії. Дослідники припускають, що оскільки учасниці дослідження вступали у вагітність у прозапальному стані, пов'язаному з надмірною масою тіла та ожирінням, мали компенсаторно вищі концентрації протизапальних маркерів. Це може бути класичним прикладом імуноопосередкованої компенсаторної

відповіді, коли хронічні стани запалення викликають більшу продукцію протизапальних цитокінів [190, 356].

Велика роль енергетичного дисбалансу при оцінці його ролі в гормональному статусі у вагітних, який виникає через те, що в організм потрапляє надмірна кількість калорій при недостатньому їх витрачанні. Усі розглянуті вище пептидні продукти, починаючи з прегестаційного періоду, тільки доповнюють або посилюють наявні проблеми під час гестації [324].

Саме по собі ожиріння, починаючи з перших тижнів гестації, є встановленим чинником розвитку ускладненого перебігу вагітності. Більшість вчених дотепер не можуть прийти до загальної думки - чи завжди акушерські ускладнення у жінок з ожирінням пов'язані тільки з наявністю ожиріння, або ж вагітність ускладнюється приєднанням супутніх ожирінню захворювань [82,397].

Вагітні з ожирінням входять до групи ризику по розвитку невиношування вагітності, ГЦД, ПЕ, венозної тромбоемболії, переношування, передчасних пологів, клінічно вузького тазу, високої частоти оперативного розродження, формування великого плода, перинатальної смертності, приєднання післяпологової інфекції і порушення лактації [281]. Частота розродження шляхом операції кесарева розтину у жінок із ожирінням збільшується за наявності великого плода - частіше внаслідок розвитку клінічно вузького тазу, дистресу плода за наявності плацентарної дисфункції та аномалій пологової діяльності [134].

Підвищена маса тіла до вагітності призводить до розвитку великого плода. У пологах у таких пацієнток виникають такі ускладнення як: дистоція плечиків, переломи трубчастих кісток і ключиці, парез плечового сплетення у новонародженого, материнський травматизм [274]. Як наслідок, новонароджені частіше потребують додаткової інтенсивної терапії, ніж діти, що народилися у жінок із нормальною масою тіла і з перших хвилин життя складають групу ризику по розвитку дитячого ожиріння і метаболічного синдрому до підліткового віку [312].

Вагітні з ожирінням з перших тижнів гестації входять до групи ризику щодо розвитку передчасних пологів і народженню недоношеного плода [165]. Автори зв'язують цей факт з тим, що початок регулярної пологової діяльності, у тому числі належить гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковій системі плода, а при великих його розмірах цей механізм запускається раніше [199].

Ризик кесарева розтину збільшується відносно збільшення ІМТ. Оперативне розродження у таких жінок проводиться втричі частіше, в порівнянні з жінками з нормальною масою тіла [123]. При проведенні порівняльного аналізу планового і екстреного оперативного абдомінального розродження у першородячих із нормальною і надлишковою масою тіла, зроблено висновок, що чим вище маса тіла, тим частіше пологи закінчуються екстреним кесаревим розтином [424]. Це може бути пов'язано з наявністю таких ускладнень як: плацентарна дисфункція, ЗРП, дистрес плода, розвиток ПЕ за відсутності умов для швидкого розродження через природні пологові шляхи [336]. Проте дані про порушення матково-плацентарного кровотоку (МПК) і плодово-плацентарного кровотоку (ППК) з результатом розвитку дистресу плода під час вагітності і в пологах при абдомінальному ожирінні часто сумнівні та ускладнені через збільшеного шару підшкірно - жирової клітковини в ділянці живота жінки [286]. При цьому плацентарна дисфункція призводить до порушення процесів дозрівання плаценти, і як наслідок - до порушення зростання і формування плода [125].

Попри те, що вивченням проблеми взаємозв'язку ПЕ і ожиріння займаються вчені всього світу упродовж багатьох років, деякі патофізіологічні аспекти все ще залишаються маловивченими [235]. На думку зарубіжних авторів, ендотеліальну дисфункцію можна розглядати тяговим патогенетичним механізмом формування ПЕ, розвиток якої опосередкований маркерами запальної активації ендотелію, а абдомінальне ожиріння впливає як незалежний пусковий чинник для запуску процесів системного запалення і ПЕ [229]. Ендотеліальна дисфункція проявляється зниженням вироблення

ендотеліального оксиду азоту, який уповільнює ендотелій-залежну вазодилатацію і збільшує окислювальний стрес, з подальшим розвитком характерних симптомів ПЕ [229, 230]. Жирова тканина є багатим джерелом прозапальних цитокінів і білків комплементу, які беруть участь в патогенезі ПЕ, стимулюючи експресію антиангіогенних чинників у матері [238].

Дослідження ролі ендотеліальних факторів у генезі перинатальних ускладнень у вагітних протягом тривалого часу залишається актуальною проблемою. Лазуренко В.В., Тертишник Д.Ю. (2020) було доведено вплив ендотеліальних розладів у вагітних з цукровим діабетом першого типу на розвиток плацентарної дисфункції [33]. Однак у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння ендотеліальні маркери не досліджувалися і не вивчався їх вплив на виникнення перинатальних ускладнень.

Плацента у жінок із ожирінням є органом-мішенню, при цьому патоморфологічні прояви плацентарної дисфункції у жінок, що страждають на ожиріння, обумовлені порушеннями формування судин ворсин і залежать від ступеня ожиріння [244].

Ймовірно, що підвищений рівень, наприклад, глюкози та ліпідів у материнському кровообігу передається через плацентарний бар'єр, що призводить до гіперглікемії та гіперліпідемії плода, які можуть негативно впливати на плід, що розвивається. Крім того, функція плаценти регулюється низкою метаболічних сигналів матері [244], багато з яких залежать від ожиріння матері. Таким чином, дані вказують на те, що материнське ожиріння спричиняє значні зміни в плацентарній функції, які опосередковують несприятливий вплив ожиріння матері на розвиток плода [395].

До специфічних ознак патології плаценти при ожирінні відносяться наступні складові: децидуальна артеріопатія, інфаркти плаценти, збільшення маси плацентарного диска зверху 90-го перцентилля, а також хронічне запалення ворсинок зі зменшенням їх числа і порушенням процесів дозрівання котиледонів [353]. У дослідженнях, присвячених вивченню

гістологічних особливостей плаценти у жінок із ожирінням, виявлено, що у цієї категорії жінок в 100% випадків морфологічно діагностується плацентарна дисфункція [214].

Зниження маси тіла у жінок із ожирінням до настання вагітності - один з головних критеріїв сприятливого перебігу вагітності. Основною метою лікування ожиріння у жінок репродуктивного віку є не лише зниження маси тіла, але і профілактика супутніх захворювань, які можуть посилюватися під час вагітності [116].

Основним і при цьому найбільш ефективним методом профілактики гестаційних ускладнень є прегравідарна підготовка, а саме - комплекс профілактичних, діагностичних і лікувальних заходів, спрямованих на оцінку стану здоров'я і підготовку партнерів до зачаття та народження здорового новонародженого з урахуванням усіх можливих чинників ризику [324].

Першим етапом в лікуванні абдомінального ожиріння у жінок є корекція маси тіла. При цьому зниження маси повинно відбуватися поступово, в середньому до 5-15%, залежно від початкової міри ожиріння або надмірної маси тіла [99]. Поступове зниження маси тіла призводить до нормалізації менструальної функції, що супроводжується відновленням овуляції і настанням спонтанної вагітності. У жінок з морбідним ожирінням ($IMT \geq 40 \text{ кг/м}^2$) може бути рекомендоване інтенсивніше зниження маси тіла шляхом проведення хірургічного втручання [322].

Пологи через природні пологові шляхи у жінок із ожирінням перебігають триваліше. При дослідженні порівняльної оцінки часу розкриття шийки матки було виявлено, що у жінок з надмірною масою тіла і ожирінням розкриття шийки матки відбувається повільніше, і тим самим подовжується час пологів, в порівнянні з жінками з нормальною масою тіла [160].

Жінки з надмірною масою або ожирінням рідше, ніж жінки з нормальною масою, ініціюють і підтримують спонтанні пологи. Дослідження на тваринах свідчать, що це є наслідком зниженої експресії скорочувальних білків матки та вироблення простагландинів, що викликають пологи [299]. Як

наслідок, ці жінки частіше потребують індукції пологів [169]. Однак індукція є менш успішною, і жінки з ожирінням втричі частіше, ніж жінки з нормальною масою, потребують екстреного кесарева розтину після індукції [245, 265].

Відомо, що в сучасній акушерській практиці КР визнається однією з ключових хірургічних операцій, яка дозволяє безпечно провести пологи як для матері, так і для плода, особливо у вагітної з тяжкою екстрагенітальною патологією або ускладненими пологами. Незважаючи на існуючі міжнародні стандарти і клінічні протоколи показання до проведення КР та його техніка можуть варіюватися залежно від країни та її медичної системи.

Порівняльні статистичні дані частоти КР в Україні та Великій Британії (ВБ) показали, що в 1950-х роках лише 3% пологів у ВБ відбувалися за допомогою КР. Наприкінці 1980-х років цей показник підвищився до 10%, а в 1990-х роках почалося стрімке зростання від 12% у 1990 р. до 21% у 2001 р. Протягом останніх 20 років частота кесарева розтину у ВБ зростає ще більше, сягаючи 31%, з них 15% КР виконуються в ургентному порядку. До причин, які сприяють зростанню частоти КР у Великій Британії належать медичні фактори: преференції лікарів щодо ведення ускладнених пологів; постійний відсоток плодів з тазовим передлежанням (3-4% від загальної кількості), ураховуючи те, що цей тип передлежання є показанням для проведення планового КР згідно з NICE Guideline; збільшення кількості матерів віком 35 років та старше, які є більш схильними до КР; збільшення використання ДРТ, що призводить до багатоплідних вагітностей, які також часто завершуються плановим КР [304, 305, 306, 307]. Необхідно враховувати і той факт, що досягнення останніх років зробили кесарів розтин більше безпечним як для матері, так і для плода. Немедичним фактором можна вважати вибір матері: 28% жінок віком 25-34 роки обирали кесарів розтин, як спосіб розродження, якщо мали вибір; культурний вплив - після вибору кількох знаменитостями КР, засоби масової інформації поширили ідею, що ці жінки «занадто важливі для того, щоб народжувати природнім шляхом», тому зростання рівня КР

також можна пояснити вибором самих жінок. Велике значення у ВБ мають позови до суду: часто зростання рівня КР пов'язують зі страхом медиків перед судовими справами. Між 2015 і 2021 роками 80-90% з 2821 позовів у сфері акушерства та гінекології були пов'язані з пологовими травмами, завданими дитині при народженні, зокрема з церебральним паралічем (ДЦП). Акушерські травми, що призводять до ДЦП, є дуже витратними для Національної служби охорони здоров'я (НСОЗ) Великої Британії, оскільки вироки за цими справами змушують забезпечувати освіту та догляд цих дітей протягом усього життя [36].

Щодо України, то частота КР також зросла протягом останніх років з 10% до 25%, за рахунок чого знизилася перинатальна смертність майже втричі. Збільшення частоти КР обумовлено зростанням кількості вагітних з екстрагенітальною патологією, зокрема цукровим діабетом, рубцем на матці після попередніх пологів або гінекологічних операцій [11,13,14,36,47].

Отже, актуальність дослідження обумовлена необхідністю пошуку оптимальних показань та технічних аспектів проведення кесарева розтину, адаптованих під конкретні умови кожної країни.

Ускладнення післяопераційної рани тягнуть за собою дискомфорт пацієнтки, довше відновлення в лікарні, вищі витрати [398]. В даний час вважається, що поперечний розріз шкіри асоціюється зі зниженою частотою раньових ускладнень порівняно з вертикальним розрізом шкіри [76]. Питання про те, чи робити над- або субумбілікальний поперечний розріз, є дискусійним для жінок з легким та помірним ожирінням [288], в той час як існуючі докази підтримують використання над- та супраумбілікального поперечного розрізу при тяжкому ступені ожиріння (ІМТ більше 45). Такий підхід дозволяє краще розкрити нижній сегмент матки, а отже, полегшує вилучення новонародженого. З іншого боку, слід мати на увазі більший рівень крововтрати та довший час завершення операції порівняно з класичним розрізом Пфанненштіля [106]. У жінок із ожирінням (ІМТ > 30) закриття шкіри скобами під час КС асоціюється з вищою частотою раньових

ускладнень порівняно з накладанням підшкірних швів [372]. Однак у жінок з ожирінням III ступеня ($IMT > 40$) сучасні дані свідчать про відсутність різниці в результатах лікування ран до 6 тижнів після пологів між двома способами закриття рани [418].

Рекомендації щодо контролю ваги в антенатальному періоді здебільшого зосереджені на зміні раціону харчування та способу життя жінок до зачаття дитини. Для жінок з екстремальним ожирінням це може включати баріатричну хірургію, і низка досліджень демонструє, що жінки, які досягають значної втрати маси за допомогою хірургічного втручання, мають здорову вагітність зі зниженим ризиком ускладнень і хорошими результатами [192, 285, 386].

З'являються нові дані про вплив такої втрати маси тіла на довгострокове здоров'я немовлят, народжених після схуднення. Smith J, та ін. [364] порівняли братів і сестер, чиї матері перенесли баріатричну операцію, вивчаючи показники здоров'я у тих, хто народився до і після операції. Діти, народжені після операції зі зниження маси, мали меншу масу при народженні і були значно менш схильні до ожиріння, ніж їхні брати і сестри, народжені до операції. Також були отримані дані про кращу чутливість до інсуліну, нижчі концентрації маркерів запалення та концентрації адипокінів, які більше відповідали метаболічному здоров'ю. Однак у дослідженні розглядалося лише 49 пар сиблінгів, а вік суб'єктів широко варіював (2,6-26 років).

У систематичному огляді Dunford AR [175] дійшов висновку, що втрата маси тіла перед вагітністю призводить до зниження жирової маси і поліпшення чутливості до інсуліну у дітей, народжених після схуднення, порівняно з дітьми, народженими до схуднення, і припустив, що зміни в метилюванні ДНК можуть відігравати певну роль у цьому. Berglind D [108] у дослідженні 31 пари сиблінгів виявив диференційоване метилювання ДНК генів, пов'язаних із сигналізацією інсулінових рецепторів та ризиком розвитку діабету 2-го типу. Однак, оскільки дослідження було невеликим, а значення відмінностей у метилюванні в зразках цільної крові є дискусійним,

висновок про механізм програмування на основі цього є передчасним. В той же час існують сподівання, що дії, спрямовані на вирішення проблем із зайвою масою до вагітності, можуть запобігти материнському програмуванню несприятливого стану здоров'я плода, що розвивається. Зараз проводиться низка досліджень, спрямованих на вивчення впливу значної втрати маси на довгострокове здоров'я і благополуччя [394].

Щоб ефективно вирішити проблему циклічного переходу ожиріння та метаболічних порушень від покоління до покоління, необхідний багатогранний підхід. Він має бути спрямований на немовлят і дітей для пропаганди здорового харчування і способу життя; підлітків для закріплення цих знань до початку репродуктивного життя; вагітних жінок для оптимізації харчування, контролю над збільшенням маси тіла і профілактики ГЦД; а також на післяпологовий період для сприяння поверненню до ІМТ, що був до вагітності та полегшення тривалого грудного вигодовування [279].

Глобальне зростання ожиріння серед дітей та дорослих є проблемою громадського здоров'я, яка може мати наслідки для багатьох поколінь. Зростаюче розуміння того, що надмірне ожиріння під час вагітності може загрожувати як безпосереднім, так і довгостроковим наслідкам для здоров'я плода, що розвивається, має стати стимулом для дій у всьому світі [213]. Покращення харчування та розуміння молодих людей з метою оптимізації їх репродуктивного здоров'я буде значним викликом перед обличчям інших суспільних та популяційних проблем, але його слід розглядати як першочерговий пріоритет. Zhang M. пропонують нову технологію (метаболоміку) -динамічне моніторування метаболічних змін у жінки під час вагітності, що дозволить краще зрозуміти розвиток патології та попередити її [422].

В теперешній час велику увагу вчених привертає дослідження мікробіому вагітних [5]. Мікробіом — це сукупність усіх мікроорганізмів та їх генів в організмі людини, нормальна мікробіота - полікомпонентна збалансована екологічна система, представлена мікроорганізмами, що живуть

в організмі людини та виконують ряд функцій. Існує також поняття носійство - накопичення потенційно патогенних мікроорганізмів, та колонізація - заселення організму людини новими мікроорганізмами, які можуть викликати захворювання. Відомо, що нормальну мікрофлору складають різноманітні бактерії, гриби, які постійно знаходяться у визначених місцях організму людини і не шкідливі для нього; віруси та паразити не відносяться до нормальної мікрофлори [289].

На даний час багато наукових досліджень присвячено визначенню ролі мікробіоти кишківника, як модулятора метаболічних та запальних процесів. Мікробіота кишківника є домінантною складовою у клітинному континуумі організму людини та налічує понад 1000 різних видів мікроорганізмів, що становить приблизно 5% від маси тіла, а число генів кишкової мікрофлори в 100-150 разів перевищує власний геном людини [154].

Мікробіом кишківника постійно змінюється та забезпечує різноманітні функції: здійснення процесів травлення, участь в імунних та запальних реакціях, формування захисного бар'єру, регуляція водно-сольового обміну, підтримка гомеостазу, синтез вітамінів К та групи В, детоксикація ксенобіотиків, регуляція певних генів, процесів накопичення жиру, регуляції апетиту та почуття насичення, метаболізму ліпідів [72, 100].

Основними філами кишкового мікробіома є бактерії типу Firmicutes, які складають 60% від всієї мікрофлори, частка Bacteroidetes та Actinobacteria від загальної маси мікробіоти сягає 10% на кожний тип. [172].

На сьогодні доведеним є факт, що високий вміст у харчовому раціоні жирів та легкозасвоюваних вуглеводів призводить до перерозподілу співвідношення основних філів кишкової мікрофлори шляхом збільшення частки бактерій класу Firmicutes та одночасного зниження частки Bacteroidetes. Численні дослідження послідовно продемонстрували, що співвідношення Firmicutes/Bacteroidetes збільшується у людей, що страждають на ожиріння та, як правило, зменшується зі зниженням маси тіла. Саме Firmicutes, шляхом інтенсифікації видобутку енергії з їжі та ініціювання

процесів запалення низького ступеня, відіграють ключову роль у прогресуванні накопичення жирової тканини в організмі [72]. Геномний аналіз кишкового мікробіома продемонстрував аналогічні процеси в осіб з ожирінням та цукровим діабетом у порівнянні з людьми з нормальною масою тіла [176, 431].

В останні роки значний інтерес викликає потенційна роль мікробіома кишківника у період вагітності. Фізіологічний перебіг вагітності характеризується певними змінами материнської кишкової мікробіоти від першого до третього триместру, а саме, зниженням кількості бактерій, що продукують бутират, та збільшенням біфідобактерій, протеобактерій і бактерій, що продукують молочну кислоту. Запалення і збільшення маси тіла, які виникають під час вагітності, можуть бути наслідком вищезначених змін мікробіому, що може розглядатися у якості компенсаторного механізму забезпечення підвищеної енергопотреби плода. Однак, слід зазначити, що дані зміни також можуть бути пов'язані з девіантним метаболічним профілем матері та, тим самим, сприяти розвитку відповідних ускладнень вагітності та впливати на метаболічне та імунологічне здоров'я потомства. За даними Артьоменко В.В. [5], мікробіом - це статична система, в той же час склад мікробіому змінюється під час вагітності і може несприятливо впливати як на стан матері, так і плода. Доведено, що мікробіом кишківника моделює інсулінорезистентність та запальну реакцію, а його зміни пов'язані з метаболічними захворюваннями через кишкову проникненість, підвищену всмоктуваність ліпополісахаридів, вироблення бактеріальних токсичних речовин. Фізіологічні зміни кишкової мікробіоти у вагітних сприяють збільшенню маси тіла, циркуляції запальних цитокінів, та інсулінорезистентності. Кишкові мікроби *Firmiicutes* пов'язані з ожирінням і можуть призвести до епігенетичної модифікації ДНК у матері та новонародженого через ліпополісахариди, вітаміни групи В, фолати, ферменти та бутират [247].

Зміни в кишковій мікробіоті вже в першому триместрі вагітності вказують на високу вірогідність розвитку ГЦД у вагітної [7, 429].

P.Hu виявив в мікробіоті кишківника надмірну кількість *Enterobacteriaceae*, *Ruminococcaceae*, *Veillonellaceae* у вагітних з наступною появою ГЦД [222]. K.W.Crusell довів, що вагітні з ГЦД мали змінений склад кишкової мікробіоти в останньому триместрі (*Actinobacteria*, *Collinsella*, *Rothia*, *Actinomices*, *Desulfocibrio*), який був схожим на мікробіоту невагітної жінки з цукровим діабетом 2 типу [155]. На пізніх термінах вагітності при ГЦД виявлено зменшення *Roseburia* та *Fecalibacterium prausnitzii*. Відсутність цих бактерій, що продукують бутират, призводить до запального стану та інсулінорезистентності. Пацієнтки з ГЦД мали підвищену кількість *Collinsella*, *Rothia*, *Desulfocibrio*, *Parabacteroides*, *Klebsiella* v., *Ruminococcaceae*, *Prevotella*, *Lachnospiraceae*, *Phascolarctobacterium*, *Cristensenellaceae* та знижену кількість *Akkermansia*, *Methanobrevibacter*, *Roseburia*, *Alistipes*, *Bifidobacterium*, *Eubacterium* [5].

S.Hasan [211] не виявив через 5 років після пологів різниці в мікробіоті жінок, які мали під час вагітності ГЦД та жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Для вивчення зв'язку з ГЦД та станом кишкової мікробіоти Zheng QX пропонує використовувати аналіз повітря на видиху (вміст метану та гідрогену) [426].

За даними Zhu Q, [432] дисбіоз кишкової мікробіоти, яка індукує ГЦД у вагітної, може грати значну роль в підвищенні ІМТ новонародженого протягом 12 місяців його життя. При вивченні меконіальної мікробіоти новонароджених від матерів з ГЦД за допомогою 16S rRNA аналізу визначений зв'язок між ГЦД та альтерацією і впливом на масу тіла новонародженого. Coscia A. [149] вивчаючи мікробіоту меконія та грудного молока вказує, що мікробіота вагітної впливає як на стан матері так і на стан плода, тому необхідне раннє прикладання до грудей для заповнення кишківника новонародженого лактоміомами.

В акушерсько-гінекологічній практиці велика увага завжди приділялась мікробіоті піхви. Під час вагітності мікробіом піхви змінюється, що пов'язано з рівнем естрогенів, станом цервікального слизу, зменшенням лактобацил [164]. При нормальному перебігу вагітності склад мікробіоти піхви залишається незмінним майже до пологів, вважається, що його зміни напередодні пологів можуть бути їх пусковим моментом). Знайдено залежність між запальними змінами мікробіому та ускладненнями вагітності. Аномальні процеси проходять при вагінальній інфекції [111], в якій відмічається зниження лактобацил, підвищення кандіда, фекального ентерококка, що викликає кольпіти, хоріонамніоніти, ПРПО, ВУІ, що співпадає з думкою інших дослідників [423]. Тому вивчення вагінального мікробіому та ознак його дисбіозу має велике значення в патогенезі ВУІ, хоріонамніоніта та передчасних пологів. Urushiyama D. [390] підкреслює, що вагінальний мікробіом можна використовувати як предиктор хоріонамніоніту та передчасних пологів.

При дослідженні мікробіоти піхви у жінок з ГЦД виявили значне поширення Firmicutes і Proneobacteria, в той час як Actinobacteria переважала у здорових вагітних, але не було статистично значущих відмінностей [148]. При ГЦД виявляли в піхві більшу кількість Bacteroides, Vellionella, Klebsiella, Escherichia, Shigella, Enterococcus, Enterobacter. У вагітних з фізіологічним плином вагітності переважали Varibaculum, Prevotella, Porphyromonas, Ezakiella.

Zhang X. [423] вивчав зв'язок між аномальною вагінальною флорою у вагітних з ГЦД та результатом пологів. У вагітних з ГЦД було виявлено високу частоту кандидозних кольпітів (22,6%), ПРПО (22,6%), передчасних пологів (16,1%), хоріонамніонітів (19,4%), макросомій (9,7%), неонатальних гіпоглікемій (5,6%) та інших неонатальних ускладнень (15,1%). Аномальна вагінальна флора в поєднанні з ПРПО у них була виявлена в 32,1%, з передчасними пологами – 17,7%, з хоріонамніонітом та післяпологовою інфекцією у 32,8%. За даними Reuschel E. [341] під час вагітності інфекції,

викликані Грам-позитивними бактеріями *Enterococcus faecalis* (*E. faecalis*), *Streptococcus agalacticae* (*S. agalacticae*), *Staphylococcus aureus* (*S. Aureus*), які викликають ряд цитокинових реакцій, мають велике значення для розвитку передчасних пологів, неонатальної незрілості, менінгіту, сепсису.

Вагінальна інфекція була вище у вагітних з ГЦД та асоціювалася з несприятливим перебігом і закінченням пологів, в свою чергу вагінальні лактобацили можуть покращувати результат пологів [423].

Доведено, що кластеризація мікробіоти у вагітних пов'язана з ГЦД та ІМТ, а не з терміном вагітності [72].

За даними Yefet E et al., [414], які провели системний огляд та мета-аналіз щодо підвищення асоціації ГЦД та інфекції під час вагітності було проаналізовано 16 досліджень у 111,649 жінок з ГЦД та 1,429,659 контролю. Результати показали значний зв'язок між ГЦД та інфекцією (pooled-OR 1.3 95% CI [1.2-1.5]) особливо з інфекцією сечового тракту (pooled-OR of 1.2 95% CI [1.1-1.3]), бактеріальною інфекцією (pooled-OR were 1.2 95% CI [1.1-1.4]), SARS-CoV-2 (pooled-OR 1.5 95% CI [1.2-2.0]), але не з гінгівітами та вагінальним кандидозом. Crusell MKW [156] у вагітних з ГЦД в 3 триместрі за даними 16S rRNA базового секвенування визначена різниця між кишковою та оральною мікробіотою в порівнянні з вагітними без ГЦД. Виявлено зростання *Gammaproteobacteria* та *Neomorphilus* в кишковій мікробіоті серед вагітних із ГЦД з підвищеною глікемією та прозапальними маркерами. Також відмічалася низька різноманітність мікроорганізмів, підвищення кількості *Selenomonas* та *Bifidobacterium*, та зниження *Fusobacteria* і *Leptotrichia* в оральній мікробіоті. Зміни особливостей кишкової та оральної мікробіоти можуть бути неінвазивним біомаркером для моніторингу здоров'я вагітних з ГЦД, який асоціюється з несприятливими результатами пологів, особливо для плода. Conole ELS. вказує на отримані імуно-епігенетичні ознаки в слині (DNAm), які асоціюються з енцефалопатією в недоношених та з запальними перинатальними розладами [146].

Визначений зв'язок між мікробіотою рота та преекламписією, гіпертензивними розладами, що обумовлено впливом оксиду азота (NO), який виробляється з L-аргініну через синтази NO (NOS) і бере участь у вазодилатації та тканинному захисті. Дослідження оральної мікробіоти у вагітних з ГЦД виявило збільшення прозапальних цитокінів, прояви вагінального дисбіозу з великою кількістю патогенних бактерій. При вивченні оральної мікробіоти у вагітних було виявлено, що її зміни можуть привести до запалення, яке негативно впливатиме на перебіг вагітності [79, 81]. Гінгівіт [137], періодонтит [139], кровотечі з ротової порожнини, які виникають при чищенні зубів, можуть призвести до потрапляння бактерій з рота до кровотоку (бактеріємії), яка надходить до фетоплацентарного комплексу. Там вони зв'язуються з рецепторами плацентарних клітин і спричиняють запальну реакцію. Доведено, що парадонтоз у вагітної сприяє розвитку ГЦД [198].

Heerema-McKenney A. [212] вказує, що бактеріальна інфекція у вагітних призводить до антенатальної загибелі плода, ЗРП, аномалій розвитку, передчасних пологів, неонатальної захворюваності та смертності. Тому дуже важливо вивчати мікробіоту вагіни, плаценти та амніотичної рідини, які можна вважати кордоном для інфекційних агентів, щоб знизити ускладнення вагітності. Дослідження мікробіоти ендометрія показало, що ділянки ендометрія містять в 4 рази менше бактерій, ніж ділянки піхви і представлені різними типами мікробів.

Дослідження мікробіоти плаценти довело, що, з одного боку, мікроорганізми не можуть довго жити в плаценті, з іншого боку - вони можуть жити внутрішньоклітинно, і на них не може впливати імунітет вагітної [155]. Dupont HL [176] при гістологічно підтвердженому хоріонамніоніті у разі екстремально передчасних пологів дослідив мікробний статус цервікального та вагінального каналу (бактерії Г+) та стан новонародженого. Urushiyama D (2021) виявив гостре запалення в плаценті, хоріонваскуліт та хоріонамніоніт, які призводять до ускладнень у плодів,

новонароджених і може бути фактором ризику постнатальної смертності [390].

За даними Zheng J (2017) плацентарна мікробіота складається з 4 доміантних типів: *Proteobacteria* (найбільш рясні), *Bacteroidetes*, *Actinobacteria* та *Firmicutes*, з пропорцією зростання *Proteobacteria* та зниження *Bacteroidetes* і *Firmicutes* у жінок з ГЦД. На сьогодні роль плацентарної мікробіоти у розвитку акушерських ускладнень визначена недостатньо і потребує подальших досліджень [425].

За даними Parris KM (2021) при вивченні плацентарної мікробіоти та метаболічного профілю у породіль виявлено вплив запального механізму, який асоціюється з передчасними пологами [320]. За даними Harakuni SU (2023) при вивченні внутрішніх органів та тканин і плаценти у плодів при мертвонародженні в 3 госпіталях Індії та 1 великому пологовому будинку в Пакистані були ідентифіковані патогенні мікроорганізми за допомогою ПЛР [207]. В результаті дослідження 2437 зразків тканин плода та плаценти 8,3% (95% CI 7.2-9.4) були позитивними, зокрема в мозковій тканині (12,3%), цереброспінальній рідині (9,5%) та в крові (8,4%). *Ureaplasma urealyticum/parvum* зустрічалася найчастіше (6,4%), *Escherichia coli/Shigella* була наступною за частотою (4,1%), далі *Staphylococcus aureus* (1,9%). Інші мікроорганізми не було виявлено частіше, ніж в 1,4%. В плацентарній тканині, плодовій оболонці, пуповинній крові в 42,8% (95% CI 40.2-45.3) був виявлений найменше один мікроорганізм. *U. urealyticum/parvum* ідентифікована в 27,8% випадків. Отже, близько 8% мертвонароджених мали патоген у внутрішніх органах, *Ureaplasma urealyticum/parvum* була найбільш частим мікроорганізмом знайденим в плаценті та внутрішніх тканинах, особливо в мозку плода.

За думкою Heerema-McKenney A.(2018) плацента функціонує як щит проти інфекцій, захищаючи плід [212]. Інфекція типово визначається гістологічно ознаками запалення, які можуть відрізнятися в плаценті та інших органах та тканинах. Плацента складається з тканин 2 персон,

відіграючи значну роль в імунній системі, хоча і є тимчасовим органом, який буде вигнаний з організму матері, але провідні процеси запалення від матері мають вплив на плід. Вважається, що визначення інфекції в плаценті є одним з найбільш важливих обстежень, яке може сприяти наданню допомоги матері та плоду. В огляді представлено плацентарний захист від інфекції, розглянутий плацентарний мікробіом, маршрути інфекції, гістопатологія амніотичної інфекції. Parris KM. і співавт. (2021) вказували на плацентарний мікробіомно-метаболический профіль та механізми запалення, пов'язані з передчасними пологамі [320]. Wong YP (2022) визначав вплив *Gardnerella vaginalis* на розвиток плаценти та результат пологів [406].

За даними Zhou L (2018) при вивченні мікробіому плаценти, амніотичної рідини, меконію підвергнуті критиці традиційні поняття "in utero colonization hypothesis" та "sterile womb", доведено, що у матерів із ожирінням є ознаки запалення кишківника та зміни мікробіому, виявлена важлива роль пребіотиків та пробіотиків в профілактиці та лікуванні ожиріння та метаболічних захворювань [430].

Пробіотики *Bacillus* є варіантом вирішення проблем ІПСШ та лікарської стійкості цих інфекцій. Іноваційність поєднання компонентів пробіотичної формули Sirion Probio Protection сприяє подоланню проблеми резистентності збудників ІПСШ до антибіотикотерапії. За думкою Wickens KL. [403] використання пробіотиків викликає інтерес, але немає загальних рекомендацій про їх призначення вагітним.

Abbasi A і співавт., (2021) пропонують пробіотики як потенційні лікувальні засоби ГЦД, а також з метою покращення результатів вагітності та пологів [71]. Використання пробіотиків в ранні терміни гестації пропонують Chen Y, (2021) [132]. Crane J (2020) [151] продемонстрував як використання пробіотика з *Lactobacillus rhamnosu* редукують прояви ГЦД. Dallanora S (2018) [161] вказує на важливість використання пробіотиків у вагітних з ГЦД для глікемічного контролю та зниження запальних маркерів ГЦД. За даними El Dahan KS (2022) [180] пробіотики впливають на інсулінорезистентність та

ГЦД. de Brito Alves JL (2019) [162] пропонує використання пробіотиків вагітним з кардіометаболічними розладами, які мають місце при ожирінні, ГЦД, преєклампсії. Asgharian H. (2020) [90] рекомендує йогуртові пробіотики, які містять *Lactobacillus acidophilus* La5 and *Bifidobacterium lactis* Bb12 вагітним жінкам з надмірною масою або ожирінням для нормалізації глюкози в крові.

Експериментальні роботи на щурах Zheng Q-X. (2021, 2022) вказують на можливість використання пробіотиків у вагітних з ГЦД [426,427].

Hasain Z (2022) [209] вивчав вплив пробіотиків на кишкову мікробіоту при асимптоматичному стані після перенесеного ГЦД. Також за даними (350 Zhou L (2020) [430] визначеними в експерименті на мишах, материнські фізичні вправи покращують кишковий мікробіом та метаболічні розлади, викликані високо жировим харчуванням, як у матерів так і у нащадків. За думкою Barrett HL (2018) [100] веганська дієта може впливати на стан мікробіоти на ранніх термінах вагітності шляхом редукції *Collinsella*, *Holdemania*, та підвищення *Roseburia* і *Lachnospiraceae* за рахунок змін ферментативності та співвідношення ацетат/бутират. За даними Chen J (2022) [131] медична нутритивна терапія вагітних з ГЦД продемонструвала зниження вмісту в мікробіоті *Holdemania*, *Proteus*, *Carnobacteriaceae* і *Granulicatella*. та підвищення *Bifidobacterium* і *Actinomycete*.

Вітамін К -2,3-дигідро-2-метил-1,4-нафтохінон-2-сульфонат натрію. Він швидко розпадається у лужних розчинах і на світлі, але накопичується в печінці. Найбільш вивчені наступні форми вітаміну К (К1, К2), серед яких К2 синтезується в організмі людини мікроорганізмами – сапрофітними бактеріями в тонкому відділі кишківника та клітинами печінки в організмі тварин. Він утворюється в організмі людини кишковою мікробіотою, сприяє зміцненню капілярів та припиненню кровотеч. Доведено, що вітамін К стабілізує мембрани клітин та їх органел. Нестача вітаміну К призводить до зниження активності АТФ й креатинкінази в крові та в скелетних м'язах. Відомо про дефіцит вітаміна К у новонароджених, флора кишківника ще

недостатньо його виробляє, та немає запасів в печінці, особливо у тих, хто знаходиться виключно на материнському годуванні. Вітамін К вводиться новонародженим в перші 6 годин життя (1мг), він активує всі необхідні фактори згортання.

Доведено, що метаболічний синдром та ожиріння розвивається внаслідок надмірного харчування борошном, цукром та іншими рафінованими промисловими продуктами, які можуть сприяти поширенню прозапального мікробіому в кишківнику. В основному це стосується людей, які живуть в індустріально розвинених країнах та ведуть малорухливий спосіб життя [200, 203]

Пробіотики мають значний вплив на вагінальну мікрофлору [117]. За даними Houttu N (2022) [220] прийом полінасичених жирних кислот (риб'ячого жиру) та пробіотиків вагітними з ожирінням позитивно впливає на стан вагінальної мікробіоти. Деякими дослідниками пропонується трансплантація вагітним мікробіому (цервікально-вагінального секрету) від здорової жінки з домінуючими лактобацилами.

Farhat S (2022) вивчав кишківниковий, оральний, вагінальний мікробіом у вагітних з ГЦД та кишківниковий, оральний та плацентарний мікробіом у їх нащадків [185]. Запалення мікробіомів різних трактів можуть бути виявлені при ГЦД, але дане припущення потребує подальшого дослідження.

У світі викладених фактів, застосування пробіотиків у комплексній терапії вагітних з метаболічними порушеннями можна розглядати як альтернативний шлях корекції видового складу мікробіому кишківника. Так, у рандомізованому контрольованому дослідженні пробіотичної корекції мікробіому кишківника у вагітних з нормальною масою тіла, встановлено статистично значуще зниження розвитку ГЦД з 34% до 13% шляхом корекції харчової поведінки та призначення пробіотичних препаратів *Lactobacillus rhamnosus* GG та *Bifidobacterium lactis* Bb12. Крім того, виявлено, що в інтервенційній групі концентрація глюкози в крові натщесерце була нижчою,

а толерантність до глюкози була кращою під час вагітності та через 12 місяців післяпологового періоду, також у жінок даної групи ризик центрального ожиріння через 6 місяців після пологів був значно нижчим [249].

У Іранському подвійному сліпому плацебо-контрольованому рандомізованому клінічному випробуванні показано вірогідний позитивний вплив пробіотиків, а саме комбінації *Lactobacillus acidophilus* LA-5, *Bifidobacterium* BB-12, *Streptococcus thermophilus* STY-31 та *Lactobacillus delbrueckii bulgaricus* LBY-27, на метаболізм глюкози та збільшення маси тіла у вагітних з ГЦД. У даному дослідженні показано статистично значуще зниження приросту маси через 6 тижнів від початку лікування пробіотиками у порівнянні з групою плацебо. Рівень глюкози в крові натщесерце значно зменшувався як в інтервенційній, так і в контрольній групах, однак зміни у групі пробіотиків були вірогідно більш значущі, ніж у групі плацебо. Водночас, у пробіотичній групі за період дослідження спостерігалось зниження індексу інсулінорезистентності, що було статистично значущим, тоді як у групі плацебо спостерігалось підвищення резистентності до інсуліну[170].

У подвійному сліпому рандомізованому, плацебо-контрольованому паралельному дослідженні, що проводилося у Новій Зеландії, оцінювали профілактичний потенціал пробіотика *Lactobacillus rhamnosus* HN001 щодо зниження поширеності ГЦД. Результати дослідження показали, що застосування пробіотичного препарату *Lactobacillus rhamnosus* HN001 починаючи з 14-16 тижнів гестації у жінок з анамнезом atopічного захворювання можуть вірогідно знижувати рівень превалювання ГЦД з 6,5% у групі плацебо до 2,1% в інтервенційній групі. Причому, найбільш виразним даний ефект був у жінок віком ≥ 35 років та у жінок з попереднім анамнезом ГЦД [403].

Однак, слід зазначити, що існують дослідження, у яких дані стосовно профілактичного та терапевтичного потенціалу пробіотичних препаратів не

підтверджено. Така невідповідність результатів потребує подальших досліджень у даному напрямку та може пояснюватися гетерогенністю гестаційного віку, генетикою, дієтичним особливостями, застосуванням різних штамів пробіотиків та різними методами оцінки.

Таким чином, девіації у видовому складі мікробіому кишківника можуть бути домінантним фактором програмування метаболічних порушень при материнському ожирінні, що, за умов наявності ГЦД, призводить до значної інтенсифікації ризику розвитку метаболічних ускладнень як у матері, так і у нащадків.

1.3. Психоемоційний стан вагітних та породіль в умовах військової агресії

За даними Жабченко І.А. та співавт [21, 22] запорукою сприятливого перебігу вагітності та пологів, стану плода та новонародженого є гармонійний психоемоційний стан жінки, який в багатьох випадках залежить від навколишнього стану в сім'ї, родині, в місті проживання, країні. Зараз особливу увагу привертає до себе стан вагітних, які знаходяться в зоні військової агресії [6].

Військова агресія, яка триває в Україні вже четвертий рік є суттєвим фактором стресу, який негативно впливає на стан вагітної, плода та новонародженого. Стрессова ситуація може викликати ряд негативних наслідків під час вагітності та пологів, збільшувати число ускладнень для матері та новонародженого [26]. На сьогодні в Україні практично кожна жінка відноситься до групи високого ризику щодо стресів під час вагітності [51]. Групою надзвичайно високого ризику є вагітні, які проживають в умовах військового стану в прифронтових областях або є внутрішньо переміщеними особами (ВПО) з районів бойових дій. Період реактивної адаптації до стресу в них змінюється дезадаптацією за рахунок нейроімунологічних механізмів, які надалі реалізуються в ускладненому перебігу вагітності та пологів [24].

Негативні емоції та психічна напруга вагітної підвищують частоту акушерських ускладнень (пreeклampsія, плацентарна дисфункція, недоношування, дистрес плода, асфіксія новонародженого) [421].

При вивченні перебігу ранніх термінів вагітності під впливом стресу у жінок – ВПО (оцінка за шкалою депресії Бека, шкалою Спілбергера -Ханіна) виявлений високий рівень реактивної тривоги у 42,8% вагітних, підвищений рівень пролактину та кортизолу [31].

При обстеженні жінок -ВПО з Луганської та Донецької областей при проведенні тестування за опитувальником Спілбергера-Ханіна виявлено високий рівень реактивної та особистісної тривоги, що є результатом активації вісі гіпокамп-гіпоталамус-гіпофіз-наднирникові залози на тлі персистуючого хронічного стресу. Кореляція між концентрацією кортизола та рівнем особистісної тривожності за тестом Спілбергера ($r=0,86$) вказує на вплив кортизолу на тривожність, якість сну, дратівливість, депресію. Гіперпролактинемія, недостатність магнія та зростання кальцію, притаманні хронічному стресу, знижують еластичність еритроцитів, вкорочують їх життя, порушують мікроциркуляцію та призводять до анемії. Гіперкальціємія також призводить до зростання скоротливої активності матки. Виявлена висока зворотня кореляція магній - особистісна тривожність ($r=-0,79$). Мікронутритивний дисбаланс із зсувом кальцій/магній рівноваги в бік кальція на тлі зниження магнія характерний для жінок ВПО. Призначення препаратів, в складі яких є магній, вітамін В6, за думкою авторів, сприяє зниженню ознак хронічного стресу, їх можна використовувати у вагітних [421].

Гусєва А. Є. (2023) [16] провела психометричне тестування у 100 вагітних для визначення зв'язку між психоемоційними (стресовими) реакціями та вагітністю за допомогою трьох різних шкал: шкала Спілбергера-Ханіна, шкала психологічного стресу (PSM-25), шкала оцінювання впливу травматичної події (ES-R). За шкалою Спілбергера-Ханіна 34% жінок мали високий рівень реактивної тривожності, 52% - помірний, 14% - низький. За

шкалою психологічного стресу (PSM-25) високий рівень стресу мали 1% вагітних, середній -22%, низький -77%. За шкалою оцінювання впливу травматичної події (ES-R) високий рівень мали 46%, підвищений -15%, середній -23%, низький -16%. Звертають на себе увагу значні відмінності результатів опитування за різними шкалами оцінювання, що потребує удосконалення опитувальників для вагітних жінок. Авторка дійшла до висновку, що більшість жінок мали високий рівень тривожності під час вагітності (їх ставлення до вагітності, пологів, материнства), що найчастіше спостерігалось у жінок віком 31-40 років.

Також при вивченні показників тривожності психоемоційного напруження і стресу у вагітних жінок в умовах воєнного стану за вищезначеними шкалами, Гусєва А. Є. (2023) [15] з'ясувала, що найбільша реактивна та особистісна тривожність (за шкалою Спілбергера-Ханіна) спостерігалася у вагітних ВПО. За шкалою психологічного стресу (PSM-25) та за шкалою оцінювання впливу травматичної події (ES-R) найвищий рівень тривожності спостерігався у жінок, які знаходилися в місцях, де велися активні бойові дії. Згідно висновку авторки не лише війна є стресовим фактором під час вагітності, а і сама вагітність, а також наявність соматичного захворювання погіршує психоемоційний стан. Доведено, що в Харкові, який знаходиться майже на лінії фронту, у вагітних превалювали кардіоваскулярні та ендокринні хвороби [260].

В Україні під час військової агресії неодноразово проводилось опитування вагітних для вимірювання рівня депресії (EPDS), тривожності (GAD-7), досвіда пологів (City Birth Questionnaire), симптомів посттравматичного стресового розладу (ПТСР) [Impact of events scale-revised (PTSD-R)], особистості (10-Item Personality Inventory-TIPI), соціально-демографічних даних з метою визначення впливу війни на перинатальний період та ментальне здоров'я у внутрішньо та зовнішньо переміщених осіб жінок ВПО [140, 308].

За даними Snow G, (2021) [365] в Австралії в жінок-біженок виявлені перинатальні ускладнення, обумовлені змінами життя та порушенням ментального здоров'я, що проявлялося в антенатальному (52%) та постнатальному (93%) періодах. Аналогічні перинатальні депресивні симптоми відчували вагітні жінки-курди з Іраку [355], сірійські вагітні, які опинилися в Лівані та мали психологічний дистрес [347].

Результатом хронічного стресу є гормональний дисбаланс, особливо це проявляється часто у жінок. Виникають ряд реакцій -підвищується частота серцевих скорочень (ЧСС), уповільнюється метаболізм, викид адреналіну в кров. Хронічний стрес порушує гомеостаз, підвищується цукор в крові, артеріальний тиск, рівень холестерину, тригліцеридів. Іншими словами - активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової (ГГН) системи, яка при ПТСР працює наступним чином: мозок розпізнає стрес -гіпоталамус активує автономну нервову систему (АНС) та ГГН; АНС вивільняє адреналін та норадреналін, а ГГН вивільняє повільніше глюкокортикоїди -порушується координація вісі ГГН, що асоціюється з психічними розладами. Наднирники виробляють більше кортизолу. В нормі кортизол вивільняє глікоген із білків, перетворює його на енергію та протидіє запаленню. Постійний надлишок кортизолу призводить до зниження прогестерону і підвищенню естрогенів. Гормон стресу у великій кількості руйнує здорові м'язи та кістки, уповільнює загоєння та нормальну регенерацію клітин, погіршує травлення, обмін речовин, розумову функцію, послаблює імунну систему.

У відповідь на стрес в гіпоталамусі виробляється кортікотропін-рилізінг гормон (КРГ) та вазопресин, які стимулюють секрецію АКТГ, що стимулює секрецію глюкокортикоїдів (ГК). ГК контролюють ГГН, швидкість метаболізму білків, жирів, цукру. ГК контролює надходження енергії через стимуляцію гліколізу, глюконеогенезу, та протеолізу для постачання амінокіслот. ГК модулюють синтез та дію деяких гормонів, підвищують рівень депресії. Секреція ГК має добові ритми -активація вдень і низький рівень секреції вночі. При гострому стресі відмічається швидке потужне

підвищення рівня ГК, яке потім повертається до норми. При патологічній реакції - рівень ГК не повертається до нормальних показників [57].

Відомо, що навіть при фізіологічній вагітності зростає ризик системного запалення, гестаційного діабету, метаболічного синдрому, порушень гомеостазу. Стрес-індукована глікемія -підвищення глюкози крові до 10 ммоль/л при нормальних значеннях глікованого гемоглобіну. Під час гострого стресу синтезуються нейропептиди У, А та ГПП-1, які знижують КТРГ. Через них під час гострого стресу зникає апетит, а під час хронічного - зростає. Стрес, запалення, ожиріння, цукровий діабет можна вважати частинами одного ланцюга. Пандемія ожиріння, яку на сьогодні не вдається зупинити, окрім інших факторів, що сприяють її розповсюдженню, має тісний зв'язок зі стресом. Стрес та неспецифічне запалення призводить до збільшення вісцерального жиру, секреції глюкагону в підшлунковій залозі та інсулінорезистентності скелетних м'язів й підвищенню синтезу ендогенної глюкози в печінці, що приводе до набору маси. Тому зростання в Україні кількості пацієнтів із надлишковою масою тіла, ожирінням під час війни, є хоч і неочікуваним, але закономірним наслідком тривалого хронічного стресу, який переживають нині українці [31, 54].

Для діагностики розладів гормонального фону рекомендується визначати скарги (перепади настрою, зниження лібідо, хронічна втома, набір маси, випадіння волосся, порушення сну, функції шлунково-кишкового тракту та інші), рівень гормонів та позбавляти пацієнтів стресу та його джерела. Нажаль зараз в Україні це неможливо, тому необхідно використовувати дихальні практики, медитації, фізичні вправи, пов'язані з дихальними практиками (йога, пілатес) [27].

McQuaid Harbell JM. (2022) [289] вивчаючи материнство та міграцію рекомендував налагодити психологічну допомогу для біженок в США. Moore N (2023) [296] та Willey SM (2024) [404] також вказували на необхідність пренатальної допомоги для зниження материнського стресу. Pillai L, (2023) [325] пропонує арт-терапію жінкам, які перенесли пандемію, геополітичні

конфлікти та природні катаклізми під час вагітності для профілактики післяпологової депресії.

За даними Берегуляк С. О. (2022) [7] після тестування вагітних на початку вагітності та перед пологами необхідним є розподіл їх на групи за рівнем стресу (з відсутністю стресу - до 5 балів, з помірним компенсованим стресом - 6-12 балів, та симптомами сильного стресу - 13-24 бали). Порівняльний аналіз рівня стресостійкості та динаміки їх показників (інтелектуальних, поведінкових, емоційних, фізіологічних) показав зростання показників стресу за рахунок фізіологічних ознак (підвищена стомлюваність, біль в різних частинах тіла, коливання артеріального тиску, збільшення маси тіла, порушення травлення, відчуття напруги в м'язах) та емоційних (підвищена тривожність, підозрілість, похмурий настрій, депресія, зниження самооцінки). Інтелектуальні (переважання негативних думок, погіршення пам'яті, підвищене відволікання, погані сни, труднощі у прийнятті рішень, звуження полів зору) та поведінкові (втрата апетиту або переїдання, хронічна нестача часу, порушення сну або безсоння, збільшення конфліктних ситуацій, низька продуктивність діяльності) симптоми зменшувалися. Збільшилася загроза передчасних пологів (30%), дисфункція плаценти (40%), преєклампсія (45%), відмічалася зменшення тривалості вагітності до 38 тижнів, зростання частоти знеболювання пологів (55%), розродження шляхом кесарева розтину (35%) у жінок з вищим рівнем стресу. Такі особливості впливу пренатального стресу доводять необхідність встановлення психоемоційного стану вагітної на початку гестації, потребують психоемоційної підтримки та психологічного консультування.

Результати дослідження Hsiao CJ (2024) [224] вказують на вплив стреса у вагітних на геном плаценти та на знижену масу плода при народженні.

Kaufmann C (2022) [240] вивчаючи материнське ментальне здоров'я серед жінок-біженок в Німеччині виявив, що 69,6% з них мали психологічні проблеми під час вагітності, а 87,4% мали акушерські ускладнення. Klas J (2023) [251] також виявив психологічні проблеми у вагітних біженок. Marcos-

Najera R (2020) виявив значну кількість факторів ризику антенатальної депресії серед вагітних жінок-імігранток в порівнянні з місцевими жителями Іспанії.

Sacchi C. (2022) [350] вказував на вплив війни в Україні щодо психологічного стану вагітних. Згідно дослідженню Знаменської Т. К. (2023) [26] встановлені наслідки впливу психоемоційного стресу, пов'язаного з військовою агресією, на вагітних, породіль та новонароджених. Проведений аналіз впливу стресу на гормональний баланс вагітної продемонстрував ймовірність передчасних пологів, малу масу плода при народженні та вади розвитку. Стрес у вагітної може впливати на розвиток плода через низку нейроендокринних механізмів. Коли жінка відчуває стрес, активізує ГГН система, гіпоталамус активує викид гіпофізом АКТГ, що стимулює секрецію наднирниками кортизолу, який для боротьби зі стресом сприяє збільшенню рівня цукру в крові, посилює метаболізм глюкози, змінює відповідь імунної системи. Однак підвищення рівня кортизолу також сприяє підвищеній роздратованості, зниженню здатності до концентрації, проблемам зі сном, зниженої імунної відповіді, призведе до передчасних пологів, порушення розвитку мозку плода. Кортизол та адреналін в організмі матері як реакція на стрес можуть погіршувати материнсько-плодовий кровообіг і призводити до народження дитини з малою масою тіла. Гормони стресу можуть надходити через плаценту до плода, впливаючи на розвиток мозку плода, особливо гіпокампа, який відповідає за регуляцію стресу та пам'ять, що призведе в подальшому до проблем з навчанням, поведінкою, регуляціями емоцій. За даними Cook N (2018) [147], у дітей від матерів з ПТСР чим меншою є маса при народженні, тим вищим є кортизол в слині.

Barzilay R (2020) вивчав стан новонароджених від матерів, які народили під час військової агресії, до 12 місяців, і вважає, що війна впливає на материнське здоров'я та акушерські ускладнення, але не впливає на здоров'я дитини. При обстеженні новонароджених не знайдено відмінностей в психоневрологічному статусі дітей 9 років між вагітними, які місяць були в

ізраїльсько-ліванській війні, та вагітними, які народили через рік після війни [101]. Beijers R (2022) [105] та Bolhuis E (2024) [112], які порівнювали стан дітей через 10 років після ізраїльсько-ліванської війни, виявили, що вагітні під час війни з емоційним дистресом, які народили дівчаток, дівчатка були більш схильні до психоемоційних змін та до змін сну на відміну від народжених хлопчиків.

Qouta SR (2021) [333] вивчаючи вплив військової травми на моторний, когнітивний та емоційний розвиток дитини, виявив, що поліпшення материнського ментального здоров'я, участь та заохочення близьких може бути позитивною взаємодією для сенсомоторного, когнітивного та соціоемоціонального розвитку дитини в умовах війни.

За результатами дослідження Dziurkowska E (2021) [177] кортизол є найбільш важливим стероїдним гормоном, який впливає на метаболізм периферичних тканин та ЦНС. Коливання секреції кортизолу часто супроводжують психічні розлади і нормалізація його рівня корелює з поліпшенням здоров'я пацієнтки. Це вказує, що кортизол можна використовувати як біологічний маркер для визначення ментального захворювання, його початку, та тяжкості симптомів, які є особливо важливими для характеристики зростання та поширеності ментальних розладів, включаючи їх асоціацію з соціальною ізоляцією та тривожністю, наприклад під час пандемії COVID-19. Виявлені зміни рівня кортизолу в людей з ризиком депресії, біполярними розладами, психозами. Це демонструє як люди з психічними розладами реагують на стресові ситуації і як терапія змінює секрецію кортизолу. Представлені результати впливу антидепресантів та антипсихотичних препаратів на рівень кортизола у здорових людей та людей з ментальними розладами.

Семенченко О. І. (2023) [54] вивчав стан вегетативної регуляції у вагітних із ПТСР за даними реєстрації варіабельності серцевого ритму, виявив гіперсимпатикотонію у 63,1% з напруженням адаптаційних систем, виснаження та астенізацію нейровегетативної регуляції. Серед

перинатальних ускладнень найчастіше зустрічалися плацентарна дисфункція (43,3%), анемія (40%), загроза передчасних пологів (36,7%), дистрес плода (30,1%), затримка росту плода (23,3%), преєклампсія (13,3%), розродження шляхом кесарева розтину (36,7%).

За даними Поладич І. В. (2024) [52] імунна система відіграє значну роль в розвитку ментальних порушень, пов'язаних зі стресом під час вагітності, - депресії, тривоги, ПТСР, негативні думки, втрата інтересу та задоволення, посилення втоми, тривожності. Особливого інтересу заслуговують дані щодо зв'язку між стресом та запаленням у вагітних, що підтверджується дослідженням імунних (IL-4, IL -6, IL -12, IL -18, TNFa, NK, Th1, Th2, IFNy, С-РП, макрофаги 1 та 2) та гормональних (кортизол) показників.

За результатами дослідження С.І.Жук (2020) [24] у жінок переселенок з Луганської та Донецької областей відмічали загальну лімфопенію, зростання ЦІК. Визначений взаємозв'язок між психоемоційним статусом (ПТСР), імунною системою та роллю хронічного стресу у патогенезі виникнення аутоімунних порушень як причини звичного невиношування вагітності. Наявність неспецифічних антитіл до аніонних фосфоліпідів (антифосфоліпідні антитіла), вдвічі зростання NK-клітин (CD3- CD16/56+) крові збільшують відсоток переривання вагітності [27].

За даними Рожковської Н. М. (2023) [53], яка оцінювала поширення ПТСР серед вагітних за шкалою CAPS-5 (Clinical-Administered PTSD Scale for DSM-5) з дисфункцією плаценти, для верифікації котрої визначали порушення фетоплацентарного кровотоку, наявність ЗРП, ознаки дистресу плода, гормональний дисбаланс -підвищення плацентарних гормонів (плацентарний лактоген, ХГЛ) при зниженні фетальних (естрогени, прогестерон, АФП), зміни лужної фосфатази, окситоцинази. Виявлено ЗРП у 91,4%, порушення кровотоку у 100%, зміни церебрального кровотоку у 17,1% плодів. Частота дисфункції плаценти у вагітних з ПТСР була в 3,5 рази вище. Причини ПТСР -ВПО або біженка, втрата родичів, перинатальні ускладнення при попередніх вагітностях [217]. Розуміння перинатального ментального

здоров'я та його психологічне визначення через досвід українських жінок показав, що негативні емоції (почуття провини, сором, звинувачування та інші) - показник того, що жінки потребують підтримки з боку фахівців [205]. Отже, визначення психоемоційного стану у вагітних жінок в умовах військової агресії є важливим завданням сучасного акушерства, особливо при наявності у жінки соматичної патології.

Chrzan-Detko M та співавт. (2022) [140] вказують, що з 24 лютого 2022 року з початком російської агресії проти України багато жінок мали досвід народження дітей в умовах військового стану. Розуміння впливу війни на перинатальне здоров'я жінок є важливим фактором для надання перинатальної допомоги, підтримки не тільки жінок-біженок, які стали під час війни матерями, а й медичного персоналу, який працював з ними. За думкою авторів, з початком війни в Україні почалась виняткова ситуація та зміни в системі охорони здоров'я Польщі, робітників закладів охорони здоров'я та польських громадян. Медсестри, які працювали з вагітними біженками з України, найбільш часто спостерігали у них страх, плач, підвищену тривогу, дратівливість, стан вилучення, постійний пошук інформації про поточну ситуацію. Проблеми з грудним вигодовуванням та інші проблеми, обумовлені хронічним стресом, лягли тягарем на польських медсестер, які допомагали українським матерям-біженкам пристосуватися до нових умов.

Krupelnytska L (2023) [254] вивчала вагітність та пологи під час війни в Україні. Перинатальний досвід у жінок під час війни поділявся на позитивний та негативний. Негативний досвід включав негативні емоції, асоційовані з війною, незадоволення медичною допомогою під час війни, страждання через роз'єднання з чоловіком та родичами. Позитивний перинатальний досвід включав радість щодо повернення додому, задоволення медичною допомогою під час війни, що вони впоралися зі стресом, гарні сімейні відносини та підтримка під час війни, позитивне ставлення до плода або дитини, патріотичний настрій. Тому забезпечення доступу до медичних

порад, полегшення подальшої невизначеності та підвищення комунікації між жінками та їх родинами сприятиме позитивному перинатальному досвіду у вагітних та молодих матерів під час війни.

Причини стресу мають різну природу - екологічну, харчову, спосіб життя, військовий стан та інші. Нажаль в останні 3 роки населення України знаходиться в хронічному стресі через військові дії на її території. Тому вкрай важлива роль психоемоційного стресу, який приводить до дисбалансу нейромедіаторних систем мозку, що відповідають не тільки за регуляцію психоемоційної сфери, а й за функцію інших органів та систем організму людини, особливо вагітної жінки [21, 421]. Відомо, що стресові фактори, тривожний синдром призводять до погіршення якості життя, обтяження плинності соматичних захворювань, неадекватної відповіді на проведені лікування, зниженню комплаєнсу під час терапії.

Тривожний синдром може проявлятися у вигляді як загальних ознак (гіпергідроз, озноб, субфебрильна температура), так і через функцію різних систем організму: серцево-судинної (підвищення або зниження тиску, тахікардія, болі в ділянці серця); нервової системи (парестезії, тремор, запаморочення, судороги в кінцівках, головний біль, когнітивний дисонанс); дихальної системи (бронхоспазм, задишка, позіхання); сечостатевої системи (свербіж, часті позиви на сечовипускання, поліурія, цистит); шлунково-кишкового тракту (нудота, блювання, метеоризм, діарея, закрепи, біль в животі). За даними Жук СІ (2020) [24] тривожний синдром може проявлятися як в психічній, так і в соматичній формах. В основі розвитку тривожного синдрому лежить дисбаланс активності нейромедіаторних систем на рівні кори та підкорки, серед яких важливе місце займає зниження ГАМК-ергічної активності ЦНС. Порушення ГАМК-ергічної активності зумовлені як за рахунок зниження біосинтезу ГАМК, так і зменшення його викиду в синаптичну щілину, крім того зустрічаються порушення в постсинаптичних ГАМК-рецепторах. Таким чином, стрес можна вважати пусковим механізмом психопатологічних розладів і зокрема, тривожного синдрому. Саме тому,

найефективніша фармакотерапія соматичного захворювання у людини з тривожним синдромом не буде результативною без впливу на психопатологічну симптоматику і функції ЦНС загалом.

Лікування тривожного синдрому нейропсихотропними препаратами потребують від 30% до 50% пацієнтів з соматичними захворюваннями і призначає їх сімейний лікар. Основні вимоги до препаратів для терапії тривожного синдрому - це широкий клініко-фармакологічний ефект, безпека, зручність дозування, відсутність залежності, мінімум взаємодії з іншими лікарськими препаратами, досягнення комплаєнсу. Використання антидепресантів (інгібітори зворотнього захоплення серотоніну) при тривожному синдромі не завжди доцільно через їх складність добрати відповідну дозу, вони мають взаємодію з іншими лікарськими препаратами, неефективні у деяких хворих, відмічається посилення тривоги на початку лікування [42]. Седативні препарати, наприклад фітотерапія (валеріана) не є патогенетичним лікуванням, тому що вони не усувають тривогу, хоча знижують плаксивість, дратівливість, покращують сон. Пролонгований прийом валеріани може викликати сонливість, депресію, млявість, звикання.

Таким чином, в сучасних умовах часто відмічається недооцінювання психоемоційних порушень у хворих з соматичною патологією, не відрізняються фізіологічні стани від патологічної тривоги, що в подальшому призводить до неефективного лікування, погіршенню стану пацієнтки, негативного прогнозу. Тому діагностика та лікування тривожного синдрому особливо у вагітних з акушерською та екстрагенітальною патологією в умовах хронічного стресу є актуальною проблемою сучасного акушерства.

Післяпологовий період ще називають четвертим триместром, як час найбільшої психологічної вразливості для жінки. В останні роки зростає глобальний інтерес до досліджень щодо післяпологової депресії (ППД) та післяпологового посттравматичного стресового розладу (ПП-ПТСР), які вважаються ментальними захворюваннями, що можуть виникнути в післяпологовому періоді [275].

Згідно МКХ-10 післяпологова депресія (F53.0) - це емоційний розлад, який може виникнути у жінок після народження дитини та впливати на її психічне здоров'я [282]. За рекомендаціями Американської психіатричної асоціації ППД представляють як значний депресивний епізод. Вважається, що більше, ніж 1 жінка з 10 має ППД протягом року після пологів [325]. Найчастіше ППД спостерігають у жінок (13-20%), але вона зустрічається і у чоловіків (7-10%) [347].

У 85% породіль погіршення настрою, дратівливість, смуток, почуття постійної втоми, плаксивість виникають вже через 2-3 дні після пологів. Цей стан називають «baby blues», який розглядається як пов'язаний з гормональними змінами під час вагітності та пологів, але він не повинен перевищувати 2 тижня після пологів. Якщо вказані симптоми продовжуються або виникають пізніше, це вважається післяпологовою депресією.

ППД може виникати в будь-який час протягом року після пологів. У США ППД зустрічається у 10-20% жінок у перший рік після пологів [184].

Причинами ППД можуть бути гормональні зміни в організмі породіллі (зниження прогестерону), біологічні (ускладнені пологи, акушерська агресія, депривація сну), генетичні (депресивні стани у матері, сестри), психологічні (стан втоми, виснаження), етнічні та соціальні проблеми (низький рівень життя, недостатня освіта), сімейні (шлюбні розлади, розлучення, аб'юз), відсутність спостереження за вагітністю та інші.

За даними Marcos-Nájera R (2020) [282] до факторів ризику ППД відносяться сімейна історія депресивних розладів, стреси, розлади в сімейному житті, юний або старший ніж 35 років вік матері, екстрагенітальна та акушерська патологія (в тому числі ожиріння, ГЦД), депресія або тривожність під час вагітності, недостатня самоповага, незапланована або небажана вагітність, передчасні пологи, недостатня соціальна підтримка, низький соціально-економічний статус, післяпологові симптоми «baby blues».

За даними Американської Колегії акушерів-гінекологів (ACOG) після пандемії COVID-19 вже не 1 з 10, а 1 з 7 породіль мала ППД. Feduniw S.

(2022) [188] також підкреслює вплив пандемій та катастроф на розвиток перинатальних депресій. В США з 2005 до 2015 року зросла частота пацієнток, які народжували, з серйозними ментальними захворюваннями з 4,2 до 8,1 на 1000 пологів. В них була вищою материнська захворюваність та смертність, передчасні пологи, тривалішою госпіталізація, вище витрати на лікування, частіше психопатологічні епізоди під час пологів. Також частіше перинатальна депресія виявлялася у афроамериканок, іммігрантів, які не знали англійської мови, ЛГБТ, трансгендерів та небінарних індивідумів з низьким соціально-економічним рівнем життя, вживанням алкоголю, наркотиків. Campbell RK (2020) [121] при дослідженні в США афро- та іспанських жінок, виявили, що ПТСР частіше відмічали іспанки (59%), ніж африканки (35-38%).

За даними китайських дослідників до факторів ризику ППД відносять в першу чергу ПП-ПТСР, інші -це порушення сну, низька соціальна підтримка, та неонатальні ускладнення у новонародженого (Liu X, 2022) Враховується наявність ПТСР у жінок, які перенесли під час вагітності та пологів ряд ускладнень (пreekлампсію, дистрес плода, розродження за допомогою кесарева розтину або вакуум-екстракції, мали травми в пологах, асфіксію новонародженого та неонатальну інтенсивну терапію), для визначення їх стану використовується спеціальна шкала (the City Birth Trauma Scale). Серед інших факторів ризику ППД - напади депресії в анамнезі, біполярний розлад, тривожні стани, небажана вагітність (наприклад, незаміжня, сповідує ідеологію чайлдфрі, багатодітна мати), стреси, соматичні захворювання, соціальні проблеми, подружні сварки та інші [187]. Депресія або розлади настрою до вагітності або під час неї, молодий вік породіллі, переживання напружених подій, наявність дитини з особливими потребами, самотність, обмежений соціальний супровід, вживання наркотиків також вважаються факторами, які сприяють розвитку ППД. В той же час в деяких країнах ППД дотепер сприймається в суспільстві як слабкість характеру або примха особистості жінки.

За даними літератури, клінічна картина ППД може включати стан смутку, брак енергії, почуття втоми, поганого настрою, втрату інтересу до широкого світу та справ, порушення сну вночі та сонливість вдень, розлади харчування, відсутність задоволення, складності щодо догляду за собою та за дитиною, скорочення або усунення контактів з іншими людьми, проблеми з концентрацією уваги, відсутність бажань, почуття безпорадності, думки про заподієння шкоди собі або дитині [325, 347].

Жінки з ППД мають перші симптоми ще під час вагітності або в перші 4 тижня післяпологового періоду, до яких відносяться тривожність, депресія, зниження активності, участі в різних заходах, порушення сну, почуття нікчемності, зміни апетиту, зниження концентрації, уваги, суїцидальні думки, психоз.

Симптоми ПДД виникають і тримаються у 24-30% жінок в перші 1,5 місяця після пологів, у 12-14% - перші 6 місяців. 38% жінок з ППД знаходяться в цьому стані більше 3 років, а чоловіки - 4-5 років від народження дитини [355].

Для діагностики депресії використовують «Опитувальник депресії Бека», «Шкалу депресії Гамільтона» (The Hamilton Anxiety Rating Scale, HARS), Patient Health Questionnaire-9 (PHQ-9), «Шкалу Монтгомері-Асберга», Госпітальну шкалу тривоги і депресії (HADS), але для визначення ППД найчастіше використовують Единбурзьку шкалу післяпологової депресії (EPDS) [196]. Шкала складається з 10 запитань і має 4 варіанти відповіді, які оцінюються від 0 до 3 балів. На її заповнення необхідно не більше 5 хвилин, проводиться амбулаторно, фінальний результат від 0 до 30 балів, її чутливість складає 86%, специфічність -78%.

Seidi PA, et al, (2022) [355] вивчали депресивні ознаки у вагітних та в післяпологовому періоді із застосуванням Единбурзької шкали ППД. Серед 315 жінок (136 вагітних та 176 породіль) віком від 14 до 44 років, було виявлено 62 жінки (19,7%), в яких ступінь депресивних розладів перевищував 12 балів. Вони багато народжували, мали низький дохід,

недостатньо уваги, що передувало емоційним розладам, незадоволення вагітністю, поганими взаємовідносинами з партнером, психологічною агресією - всі ті фактори, які асоційовані з депресією під час вагітності або в післяпологовому періоді. Попередні депресивні та агресивні стани під час вагітності були ознаками перинатальної депресії при мультиваріантному аналізі отриманих результатів. За даними літератури 17% вагітних та 18% породіль мають ознаки ППД. За даними Ayrout RA (2024) [96] 38,6% вагітних мали пренатальну депресію, а 30,2% - післяпологову депресію. Крім того автори звертають увагу, що у 42,6% вагітних, які мали пренатальну депресію після пологів розвинулась ППД.

За даними психіатрів в перинатальному періоді існує 3 категорії психічних розладів: глибокий смуток (deep sadness syndrom), відомий як «baby blues», ППД та післяпологовий психоз. «Baby blues» починається в перші 2 тижня після пологів, його симптоми включають смуток, плаксивість, підвищення тривоги, нервовість, роздратування, втому, зміни настрою, нестабільність, розлади сну. Післяпологовий психоз починається після перших 3 тижнів від пологів і характеризується галюцинаціями, які мають ризик як для матері так і для немовляти [6]. Перинатальна депресія має мультифакторні причини: психологічні, соціальні, демографічні, фізіологічні, біологічні, генетичні, гормональні. Зміни тіла жінки, способу життя в пуерперальному періоді, підвищений стрес під час вагітності та пологів асоціюється з етіологією ППД. Велике значення для розвитку ППД має відсутність підтримки партнера, чоловіка, сім'ї, друзів, низький рівень освіти, мати-одиначка, юний вік матері, стрес, низький рівень життя. Інші фактори - небажана вагітність, першороділля, передчасні пологи, сімейний конфлікт, смерть члена родини або останньої дитини також можуть сприяти ППД [.....].

ППД може впливати на поведінку жінки в сім'ї, в суспільстві, на її якість життя і мати наслідки для її психічного здоров'я. До методів лікування відносять турботу та достатній догляд за жінкою, важлива підтримка сім'ї,

спілкування з іншими в групах «рівний рівному», друзями, членами родини, психотерапія, медикаментозне лікування (брексанолон та інші) [96, 184].

Через материнську захворюваність та смертність, пов'язану з порушеннями ментального здоров'я для попередження летальних випадків у США існує окрема спеціальність «репродуктивна психіатрія», яка повинна виявляти жінок з індивідуальними особливостями щодо ризику перинатальної депресії та коморбідних з нею захворювань. Депресія, тривожність, травма та коморбідні стани використовуються для ідентифікації перинатальної депресії та проведення превентивних заходів у перипартальній популяції з використанням таких програм як Mothers and Babies, Reach Out, Stay Strong, Essentials for Mothers of Newborns (ROSE), Practical Resources for Effective Postpartum Parenting (PREPP). Іноваційні моделі допомоги з використанням системних підходів надають можливості для ідентифікації та аналізу ризиків ураження пацієнток в перинатальному періоді і сприяють їх доступу до лікувально-профілактичної допомоги. Через використання високих технологій (телемедицина, віртуальні візити, скринінги) здійснюється консультування вагітних та породіль з депресивними розладами терапевтами та психіатрами; що дає можливість відслідкувати наявність екстрагенітальної патології, в тому числі ГЦД, та її вплив на стан жінки. Створення мультідисциплінарних команд для обстеження та лікування психічно вразливих жінок під час вагітності та в післяпологовому періоді дозволить змінити та покращити материнське здоров'я [217].

Як вказано вище для діагностики ППД найбільш рекомендована Единбурзька шкала післяпологової депресії, яку можна використовувати як в пренатальний, так і в постнатальний період. При отриманні результатів 10 балів та вище необхідно проводити лікування, при наявності думок про самогубство - пацієнтку необхідно госпіталізувати до лікувального закладу та надати спеціалізовану психіатричну допомогу. Проводиться загальна психотерапія, когнітивно-поведінкова терапія, міжособова психотерапія, “лістенінг візити”, підтримуюче консультування (Кгоска). Медикаментозне

лікування ППД проводиться, як правило, інгібіторами серотоніну (флуоксітин, сертралін, та іншими). Немедикаментозний метод (когнітивна поведінкова терапія), яка продовжується 12 тижнів, може бути як перша лінія лікування ППД. Необхідно розробляти програми постнатального догляду протягом 6 місяців для зниження ризику ППД у першороділь, які проживають в низькозабезпечених родинах, без підтримки, вчити їх як допомогти собі та дитині, не почувати себе самотньою, мати підтримку, знизити стрес та мати рівновагу щоденно.

В останній час доведено, що недостатність вітаміну D (менше 47 нмоль/л) сприяє розвитку післяпологової депресії [282]. Також виявлена залежність між ППД та рівнем тіроїдпероксидазних автоантитіл (ТРО-AB+); вмістом кортизолу в крові, концентрацією ДНА в материнському молоці, недостатнім споживанням морепродуктів.

Відомо, що депресія може спостерігатися при деяких соматичних захворюваннях. ГЦД вважається фактором ризику депресивних розладів як під час вагітності, так і в післяпологовому періоді. Поширеність ГЦД підвищується в останніх декадах вагітності і вважається фактором ризику розвитку ППД, хоча його механізм доки повністю не визначений, ГЦД може бути стресовим фактором щодо якості життя жінки. Інсулінрезистентність при ГЦД також може бути ймовірною причиною ППД, через прозапальні цитокіни, дисрегуляцію гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вісі, запальних реакцій та рівня ІЛ-6 [193]. Отже, запальні відповіді та життя повне стресів можна вважати 2 важливими медіаторами-посередниками у відношеннях між ППД та ГЦД. Депресія та діабет мають двосторонній причинно-наслідковий зв'язок. У післяпологовому періоді жінки мають підвищену вразливість як до депресії, так і до порушення толерантності до глюкози. Вплив коморбідності діабету та післяпологової депресії є двоспрямованим і призводить до погіршення перебігу та наслідків обох цих розладів. Відвідування клініки для спостереження за вагітністю та/або діабетом надає важливу можливість для скринінгу післяпологової (а також передпологової) депресії. Рекомендується

використовувати більш короткі, доступні та прийнятні інструменти скринінгу, які займають менше часу. Хоча в обмеженій кількості настанов з лікування депресії у людей з діабетом є коментарі щодо лікування післяпологової депресії, акцент робиться на своєчасному втручанні з використанням фармакологічних та психо-соціальних заходів. Існує потреба у розробці спільного підходу із залученням різних зацікавлених сторін для ефективного лікування післяпологової депресії та діабету [309].

Ожиріння, яке було ще до вагітності, також вважається фактором ризику ППД. З економічним та соціальним розвитком зростає частота ожиріння та надлишкової маси, що може асоціюватися з ППД, але тільки його 2-3 ступінь. Ожиріння та надлишкова маса є доведеними факторами ризику ППД, рівень ризику корелює зі ступенем ожиріння. Ожиріння може підвищувати стрес та запальний процес у жінок і ці фактори є важливими механізмами розвитку депресії.

Серед інших захворювань залізодефіцитна анемія може сприяти розвитку ППД за рахунок запальних цитокінів, залізо адекватно формує мієлін, який є трансміттером метаболізму і функціонує в клітинних та оксидативних процесах нейронів і ці процеси сприяють розвитку клінічної депресії.

Контраверсійні дослідження вмісту кортизолу одразу після пологів вказують на його тісний зв'язок з ППД. Дані про те, що гіпокортизолемія приводить до атипового виду депресії, потребує досліджень.

Доведено, що жінки в 2-3 рази частіше, ніж чоловіки мають депресії протягом життя та особливо великий ризик депресії під час репродуктивного віку. При аналізі досліджень тривожних розладів в перинатальному періоді доведено, що своєчасна діагностика та високоякісна психологічна допомога жінкам з погіршенням настрою та тривожністю ще до або на етапі вагітності буде сприяти зниженню ППД [73].

В умовах воєнного стану, в якому зараз знаходиться Україна, жінки які проживають, вагітніють та народжують в прифронтовій зоні, схильні до

посттравматичних стресових розладів (ПТСР), тривожних станів та психоемоційних порушень, а також мають найбільш розповсюджену патологію (ожиріння, ГЦД), потребують поглибленого обстеження для визначення патогенетичних особливостей та лікувально-профілактичних заходів у даного контингенту.

Розділ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Загальна характеристика обстежених жінок

До проспективного дослідження залучено 244 вагітних жінки, з яких сформовані чотири клінічні групи: I група - 66 (27,1%) вагітних із ожирінням, II група - 72 (29,5%) вагітні з ГЦД, III група – 76 (31,1%) вагітних із поєднаним перебігом ГЦД та ожирінням. Для отримання референтних значень сформована контрольна група, до якої належали 30 (12,3%) практично здорових вагітних (без акушерської та екстрагенітальної патології) у відповідному гестаційному терміні.

Середній вік жінок у групі з ожирінням склав $30,4 \pm 5,1$ роки, у групі з ГЦД - $31,5 \pm 6,2$ років, вагітні з ожирінням та ГЦД були старшими та мали вік $33,2 \pm 5,8$ роки, жінки контрольної групи були наймолодшими - $28,1 \pm 4,9$ рік (табл. 2.1.1). Щодо місця проживання, то переважна більшість жінок 156 (63,9%) у всіх групах були мешканками села та ВПО – 42 (63,6%), 52 (72,2%), 45 (59,2%) та 17 (56,7%), відповідно у групах з ожирінням, ГЦД, поєднанням ожиріння та ГЦД та групою контролю (рис. 2.1.1), що може бути специфікою КНП ХОР «ОКЛ», куди направляють ВПО та мешканок районів Харківської та інших (Донецька, Луганська) областей.

За соціальним статусом 199 (81,6%) з усіх обстежених жінок були домогосподарками, що в більшості випадків обумовлено воєнним станом та перебуванням у прифронтовій зоні.

При аналізі менструальної функції обстежених жінок було визначено, що своєчасне менархе настало у 208 (85,2%) жінок. У 15 (22,7%) вагітних із ожирінням та у 13 (17,1%) з коморбідною патологією відмічалось запізніле менархе. При аналізі менструальної функції обстежених жінок було визначено, що своєчасне менархе настало у 208 (85,2%) жінок.

Розподіл обстежених вагітних за віком

Вікова група	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
< 20	Контроль (n=30)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=\text{NaN}$	$p_{1-2}=1,00$
	I група (n=66)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-3}=1,73$	$p_{1-3}=0,19$
	II група (n=72)	4(5,6±5,3%)	0,3-10,9	$\chi^2_{1-4}=0,80$	$p_{1-4}=0,37$
	III група (n=76)	2(2,6±2,5%)	0,1-5,1	$\chi^2_{2-3}=3,78$ $\chi^2_{2-4}=1,76$ $\chi^2_{3-4}=0,81$	$p_{2-3}=0,05$ $p_{2-4}=0,18$ $p_{3-4}=0,37$
20-30	Контроль (n=30)	16(53,3±17,9%)	35,5-71,2	$\chi^2_{1-2}=0,19$ $\chi^2_{1-3}=12,64$	$p_{1-2}=0,66$ $p_{1-3}<0,001$
	I група (n=66)	32(48,5±12,1%)	36,4-60,5	$\chi^2_{1-4}=3,29$	$p_{1-4}=0,07$
	II група (n=72)	62(86,1±7,9%)	78,1-94,1	$\chi^2_{2-3}=22,45$	$p_{2-3}<0,001$
	III група (n=76)	26(34,2±10,7%)	23,5-44,9	$\chi^2_{2-4}=2,98$ $\chi^2_{3-4}=41,32$	$p_{2-4}=0,08$ $p_{3-4}<0,001$
31-40	Контроль (n=30)	14(46,7±17,9%)	28,8-64,5	$\chi^2_{1-2}=0,01$ $\chi^2_{1-3}=19,74$	$p_{1-2}=0,91$ $p_{1-3}<0,001$
	I група (n=66)	30(45,5±12,0%)	33,4-57,5	$\chi^2_{1-4}=0,10$	$p_{1-4}=0,76$
	II група (n=72)	6(8,3±6,4%)	1,9-14,7	$\chi^2_{2-3}=24,61$	$p_{2-3}<0,001$
	III група (n=76)	38(50,0±11,2%)	38,8-61,2	$\chi^2_{2-4}=0,29$ $\chi^2_{3-4}=30,73$	$p_{2-4}=0,59$ $p_{3-4}<0,001$
41-50	Контроль (n=30)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=1,90$	$p_{1-2}=0,17$
	I група (n=66)	4(6,1±5,8%)	0,3-11,8	$\chi^2_{1-3}=\text{NaN}$	$p_{1-3}=1,00$
	II група (n=72)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-4}=4,36$	$p_{1-4}=0,04$
	III група (n=76)	10(13,2±7,6%)	5,6-20,8	$\chi^2_{2-3}=4,49$ $\chi^2_{2-4}=2,00$ $\chi^2_{3-4}=10,16$	$p_{2-3}=0,03$ $p_{2-4}=0,16$ $p_{3-4}=0,001$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

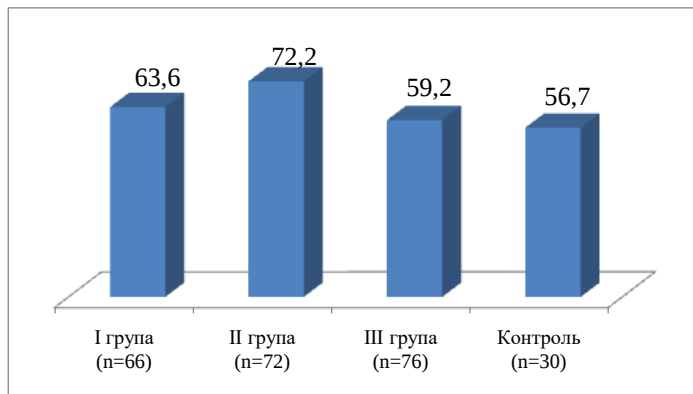


Рис. 2.1.1. Розподіл мешканок села та ВПО за групами, %

У 15 (22,7%) вагітних із ожирінням та у 13 (17,1%) з коморбідною патологією відмічалось запізнiле менархе. Порушення менструальної функції (дисменорея, олігоменорея, гіперполіменорея) відзначили 54 (22,1%) жінки, найчастіше це були жінки з ожирінням. Початок статевого життя більше ніж у половини обстежених пацієнток розпочався до 18 років – 142 (58,2 %), більшість з яких - жінки з коморбідною патологією (табл.2.1.2).

Першу вагітність діагностовано у 113 (46,3%) жінок, з них вагітні з ожирінням – 42,4%, з ГЦД – 54,2%, з ожирінням та ГЦД – 40,8% та 50% жінок контрольної групи. Три та більше вагітностей мали 16 (24,3%), 21 (29,1%), 31 (40,8%) жінки, відповідно до груп спостереження: ожиріння, ГЦД, поєднання ожиріння та ГЦД. У контрольній групі жінки народжували більше 3 разів у 5 випадках (16,7%) (табл. 2.1.3).

Щодо паритету пологів, можна відзначити, що впершенароджуючими були 143 (58,6%) жінки, з них вагітні з ожирінням – 63,6%, з ГЦД - 62,5%, з ГЦД на тлі ожиріння - 47,4 та 66,7% вагітних контрольної групи, відповідно, більше половини вагітних з коморбідною патологією були повторнонароджуючими. Більше трьох пологів мали 4 жінки з ожирінням (6,1%), 11 жінок з ГЦД (15,3%) та 12 жінок з ожирінням та ГЦД (15,8%), 1 жінка (3,3%) з контрольної групи (табл. 2.1.4).

Таблиця 2.1.2

Менструальна та статева функція обстежених жінок

Показник	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Своєчасне менархе	Контроль (n=30)	29(96,7±6,4%)	90,2-90,9	$\chi^2_{1-2}=5,59$	$p_{1-2}=0,02$
	I група (n=66)	51(77,3±10,1%)	67,2-87,4	$\chi^2_{1-3}=1,20$	$p_{1-3}=0,28$
	II група (n=72)	65(90,3±6,8%)	83,4-97,1	$\chi^2_{1-4}=3,56$	$p_{1-4}=0,06$
	III група (n=76)	63(82,9±8,5%)	74,4-91,4	$\chi^2_{2-3}=4,35$ $\chi^2_{2-4}=0,71$ $\chi^2_{3-4}=1,72$	$p_{2-3}=0,04$ $p_{2-4}=0,40$ $p_{3-4}=0,19$
Порушення менструальної функції	Контроль (n=30)	1(3,3±3,2%)	0,1-6,5	$\chi^2_{1-2}=9,47$	$p_{1-2}=0,003$
	I група (n=66)	21(31,8±11,2%)	20,6-43,1	$\chi^2_{1-3}=3,88$	$p_{1-3}=0,05$
	II група (n=72)	14 (18,1±8,9%)	9,2-26,9	$\chi^2_{1-4}=6,60$	$p_{1-4}=0,01$
	III група (n=76)	19(25,0±9,7%)	15,3-34,7	$\chi^2_{2-3}=3,51$ $\chi^2_{2-4}=0,81$ $\chi^2_{3-4}=1,05$	$p_{2-3}=0,06$ $p_{2-4}=0,37$ $p_{3-4}=0,30$
Початок статтевого життя до 18 років	Контроль (n=30)	17(56,7±17,7%)	38,9-74,4	$\chi^2_{1-2}=0,11$	$p_{1-2}=0,74$
	I група (n=66)	35(53,0±12,0%)	40,9-65,1	$\chi^2_{1-3}=0,02$	$p_{1-3}=0,88$
	II група (n=72)	42(58,3±11,4%)	46,9-69,7	$\chi^2_{1-4}=0,38$	$p_{1-4}=0,54$
	III група (n=76)	48(63,2±10,8%)	52,3-74,0	$\chi^2_{2-3}=0,39$ $\chi^2_{2-4}=1,49$ $\chi^2_{3-4}=0,36$	$p_{2-3}=0,53$ $p_{2-4}=0,22$ $p_{3-4}=0,55$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p - достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Середній термін вагітності на час обстеження у жінок із ожирінням був 36,3±4,2 тижня, у групі з ГЦД - 33,1±4,8 тижня, у жінок з коморбідною патологією -34,7±3,6 тижня, у контрольній групі -39,8±0,9 тижня.

Середня маса тіла на початку вагітності у жінок із ожирінням складала 103,9±9,3 кг, що майже збігається з показником вагітних із ожирінням та ГЦД - 109,7±10,9 кг. Маса тіла жінок з ГЦД та в контрольній групі - 70,9±7,6 кг та 59,7±8,8, відповідно. Зріст вагітних усіх груп не мав достовірної різниці. Грунтуючись на вищенаведених даних, середній показник індексу маси тіла (ІМТ) був найвищим у групах із ожирінням та ожирінням і ГЦД - 37,8±5,6 та 38,3±5,4 кг/м², відповідно, у жінок із ГЦД відмічалася надлишкова маса тіла (26,4±2,5 кг/м²), у жінок групи контролю (22,7±2,5 кг/м²) (табл. 2.1.5). Найбільша маса тіла вагітної була 158 кг, а найвищий ІМТ - 52,9 кг/м².

Таблиця 2.1.3

Розподіл обстежених жінок за кількістю вагітностей

Кількість	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
1	Контроль (n=30)	15(50,0±17,9%)	32,1-67,9	$\chi^2_{1-2}=0,48$	$p_{1-2}=0,49$
	I група (n=66)	28 (42,4±11,9%)	30,5-54,4	$\chi^2_{1-3}=0,15$	$p_{1-3}=0,70$
	II група (n=72)	39 (54,2±11,5%)	42,7-65,7	$\chi^2_{1-4}=0,74$	$p_{1-4}=0,39$
	III група (n=76)	31(40,8±11,1%)	29,7-51,8	$\chi^2_{2-3}=1,90$ $\chi^2_{2-4}=0,04$ $\chi^2_{3-4}=2,65$	$p_{2-3}=0,17$ $p_{2-4}=0,84$ $p_{3-4}=0,10$
2	Контроль (n=30)	10(33,3±16,9%)	16,5-50,2	$\chi^2_{1-2}=0,00$	$p_{1-2}=1,00$
	I група (n=66)	22(33,3±11,4%)	21,9-44,7	$\chi^2_{1-3}=3,48$	$p_{1-3}=0,06$
	II група (n=72)	12(16,7±8,6%)	8,1-25,3	$\chi^2_{1-4}=2,73$	$p_{1-4}=0,10$
	III група (n=76)	14(18,4±8,7%)	9,7-27,1	$\chi^2_{2-3}=5,15$ $\chi^2_{2-4}=4,15$ $\chi^2_{3-4}=0,08$	$p_{2-3}=0,02$ $p_{2-4}=0,04$ $p_{3-4}=0,78$
3	Контроль (n=30)	3(10,0±9,9%)	0,1-19,9	$\chi^2_{1-2}=0,09$	$p_{1-2}=0,76$
	I група (n=66)	8(12,2±7,9%)	4,3-20,0	$\chi^2_{1-3}=0,002$	$p_{1-3}=0,97$
	II група (n=72)	7(9,7±6,8%)	2,9-16,6	$\chi^2_{1-4}=2,94$	$p_{1-4}=0,09$
	III група (n=76)	19(25,0±9,7%)	15,3-34,7	$\chi^2_{2-3}=0,21$ $\chi^2_{2-4}=3,81$ $\chi^2_{3-4}=5,96$	$p_{2-3}=0,65$ $p_{2-4}=0,05$ $p_{3-4}=0,02$
4	Контроль (n=30)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=2,91$	$p_{1-2}=0,09$
	I група (n=66)	6(9,1±6,9%)	2,2-16,0	$\chi^2_{1-3}=3,62$	$p_{1-3}=0,06$
	II група (n=72)	8(11,1±7,3%)	3,9-18,4	$\chi^2_{1-4}=4,36$	$p_{1-4}=0,04$
	III група (n=76)	10(13,2±7,6%)	5,6-20,8	$\chi^2_{2-3}=0,15$ $\chi^2_{2-4}=0,58$ $\chi^2_{3-4}=0,15$	$p_{2-3}=0,70$ $p_{2-4}=0,46$ $p_{3-4}=0,70$
5 та більше	Контроль (n=30)	2(6,7±6,6%)	0,1-13,3	$\chi^2_{1-2}=0,68$	$p_{1-2}=0,41$
	I група (n=66)	2(3,0±2,9%)	0,1-5,9	$\chi^2_{1-3}=0,08$	$p_{1-3}=0,78$
	II група (n=72)	6(8,3±6,4%)	1,9-14,7	$\chi^2_{1-4}=0,96$	$p_{1-4}=0,33$
	III група (n=76)	2(2,6±2,5%)	0,1-5,1	$\chi^2_{2-3}=1,77$ $\chi^2_{2-4}=0,02$ $\chi^2_{3-4}=2,35$	$p_{2-3}=0,18$ $p_{2-4}=0,89$ $p_{3-4}=0,13$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Розподіл жінок за кількістю пологів

Кількість	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
1	Контроль (n=30)	20(66,7±16,9%)	49,8-83,5	$\chi^2_{1-2}=0,08$	$p_{1-2}=0,77$
	I група (n=66)	42(63,6±11,6%)	52,0-75,2	$\chi^2_{1-3}=0,16$	$p_{1-3}=0,69$
	II група (n=72)	45(62,5±11,2%)	51,3-73,7	$\chi^2_{1-4}=3,22$	$p_{1-4}=0,07$
	III група (n=76)	36(47,4±11,2%)	36,1-58,6	$\chi^2_{2-3}=0,02$ $\chi^2_{2-4}=3,78$ $\chi^2_{3-4}=3,42$	$p_{2-3}=0,89$ $p_{2-4}=0,05$ $p_{3-4}=0,07$
2	Контроль (n=30)	6(20,0±14,3%)	5,7-34,3	$\chi^2_{1-2}=1,11$	$p_{1-2}=0,29$
	I група (n=66)	20(30,3±11,1%)	19,2-41,4	$\chi^2_{1-3}=0,06$	$p_{1-3}=0,80$
	II група (n=72)	16(22,2±9,6%)	12,6-31,8	$\chi^2_{1-4}=2,80$	$p_{1-4}=0,10$
	III група (n=76)	28(36,8±10,8%)	26,0-47,7	$\chi^2_{2-3}=1,17$ $\chi^2_{2-4}=0,68$ $\chi^2_{3-4}=3,78$	$p_{2-3}=0,28$ $p_{2-4}=0,41$ $p_{3-4}=0,05$
3	Контроль (n=30)	3(10,0±9,9%)	0,1-19,9	$\chi^2_{1-2}=0,47$	$p_{1-2}=0,49$
	I група (n=66)	4(6,1±5,8%)	0,3-11,8	$\chi^2_{1-3}=0,13$	$p_{1-3}=0,72$
	II група (n=72)	9(12,5±7,6%)	4,9-20,1	$\chi^2_{1-4}=0,20$	$p_{1-4}=0,66$
	III група (n=76)	10(13,2±7,6%)	5,6-20,8	$\chi^2_{2-3}=1,67$ $\chi^2_{2-4}=2,00$ $\chi^2_{3-4}=0,01$	$p_{2-3}=0,20$ $p_{2-4}=0,16$ $p_{3-4}=0,91$
4	Контроль (n=30)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=\text{NaN}$	$p_{1-2}=1,00$
	I група (n=66)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-3}=0,85$	$p_{1-3}=0,36$
	II група (n=72)	2(2,8±2,7%)	0,1-5,5	$\chi^2_{1-4}=0,81$	$p_{1-4}=0,37$
	III група (n=76)	2(2,6±2,5%)	0,1-5,1	$\chi^2_{2-3}=1,86$ $\chi^2_{2-4}=1,76$ $\chi^2_{3-4}=0,003$	$p_{2-3}=0,17$ $p_{2-4}=0,19$ $p_{3-4}=0,96$
5 та більше	Контроль (n=30)	1(3,3±3,2%)	0,1-6,	$\chi^2_{1-2}=2,22$	$p_{1-2}=0,14$
	I група (n=66)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-3}=2,42$	$p_{1-3}=0,12$
	II група (n=72)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-4}=2,56$	$p_{1-4}=0,11$
	III група (n=76)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{2-3}=\text{NaN}$ $\chi^2_{2-4}=\text{NaN}$ $\chi^2_{3-4}=\text{NaN}$	$p_{2-3}=1,00$ $p_{2-4}=1,00$ $p_{3-4}=1,00$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Таблиця 2.1.5

Антропометричні данні обстежених вагітних

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test p	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Вага, кг	Контроль (n=30)	0,83; <0,01	60,1±5,9 58 (56,3; 61,8)	58,0;62,3	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,15 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ =0,54 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,91; <0,01	103,9±9,3 101,0(90,3;112,8)	98,9-107,1		
	II група (n=72)	0,99; 0,70	69,1±7,8	67,3-70,9		
	III група (n=76)	0,98; 0,23	108,1±11,4	105,6-110,7		
Зріст, см	Контроль (n=30)	0,98; 0,79	163,4±6,7	160,9;165,8	p ₁₋₂ =0,98 p ₁₋₃ =0,91 p ₁₋₄ =0,03 p ₂₋₃ =0,98 p ₂₋₄ =0,01 p ₃₋₄ =0,03	0,003
	I група (n=66)	0,97; 0,17	162,3±17,3	162,3-165,4		
	II група (n=72)	0,99; 0,68	164,2±5,2	163,1-165,4		
	III група (n=76)	0,98; 0,17	167,0±6,3	165,6-168,4		
ІМТ, кг/м ²	Контроль (n=30)	0,84; <0,01	22,6±2,8 21,7(20,7; 23,2)	21,6;23,6	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,26 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ =1,00 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,93; 0,001	37,8±5,6 37,5(34,3; 41,9)	36,9-39,9		
	II група (n=72)	0,98; 0,33	25,7±3,1	24,9-26,4		
	III група (n=76)	0,99;0,74	38,8±4,2	37,9-39,8		

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Серед екстрагенітальної патології найчастіше в обстежених вагітних виявляли захворювання серцево-судинної системи (гіпертонічна хвороба, вади розвитку серця) – у 32 (48,5%) жінок із ожирінням, у 18 (25%) - з ГЦД та у 16 (21,1%) – з групи поєднання ожиріння з ГЦД. Також необхідно відзначити високий відсоток захворювань органів зору, що був представлений в основному ангіопатією сітківки, міопією різного ступеня та астигматизмом – у 20 (30,3%), 26 (36,1%) та 25 (32,9%), відповідно. Патологія шлунково-кишкового тракту була представлена жовчнокам'яною хворобою, хронічним колітом, холестазом вагітних – у 12 (18,2%), 14 (19,4%) та 8 (10,5%), відповідно у групах із ожирінням, ГЦД та ожирінням з ГЦД (табл. 2.1.6).

Таблиця 2.1.6

Соматична патологія обстежених вагітних

Патологія	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Патологія серцево-судинної системи	I група (n=66)	32(48,5±12,1%)	36,4-60,5	$\chi^2_{1-2}=8,22$	$p_{1-2}=0,005$
	II група (n=72)	18(25,0±10,0%)	15,0-35,0	$\chi^2_{1-3}=11,88$	$p_{1-3}<0,001$
	III група (n=76)	16(21,1±9,2%)	11,9-30,2	$\chi^2_{2-3}=0,32$	$p_{2-3}=0,57$
Захворювання органів зору	I група (n=66)	20(30,3±11,1%)	19,2-41,4	$\chi^2_{1-2}=0,52$	$p_{1-2}=0,47$
	II група (n=72)	26(36,1±11,1%)	25,0-47,2	$\chi^2_{1-3}=0,11$	$p_{1-3}=0,74$
	III група (n=76)	25(32,9±10,6%)	22,3-43,5	$\chi^2_{2-3}=0,17$	$p_{2-3}=0,68$
Захворювання ШКТ	I група (n=66)	12(18,2±9,3%)	8,9-27,5	$\chi^2_{1-2}=0,04$	$p_{1-2}=0,85$
	II група (n=72)	14(19,4±9,1%)	10,3-28,6	$\chi^2_{1-3}=1,71$	$p_{1-3}=0,19$
	III група (n=76)	8(10,5±6,9%)	36,3-17,4	$\chi^2_{2-3}=2,32$	$p_{2-3}=0,13$
Захворювання дихальної системи	I група (n=66)	10(15,2±8,7%)	6,5-23,8	$\chi^2_{1-2}=1,56$	$p_{1-2}=0,21$
	II група (n=72)	6(8,3±6,4%)	1,9-14,7	$\chi^2_{1-3}=0,01$	$p_{1-3}=0,92$
	III група (n=76)	12(15,8±8,2%)	7,6-24,0	$\chi^2_{2-3}=1,92$	$p_{2-3}=0,17$
Патологія щито-подібної залози	I група (n=66)	7(10,6±7,4%)	3,2-18,0	$\chi^2_{1-2}=10,21$	$p_{1-2}=0,002$
	II група (n=72)	24(33,3±10,9%)	22,4-44,2	$\chi^2_{1-3}=1,54$	$p_{1-3}=0,22$
	III група (n=76)	12(15,8±8,2%)	7,6-24,0	$\chi^2_{2-3}=4,1$	$p_{2-3}=0,04$
Захворювання сечовивідної системи	I група (n=66)	6(9,1±6,9%)	2,2-16,0	$\chi^2_{1-2}=0,77$	$p_{1-2}=0,38$
	II група (n=72)	10(13,9±7,9%)	5,9-21,9	$\chi^2_{1-3}=0,58$	$p_{1-3}=0,45$
	III група (n=76)	10(13,2±7,6%)	5,6-20,8	$\chi^2_{2-3}=0,02$	$p_{2-3}=0,90$
Варикозна хвороба	I група (n=66)	2(3,0±2,9%)	0,1-5,9	$\chi^2_{1-2}=1,77$	$p_{1-2}=0,18$
	II група (n=72)	6(8,3±6,4%)	1,9-14,7	$\chi^2_{1-3}=0,44$	$p_{1-3}=0,51$
	III група (n=76)	4(5,3±5,0%)	0,2-10,3	$\chi^2_{2-3}=0,55$	$p_{2-3}=0,46$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Серед гінекологічних захворювань у всіх клінічних групах необхідно відзначити наявність лейоміоми матки, яку було діагностовано в 46 (18,9%) випадках, з яких - у 18 (27,3%), 13 (18,1%) та 15 (19,7%) жінок, відповідно за клінічними групами. Патологія шийки матки виявлена ще до настання вагітності в 6 (9,1%), 7 (9,7%) та 9 (11,8%) випадках відповідно.

Таким чином, загальне обстеження вагітних із ГЦД та ожирінням показало, що 63,9% жінки були старшого віку ($33,2 \pm 5,8$ роки), переважно мешкали у селищах або були ВПО, домогосподарками, що обумовлено воєнним станом та перебуванням у прифронтовій зоні, з гінекологічно обтяженим анамнезом, порушенням менструальної функції (22,1 %), раннім початком статевого життя (58,2%), лейоміомою матки (19,7%), патологією шийки матки (11,8%), захворюваннями серцево-судинної системи (30,8%), органів зору (33,2%). З них повторнонароджуючі склали 52,6% від обстежених жінок, з середніми показниками ІМТ $38,3 \pm 5,4$ кг/м².

2.2. Методи обстеження вагітних, плодів та новонароджених

Дослідження проведено з дотриманням стандартів «Правил етичних принципів проведення наукових медичних досліджень за участю людини», затверджених Гельсінською декларацією (1964-2008 рр.), відповідно до основоположних принципів належної клінічної практики (GCP, 1996), Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину (4 квітня 1997 року), «Загальної декларації про біоетику та права людини» (UNESCO, 2005 р.), а також згідно з наказом МОЗ України від 23.09.2009 № 690 (зміни внесені наказом МОЗ України від 12.07.2012 № 523). Усі пацієнтки отримали вичерпну інформацію щодо дослідження та надали інформовану згоду на участь.

Критерії включення: вагітні з ожирінням, гестаційним цукровим діабетом, коморбідним станом, які знаходяться в прифронтовій зоні.

Критерії виключення вагітних із дослідження: цукровий діабет I та II типу; багатоплідна вагітність; застосування лікарських засобів, що впливають на метаболізм глюкози (метформін, глюкокортикостероїди, імуносупресанти); захворювання, пов'язані з девіантним метаболізмом глюкози; фізична непрацездатність; психічні розлади; відмова пацієнтки брати участь у дослідженні.

Встановлення діагнозу ГЦД проведено відповідно до рекомендацій Європейської асоціації з вивчення діабету (EASD, 2021) та Американської діабетичної асоціації (ADA, 2021). Скринінг на ГЦД проводили шляхом двогодинного перорального тесту толерантності до глюкози (ПТТГ) у терміні 24-28 тижнів вагітності. ПТТГ проводили в ранковий час після 8-годинного утримання від їжі, відсутності прийому кортикостероїдів, гострих захворювань. Після забору крові натще і визначення глюкози менше 5,1 ммоль/л вагітній давали випити 75 г глюкози у 300 мл негазованої води упродовж 3-5 хвилин з додаванням соку лимона за бажанням. Повторні забори здійснювали через 1 годину та через 2 години. Упродовж цього часу вагітній забороняли приймати їжу, дозволяли пити негазовану воду, вона знаходилась в стані спокою і також перед проведенням тесту вагітна не була на вуглеводообмеженій дієті. Визначення глюкози виконували в клінічній лабораторії КНП ХОР «ОКЛ» на біохімічному аналізаторі. Портативні засоби самоконтролю (глюкометри, експрес-аналізатори) не використовувалися. Після забору першої проби плазми венозної крові натще рівень глюкози вимірювали відразу і якщо отримували результати, характерні для ГЦД, подальше навантаження з глюкозою не проводили. Нормальними показниками вважався рівень глюкози натще менше 5,1 ммоль/л, через 1 годину - менше 10,0 ммоль/л, через 2 години - менше 8,5 ммоль/л. Діагноз ГЦД встановлювали при глікемії натще 5,1-6,9 ммоль/л, через годину -10,0-11,0 ммоль/л, через 2 години -8,5-11,0 ммоль/л (Наказ МОЗ України №1437 від 9 серпня 2022 року “Нормальна вагітність”). Разом з ендокринологом розробляли тактику ведення вагітної та лікування ГЦД (дієта, фізичні навантаження, інсулінотерапія).

Діагноз ожиріння встановлювався згідно з рекомендаціями Європейської асоціації з вивчення ожиріння [191]. При обстеженні хворих на ожиріння враховували сімейний анамнез, дієтичні звички, фізичну активність, наявність харчових розладів, тривожного стану, розладів настрою, інші вирішальні фактори (генетичні фактори, вживання ліків, ендокринні розлади,

психологічні фактори, хронічний стрес, паління). Визначали захворювання, які супроводжують ожиріння (діабет, гіпертензія, дисліпідемія, кардіоваскулярні, респіраторні розлади, захворювання суглобів, розлади сну).

Усім пацієнткам визначали антропометричні показники під час першого відвідування жіночої консультації (з урахуванням показників до настання вагітності): вимірювання зросту і маси тіла з подальшим обчисленням індексу маси тіла (ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$) за формулою Кетеле. Визначення градацій ожиріння проводили відповідно до класифікації ВООЗ (1997): $\text{ІМТ} < 18.5 \text{ кг}/\text{м}^2$ – дефіцит маси тіла, ІМТ у діапазоні $18.5\text{-}24.9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – нормальна маса тіла, ІМТ $25.0\text{-}29.9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – надлишкова маса тіла, ІМТ $30.0\text{-}34.9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожиріння І ступеня, ІМТ $35.0\text{-}39.9 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожиріння II ступеня, ІМТ більше $40.0 \text{ кг}/\text{м}^2$ – ожиріння III ступеня.

Обстеження вагітних полягало в загальному клініко-лабораторному та інструментальному дослідженні, зокрема проведенні клінічного аналізу крові та сечі; коагулограми, біохімії крові, визначення групи крові та резус фактору.

Глікемічний профіль оцінювали за рівнями глюкози натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну з подальшим обчисленням індексу інсулінорезистентності - HOMA-IR ($\text{Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance}$) за стандартною формулою. Визначення глюкози натще проводили стандартним ферментним методом з гексокіназою; рівень HbA1c - імунотурбідиметричним способом; вміст інсуліну - електрохемілюмінісцентним імунотестом ECLIA з набором Elecsys Insulin , визначення С-реактивного протеїну (C-PP) - хемолюмінісцентним методом з набором реактивів hs-CRP ELISA (Biomerica , США) на апараті $\text{Immulite 2000 Siemens}$ (Німеччина).

Показники ліпідного профілю - загальний холестерин (ЗХС), тригліцериди (ТГ), холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ) визначали ензиматичним колориметричним методом, холестерин ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) - із осадженням фосфорновольфрамовою кислотою за присутності іонів Mg^{2+} . Вміст холестерину

ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) визначали шляхом обчислення за формулою Friedewald W.T. (1972).

Визначення вмісту лептину та адипонектину проводилося методом імуноферментного аналізу з використанням наборів реактивів Human Leptin ELISA Kit та Human Adiponectin ELISA Kit (DRG, Німеччина).

Вимірювання товщини прошарків ВЖТ та АЖТ проводили з використанням ультразвукової системи TOSHIBA (CANON) Xario 200 (Японія), конвексний датчик C1-5 D. Сертифіковані ультрасонографи пройшли спеціальну підготовку для виконання вимірювань жирової тканини за методом, описаним Armellini et al. [88]. Додаткові тренінги були проведені протягом періоду дослідження, щоб максимізувати якість сканувань.

Ультразвукові вимірювання проводили на 10 см вище рівня пупка. Товщину підшкірної (абдомінальної) жирової тканини (АЖТ) вимірювали від внутрішньої межі шкіри до linea alba, серединної лінії, що з'єднує прямі м'язи живота. Товщину вісцеральної жирової тканини (ВЖТ) вимірювали від заднього краю linea alba до передньої стінки аорти, як представлено на рис. 2.2.1. Усі вимірювання проводили з м'яким натисканням ультразвуковим датчиком, щоб уникнути недооцінки вимірювань. Відповідний круглий поперечний переріз аорти використовували як якісну контрольну точку, тобто якщо під час вимірювання візуалізувався овальний переріз аорти, тиск ультразвукового датчика зменшували доти, поки не візуалізувався круглий поперечний переріз. Вимірювання товщини ВЖТ і АЖТ документували в міліметрах, а ультразвукові зображення зберігали на VeiwPoint 6, версія 6.10 (GE Healthcare, Чикаго, Іллінойс, URL: ViewPoint 6 for OB/GYN | GE Healthcare (США). У дослідженні використовувались як лінійні розміри ВЖТ та АЖТ, так і обчислювалось їхнє співвідношення (рис. 2.2.1).

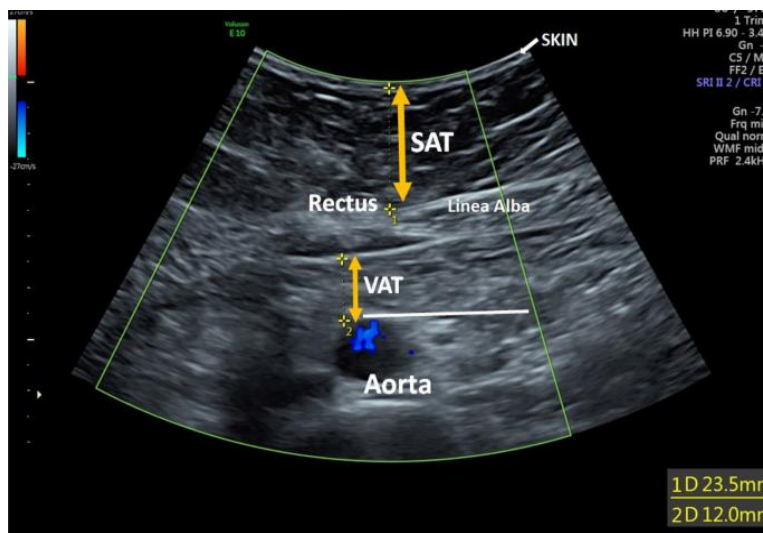


Рис.2.2.1. Схема вимірювання товщини прошарків ВЖТ та АЖТ [324].

Проведено дослідження вмісту кортизолу та вазопресину в крові вагітних та породіль імуноферментним методом ELISA з використанням відповідних наборів ELISA (Peninsula Laboratories Inc, США) на імуноферментному аналізаторі STAT-FA 303 (США).

Показники ендотеліальної дисфункції: судинно-ендотеліальний фактор роста (VEGF), ендотелін-1 (ET-1), ендотеліальну синтазу (eNOS), вивчали методом імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням відповідних наборів реагентів (Elabscience®, My Biosource США).

Плазматичні рівні інтерлейкіну-1 β (IL-1 β), інтерлейкіну-6 (IL-6), інтерлейкіну-10 (IL-10), інтерлейкіну-17 (IL-17) та фактору некрозу пухлини- α (TNF- α) визначали за допомогою імуноферментного аналізу із застосуванням наборів реактивів Human IL-1 β , Human IL-6, Human IL-10, Human IL-17A та Human TNF- α ELISA Kit (Elabscience®, My Biosource США).

Концентрацію вітаміну К в сироватці крові визначали методом тонкошарової хроматографії на пластинах Silufol (Чехія) у системі розчинників бензол/ петролейний естер (1:1) при температурі 40°. По 0,1 мл дослідних та контрольних проб наносили на пластину. Після хроматографування пластини висушували 3-5 хвилин, після висушування

пластини оприскували 5% розчином фосфорно-молібденової кислоти. Спостерігали буро-цигляне забарвлення плям. Кількісний вміст визначали спектрофотометричним методом. Плями вирізали, та поміщали у пробірки з етиловим спиртом. Після забарвлення спирту проводили кількісний аналіз вмісту вітаміну К. Інтенсивність кольору (пропорційна концентрації вітаміну К) вимірювали на спектрофотометрі Solar PV- 128 при довжині хвилі 230 нм. У якості контрольної проби використовували синтетичний аналог вітаміну К (Вікасол) [43].

Визначення параметрів еритрозу в крові вагітних методом проточної цитометрії складалося з декількох етапів:

Підготовка зразків: зразки крові збирали в антикоагулянтні (K2EDTA) вакутайнери та аналізували протягом 2 годин після забору для забезпечення достовірності результатів. Для приготування розчину еритроцитів використовували свіжі зразки крові. 5 мкл крові аліквотували і додавали до розчину Рінгера, що містить 125 мМ NaCl, 5 мМ KCl, 2 мМ CaCl₂, 2 мМ MgCl₂, 32 мМ HEPES і 5 мМ глюкози; центрифугували при 1500 g протягом 5 хв. Клітини ресуспендували в розчині Рінгера і процедуру відмивання повторювали двічі для отримання суспензії еритроцитів для подальшого забарвлення.

Виявлення еритрозу за допомогою визначення екстерналізації фосфатидилсерину. Відмиті еритроцити, отримані від вагітних жінок, ресуспендували в 100 мкл анексин-зв'язуючого буфера, що містить анексин V-FITC (BD Pharmingen™, FITC annexin V, Franklin Lakes, NJ, USA) протягом 30 хв. Цей анексин-зв'язуючий буфер містить іони кальцію для забезпечення взаємодії анексину V з відкритими молекулами фосфатидилсерину, розташованими на поверхні еритроцитів. Після інкубації клітини відмивали і ресуспендували в 100 мкл анексин-зв'язуючого буфера. Флуоресценцію детектували в каналі FL1 FITC (збудження 488 нм та емісія 525 нм). Стратегія гейтінгу включала визначення відсотка еритроцитів з високим ступенем

транслокованих молекул фосфатидилсерину, що свідчить про ериптотичні клітини.

Кількісне визначення рівня внутрішньоклітинного АФК в еритроцитах.

Для визначення рівня внутрішньоклітинних активних форм кисню (АФК), що характеризують стан окисно-відновного метаболізму в еритроцитах, використовували 2',7'-дихлородигідрофлуоресцеїн діацетат (H2DCFDA), наданий компанією Invitrogen™ (Waltham, MA, США). Аліквоту еритроцитів, отриману як описано вище, забарвлювали вихідним розчином барвника в ДМСО до кінцевої концентрації 10 мкМ. Клітини інкубували протягом 30 хв при 37° С у середовищі, що не містить фенолу, яке містить H2DCDA. Флуоресценцію реєстрували в каналі FL1 FITC (збудження 488 нм та емісія 525 нм). Для кількісної оцінки даних обчислювали середню інтенсивність флуоресценції (MFI). За допомогою проточного цитофлуориметра BD FACS Canto™ II (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ, США) було зібрано 100 000 подій на кожен зразок. Дублети були виключені. Флуоресценцію аналізували в популяції поодиноких клітин. Для обробки вихідних даних використовували програмне забезпечення FlowJo™ (v10, BD Biosciences, США). Порівняльний аналіз проводився за допомогою тесту ANOVA з подальшим *постфактум* тестом Тьюкі. Різниця вважалася статистично значущою при $p < 0,05$. Отримані дані представлені на рисунках у вигляді середнього значення та стандартного відхилення (SD). Для проведення статистичного аналізу використовували програмне забезпечення Graph Pad Prism 5.0 (США).

Психологічний стан жінок визначали за допомогою опитувальника GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7), який складався з семи запитань, із чотирма варіантами відповіді на кожне запитання. Усі відповіді оцінювалися від 0 до 3 балів: 0-ніколи, 1- декілька днів, 2 - більше половини часу, 3 -майже щодня. Результати опитування оцінювалися так: якщо сумарна кількість балів дорівнювала менше 5 балів -це свідчило про відсутність тривоги, 5-9 балів - легку тривогу; 10-14 -помірну, 15-21 -тяжку.

Для визначення депресивного стану у породіль використовували опитувальник «Единбурзька шкала післяпологової депресії» (Edinburgh Postnatal Depression Scale), який складався з 10 запитань та 4 варіантів відповіді на кожне запитання, які оцінювалися з градацією за 4 ступенями тяжкості - від 0 до 3 балів. Інструкція до опитувальника включала вказівки: «Ви недавно народили, як Ви почуваєтеся? Відзначте, будь ласка, у кожному пункті твердження, яке найбільше відповідає Вашому стану протягом останніх 7 днів» згідно з Наказом МОЗ України №1437 від 9 серпня 2022 року «Нормальні пологи». Опитування проводили через 6-8 тижнів після пологів, щоб виключити стан «baby blues». 0-7 балів визначали як низьку вірогідність ППД, 8-12 - високу, 13-30 - дуже високий рівень проявів ППД.

Для дослідження мікробного складу кишківника, піхви, ротової порожнини та плаценти застосовували бактеріологічний метод дослідження. Аеробна та факультативно-анаеробна мікрофлора з ідентифікацією до виду/серовар (*Corynebacterium* рід, *Enterococcus* рід, *Staphylococcus* рід, *Streptococcus* рід, *Candida* рід, *Lactobacillus* рід, *Bifidobacterium* рід, *Enterobacteriaceae* рід, неферментуючі грамнегативні бактерії, *E.coli* - загальна кількість, гемолітична, лактозонегативна, зі зміненою ферментною активністю) вивчалася в бактеріологічному відділі багатoproфільної клініко-діагностичної лабораторії КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» відповідно до Експертних правил EUCAST та визначення антимікробної чутливості згідно з Керівництвом із визначення чутливості до антибіотиків диско-дифузійним методом EUCAST Версія 14.0 з використанням автоматизованих мікробіологічних систем - аналізаторів BD BACTEC FX40 №442296, BD Phoenix M50 №443625, VITEK® 2 Compact, №VK2C24329.

Для обстеження та розробки плану розродження всі жінки напередодні пологів знаходилися у відділенні патології вагітності КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Усім вагітним проведено повне клініко-лабораторне та інструментальне обстеження згідно зі Стандартами медичної допомоги «Нормальна вагітність», затвердженими Наказом МОЗ України №1437 від 9

серпня 2022 року. Для визначення стану фетоплацентарного комплексу (ФПК), біофізичного профілю плода (БПП), стану шийки матки (цервікометрія, еластографія), було проведено ультразвукове дослідження (УЗД) вагітних з доплерометрією з використанням апарату «Toshiba (Canon) Xario 200 device using transabdominal» (PVU-375BT, 3.6-9.2 MHz/convex) (Японія). Кардіотокографія (КТГ) з комп'ютерним аналізом виконана з використанням фетального моніторингу з інтерпретацією результатів за критеріями Доуса-Редмана на апараті Sonicaid Team 3 (Huntleigh Healthcare Ltd, Великобританія).

Під час пологів проводили ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу на апараті «Toshiba (Canon) Xario 200», кардіотокографію (КТГ) плода - за допомогою фетального монітора «Avalon FM30». Допплерометричне дослідження маткових артерій, артерій пуповини, середньомозкової артерії (СМА) виконували також з використанням апарату GE Voluson E8 Expert з визначенням положення плода, його розмірів, маси, біофізичного профілю плода, наявності діабетичної фетопатії, плацентарної дисфункції, проведення кардіотокографії (КТГ) з використанням фетального монітору L8 PRO.

Біофізичний профіль плода оцінювався згідно з Наказом МОЗ України №900 “Дистрес плода”, він включав 4 параметри (дихальні рухи плода, рухова активність плода, м'язовий тонус плода, кількість навколоплідних вод), кожний з яких оцінювався від 0 до 2 балів.

Готовність шийки матки до пологів оцінювали за модифікованою шкалою Бішоп (J.Burnett, 2008) з урахуванням таких параметрів: положення шийки матки відносно провідної вісі малого тазу, її консистенція та довжина, відкриття зовнішнього вічка шийки матки, положення голівки плода. Шийку матки вважали зрілою, якщо сумарна кількість балів була більше 8-13 балів, недостатньо зрілою - 6-7 балів, незрілою - 0-5 балів.

Більш об'єктивним методом оцінки шийки матки на сучасному етапі розвитку акушерства вважається ультразвукова цервікометрія. У нашому

дослідженні ми дотримувалися розробленої та стандартизованої методології трансагінального вимірювання довжини шийки матки [381].

Кількісні вимірювання деформаційної еластографії базуються на значеннях, отриманих за допомогою програмного забезпечення для еластографії. Деформація тканини в межах кожної зони інтересу була визначена програмним забезпеченням для компресійної еластографії і представлена у вигляді кривої деформації та автоматичним розрахунком показника деформації Strain T1 (відповідно - передня губа шийки матки), Strain R (задня губа шийки матки), Strain T2 (внутрішнє вічко). Усі вимірювання були виконані спеціалістом, що має сертифікацію FMF з трансагінальної цервікометрії та еластографії.

Для підготовки до пологів використовували два підходи: динопростон (ПГ E2) інтравагінально та механічний (балонна дилатація цервікального каналу) з подальшою індукцією, якщо жінка не народила протягом 24 годин, скоротливої діяльності матки шляхом внутрішньовенного введення окситоцину 1 мл (5 МО) на 0,9% розчині натрію хлориду 500 мл на тлі ранньої амніотомії під контролем КТГ.

Кесарів розтин виконували згідно з уніфікованим клінічним протоколом первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин» [49].

Стан новонародженого оцінювали спільно з неонатологом за шкалою Апгар, виконували дослідження кислотно-лужного стану (КЛС) пуповинної крові, визначали групу та резус новонародженого, вимірювали зріст та масу тіла, визначали ознаки діабетичної фетопатії.

Для визначення кислотно-лужного стану пуповинної крові плода використовували газоаналізатор EasyStat (Medica Corporation, США), проведено вимірювання рН, парціального CO₂ (PCO₂), парціального O₂ (PO₂), надлишку лугу в крові (BE).

2.3. Методи морфологічного та імуногістохімічного дослідження

Матеріалом для морфологічного дослідження були плаценти від жінок з ГЦД та ожирінням, розродження яких було проведено на базі КНП ХОР «ОКЛ».

У кожному випадку з плаценти вирізали два шматочки (один з периферії, один з центральної частини), які фіксували в 10% розчині формаліну. Ущільнення тканин, фіксованих у формаліні, досягається проведенням через спирти зростаючої концентрації, розчин Нікіфорова (96 % спирт та діетиловий ефір у співвідношенні 1:1), хлороформ та заливанням у парафін. З виготовлених блоків були зроблені серійні зрізи завтовшки $4-5 \times 10^6$ м для подальшого забарвлення гематоксиліном та еозином.

Імуногістохімічне дослідження було проведено на адгезивних скельцях Super Frost Plus ("Menzel", Німеччина). Використовували систему детекції Master Polymer Plus Detection (Peroxidase, хромоген ДАБ) (Master Diagnostica, Spain), для високотемпературної обробки епітопів антигенів цитратний буфер (pH 6,0), EDTA буфер (pH 8,0). Імуногістохімічне дослідження проводили з використанням мишачого моноклонального антитіла (МКА) до CD34 (клон QB-End/10, Master Diagnostica, Spain) (маркер ендотеліоцитів судин), мишачого МКА до CD68 (клон KP-1, Master Diagnostica, Spain) (маркер клітин макрофагального ряду), кролячого МКА до CD163 (клон EP324, Master Diagnostica, Spain) (маркер M2 макрофагів), мишачого МКА до CD86 (клон GL1, Thermo Fisher Scientific, USA) (маркер M1 макрофагів), мишачого МКА до CD3 (клон GL1, Thermo Fisher Scientific, USA) (маркер загальної популяції Т-лімфоцитів), мишачого МКА до CD20 (клон L26, Thermo Fisher Scientific, USA) (маркер загальної популяції В-лімфоцитів). Імуногістохімічні реакції з МКА до CD68, CD163, CD86, CD3, CD20 оцінювали шляхом підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних клітин у полі зору мікроскопа $\times 100$. Імуногістохімічну реакцію з МКА до CD34 оцінювали шляхом підрахунку у полі зору мікроскопа $\times 100$ у термінальних ворсинах абсолютної кількості судин, ендотеліоцити яких експресують зазначене МКА.

Мікропрепарати досліджували на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології імені Д.О. Альперна Харківського національного медичного університету (завідувач кафедри – проф. М.С. Мирошніченко) за допомогою мікроскопів ZEISS Primostar 3 (Carl Zeiss, Німеччина) з вбудованою кольоровою цифровою камерою, BRESSER Science TFM-301 Trino з камерою BRESSER Full HD (Bresser GmbH, Німеччина). За допомогою програми Labscope було проведено морфометричне дослідження, під час якого в плацентах у полі зору мікроскопа $\times 100$ визначали загальну кількість ворсин; питомі об'єми термінальних, проміжних та стовбурових ворсин.

Показники в групах обробляли статистично за допомогою програми PAST (version 4.15, Natural History Museum, University of Oslo, Norway). Середні значення показників у групах порівнювали за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Відмінності вважалися значущими при $p < 0,05$.

2.4. Статистичні методи обробки одержаних результатів

Статистична обробка даних, отриманих в процесі дослідження, проводилася з використанням електронних таблиць Microsoft Office Excel 2016 («Microsoft», США) і програми Statistica 10.0 («StatSoft», США). Підпорядкування кількісних даних закону нормального розподілу оцінювалося за допомогою критерію Шапіро-Вілکا (Shapiro-Wilk's W-test). У разі нормального розподілу були розраховані середнє значення та стандартна помилка середнього, у разі ненормального розподілу дані представлені у вигляді медіани, 25 та 75 перцентилей. Для оцінки даних з ознаками нормального розподілу був використаний однофакторний дисперсійний аналіз (ANOVA) з подальшим міжгруповим порівнянням (post-hoc) з використанням тесту Тьюкі (post-hoc Tukey's). У разі ненормально розподілених даних використовували критерій Красскела-Уолліса (Kruskal-Wallis) з подальшим застосуванням непараметричного методу середніх рангів (Dunn test) для множинних порівнянь у разі виявлення достовірного впливу досліджуваного фактора. Якісні дані представлялися у вигляді часток (%).

Розраховувався 95% довірчий інтервал (ДІ) для частки. Порівняння якісних ознак в двох групах проводилось за допомогою критерію χ^2 Пірсона. Відмінності визначали за рівня значущості $p < 0,05$.

Розділ 3

ПОРІВНЯЛЬНИЙ АНАЛІЗ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ У ДОВОЄННИЙ ЧАС ТА ПІД ЧАС ВІЙСЬКОВОЇ АГРЕСІЇ

Метою цього етапу дослідження став аналіз епідеміологічних даних вагітних, які спостерігалися в КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» («ОКЛ») в 2020-2023 роках для подальшого визначення факторів ризику, вивчення патогенезу, удосконалення діагностичних та лікувально-профілактичних заходів, зниження перинатальних ускладнень. Для уточнення впливу військового стану на розвиток ГЦД у вагітних із ожирінням проведений порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок із ожирінням, гестаційний період в яких ускладнився розвитком цукрового діабету, у довоєнний час (2020-2021 р.р.) та під час військової агресії (2022-2023 р.р.) в Харківській області, яка є прифронтовою зоною.

Для досягнення мети проаналізована документація звітів пологового відділення «ОКЛ» з 2020 року з урахуванням загальної кількості пологів (окремо до військової агресії, та під час неї), з них пологів у вагітних з ожирінням та ГЦД, з визначенням акушерської та екстрагенітальної патології, ускладнень під час пологів, частоти кесарева розтину, стану плода та новонародженого.

В результаті проведеного аналізу медичної документації «ОКЛ» за 4 роки (2020-2023 роки) було визначено, що в ОКЛ (на той час Харківський регіональний перинатальний центр) було розроджено 6303 вагітних, з них 4102 (65,1%) вагітних у довоєнний період (2020-2021 роки) та 2201 (34,9%) - під час військового стану (2022-2023 роки) (рис.3.1). Як видно на рис.3.1, під час воєнного стану в 1,9 рази зменшилася кількість пологів, найменша кількість розроджених вагітних відмічалася в 2022 році (13,4%), що

обумовлено як воєнними діями, так і прифронтовим розташуванням Харківської області.

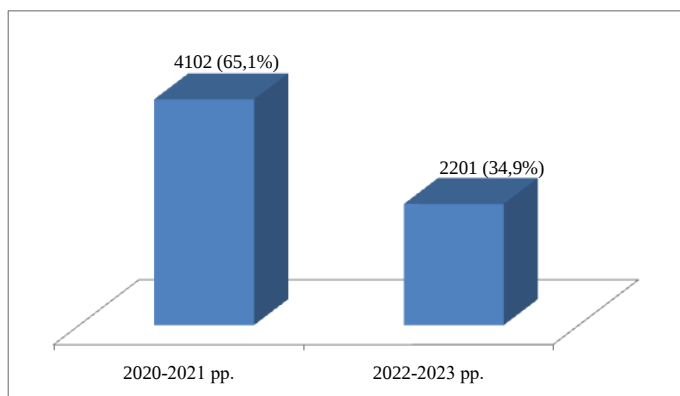


Рис. 3.1. Розродження вагітних в «ОКЛ» в 2020-2023 роках.

Екстрагенітальну патологію мали 5424 (86,1%) вагітних, з них 3286 жінок до війни та 2138 - під час воєнного стану. Звертає на себе увагу значне підвищення частоти екстрагенітальної патології в останні три роки, особливо під час війни (97,2%) (рис.3.2).

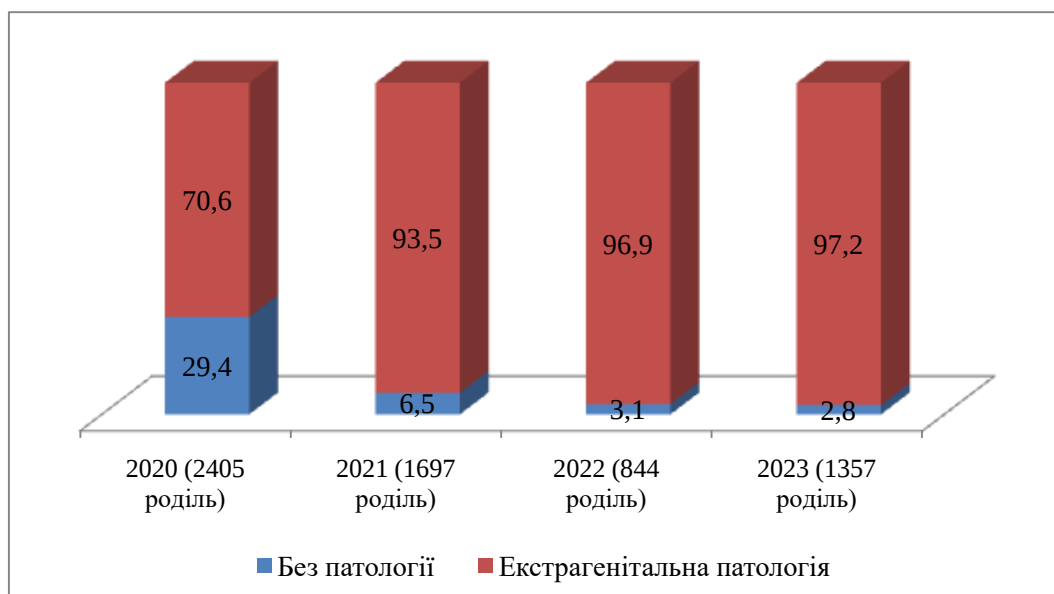


Рис.3.2. Відсоток екстрагенітальної патології серед вагітних.

Структура соматичних (екстрагенітальних) захворювань у вагітних, розроджених в «ОКЛ» за 2020-2023 р.р., представлена в таблиці 3.1.

Таблиця 3.1

Структура соматичних (екстрагенітальних) захворювань у вагітних, розроджених в «ОКЛ» за 2020-2023 р.р.

Екстрагенітальна патологія	2020 рік	2021 рік	2022 рік	2023 рік	Разом
	1699	1587	818	1320	5424
Патологія ендокринної системи, з неї:	507 (29,8%)	338 (21,3%)	170 (20,8%)	304 (23%)	1319 (24,3%)
ГЦД	84 (16,6%)	104 (30,7%)	44 (25,8%)	115 (37,8%)	347 (26,3%)
Ожиріння ІІ-ІІІ ст	101 (19,9%)	56 (16,5%)	51 (31%)	57 (18,7%)	265 (20,1%)
Захворювання ССС	297 (9,65%)	199 (12,5%)	154 (18,8%)	243 (18,4%)	893 (16,5%)
Захворювання нервової системи	345 (11,2%)	145 (9,1%)	35 (4,2%)	95 (7,1%)	620 (11,4%)
Захворювання сечової системи	222 (7,2%)	284 (17,8%)	90 (11%)	134 (10,5%)	730 (13,5%)
Захворювання органів ШКТ	188 (6,1%)	165 (10,3%)	71 (8,6%)	133 (10%)	557 (10,3%)
Захворювання органів дихання	31 (1,1%)	88 (5,5%)	29 (3,5%)	63 (4,7%)	211 (3,9%)
Захворювання опорно-рухової системи	137 (4,5%)	79 (4,9%)	30 (3,6%)	42 (3,1%)	288 (5,3%)
Тромботичні ускладнення	264 (8,6%)	62 (3,9%)	33 (4%)	54 (4%)	413 (7,6%)
Інші	277 (8,99%)	209 (12,3%)	53 (6,2%)	35 (2,5%)	574 (10,6%)

Екстрагенітальну патологію до війни мали 3286 (80,1%) роділь, що може бути обумовлено специфікою роботи багатoproфільної лікарні, куди скеровують вагітних із соматичною патологією для розродження. Під час війни - 2138 (97,1%), що свідчить про появу та загострення соматичної патології у вагітних під час воєнної агресії. Провідне місце посідала ендокринна патологія: до війни - 845 (20,6%), під час війни - 474 (21,5%),

серед яких ожиріння зустрічалося в 18,6% до військових дій і 22,7% - під час війни (збільшилося в 1,2 рази). При порівнянні іншої екстрагенітальної патології у вагітних до військової агресії та під час неї відмічається зростання в 1,5 рази захворювань серцево-судинної системи, в 1,3 рази патології щитоподібної залози. ГЦД мав місце у 22,3% до війни і 33,5% під час війни (збільшилося в 1,5 рази).

Звертає на себе увагу той факт, що серед екстрагенітальної патології у вагітних перше місце посідали захворювання ендокринної системи (1319 випадків - 24,3%), коливаючись щорічно від 20 до 30%, з них до війни 845 (64,1%) вагітних звернулися до ОКЛ за допомогою, під час війни - 474 (35,9%). Тим часом, як інша екстрагенітальна патологія не перевищувала 10-16%.

Як сказано вище, серед ендокринних захворювань провідні позиції посідали ГЦД (347 - 26,3%) та ожиріння (265 - 20,1%). Це можна пояснити тим, що ожиріння та ГЦД часто є коморбідними захворюваннями. Ризик розвитку ГЦД у жінок із ожирінням збільшується втричі порівняно з жінками з нормальним ІМТ [77, 103].

Також за результатами аналізу медичної документації було визначено, що до початку військової агресії кількість пологів у ОКЛ за 2020-2021 роки становила 4102 пологів, з яких пологи у вагітних із ожирінням становили 157 випадків, що відповідає 3,83%, пологи в жінок з гестаційним діабетом - 188 (4,58%). Під час війни (2022-2023 роки) відбулося 2201 пологів, з них у вагітних із ожирінням 108 (4,91%), з ГЦД - 159 (7,22%). Звертає на себе увагу, що під час воєнного стану кількість пологів в ОКЛ скоротилася майже вдвічі (у 1,86 рази), що обумовлено географічним розташуванням Харківської області, яка належить до прифронтової зони. Своєю чергою кількість пологів у вагітних із ожирінням збільшилась в 1,28 рази, а з ГЦД - в 1,58 рази.

При проведенні аналізу перебігу вагітності та пологів у 201 жінок з ожирінням, у яких під час вагітності був діагностований ГЦД, виявлено 112 (2,73%) випадків за період 2020-2021 рр. та 89 (4,04%) за період 2022-2023

р.р., що є свідченням зростання частоти вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в 1,48 рази. Необхідно відзначити, що враховували ожиріння 2-3 ступеня (ІМТ більше 35), яке відмічалось ще до настання вагітності.

У довоєнний період середній вік жінок з ГЦД на тлі ожиріння був $29,5 \pm 4,8$ років, з них 47 (41,9%) вагітних були старше 30 років. Під час воєнної агресії середній вік становив $34,2 \pm 3,1$ роки, більше 30 років мали 62 (69,7%) вагітні. Отже, вік народжуючих жінок з ГЦД та ожирінням старше 30 років збільшився під час війни в 1,7 рази.

За соціальним складом у жінок обох груп переважали домогосподарки, що обумовлено як соціально-економічною ситуацією в Україні, так і воєнною агресією. Серед вагітних, які народжували до війни 74 вагітних (66,07%), були мешканками селищ, що напевно обумовлено специфікою обслуговування населення в «ОКЛ» під час військових дій, 49 (55,1%) вагітних із ожирінням та ГЦД були з м. Харкова або ВПО з інших міст.

Щодо екстрагенітальних захворювань, які виявлялись у вагітних з ожирінням та ГЦД, вони представлені в таблиці 3.2.

Отже, до війни у вагітних із ожирінням та ГЦД переважали захворювання щитоподібної залози (30,4%), серцево-судинної системи (25%), та сечовидільної (17%). Під час військового стану підвищилася частота гіпертонічної хвороби (39,3%) ($\chi^2_{1-2}=4,73$, $p_{1-2}=0,03$), патології щитоподібної залози (40,4%) ($\chi^2_{1-2}=4,43$, $p_{1-2}=0,04$), анемії (20,2%) ($\chi^2_{1-2}=4,35$, $p_{1-2}=0,04$), патології зору (19,1%) ($\chi^2_{1-2}=4,41$, $p_{1-2}=0,04$).

При аналізі репродуктивної функції обстежених жінок було визначено, що своєчасне менархе настало у 84 (75 %) жінок з ГЦД та ожирінням, які народжували до початку воєнних дій та 67 (75,3%), які народжували під час війни. Порушення менструальної функції протягом репродуктивного періоду життя (дисменорея, олігоменорея, гіперполіменорея) відзначили 34 (30,4 %) та 27 (31,4%) жінок відповідно.

Таблиця 3.2

Екстрагенітальні захворювання у вагітних із ожирінням та ГЦД

Патологія	Час	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Захворювання щитоподібної залози	До війни (n=112)	34(30,4±8,5%)	21,8-38,9	$\chi^2_{1-2}=4,43$	p₁₋₂=0,04
	Під час війни (n=89)	36(40,5±10,2%)	30,3-50,7		
Патологія зору	До війни (n=112)	10(8,9±5,3%)	3,6-14,2	$\chi^2_{1-2}=4,41$	p₁₋₂=0,04
	Під час війни (n=89)	17(19,1±8,2%)	10,9-27,3		
Гіпертонічна хвороба	До війни (n=112)	28 (25,0±8,0%)	17,0-33,0	$\chi^2_{1-2}=4,73$	p₁₋₂=0,03
	Під час війни (n=89)	35(39,3±10,2%)	29,2-49,5		
Захворювання серця	До війни (n=112)	26(23,2±7,8%)	15,4-31,0	$\chi^2_{1-2}=0,26$	p ₁₋₂ =0,61
	Під час війни (n=89)	18(20,2±8,3%)	11,9-28,6		
Захворювання сечовивідної системи	До війни (n=112)	19 (17,0±7,0%)	10,0-23,9	$\chi^2_{1-2}=1,37$	p ₁₋₂ =0,24
	Під час війни (n=89)	21(23,6±8,8%)	14,8-32,4		
Варикозне розширення вен	До війни (n=112)	9(8,0±5,0%)	3,0-13,1	$\chi^2_{1-2}=0,12$	p ₁₋₂ =0,73
	Під час війни (n=89)	6(6,7±5,2%)	1,5-12,0		
Захворювання ШКТ	До війни (n=112)	7 (6,3±4,5%)	1,8-10,7	$\chi^2_{1-2}=0,54$	p ₁₋₂ =0,46
	Під час війни (n=89)	8(9,0±5,9%)	3,0-14,9		
Захворювання опорно-рухового апарату	До війни (n=112)	6(5,4±4,2%)	1,2-9,5	$\chi^2_{1-2}=0,46$	p ₁₋₂ =0,50
	Під час війни (n=89)	3(3,4±3,3%)	0,1-6,7		
Захворювання нервової системи	До війни (n=112)	3(2,7±2,6%)	0,1-5,3	$\chi^2_{1-2}=0,04$	p ₁₋₂ =0,85
	Під час війни (n=89)	2(2,3±2,2%)	0,1-4,5		
Анемія	До війни (n=112)	11(9,8±5,5%)	4,3-15,3	$\chi^2_{1-2}=4,35$	p₁₋₂=0,04
	Під час війни (n=89)	18(20,2±8,3%)	11,9-28,6		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

При аналізі репродуктивної функції обстежених жінок було визначено, що своєчасне менархе настало у 84 (75 %) жінок з ГЦД та ожирінням, які народжували до початку воєнних дій та 67 (75,3%), які народжували під час війни. Порушення менструальної функції протягом репродуктивного періоду життя (дисменорея, олігоменорея, гіперполіменорея) відзначили 34 (30,4 %) та 27 (31,4%) жінок відповідно. Початок статевого життя більше ніж половини обстежених пацієнток розпочався до 18 років - 58 (51,8 %) та 47 (52,8%). Спостерігалися такі гінекологічні захворювання до війни: лейоміома у 6 (5,4%) вагітних, аномалії розвитку матки - 3 (2,7%), лейкоплакія - 1 (0,9%), патологія шийки матки - 1 (0,9%); під час війни кількість жінок з гінекологічною патологією значно зросла: лейоміома в 11 (12,4%), патологія шийки матки - у 6 (6,7%), кіста яєчника - у 3 (3,4%) випадках.

Як видно з представлених у таблиці 3.3 даних, акушерська патологія також почастишала під час війни в Харківській області.

Акушерська патологія в довоєнний час зустрічалася у 3352 (81,72%) вагітних, у військовий час - у 2060 (93,6%). Патологічний перебіг вагітності супроводжувався плацентарною дисфункцією до війни у 377 (9,2%) випадках, під час війни – у 134 (6,1%), прееклампсія - у 304 (7,4%) вагітних, під час війни – у 113 (5,1%), що може бути обумовлено недостатньою діагностикою. Під час війни значно зросла кількість передчасних пологів - 473 (11,5%) та 391 (17,8%) відповідно. У 276 (6,7%) до війни та у 159 (7,2%) жінок під час війни вагітність настала в результаті застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Повторнонароджуючих з ГЦД та ожирінням до війни було 50 (44,6 %), під час війни - 46 (51,6%). До війни найбільша кількість пологів спостерігалась у жінок з ожирінням та ГЦД у віці до 30 років (72 (64,3%)). Під час війни (20 (17,9%)) переважали жінки віком 36-43 роки, у 12 (11,4%) були треті або четверті пологи. Акушерська патологія у жінок з ГЦД та ожирінням представлена в таблиці 3.4.

Таблиця 3.3

**Структура акушерської патології вагітних, розроджених в «ОКЛ» за
2020-2023 р.р.**

	2020 рік	2021 рік	2022 рік	2023 рік	Разом
Усього розроджених вагітних	2405 (38,2%)	1697 (26,9%)	844 (13,4%)	1357 (21,5%)	6303 (100%)
Акушерська патологія	1856 (77,2%)	1496 (88,1%)	844 (100%)	1216 (89,6%)	5412 (85,9%)
Прееклампсія	168(8,6%)	136(9,1%)	46(5,5%)	67(5,6%)	417(7,7%)
Вагітність унаслідок ДРТ	172 (9,3%)	104 (6,9%)	44 (5,2%)	115 (9,5%)	435 (8,1%)
Плацентарна дисфункція	309 (16,7%)	68 (4,5%)	36 (4,2%)	98 (8,1%)	511 (9,4%)
Кольпіт	197 (10,6%)	110 (7,4%)	72 (8,5%)	102 (8,3%)	481 (8,9%)
Загроза передчасних пологів	235 (12,7%)	238 (15,9%)	172 (20,3%)	219 (18%)	864 (16%)
Затримка росту плода	118(6,4%)	59(3,9%)	31(3,6%)	18(1,4%)	226(4,2%)
Маловоддя	33(1,8%)	44(2,9%)	22(2,6%)	45(3,7%)	144(2,7%)
Багатоводдя	84(4,5%)	69(4,6%)	27(3,1%)	65(5,3%)	245(4,5%)
ПРПО	137(7,4%)	194(12,9%)	125(14,8%)	62(5%)	518(9,6%)
Дистрес плода	73(3,9%)	89(5,9%)	22(2,6%)	38(2,8%)	222(4,1%)
Резус-конфлікт	5(0,3%)	7(0,5%)	3(0,4%)	2(0,2%)	17(0,31%)
Вроджені вади плода	5(0,3%)	2(0,13%)	2(0,24%)	4(0,33%)	13(0,24%)
Великий плід	36(1,9%)	54(3,6%)	21(2,5%)	20(1,7%)	131(2,4%)
Фетопатія	28(1,5%)	26(1,7%)	19(2,25%)	17(1,4%)	90(1,7%)

Таблиця 3.4

Акушерська патологія у вагітних з ожирінням та ГЦД

Патологія	Час	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Тазове передлежання	До війни (n=112)	12(10,7±5,7%)	5,0-16,4	$\chi^2_{1-2}=0,13$	p ₁₋₂ =0,72
	Під час війни (n=89)	11(12,4±6,8%)	5,5-19,2		
Рубець на матці	До війни (n=112)	28(25±8,0%)	17,0-33,0	$\chi^2_{1-2}=0,02$	p ₁₋₂ =0,89
	Під час війни (n=89)	23(25,8±9,1%)	16,8-34,9		
Плацентарна дисфункція	До війни (n=112)	16 (14,3±6,5%)	7,8-20,8	$\chi^2_{1-2}=0,03$	p ₁₋₂ =0,87
	Під час війни (n=89)	12(13,5±7,1%)	6,4-20,6		
Істміко-цервікальна недостатність	До війни (n=112)	6(5,4±4,2%)	1,2-9,5	$\chi^2_{1-2}=0,46$	p ₁₋₂ =0,50
	Під час війни (n=89)	3(3,4±3,3%)	0,1-6,7		
Кесарів розтин	До війни (n=112)	44(39,3±9,0%)	30,2-48,3	$\chi^2_{1-2}=0,94$	p ₁₋₂ =0,33
	Під час війни (n=89)	41(46,1±10,4%)*	35,7-56,4		
Вакуум екстракція	До війни (n=112)	3(2,7±2,6%)	0,1-5,3	$\chi^2_{1-2}=0,04$	p ₁₋₂ =0,85
	Під час війни (n=89)	2(2,3±2,1%)	0,1-4,4		
Слабкість пологової діяльності	До війни (n=112)	6(5,4±4,2%)	1,2-9,5	$\chi^2_{1-2}=0,17$	p ₁₋₂ =0,68
	Під час війни (n=89)	6(6,7±5,2%)	1,5-12,0		
Дистрес плода	До війни (n=112)	13(11,6±5,9%)	5,7-17,5	$\chi^2_{1-2}=0,007$	p ₁₋₂ =0,94
	Під час війни (n=89)	10(11,2±6,6%)	4,7-17,8		
Затримка росту плода	До війни (n=112)	3(2,7±2,6%)	0,1-5,3	$\chi^2_{1-2}=0,04$	p ₁₋₂ =0,85
	Під час війни (n=89)	2(2,3±2,1%)	0,1-4,4		
Діабетична фетопатія	До війни (n=112)	36(32,1±8,6%)	23,5-40,8	$\chi^2_{1-2}=0,32$	p ₁₋₂ =0,57
	Під час війни (n=89)	32(36,0±9,9%)*	26,0-45,9		
Передчасний розрив плодових оболонок	До війни (n=112)	9(8,0±5,0%)	3,0-13,1	$\chi^2_{1-2}=0,45$	p ₁₋₂ =0,50
	Під час війни (n=89)	5(5,6±4,8%)	0,8-10,4		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Патологія з боку плода (затримка росту плода, плацентарна дисфункція) серед жінок з ГЦД та ожирінням до війни і під час майже не змінилась, проте зросла кількість діабетичних фетопатій та відповідно з цієї причини кесаревих розтинів.

Розродження за допомогою кесарева розтину у разі ожиріння та ГЦД відбулося у 44 (39,8%) випадках до початку військової агресії, у 41 (46,1%) - під час війни. Середній термін розродження у обстежених вагітних до війни в середньому складав $36,7 \pm 1,8$ тижнів та $37,2 \pm 1,4$ тижнів під час воєнних дій. У групі жінок, обстежених до війни, народилося 57 (50,9%) хлопчиків та 55 (49,1%) дівчаток, під час війни - 47 (52,8%) хлопчиків та 42 (47,2%) дівчинки. Маса новонароджених за групами достовірно не відрізнялася, у середньому становила 3990 ± 370 г та 4050 ± 410 . З масою більше 4000 г народилося 35 (31,3%) та 24 (30%) плодів відповідно. Діабетична фетопатія діагностована в 36 (32,1%) випадках до війни і в 32 (36%) під час військових дій. У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 46 (41,1%) до війни і 43 (48,3%) під час війни. Серед інших ускладнень новонароджених відмічалася дисточія плечиків, обумовлена макросомією у 16 (14,3%) та 14 (15,7%), гіпоглікемія у 21 (18,8%) та 18 (20,2%), жовтяниця у 34 (30,4%) та 29 (32,6%), респіраторний дистрес синдром у 11 (9,8%) та 9 (10,1%), ураження ЦНС у 15 (13,4%) та 11 (12,3%) (табл. 3.5).

Отже, вікова категорія народжуючих старше 30 років збільшилась під час війни в 1,7 рази. Своєю чергою кількість пологів у вагітних з ожирінням збільшилась в 1,28 рази, а з ГЦД - в 1,58 рази, зросла частота реєстрування вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в 1,48 рази. Серед екстрагенітальної патології у вагітних з ГЦД та ожирінням під час воєнного стану підвищилася частота гіпертонічних розладів (39,3%), патології щитоподібної залози (40,4%), анемії (20,2%), патології органів зору. Серед акушерської патології - кількість передчасних пологів, макросомії, діабетичної фетопатії, кесарева розтину, асфіксії новонароджених.

Таблиця 3.5

Патологія у новонароджених від вагітних з ожирінням та ГЦД

Патологія	Час	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Макросомія	До війни (n=112)	35(31,3±8,6%)	22,7-39,8	$\chi^2_{1-2}=0,44$	p ₁₋₂ =0,51
	Під час війни (n=89)	24(27,0±9,2%)	17,8-36,2		
Дистоція плечиків	До війни (n=112)	16(14,3±6,5%)	7,8-20,8	$\chi^2_{1-2}=0,08$	p ₁₋₂ =0,78
	Під час війни (n=89)	14(15,7±7,6%)	8,2-23,3		
Діабетична фетопатія	До війни (n=112)	36(32,1±8,6%)	23,5-40,8	$\chi^2_{1-2}=0,32$	p ₁₋₂ =0,57
	Під час війни (n=89)	32(36,0±9,9%)	26,0-45,9		
Асфіксія новонародженого	До війни (n=112)	46(41,1±9,1%)	32,0-50,2	$\chi^2_{1-2}=1,05$	p ₁₋₂ =0,31
	Під час війни (n=89)	43(48,3±10,4%)	37,9-58,7		
РДС	До війни (n=112)	11(9,8±5,5%)	4,3-15,3	$\chi^2_{1-2}=0,005$	p ₁₋₂ =0,95
	Під час війни (n=89)	9(10,1±6,3%)	3,9-16,4		
Жовтяниця новонароджених	До війни (n=112)	34(30,4±8,5%)	21,8-38,9	$\chi^2_{1-2}=0,11$	p ₁₋₂ =0,74
	Під час війни (n=89)	29(32,6±9,7%)	22,9-42,3		
Ураження ЦНС	До війни (n=112)	15 (13,4±6,3%)	7,1-19,7	$\chi^2_{1-2}=0,04$	p ₁₋₂ =0,85
	Під час війни (n=89)	11(12,4±6,8%)	5,5-19,2		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Резюме. Хоча число пролікованих вагітних під час воєнного стану в Харківській обласній лікарні знизилося майже вдвічі порівняно з довоєнним часом, кількість вагітних з екстрагенітальною патологією зросла з 70,6% до 97,2%. Перше місце серед соматичних захворювань у вагітних посідає ендокринна патологія (24,3%), серед якої провідне місце займає ожиріння, частота якого збільшилася під час воєнного стану до 31%, відмічено зростання частоти вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в 1,48 рази. Під час військового стану у вагітних з ГЦД та ожирінням підвищилася частота гіпертонічної хвороби (39,3%), патології щитоподібної залози (40,4%), анемії (20,2%), патології зору (19,1%). Вік народжуючих жінок з ГЦД та ожирінням старше 30 років збільшився під час війни в 1,7 рази.

Патологія з боку плода (ЗРП, порушення МПК, плацентарна дисфункція) серед жінок з ГЦД та ожирінням до війни і під час майже не змінилися. Проте, збільшилася кількість діабетичних фетопатій (з 32,1% до 36%), зросла частота розродження за допомогою кесарева розтину з 39,8% до початку військової агресії, до 46,1% - під час війни. У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 41,1% немовлят до війни і 48,3% під час війни.

Отже, під час військової агресії зросла кількість вагітних з ожирінням, підвищилася частота ГЦД, діабетичної фетопатії, розродження шляхом кесарева розтину, що дозволяє краще зрозуміти взаємозв'язок гестаційного цукрового діабету з акушерськими ускладненнями та станом плода й новонародженого, що потребує подальшого вивчення проблеми ГЦД у жінок з ожирінням із урахуванням стресових факторів, психоемоційного стану вагітних та інших факторів під час військової агресії, удосконалення профілактично-лікувальних заходів для зниження перинатальних ускладнень.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1. Лазуренко В. В., Железняков О. Ю., Шарашидзе А. Г., Лященко О. А., Овчаренко О. Б. Проблема гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням під час війни в Харківській області. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(1):18-26.
2. Железняков О.Ю. Порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом в довоєнний час та під час військової агресії. Буковинський медичний вісник. 2024;4:42-46.

Розділ 4

РЕЗУЛЬТАТИ КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНОГО ТА ІНСТРУМЕНТАЛЬНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

4.1. Загальноклінічні показники обстежених вагітних

Усім 244 вагітним проводилося загальне клініко-лабораторне обстеження, яке включало вимірювання маси тіла, зросту, артеріального тиску, пульсу, клінічного та біохімічного аналізів крові, клінічного аналізу сечі, коагулограми, консультації ендокринолога та інших суміжних спеціалістів. Середня маса тіла, зріст та ІМТ, а також ступінь ожиріння в обстежених жінок були визначені на початку та наприкінці вагітності (табл. 4.1.1).

Виходячи з отриманих нами даних, найбільшу масу тіла набрали вагітні з ГЦД на тлі ожиріння ($24,8 \pm 6,4$ кг), різниця в ІМТ на початку вагітності та наприкінці становила $8,2 \pm 2,3$ кг/м²; та вагітні з ожирінням ($22,3 \pm 5,1$ кг), різниця в ІМТ $-7,1 \pm 2,2$ кг/м². Вагітні з ГЦД набрали $15,1 \pm 4,5$ кг, різниця ІМТ $-5,3 \pm 1,9$ кг/м², що також відрізнялося від контрольних показників ($10,9 \pm 2,6$ кг/м² та $3,6 \pm 1,4$ кг/м²). Таким чином, можна вважати показник різниці ІМТ на початку вагітності та наприкінці важливим предиктором акушерських та перинатальних ускладнень. В той же час, ІМТ та набір маси тіла майже не відрізняється у вагітних з ожирінням та ГЦД на тлі ожиріння, тому було дано їх порівняльну характеристику за ступенем ожиріння (табл. 4.1.2).

При аналізі структури інцидентності ступенів ожиріння за класифікацією ВООЗ у пацієнток групи з ізольованим ожирінням, I ступінь виявлено у 60,5% осіб, II ступінь - у 24,3% жінок, III ступінь – у 15,2% пацієнток; у групі поєданого перебігу ожиріння та ГЦД дані параметри становили 25,0%, 40,8% та 34,2% відповідно.

Таблиця 4.1.1

Антропометричні дані обстежених вагітних наприкінці вагітності

Показник	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm\sigma$ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Маса тіла, кг	Контроль (n=30)	0,98; 0,75	71,0 $\pm$ 4,1	69,5-72,4	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,3	<0,001
	I група (n=66)	0,98; 0,23	122,2 $\pm$ 13,3	118,9-125,4	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99; 0,54	83,4 $\pm$ 7,2	81,8-85,1	p ₂₋₄ =1,0	
	III група (n=76)	0,97; 0,04	127,4 $\pm$ 8,9 128,1(123,0;133,1)	125,4-129,4	p ₃₋₄ =0,002	
Набрана маса тіла, кг	Контроль (n=30)	0,93; 0,06	10,8 $\pm$ 5,8	8,8-12,9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,02	<0,001
	I група (n=66)	0,98; 0,45	19,1 $\pm$ 10,1	16,7-21,6	p ₁₋₄ <0,001	
	II група (n=72)	0,90; <0,01	14,3 $\pm$ 4,5 13,0(11,0;16,0)	13,3-15,3	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ =0,53	
	III група (n=76)	0,93; <0,01	19,3 $\pm$ 9,0 18,4(12,9;23,7)	17,3-21,3	p ₃₋₄ <0,001	
ІМТ, кг/м ²	Контроль (n=30)	0,90; 0,007	26,8 $\pm$ 3,0 27,1(25,0;29,1)	25,7-27,9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,2	<0,001
	I група (n=66)	0,99; 0,63	45,6 $\pm$ 5,2	44,3-46,9	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99; 0,70	31,0 $\pm$ 3,1	30,3-31,7	p ₂₋₄ =1,0	
	III група (n=76)	0,99; 0,92	45,8 $\pm$ 4,2	44,9-46,8	p ₃₋₄ <0,001	
Набрана ІМТ, кг/м ²	Контроль (n=30)	0,94; 0,11	4,1 $\pm$ 2,3	3,4-4,9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ =0,6	<0,001
	I група (n=66)	0,98; 0,32	7,2 $\pm$ 3,9	6,3-8,1	p ₁₋₄ <0,001	
	II група (n=72)	0,90; <0,01	5,3 $\pm$ 1,8 4,9(4,0;6,1)	4,9-5,7	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ =1,0	
	III група (n=76)	0,93; <0,01	7,0 $\pm$ 3,4 6,6(4,6;8,7)	6,2-7,8	p ₃₋₄ =0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Звертає на себе увагу той факт, що II та III ступінь ожиріння переважав у жінок з ГЦД на тлі ожиріння (75%) на відміну від групи вагітних з ожирінням без ознак ГЦД, де превалював I ступінь (60%).

Таблиця 4.1.2

Структура ступенів ожиріння у обстежених жінок ГЦД та ожирінням

Ступінь ожиріння	Патологія	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
I	I група (n=66)	40 (60,6±0,1%)	48,8-72,4	$\chi^2_{1-2}=18,44$	$p_{1-2}<0,001$
	II група (n=72)	19 (25,0±9,7%)	15,3-34,7		
II	I група (n=66)	16 (24,2±10,3%)	13,9-34,6	$\chi^2_{1-2}=4,37$	$p_{1-2}=0,04$
	II група (n=72)	31 (40,8±11,1%)	29,7-51,8		
III	I група (n=66)	10 (15,2±8,7%)	6,5-23,8	$\chi^2_{1-2}=6,78$	$p_{1-2}=0,01$
	II група (n=72)	26 (34,2±10,7%)	23,5-44,9		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; p-достовірність відмінностей досліджуваних груп. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Попри відсутність статистично значущих відмінностей поміж групами за показником ІМТ, при аналізі розподілу ступенів ожиріння виявлено достовірне превалювання I ступеня при ізольованому ожирінні ($\chi^2_{1-2}=18,44$, $p_{1-2}<0,001$.) та переважання II та III ступеня у групі поєднаної патології ($\chi^2_{1-2}=4,37$, $p_{1-2}=0,04$). Інтегральний аналіз структури ступенів ожиріння за групами виявив статистично достовірний перерозподіл його градацій у бік посилення при коморбідності ожиріння та ГЦД ($\chi^2_{1-2}=6,78$, $p_{1-2}=0,01$).

Артеріальний тиск та пульс в обстежених вагітних коливався у фізіологічних межах, підвищення АТ розцінювали як гестаційний гіпертензивний розлад, після додаткового обстеження, консультації терапевта, кардіолога, призначали терапію, яка відповідала наказам МОЗ та клінічним протоколам.

Клінічний аналіз крові майже не відрізнявся при порівнянні між групами, як і біохімічні показники крові (загальний білок, креатинін, сечовина) та показники коагулограми.

При дослідженні групи крові в обстежених вагітних отримані наступні результати (табл.4.1.3).

Група крові та резус-фактор обстежених вагітних

	I група (n=66)		II група (n=72)		III група (n=76)		Контроль (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
I	28	42,4	22	30,6	28	36,8	11	36,7
II	24	36,4	29	40,3	22	28,9	8	26,7
III	12	18,2	16	22,2	16	21,1	9	30,0
IV	2	3,0	5	6,9	10	13,2	2	6,6
Rh+	62	93,9	60	83,3	66	86,8	28	93,3
Rh-	4	6,1	12	16,7	10	13,2	2	6,7

Необхідно зазначити той факт, що I група крові превалювала у жінок із ожирінням – 28 (42,4%) порівняно з іншими групами, II група – у вагітних з ГЦД – 29 (40,3%), III група – у жінок контрольної (30%) групи, IV група – у вагітних з ГЦД та ожирінням (13,2%). Позитивний резус-фактор був наявний у більшості жінок (88,5%). Звертає на себе увагу, що наявність резус-негативного фактору крові у вагітних з ГЦД мало місце частіше, ніж у вагітних інших груп спостереження.

4.2. Показники вуглеводного та ліпідного профілю

При аналізі показників глюкометаболічного профілю виявлено, що майже всі параметри в обстежених групах мали достовірну різницю порівняно як з контрольними значеннями, так і поміж групами табл. 4.2.1

Результати обчислювання індексу інсулінорезистентності НОМА-IR продемонстрували його підвищення у пацієток із ожирінням у 2,5 ($p<0,001$) рази порівняно з групою контролю, при поєднаному перебігу ГЦД та ожиріння – у 2,7 ($p<0,001$) рази відповідно. Статистично найбільш виразні девіації спостерігалися у групі з поєднаною патологією, що підтверджує домінантну роль ожиріння у формуванні резистентності до інсуліну під час вагітності, яка є критичним компонентом патофізіології ГЦД.

Таблиця 4.2.1.

Показники глюкометаболічного профілю в обстежених жінок

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Глюкоза натще, ммоль/л	Контроль (n=30)	0,95;0,15	4,4 $\pm$ 0,5	4,2-4,6	p ₁₋₂ =0,006	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,11	5,1 $\pm$ 0,9	4,9-5,3	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,57	5,4 $\pm$ 1,1	5,1-5,7	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,99;0,81	5,7 $\pm$ 1,0	5,5-6,0	p ₂₋₃ =0,28 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,15	
Інсулін, мкОД/л	Контроль (n=30)	0,95; 0,16	6,1 $\pm$ 1,8	5,5-6,8	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,93	13,4 $\pm$ 1,3	13,0-13,7	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,899	12,9 $\pm$ 4,3	11,9-13,9	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,25	16,0 $\pm$ 3,2	15,2-16,7	p ₂₋₃ =0,82 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
HbA1c, %	Контроль (n=30)	0,97; 0,52	4,5 $\pm$ 1,0	4,1-4,9	p ₁₋₂ =0,12	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,77	5,1 $\pm$ 0,8	4,9-5,3	p ₁₋₃ =0,005	
	II група (n=72)	0,92;<0,01	5,4 $\pm$ 1,0 5,1(4,7;5,9)	5,2-5,6	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,49	5,7 $\pm$ 1,1	5,4-5,9	p ₂₋₃ =1,0 p ₂₋₄ =0,005 p ₃₋₄ =0,22	
НОМА-IR, ммоль/л $\times$ мкОД/мл	Контроль (n=30)	0,96; 0,41	1,2 $\pm$ 0,6	1,0-1,4	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,08	3,0 $\pm$ 1,0	2,7-3,2	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,94	2,7 $\pm$ 0,8	2,6-2,9	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,70	3,3 $\pm$ 1,0	3,0-3,5	p ₂₋₃ =0,54 p ₂₋₄ =0,20 p ₃₋₄ =0,004	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Аналіз параметрів вуглеводного та ліпідного профілю виявив достовірні девіації майже за всіма показниками при зіставленні з такими у групі контролю, а також і поміж групами (табл.4.2.2).

Таблиця 4.2.2.

Показники вуглеводного та ліпідного профілю у обстежених жінок

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Загальний холестерин, ммоль/л	Контроль (n=30)	0,98; 0,90	4,7±0,7	4,4-4,9	p ₁₋₂ =0,03	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,09	5,1±0,7	4,9-5,3	p ₁₋₃ =1,0	
	II група (n=72)	0,98;0,24	4,9±0,4	4,8-5,0	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,96;<0,01	5,3±0,7 5,3 (4,9;5,9)	5,1-5,4	p ₂₋₃ =0,36 p ₂₋₄ =0,32 p ₃₋₄ <0,001	
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	Контроль (n=30)	0,97; 0,66	2,2±0,4	2,1-2,4	p ₁₋₂ =0,45	0,50
	I група (n=66)	0,98;0,52	2,5±0,9	2,2-2,7	p ₁₋₃ =0,85	
	II група (n=72)	0,99;0,99	2,3±0,8	2,2-2,5	p ₁₋₄ =0,65	
	III група (n=76)	0,98;0,29	2,4±0,7	2,2-2,6	p ₂₋₃ =0,82 p ₂₋₄ =0,97 p ₃₋₄ =0,97	
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	Контроль (n=30)	0,98; 0,75	0,49±0,08	0,46-0,52	p ₁₋₂ =0,69	0,63
	I група (n=66)	0,99;0,93	0,55±0,21	0,50-0,60	p ₁₋₃ =0,80	
	II група (n=72)	0,95;<0,01	0,54±0,31 0,5(0,3-0,7)	0,47-0,61	p ₁₋₄ =0,93	
	III група (n=76)	0,95;0,005	0,52±0,29	0,46-0,59	p ₂₋₃ =0,99 p ₂₋₄ =0,91 p ₃₋₄ =0,98	
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	Контроль (n=30)	0,96; 0,51	1,15±0,10	1,11-1,18	p ₁₋₂ =0,31	<0,001
	I група (n=66)	0,98;0,31	1,0±0,4	0,9-1,1	p ₁₋₃ =0,97	
	II група (n=72)	0,99;0,67	1,17±0,19	1,13-1,22	p ₁₋₄ =0,02	
	III група (n=76)	0,98;0,28	1,0±0,3	0,9-1,0	p ₂₋₃ =0,03 p ₂₋₄ =0,47 p ₃₋₄ <0,001	
Тригліцериди, ммоль/л	Контроль (n=30)	0,95; 0,13	1,2±0,2	1,1-1,3	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,19	1,91±0,19	1,87-1,96	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,77	1,7±0,5	1,6-1,8	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,99;0,77	2,1±0,5	2,0-2,2	p ₂₋₃ =0,004 p ₂₋₄ =0,13 p ₃₋₄ <0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Переважає більшість параметрів ліпідного профілю вагітних обстежених груп мали статистично значущі відмінності у порівнянні з такими жінок групи контролю, за винятком ХС ЛПДНЩ. Зміни ХС ЛПВЩ та ХС

ЛПНЩ у групі ізольованого ГЦД мали лише характер тенденції та не були достовірними при порівнянні з контрольними показниками.

Як вже продемонстровано, вища максимальна концентрація інсуліну виявлена у вагітних із ожирінням, яка майже втричі перевищує нормальні показники. В свою чергу, С-реактивний пептид (С-РП) у вагітних з ожирінням вищий за норму в 2,4 рази (рис.4.2.1).

Медіана вмісту С-РП у вагітних з ГЦД та ОЖ становила 8,12 (95% ДІ 7,76-8,56) мг/л, у пацієток із ожирінням – 6,95 (95% ДІ 6,59-7,41) мг/л, з ГЦД – 4,47 (95% ДІ 4,16-4,75) мг/л (рис. 1). Ці результати перевищували контрольні значення - 2,67 (95% ДІ 2,43-2,84) мг/л у 3,04 ($p<0,001$) та 2,6 ($p<0,001$) та 1,7 ($p<0,001$) рази відповідно.

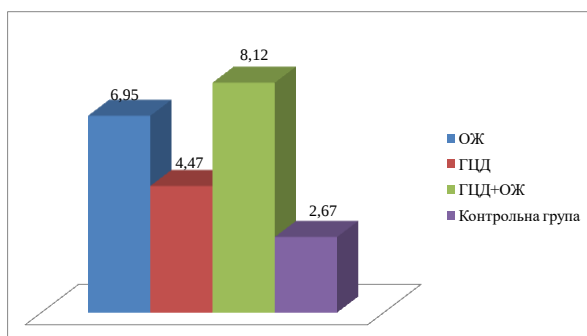


Рис.4.2.1. Вміст С-РП у досліджуваних жінок, мг/л.

При зіставленні показника за групами було виявлено суттєві статистичні відмінності вмісту С-РП у жінок з ГЦД та пацієток із ожирінням ($p<0,001$), поєднання патологій спричинило активацію запальних реакцій, що проявлялося статистично значущим збільшенням концентрації С-РП як при порівнянні з ізольованим ГЦД ($p<0,001$), так і ожирінням ($p<0,001$).

Таким чином, наявність статистично більш виразних девіацій як вуглеводного, так і ліпідного обміну у жінок з коморбідністю свідчить про домінують роль ожиріння у формуванні аберантного метаболічного профілю під час вагітності.

4.3. Результати дослідження гормонів жирової тканини

Результати визначення вмісту гормонів жирової тканини – лептину та адипонектину – в обстежених жінок представлено в таблиці 4.3.1.

Таблиця 4.3.1

Вміст лептину та адипонектину у сироватці крові обстежених жінок, пг/мл

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Лептин, пг/мл	Контроль (n=30)	0,95;0,20	12,9 $\pm$ 2,2	12,1-13,7	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,84	28,8 $\pm$ 5,8	27,4-30,1	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,98;0,31	23,5 $\pm$ 10,6	21,1-26,0	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,97;0,14	34,9 $\pm$ 14,5	31,7-38,2	p ₂₋₃ =0,02 p ₂₋₄ =0,002 p ₃₋₄ <0,001	
Адипонектин, пг/мл	Контроль (n=30)	0,97; 0,48	25,7 $\pm$ 5,8	23,6-27,8	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,98;0,53	13,8 $\pm$ 5,4	12,5-15,1	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,94;<0,01	18,6 $\pm$ 11,1 18,6 (8,9; 26,2)	16,0-21,1	p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,31 p ₂₋₄ =0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,15	9,3 $\pm$ 4,9	8,2-10,4	p ₃₋₄ <0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Як видно з таблиці 4.3.1. статистично більш виразні зміни спостерігалися при поєднаному перебігу ГЦД та ожиріння.

У групі ізолюваного ожиріння були визначені зворотні кореляції рівня адипонектину та ЗХС (r=-0,73, p<0,05), ТГ (r=-0,69, p<0,05), ІМТ (r=-0,81, p<0,05), глюкози (r=-0,59, p<0,05), НОМА-ІР (r=-0,51, p<0,05), HbA1c (r=-0,47, p<0,05), інсуліну (r=-0,56, p<0,05) та прямі кореляційні зв'язки між концентрацією лептину та ЗХС (r=0,65, p<0,05), ТГ (r=0,74, p<0,05), ІМТ

($r=0,84$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,55$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=0,78$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,67$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,64$, $p<0,05$).

У вагітних з ГЦД вміст адипонектину негативно корелював з показниками ТГ ($r=-0,49$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,73$, $p<0,05$), глюкози ($r=-0,81$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=-0,76$, $p<0,05$), HbA1c ($r=-0,78$, $p<0,05$), інсуліну ($r=-0,72$, $p<0,05$); вміст лептину мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями ЗХС ($r=0,69$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,68$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,71$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,68$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=0,82$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,78$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,75$, $p<0,05$).

При коморбідному перебігу ГЦД та ожиріння кореляційний аналіз продемонстрував наявність зворотніх зв'язків рівнів адипонектину із ЗХС ($r=-0,79$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,82$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,85$, $p<0,05$), глюкози ($r=-0,76$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=-0,81$, $p<0,05$), HbA1c ($r=-0,79$, $p<0,05$), інсуліну ($r=-0,77$, $p<0,05$) та прямих кореляційних зв'язків між вмістом лептину та ЗХС ($r=0,76$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,84$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,87$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,79$, $p<0,05$), НОМА-IR ($r=0,83$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,75$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,75$, $p<0,05$). Слід зазначити значне збільшення сили кореляційних зв'язків у вагітних з коморбідною патологією.

Співвідношення Л/А та А/Л представлено в таблиці 4.3.2.

Як видно з таблиці, у вагітних з ГЦД індекс Л/А перевищує контрольні показники більше ніж у 3 рази, при ожирінні в 4,5 рази, а при ГЦД на тлі ожиріння в 7,5 рази, що свідчить про його важливий діагностичний характер. Зворотнє відношення А/Л у вагітних з ГЦД вдвічі нижче, ніж у контролі, при ожирінні - в 4 рази нижче, а при ГЦД на тлі ожиріння - зменшений в 7 разів, що також дозволяє використовувати цей показник як предиктор ускладнень. Представлене дослідження виявило значну патофізіологічну роль адипокінів – лептину та адипонектину – у формуванні глюкометаболічних порушень у жінок з ГЦД та ожирінням.

Таблиця 4.3.2.

Співвідношення лептину та адипонектину в обстежених вагітних

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Лептин/адипонектин	Контроль (n=30)	0,95;0,15	0,5 $\pm$ 0,2	0,47-0,58	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,67;<0,01	2,6 $\pm$ 1,7	2,2-3,0	p ₁₋₄ <0,001	
	II група (n=72)	0,56;<0,01	1,7 $\pm$ 1,4 1,2(0,9;1,7)	1,3-2,0	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,73;<0,01	4,6 $\pm$ 2,7 3,8(3,2-5,4)	4,0-5,2	p ₃₋₄ <0,001	
Адипонектин/лептин	Контроль (n=30)	0,97; 0,45	2,0 $\pm$ 0,6	1,8-2,2	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,97; 0,16	0,5 $\pm$ 0,2	0,44-0,55	p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,81	0,8 $\pm$ 0,3	0,7-0,9	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,87;<0,01	0,3 $\pm$ 0,1 0,26(0,18;0,32)	0,2-0,3	p ₃₋₄ <0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Таким чином, коморбідний перебіг ГЦД та ожиріння асоціюється з дисбалансом адипокінового гомеостазу, що проявляється достовірно більш виразною експресією лептину з одночасним пригніченням продукції адипонектину при порівнянні з показниками жінок з ізольованим перебігом патологій.

Зміни адипокінового статусу у вагітних з коморбідною патологією асоціюється зі статистично більш глибокими девіаціями ліпідного і вуглеводного профілю та прогресуванням інсулінорезистентності, що дозволяє розглядати лептин та адипонектин та їх співвідношення як діагностичні біомаркери прогресування метаболічних порушень у вагітних з ГЦД та ожирінням.

4.4. Ультразвукове дослідження абдомінального та вісцерального жиру

Метою цього етапу роботи було визначення діагностичної ролі ультразвукового дослідження абдомінальної та вісцеральної жирової тканини у вагітних жінок з ГЦД та ожирінням для прогнозування акушерських ускладнень та розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів.

Вимірювання товщини прошарків ВЖТ та АЖТ проводили на 10 см вище рівня пупка і документували в міліметрах, також обчислювалось їх співвідношення.

У результаті проведеного ультразвукового дослідження було виявлено, що жінки контрольної групи мали АЖТ $10,5 \pm 3,2$ мм, ВЖТ - $6,6 \pm 2,1$ мм, співвідношення АЖТ/ВЖТ - $1,5 \pm 0,2$, іншими словами вісцеральний жир був меншим за товщиною, ніж підшкірний. ВЖТ/АЖТ дорівнювало $0,6 \pm 0,1$.

У жінок із ожирінням, переважно II ступеня або III ступеня, АЖТ дорівнювало $35,6 \pm 3,5$ мм, ВЖТ - $23,2 \pm 1,3$ мм, товщина підшкірного жиру перевищувала товщину вісцерального жиру в 1,53 рази, ВЖТ/АЖТ дорівнювало $0,7 \pm 0,1$.

У вагітних з ГЦД товщина АЖТ дорівнювала $19,4 \pm 2,9$ мм, ВЖТ - $27,7 \pm 1,6$ мм, співвідношення АЖТ/ВЖТ - $0,71 \pm 0,05$, ВЖТ/АЖТ - $1,43 \pm 0,11$.

У вагітних з ГЦД та ожирінням також товщина АЖТ становила $26,1 \pm 2,4$ мм, а товщина ВЖТ у жінок з ГЦД та ожирінням - $33,2 \pm 3,1$ мм, співвідношення АЖТ/ВЖТ - $0,78 \pm 0,07$, ВЖТ/АЖТ - $1,3 \pm 0,1$.

Як видно з таблиці 4.4.1, вірогідні відмінності від контрольної групи мали показники ВЖТ, АЖТ/ВЖТ та ВЖТ/АЖТ у жінок із ГЦД як без ожиріння, так і з ожирінням. При цьому ВЖТ у вагітних з ГЦД, як правило, перевищувало 26 мм, а при поєднанні ГЦД та ожиріння - перевищувало 30 мм. Звертає на себе увагу співвідношення ВЖТ/АЖТ, яке за наявності ГЦД перевищувало контрольні показники більше, ніж удвічі. Своєю чергою АЖТ/ВЖТ було також у 2 рази нижче норми ($p < 0,05$).

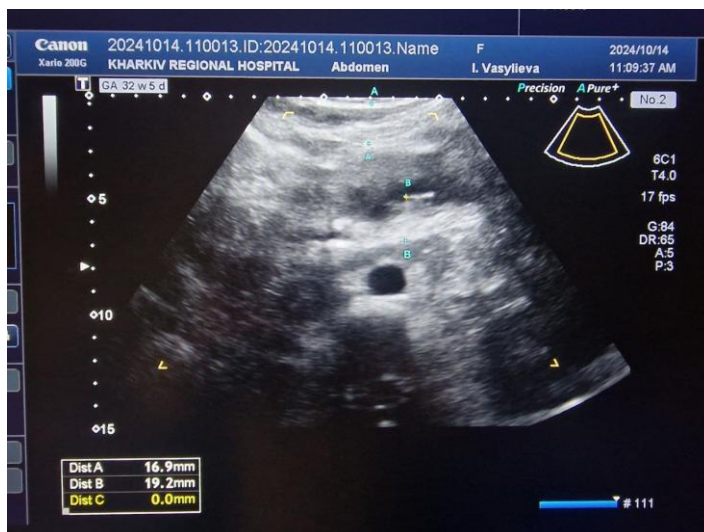


Рис.4.4.1. Ультразвукове дослідження пацієнтки контрольної групи



Рис.4.4.2. Ультразвукове дослідження пацієнтки з ГЦД

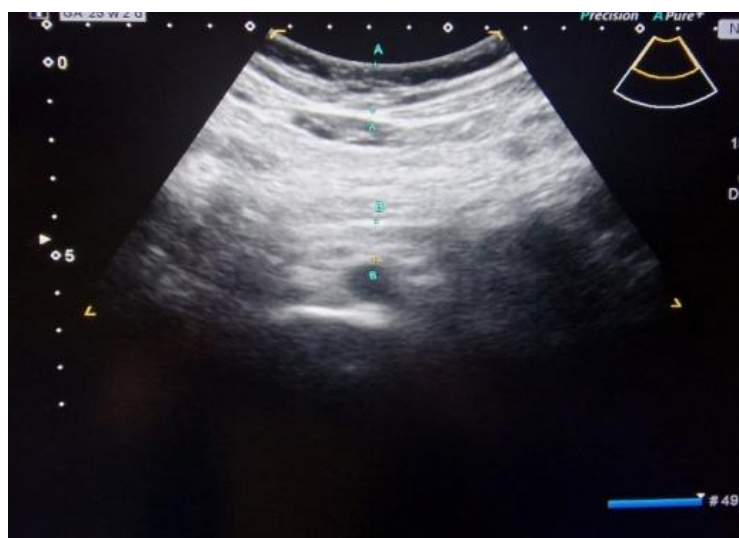


Рис.4.4.3 Ультразвукове дослідження пацієнтки з ГЦД та ожирінням.

Отже, ультразвукове вимірювання АЖТ та ВЖТ у жінок з ожирінням за наявності коморбідної патології має велике значення, тому що дозволяє прогнозувати подальший негативний розвиток захворювання (при ВЖТ/АЖТ >1) і визначати шляхи його лікування.

Таблиця 4.4.1.

Результати ультразвукового дослідження абдомінальної та вісцеральної жирової тканини у обстежених вагітних

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
АЖТ	Контроль (n=30)	0,95;0,33	10,3 $\pm$ 3,0	9,0-11,7	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,99;1,00	35,6 $\pm$ 2,7	34,0-37,1	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,96;0,63	19,3 $\pm$ 2,8	18,1-20,5	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,93;0,19	26,0 $\pm$ 2,5	24,9-27,1	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
ВЖТ	Контроль (n=30)	0,92;0,15	6,5 $\pm$ 1,7	5,8-7,3	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,93;0,47	23,3 $\pm$ 1,2	22,6-23,9	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,97;0,83	27,8 $\pm$ 1,3	27,2-28,4	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,95;0,50	33,2 $\pm$ 2,9	31,9-34,5	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
АЖТ /ВЖТ	Контроль (n=30)	0,96;0,63	1,5 $\pm$ 0,2	1,4-1,6	p ₁₋₂ =0,97	<0,001
	I група (n=66)	0,91;0,24	1,5 $\pm$ 0,2	1,4-1,6	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,94;0,26	0,71 $\pm$ 0,04	0,69-0,72	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,96;0,76	0,78 $\pm$ 0,05	0,76-0,80	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,34	
ВЖТ/ АЖТ	Контроль (n=30)	0,97;0,76	0,63 $\pm$ 0,12	0,58-0,68	p ₁₋₂ =0,25	<0,001
	I група (n=66)	0,92;0,26	0,70 $\pm$ 0,09	0,65-0,75	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,95;0,36	1,43 $\pm$ 0,11	1,38-1,47	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,97;0,89	1,31 $\pm$ 0,11	1,26-1,36	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ =0,008	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Як видно з таблиці 4.4.1, вірогідні відмінності від контрольної групи мали показники ВЖТ, АЖТ/ВЖТ та ВЖТ/АЖТ у жінок із ГЦД як без ожиріння, так і з ожирінням. При цьому ВЖТ у вагітних з ГЦД, як правило,

перевищувало 26 мм, а при поєднанні ГЦД та ожиріння -перевищувало 30 мм. Звертає на себе увагу співвідношення ВЖТ/АЖТ, яке за наявності ГЦД перевищувало контрольні показники більше, ніж удвічі. Своєю чергою АЖТ/ВЖТ було також у 2 рази нижче норми ($p < 0,05$). Отже, ультразвукове вимірювання АЖТ та ВЖТ у жінок з ожирінням за наявності коморбідної патології має велике значення, тому що дозволяє прогнозувати подальший негативний розвиток захворювання (при $\text{ВЖТ/АЖТ} > 1$) і визначати шляхи його лікування.

Таким чином, ультразвукові показники абдомінального та вісцерального жиру можуть сприяти прогнозуванню виникнення ГЦД у вагітних жінок з ГЦД та ожирінням, що буде сприяти своєчасній діагностиці та розробці подальшої тактики лікування.

Резюме. Вагітні з ГЦД та ожирінням мають розлади ліпідного та вуглеводного метаболізму, а також концентрації гормонів жирової тканини (лептин, адипонектин), їх співвідношення та гормонів підшлункової залози (інсулін, С-пептид), що може призвести до акушерських та перинатальних ускладнень. Ультразвукове вимірювання вісцерального та абдомінального жиру та їх співвідношення ($> 1,0$) є ознакою вісцерального типу ожиріння, який викликає низку патологічних станів. Своєчасне проведення лікувально-профілактичних заходів, спрямоване на нормалізацію досліджуваних гормонів, відповідно і на ожиріння, шляхом оптимізації принципів харчування, фізичного навантаження, нормалізації глікемічних показників дозволить знизити перинатальну захворюваність.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1. Лазуренко В.В., Железняков О.Ю., Сафонов Р.А., Гаркавенко К.В., Васильєва І.А., Зуб О.В., Пархоменко І.К. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503.

2. Лазуренко В.В., Железняков О.Ю., Пархоменко І.К., Зуб О.В., Гаркавенко К.В. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини. 2024;4(175):388-398.

3. Железняков О.Ю. Біомаркерний потенціал адипокінів при формуванні девіантного метаболічного профілю у вагітних з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;4(78):170-178.

Розділ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ЕНДОТЕЛІАЛЬНОГО ТА ЦИТОКІНОВОГО СТАТУСУ У ЖІНОК З ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Мета цього етапу дослідження - визначення особливостей ендотеліального та цитокінового статусу у жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння для оптимізації лікувально-профілактичних заходів та зниження перинатальних ускладнень.

5.1. Дослідження ендотеліальних маркерів

Результати дослідження ендотеліальних факторів у крові обстежених вагітних представлені в таблиці 5.1.1. Виявлене достовірне зниження сироваткового вмісту VEGF у вагітних з ГЦД та ожирінням ($61,5 \pm 2,7$ пг/мл) в 1,6 разів, у вагітних з ГЦД ($73,1 \pm 3,6$ пг/мл) та у вагітних з ожирінням ($74,7 \pm 3,7$ пг/мл) в 1,3 рази у порівнянні з контрольними показниками ($97,3 \pm 3,7$ пг/мл) ($P < 0,001$).

Також виявлене підвищення показників ET-1 у вагітних з ГЦД ($1,58 \pm 0,14$ пг/мл) в 1,7 разів, з ожирінням ($1,81 \pm 0,10$ пг/мл) майже в 2 рази, з ГЦД та ожирінням в 3,2 рази ($2,94 \pm 0,17$ пг/мл) порівняно з жінками контрольної групи ($0,92 \pm 0,05$ пг/мл) ($P < 0,001$).

При дослідженні було виявлено зниження показника eNOS при ГЦД та ожирінні ($54,7 \pm 1,8$ пг/мл) в 1,6 разів в порівнянні з показниками контрольної групи - $87,6 \pm 1,5$ пг/мл. Необхідно відзначити виявлені зміни ендотеліальних показників у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, тільки ожиріння та тільки ГЦД, які вірогідно відрізнялися від показників контрольної групи вагітних ($P < 0,001$), що може свідчити про можливість розвитку плацентарної дисфункції у вагітних під впливом гестаційного цукрового діабету та ожиріння.

Отримані дані свідчать про вплив ГЦД на зміни ендотеліальних факторів як у жінок без ожиріння, так і з ожирінням.

Таблиця 5.1.1

**Результати дослідження ендотеліальних факторів в крові
обстежених вагітних**

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
VEGF, пг/мл	Контроль (n=30)	0,94;0,58	97,4 $\pm$ 3,7	95,2-99,6	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,81 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,91;0,24	74,3 $\pm$ 3,7	72,2-76,4		
	II група (n=72)	0,98;0,93	73,1 $\pm$ 3,6	71,4-74,9		
	III група (n=76)	0,91;0,13	61,5 $\pm$ 3,3	59,8-63,1		
ET-1, пг/мл	Контроль (n=30)	0,95;0,62	0,92 $\pm$ 0,05	0,89-0,96	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,93;0,34	1,81 $\pm$ 0,10	1,76-1,87		
	II група (n=72)	0,91;0,11	1,58 $\pm$ 0,14	1,52-1,65		
	III група (n=76)	0,94;0,35	2,94 $\pm$ 0,17	2,86-3,03		
eNOS, пг/мл	Контроль (n=30)	0,98;0,95	87,6 $\pm$ 1,5	86,7-88,5	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,99	72,6 $\pm$ 2,2	71,4-73,9		
	II група (n=72)	0,99;0,99	63,8 $\pm$ 1,4	63,1-64,5		
	III група (n=76)	0,96;0,76	54,7 $\pm$ 1,8	53,8-55,6		

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Звертає на себе увагу більш виражена ендотеліальна дисфункція у вагітних з ожирінням та ГЦД, що може бути використано для ранньої діагностики порушень у фетоплацентарному комплексі та підтверджено даними КТГ, та доплерометричного дослідження плода.

Отже, зміни ендотеліальних факторів у крові вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, зокрема VEGF, ET-1, eNOS, можуть слугувати ранніми маркерами розвитку плацентарної дисфункції, що потребує негайного обстеження плода та своєчасного розродження з використанням за необхідності індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

5.2. Дослідження цитокінового статусу обстежених вагітних

Враховуючи вплив низки інтерлейкінів на розвиток ендотеліальної дисфункції нами проведено дослідження їх рівня, результати якого представлені в таблиці 5.2.1.

Як видно з таблиці 5.2.1, показники IL-1, IL-6 та IL-10, IL-17 значно зростають у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, своєю чергою IL-6 та IL-10 вірогідно відрізняється від контрольних показників тільки у вагітних з ГЦД. Отже, згадані гормони та цитокіни можуть впливати на виникнення ГЦД у жінок з ожирінням та їх необхідно враховувати при плануванні ведення вагітності та пологів.

Враховуючи той факт, що інтенсифікація процесів запалення у жінок з ГЦД та ожирінням підтверджувалася й за результатами вивчення активності прозапальних цитокінів - IL-1 β , IL-6, IL-17 та TNF- α , достовірна гіперекспресія яких спостерігалася у всіх досліджуваних групах, було вирішено вивчити їх зміни на більшій кількості вагітних з урахуванням їх кореляційних зв'язків з іншими показниками глікометаболічного профілю. При цьому слід зазначити, що девіації мали достовірно більш виразний характер у жінок з коморбідним перебігом ГЦД та ожиріння

Кореляційний аналіз вмісту запальних маркерів та експресивності показників глікометаболічного профілю виявив прямі кореляційні зв'язки, які спостерігалися майже за всіма параметрами, однак звертало на себе увагу значне зростання сили кореляцій у жінок з поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння (табл.5.2.2).

Крім того, виявлені сильні позитивні кореляції між рівнями IMT та IL-17 ($r=0,91$, $p<0,01$), IL-6 ($r=0,89$, $p<0,01$), IL-1 β ($r=0,94$, $p<0,01$), TNF- α ($r=0,88$, $p<0,01$) та С-РП ($r=0,86$, $p<0,01$), що також є свідченням критичної ролі ожиріння у формуванні та прогресуванні хронічного метаболічного запалення низького ступеня в жінок з ГЦД за умов наявності супутнього ожиріння.

Таблиця 5.2.1

Результати дослідження інтерлейкинів в крові обстежених вагітних

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
ІЛ-1 β , мкг/мл	Контроль (n=30)	0,94;0,47	4,4 $\pm$ 0,9	3,8-4,9	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ =0,13 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,95	18,4 $\pm$ 1,9	17,3-19,5		
	II група (n=72)	0,86;0,17	19,8 $\pm$ 1,5	19,1-20,5		
	III група (n=76)	0,89;0,06	26,4 $\pm$ 1,8	25,5-27,3		
ІЛ-6, мкг/мл	Контроль (n=30)	0,92;0,36	6,5 $\pm$ 0,6	6,1-6,8	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,95;0,69	9,1 $\pm$ 1,0	8,5-9,6		
	II група (n=72)	0,98;0,93	12,5 $\pm$ 1,0	12,1-13,0		
	III група (n=76)	0,83;0,01	16,8 $\pm$ 1,5 16,09 (15,9;17,6)	16,0-17,5		
ІЛ-17, мкг/мл	Контроль (n=30)	0,95;0,71	7,7 $\pm$ 1,0	7,2-8,3	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,96;0,79	20,9 $\pm$ 2,4	19,5-22,2		
	II група (n=72)	0,94;0,37	16,6 $\pm$ 1,5	15,9-17,4		
	III група (n=76)	0,92;0,17	23,4 $\pm$ 2,4	22,2-24,6		
ІЛ-10, нг/мл	Контроль (n=30)	0,95;0,63	10,2 $\pm$ 1,0	9,6-10,8	p ₁₋₂ =0,26 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,96;0,77	11,5 $\pm$ 1,6	10,6-12,4		
	II група (n=72)	0,91;0,12	29,3 $\pm$ 2,2	28,2-30,4		
	III група (n=76)	0,96;0,73	26,3 $\pm$ 1,7	25,4-27,2		
TNF- α , пг/мл	Контроль (n=30)	0,93;0,42	2,1 $\pm$ 0,3	1,9-2,3	p ₁₋₂ <0,001 p ₁₋₃ <0,001 p ₁₋₄ <0,001 p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,96;0,78	7,6 $\pm$ 0,5	7,3-7,9		
	II група (n=72)	0,97;0,77	4,3 $\pm$ 0,5	4,0-4,5		
	III група (n=76)	0,94;0,41	9,5 $\pm$ 1,1	9,0-10,1		

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Таблиця 5.2.2

Кореляційні зв'язки між показниками глюкометаболічного профілю та іншими досліджуваними параметрами в обстежених пацієнток

Показник		ІМТ	С-РБ	ІЛ -1 β	ІЛ -6	ІЛ -17	TNF- α
І група (n=66)	Глюкоза	0,77*	0,67*	0,76*	0,75*	0,78*	0,83*
	НОМА-ІР	0,83*	0,76*	0,77*	0,82*	0,85*	0,79*
	НbA1c	0,69*	0,73*	0,72*	0,81*	0,77*	0,76*
	Інсулін	0,72*	0,69*	0,81*	0,79*	0,71*	0,81*
ІІ група (n=72)	Глюкоза	0,37*	0,42*	0,67*	0,58*	0,69*	0,71*
	НОМА-ІР	0,42*	0,47*	0,78*	0,75*	0,81*	0,68*
	НbA1c	0,41*	0,39*	0,69*	0,61*	0,79*	0,69*
	Інсулін	0,24	0,41*	0,57*	0,69*	0,73*	0,65*
ІІІ група (n=76)	Глюкоза	0,86*	0,79*	0,82*	0,83*	0,82*	0,79*
	НОМА-ІР	0,91*	0,82*	0,89*	0,91*	0,92*	0,88*
	НbA1c	0,84*	0,76*	0,86*	0,89*	0,86*	0,82*
	Інсулін	0,79*	0,75*	0,81*	0,88*	0,85*	0,79*

Примітка: * - кореляційні зв'язки статистично значущі ($p < 0,05$).

Резюме. Шкідливі наслідки, пов'язані з ГЦД, можуть погіршуватися через надфізіологічне збільшення маси тіла матері під час вагітності. Саме тому визначення рівнів ендотеліальних факторів (VEGF, ET-1, eNOS) разом з запальними інтерлейкінами (ІЛ-1 β , ІЛ -6, ІЛ-10, ІЛ -17, TNF- α) у жінок з ожирінням та гестаційним діабетом вкрай важливе для обрання адекватного алгоритму ведення вагітності та визначення перинатальних уражень, а за необхідності, індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Наявність супутнього ожиріння у жінок з ГЦД характеризується інтенсифікацією фенотипу мета запалення, що проявляється достовірно більш виразною експресією прозапальних біомаркерів - цитокінів ІЛ -1 β , ІЛ -6, ІЛ-17, TNF- α та С-РП, та асоціюється зі статистично більш глибокими девіаціями глюкометаболічного профілю, прогресуванням

інсулінорезистентності та погіршенням перебігу ГЦД у порівнянні з ізольованою патологією.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1. Железняков О.Ю. Біомаркерний потенціал адипокінів при формуванні девіантного метаболічного профілю у вагітних з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;4(78):170-178.
2. Лазуренко В.В., Железняков О.Ю., Тертишник Д.Ю. Ендотеліальні розлади у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Експериментальна та клінічна медицина. 2024;93(3):12-20.
3. Железняков О.Ю., Железнякова Н.М. Ожиріння як фактор реалізації метаболічних порушень при гестаційному цукровому діабеті. Український терапевтичний журнал. 2024;4:26-32.

Розділ 6

РОЛЬ ЕРИПТОЗУ В РОЗВИТКУ ГЕСТАЦІЙНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

Гестаційний цукровий діабет (ГЦД) - це стан, пов'язаний з гіперглікемією, що розвивається у вагітних жінок [334]. Переконливі докази свідчать про те, що ожиріння разом із високим віком матері є значущими факторами ризику розвитку ГЦД [328]. Оскільки надмірна маса тіла та ожиріння стали глобальною проблемою охорони здоров'я з чіткою тенденцією до зростання, у тому числі серед жінок [335], важливо зосередитися на пошуку нових зв'язків між ожирінням та ГЦД, які можуть мати прогностичну цінність. У цьому дослідженні ми припустили, що таким зв'язком може бути ериптоз, який визначається як каспазо-незалежна, кальцій-залежна регульована форма клітинної загибелі еритроцитів [385]. Зокрема, було продемонстровано, що прискорений ериптоз спостерігається при цукровому діабеті, і його посилення в першу чергу пов'язують з пошкодженням еритроцитів, опосередкованим оксидативним стресом [120]. Загалом було показано, що гліковані еритроцити більш схильні до окислювального пошкодження та ериптозу [387].

Водночас посилений ериптоз супроводжується посиленням кліренсом еритроцитів, що пов'язано насамперед з розпізнаванням макрофагами асоційованих з ериптозом зовнішніх молекул фосфатидилсерину з подальшим їх поглинанням, яке називається ефероцитозом, що може призвести до анемії [384]. Крім того, підвищена кількість фосфатидилсерин-експонуючих еритроцитів може бути пов'язана з підвищеним згортанням крові та пошкодженням ендотеліальних клітин, що призводить до ендотеліальної дисфункції [339]. Слід підкреслити, що тромбоцитарна та ендотеліальна дисфункція є поширеною проблемою при ГЦД, яка все ще залишається недостатньо вивченою [392]. Враховуючи наслідки ериптозу, що сприяють тромбоутворенню та ендотеліальній дисфункції, а також його

внесок у пошкодження еритроцитів при цукровому діабеті, його активація видається можливим фактором, котрий може мати величезне значення в патогенезі ГЦД.

Метою цього розділу дослідження було проаналізувати ериптоз, опосередкований оксидативним стресом при ГЦД та дослідити його можливий внесок у виникнення ГЦД при ожирінні у матері.

Для кількісної оцінки ступеня ериптозу визначали та порівнювали відсоток клітин з високим вмістом молекул фосфатидилсерину на клітинній поверхні. Оскільки цей параметр вважається ознакою ериптозу, він був вибраний як найбільш надійний з доступних маркерів. Встановлено, що ожиріння матері, ГЦД та їх поєднання асоціюються з посиленою екстерналізацією фосфатидилсерину порівняно зі здоровими вагітними (рис. 6.1), що свідчить про прискорення ериптозу.

Порівняльний аналіз показав, що жінки з ГЦД без ожиріння та жінки з ожирінням без діагнозу ГЦД мали статистично незначущу різницю ($p > 0,05$) у кількості клітин зі значно екстерналізованими молекулами фосфатидилсерину (рис. 6.1), що свідчить про те, що ступінь ериптозу був порівняним між вищезазначеними групами. Репрезентативні гістограми, що відображають ериптоз, котрий характеризує екстерналізацію фосфатидилсерину, наведені на рисунку 6.2.

Навпаки, виявлено, що ГЦД, який розвинувся на тлі ожиріння матері, асоціюється з прискореним ериптозом, про що свідчить статистично значуще збільшення відсотка еритроцитів, що експресують фосфатидилсерин, порівняно з іншими групами. Численні докази є свідченням того, що ериптоз викликається окислювальним стресом, опосередкованим надмірною продукцією АФК. Таким чином, нашим наступним кроком було кількісне визначення продукції АФК в еритроцитах, виділених з крові трьох груп вагітних, залучених до обстеження. Кількісне визначення АФК проводили за допомогою забарвлення H2DCFDA.

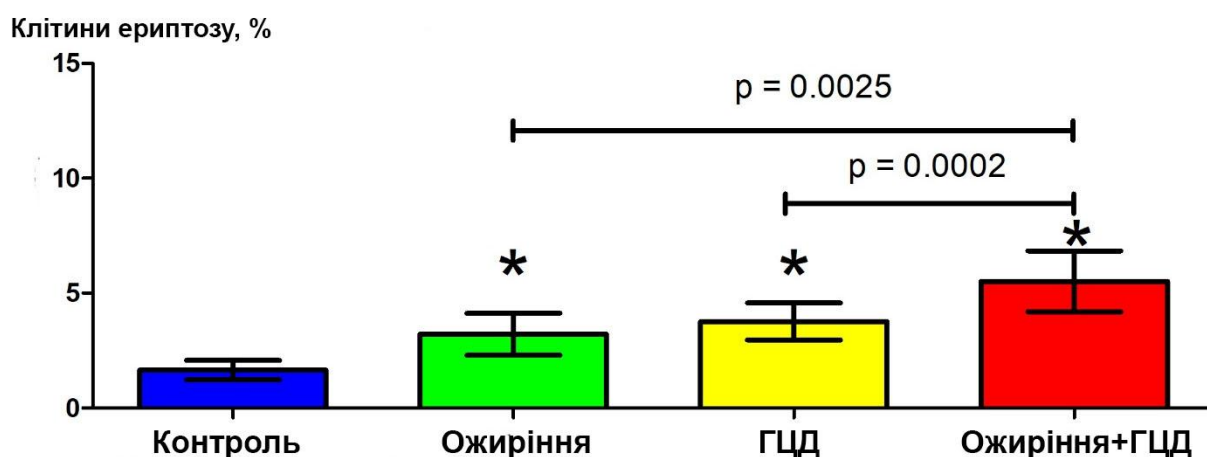


Рис. 6.1. Оцінка ериптозу в циркулюючих еритроцитах шляхом визначення відсотка клітин з високим ступенем екстерналізації фосфатидилсерину.. ANOVA та тести Тьюкі, середнє значення та стандартне відхилення (SD). Примітка: * свідчить про статистичну різницю порівняно з контрольними вибірками ($p < 0,05$).

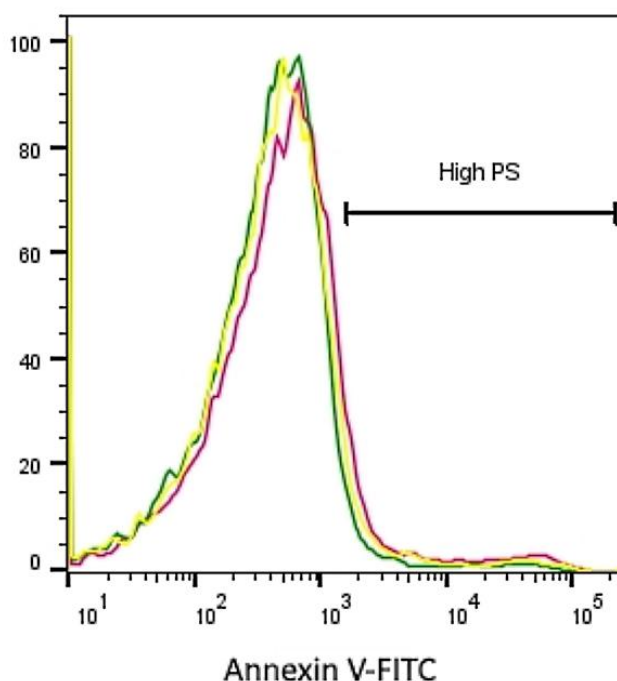


Рис. 6.2. Репрезентативні гістограми демонструють популяцію еритроцитів з високим ступенем екстерналізації фосфатидилсерину (ериптотичні клітини) у вагітних з ожирінням без ГЦД (зелена лінія), вагітних без ожиріння з ГЦД (жовта лінія) та жінок з ГЦД та ожирінням (червона лінія). Примітка: ГЦД - гестаційний цукровий діабет; ФС - фосфатидилсерин.

Дані щодо вмісту внутрішньоеритроцитарних АФК повністю узгоджувалися з оцінкою екстерналізації фосфатидилсерину. Ожиріння матері, ГЦД та їх поєднання призводили до підвищення концентрації внутрішньоклітинних АФК (рис. 6.3) порівняно з показниками контрольної групи.

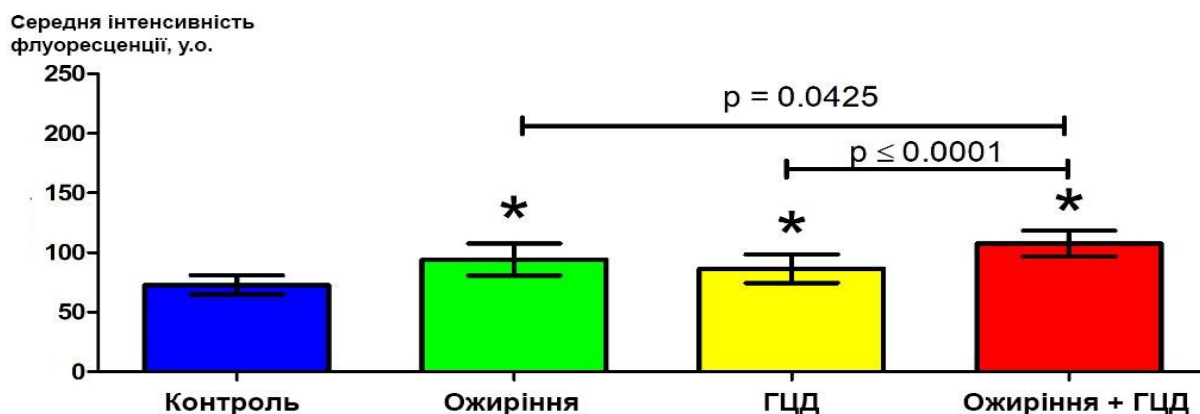


Рис. 6.3. Внутрішньоклітинні рівні АФК у циркулюючих еритроцитах. ANOVA та тести Тьюкі, середнє значення та стандартне відхилення (SD). Примітка * свідчить про статистичну різницю порівняно з контрольними зразками ($p < 0,05$).

Було виявлено, що рівні АФК були порівняними у жінок з ГЦД без ожиріння та жінок з ожирінням без ГЦД. У той же час, вагітні з ожирінням та діагностованим ГЦД мали вищі рівні внутрішньоклітинного АФК, що підтверджувалося вищими значеннями АФК-залежної флуоресценції (рис.6.3). Репрезентативні гістограми, що демонструють АФК-залежну флуоресценцію в еритроцитах вагітних, наведені на рисунку 6.4.

Отже, у цьому дослідженні проведена оцінка параметрів ериптозу у вагітних жінок з ожирінням без ГЦД, вагітних жінок без ожиріння з ГЦД та вагітних жінок з ГЦД та ожирінням для з'ясування питання чи може ериптоз бути фактором, який впливає на патогенез ГЦД.

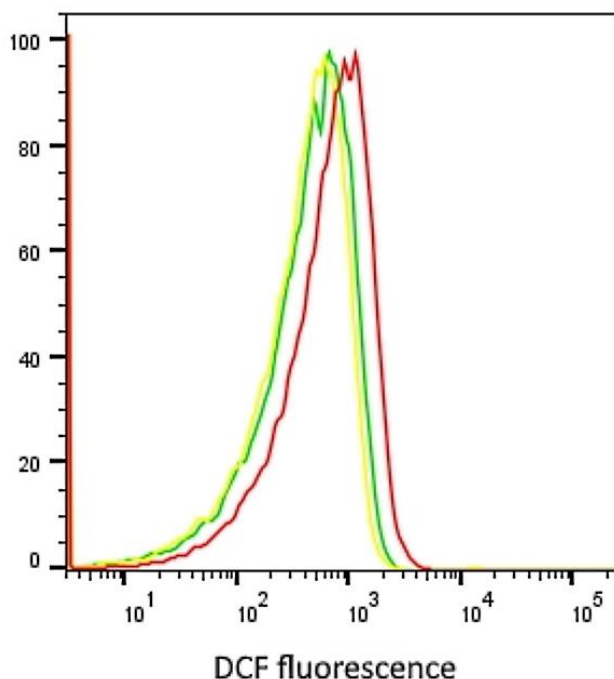


Рис. 6.4. Репрезентативні гістограми відображають внутрішньоклітинні рівні АФК у циркулюючих еритроцитах вагітних з ожирінням без ГЦД (зелена лінія), жінок без ожиріння з ГЦД (жовта лінія) та жінок з ГЦД та ожирінням (червона лінія). Примітка: ДКФ - дихлорфлуоресцеїн; ГЦД - гестаційний цукровий діабет; АФК - активні форми кисню.

Відомо, що ериптоз - це контрольована загибель еритроцитів, котра зазвичай відбувається в пошкоджених або стресованих клітинах для забезпечення їх неімуногенного очищення фагоцитуючими клітинами в процесі, який називається ефероцитозом. Морфологічні зміни, характерні для ериптозу, можна порівняти з тими, що спостерігаються при апоптозі і включають скорочення клітин і здуття мембран. Однак існують клітино-специфічні сигнальні шляхи, що роблять його відмітним порівняно з апоптозом [385]. Ключову роль в ериптозі відіграє Ca^{2+} сигналізація, що опосередковує структурні зміни, характерні для цієї клітинної смерті та екстерналізацію фосфатидилсерину, критичного сигналу для макрофагів, який опосередковує кліренс ериптотичних еритроцитів [384]. У нашому дослідженні екстерналізація фосфатидилсерину використовувалася як маркер ериптозу, і його аналіз показав, що у вагітних з ожирінням, які страждають на

ГЦД, рівень ериптозу був підвищеним порівняно з іншими групами вагітних, обстежених у цьому дослідженні.

Слід зазначити, що ериптоз може посилюватися при накопиченні АФК, утворенні цераміду в клітинах сфінгомієліназами або при надмірному виробленні простагландину E2 [78]. Як виявилось, екстерналізація фосфатидилсерину у вагітних із ГЦД та ожирінням відбувається паралельно з накопиченням АФК, що дозволяє припустити, що ериптоз при цьому стані є АФК-залежним.

Більше того, екстерналізація фосфатидилсерину, виявлена в нашому дослідженні, може сприяти виникненню патологічних станів, пов'язаних з ГЦД при ожирінні у матерів. Фосфатидилсерин-експресуючі еритроцити взаємодіють з тромбоцитами та ендотеліальними клітинами у фосфатидилсерин-залежний спосіб, що призводить до активації агрегації тромбоцитів, підвищення згортання крові та розвитку ендотеліальної дисфункції відповідно [339]. Примітно, що як ожиріння, так і ГЦД підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності [416]. Аналогічно, ендотеліальна дисфункція є спільною для материнського ожиріння та ГЦД [261]. Таким чином, наше дослідження проливає світло на новий механізм, який може бути залучений до розвитку тромбозу та ендотеліальної дисфункції при ГЦД, що розвинулася на тлі ожиріння матері. Отже, можна припустити, що ериптоз може бути пригнічений терапевтично у вагітних з ожирінням, які страждають на ГЦД.

Резюме. У результаті проведеного дослідження виявлено посилення АФК-залежного ериптозу при ожирінні, ГЦД та їх поєднанні. Отримані дані свідчать про те, що ожиріння матері з ГЦД асоціюється з посиленням ериптозу порівняно з ожирінням матері без ГЦД або ГЦД без ожиріння, що дозволяє припустити, що обидва стани потенціюють один одного в посиленні ериптозу. Ериптоз при материнському ожирінні та ГЦД є додозалежним і може сприяти тромбоутворенню та ендотеліальній дисфункції.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1. Lazurenko V.V., Zhelezniakov O.Yu., Prokopiuk V.Yu. Eryptosis contributes to gestational diabetes mellitus in maternal obesity. Inter Collegas. 2024;11(3):23-28.«Eryptosis contributes to gestational diabetes mellitus in maternal obesity» Inter Collegas 2024 N 3
2. Kudin I., Lazurenko V., Prokopiuk V., Zhelezniakov O., Panasovskyi M. Eryptosis as a link between bacterial reproductive tract infection and anemia in pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;2(52):70-77.

Розділ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ОБСТЕЖЕННЯ МІКРОФЛОРИ КИШКІВНИКА, ПІХВИ, ПЛАЦЕНТИ У ВАГІТНИХ ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ОЖИРІННЯМ

Мета цього етапу дослідження — вивчення мікрофлори кишківника, ротової порожнини, носа, піхви та плодової поверхні плаценти у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння для подальшого підвищення ефективності лікування та профілактики перинатальних ускладнень.

Для досягнення встановленої мети було обстежено 244 вагітних у терміні 27-39 тижнів, які знаходилися у відділенні патології вагітності та були розроджені в «ОКЛ». Також проаналізовано бактеріологічне дослідження мікробіоти піхви від 1794 вагітних, які знаходилися у відділенні патології вагітності для обстеження та подальшого розродження в 2023-2024 роках. Крім того, проведено бактеріологічне дослідження мікробіоти плаценти від 37 породіль з ГЦД та ожирінням.

Для дослідження мікробного складу кишківника, піхви, ротової порожнини, плаценти застосовували бактеріологічний метод дослідження аеробної та факультативно-анаеробної мікрофлора з ідентифікацією до виду/серовар (*Corynebacterium* рід, *Enterococcus* рід, *Staphylococcus* рід, *Streptococcus* рід, *Candida* рід, *Lactobacillus* рід, *Bifidobacterium* рід, *Enterobacteriaceae* рід, неферментуючі грамнегативні бактерії, *E.coli* - загальна кількість, гемолітична, лактозонегативна, зі зміненою ферментною активністю) (розділ 2.2 «Методи обстеження»). Проведена оцінка складу і відмінностей основних філотипів ротової, піхвової та кишкової мікрофлори, а також мікробіоти плаценти у жінок з ГЦД та ожирінням. Відомо, що кластеризація мікробіоти у вагітних не пов'язана з терміном гестації [72], тому обстеження проведено в 27-39 тижнів вагітності після діагностики ГЦД.

Відомо, що нормальну мікрофлору складають різноманітні бактерії, гриби, які постійно знаходяться у визначених місцях організму людини (в

кишківнику, піхві, зіві, носі та ін.). Так, для кишківника характерна наявність *Bacteroides* sp., *Candida albicans*, *Clostridium* s., *Enterococcus faecalis*, *Escherichia coli*, *Lactobacillus* sp., *Pseudomonas aeruginosa*. Серед них найбільш клінічно значущими вважаються *Bacteroides fragilis* та *Escherichia coli*. В носі - це *Staphylococcus aureus*, в роті - *Streptococcus viridans*, в піхві - *Lactobacillus* sp., *Escherichia coli*, *Streptococcus* B [172].

У вагітних контрольної групи при дослідженні мікрофлори кишківника кількість *Bifidobacterium bifidum* не перевищувала 10^9 КУО/г, *Lactobacillus* sp. у середньому становили 10^7 КУО/г, кількість *E.coli* з нормальною ферментативною активністю дорівнювала 2×10^8 КУО/г, зі зниженою ферментативною активністю - $<10^5$ КУО/г, лактозонегативних *E.coli* - $<10^5$ КУО/г, гемолітичних *E.coli* - $<10^5$ КУО/г, *Enterococcus faecalis* - 9×10^6 КУО/г, *Staphylococcus aureus* - $<10^3$ КУО/г, коагулозонегативний стафілокок - 10^3 /г, умовно-патогенні ентеробактерії - $<10^5$ КУО/г, *Proteus* - не виявлені, гриби роду *Candida* - $<10^3$ КУО/г, неферментуючі мікроорганізми (НФМ) - не виявлені.

У групі жінок з ожирінням патогенних бактерій у випорожненнях не виявлено, *Bifidobacterium bifidum* $<10^5$ КУО/г, *Lactobacillus* sp 10^5 КУО/г, *E.coli* з нормальною ферментативною активністю 9×10^6 КУО/г, зі зниженою ферментативною активністю менше 10^5 КУО/г, лактозо негативні $<10^5$ КУО/г, *Enterococcus faecalis* $2,5 \times 10^8$ КУО/г, *Staphylococcus aureus* $<10^3$ КУО/г, коагулозонегативний стафілокок $<10^3$ КУО/г, умовно-патогенні ентеробактерії $<10^5$ КУО/г, *Proteus* не виявлені, гриби роду *Candida* 5×10^3 КУО/г, НФМ - не знайдені.

У групі вагітних з ГЦД у випорожненнях патогенних бактерій не виявлено, кількість *Bifidobacterium bifidum* дещо знижено порівняно з контрольними показниками 10^7 КУО/г, також знижена кількість *Lactobacillus* sp 10^5 КУО/г, *E.coli* з нормальною ферментативною активністю була знижена і коливалася від $1,4 \times 10^4$ КУО/г до 3×10^7 КУО/г знижена ферментна активність $<10^5$ КУО/г, лактозонегативні підвищені до 1×10^9 КУО/г гемолітичні в

основному $<10^5$ КУО/г, *Enterococcus faecalis* підвищені до $3-8,6 \times 10^7$ КУО/г, *Staphilococcus aureus* та *Staphilococcus epidermidis* $<10^3$ КУО/г, коагулозонегативний стафілокок підвищений до 1×10^5 КУО/г, з'явилися умовно-патогенні ентеробактерії (*Morganiella*) 1×10^8 КУО/г, у підвищеній кількості, протеї *Proteus* - не виявлені, гриби роду *Candida* $<10^3$ КУО/г, НФМ - не виявлені.

Вагітні, які мали ГЦД на тлі ожиріння у випорожненнях патогенних бактерій не мали, *Bifidobacterium bifidum* різко знижені (менше 10^5 КУО/г), *Lactobacillus* sp також різко зменшені (нижче 10^5 КУО/г), *E.coli* з нормальною ферментативною активністю знижена до $2-9 \times 10^6$ КУО/г, знижена ферментативна активність $<10^5$ КУО/г, лактозонегативна активність підвищена $1,9 \times 10^7$ КУО/г, гемолітичні $<10^5$ КУО/г, *Enterococcus faecalis* підвищений $5 \times 10^7-2,5 \times 10^8$ КУО/г, підвищені *Staphilococcus aureus* 3×10^4 КУО/г, та *Staphylococcus epidermidis* 2×10^4 КУО/г, коагулозонегативний стафілокок підвищений $1,1 \times 10^5$ КУО/г, умовно-патогенні ентеробактерії переважно 10^5 КУО/г, зустрічається *Klebsiella aerogenus* 1×10^6 КУО/г, *Proteus* - не знайдено, гриби роду *Candida* 5×10^3 КУО/г, НФМ - не знайдено,

Порівняння результатів мікробіологічного дослідження випорожнень з кишківника в обстежених вагітних представлені в табл. 7.1.

Таким чином, при порівнянні мікрофлори кишківника обстежених жінок було виявлено зниження вмісту *Bifidobacterium bifidum* з 10^9 КУО/г, у вагітних контрольної групи до 10^7 КУО/г при ГЦД і до 10^5 КУО/г при ожирінні та ГЦД на тлі ожиріння ($P < 0,05$). Також відмічалось зниження *Lactobacillus* sp з 10^7 КУО/г в контролі до 10^5 КУО/г - у вагітних з ГЦД та ожирінням ($P < 0,05$). Звертало на себе увагу зниження кількості *E.coli* із нормальною ферментативною активністю з 10^8 КУО/г у здорових вагітних до 10^4 КУО/г - у вагітних з ГЦД та 10^6 КУО/г при ожирінні та, відповідно, коморбідному стані (ГЦД та ожиріння) ($p < 0,05$).

Таблиця 7.1

**Результати дослідження мікробіоти кішківника в обстежених вагітних,
КУО/г [37]**

Мікрофлора	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)	P
<i>Bifidobacterium bifidum</i>	10^5	10^7	10^5	10^9	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Lactobacillus</i> sp.	10^5	10^5	10^5	10^7	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>E.coli</i> із нормальною ферментативною активністю	9×10^6	$1,4 \times 10^4$	3×10^6	2×10^8	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>E.coli</i> рі зниженою ферментативною активністю	10^5	10^5	10^5	10^6	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
Лактозонегативна <i>E.coli</i>	10^5	1×10^9	$1,9 \times 10^7$	10^5	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
Гемолітична <i>E.coli</i>	10^5	10^5	10^5	10^5	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Enterococcus faecalis</i>	$2,5 \times 10^8$	$8,6 \times 10^8$	$2,5 \times 10^8$	9×10^6	$P_1 < 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^3	10^3	3×10^4	$< 10^3$	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10^3	10^3	2×10^4	$< 10^3$	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Staphylococcus saprophyticus</i>	10^3	1×10^5	$1,1 \times 10^5$	10^3	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
Умовно патогенні ентеробактерії (<i>Morganiella</i>)	$< 10^5$	10^8	10^6	10^5	$P_1 > 0,05$ $P_2 < 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Candida</i>	$4,5 \times 10^3$	$< 10^3$	5×10^3	$< 10^3$	$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$

Примітка: P_1 - порівняння показників контрольної групи з результатами I групи
 P_2 - порівняння показників контрольної групи з результатами II групи
 P_3 - порівняння показників контрольної групи з результатами III групи

Достовірно підвищувалася лактозонегативна активність *E.coli* з 10^5 КУО/г в контролі до 10^9 КУО/г при ГЦД та 10^7 КУО/г при ГЦД на тлі ожиріння ($p<0,05$). Відмічалось підвищення *Enterococcus faecalis* з 10^6 КУО/г у контролі в 30-60 разів при ГЦД, в 200-250 разів при ожирінні та поєднанні ГЦД та ожиріння ($p<0,05$). Також підвищувався вміст *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus* в 20-30 разів при поєднанні у вагітних ГЦД та ожиріння. Коагулонегативний філотип (*Staphylococcus saprophyticus*) збільшувався у жінок з ГЦД та ГЦД на тлі ожиріння в 100-110 разів.

При мікробіологічному дослідженні виділень з роту та носу у вагітних контрольної групи в зіві зустрічалися переважно *Streptococcus viridans* (*S. mitis*) - 10^4 КУО/мл та *Str. sorbinus* - 10^6 КУО/мл; у носі виявлений *Staphylococcus epidermidis* - $1-5 \times 10^3$ КУО/мл (табл. 7.2).

В групі жінок з ожирінням виявлено в зіві -*Streptococcus viridans* (*S. mitis*) 10^5 та 10^6 КУО/мл, *Staphylococcus aureus* 3×10^3 , в носі - *Staphylococcus epidermidis* 10^4 та 10^5 КУО/мл, *Staphylococcus aureus* 5×10^3 КУО/мл

В групі вагітних з ГЦД в зіві визначені *Staphylococcus epidermidis* 5×10^3 , *Streptococcus viridans* 10^3-10^5 КУО/мл (*S.mitis*), ніс - *Staphylococcus epidermidis* 10^3-10^4 КУО/мл.

В групі вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в зіві виявлено - *Streptococcus vestibularis* 10^6 КУО/мл, в носі - підвищений *Staphylococcus epidermidis* 10^4 КУО/мл, *Staphylococcus aureus* $<10^6$ КУО/мл

При порівнянні результатів мікробіологічного дослідження із роту жінок з ГЦД на тлі ожиріння порівняно з контрольною групою звертає увагу достовірне підвищення кількості *Staphylococcus epidermidis* – з 10^3 до 10^4-10^8 КУО/мл ($P<0,05$) та виявлення *Staphylococcus aureus* у кількості 10^6 КУО/мл Також у цих вагітних було достовірно збільшена кількість *Staphylococcus epidermidis* у виділеннях з носу – до 10^5-10^6 КУО/мл порівняно з контролем - 10^3 КУО/мл ($P<0,05$).

При дослідженні мікрофлори піхви у жінок без акушерської та соматичної патології, в основному, зустрічалися *Lactobacillus* spp 10^4 - 10^5 КУО/мл, стрептокок групи В (СГВ) - не виявлений.

Таблиця 7.2

Результати мікробіологічного дослідження виділень із ротової порожнини в обстежених вагітних, КУО/мл

Мікрофлора	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)	P
<i>Streptococcus mitis</i>	10^4 - 10^5	10^3 - 10^5	10^4 - 10^5	10^4	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10^5	10^3 - 10^5	10^4 - 10^8	10^3	$P_1 < 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Streptococcus sorbinus</i>				10^6	
<i>Staphylococcus aureus</i>	*	*	10^6	*	$P_3 > 0,05$

Примітка: P_1 - порівняння показників контрольної групи з результатами 1 групи
 P_2 - порівняння показників контрольної групи з результатами 2 групи
 P_3 - порівняння показників контрольної групи з результатами 3 групи

Таблиця 7.3

Результати мікробіологічного дослідження виділень із носу в обстежених вагітних, КУО/мл

Мікрофлора	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)	P
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	10^3 - 10^4	10^3 - 10^4	10^5 - 10^6	10^3	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 < 0,05$
<i>Staphylococcus aureus</i>	10^6	*	10^4	*	$P_1 < 0,05$ $P_3 < 0,05$

Примітка: P_1 - порівняння показників контрольної групи з результатами 1 групи
 P_2 - порівняння показників контрольної групи з результатами 2 групи
 P_3 - порівняння показників контрольної групи з результатами 3 групи

У групі жінок з ожирінням із патогенних бактерій в піхві виявлені *Lactobacillus* spp 10^4 - 10^5 КУО/мл, *Candida albicans* 10^7 КУО/мл, *Enterococcus faecalis* 10^5 КУО/мл.

У групі вагітних, які мали ГЦД, у піхві виявлені *Lactobacillus* spp 5×10^3 КУО/мл, *K.pneumonia* 10^4 , *Enterococcus faecalis* 10^5 КУО/мл.

У вагітних з ГЦД та ожирінням при дослідженні мікрофлори піхви виявлені *Lactobacillus* spp 5×10^3 КУО/мл, *K.pneumonia* 10^4 КУО/мл, *Enterococcus faecalis* 10^5 КУО/мл, СГВ - негативний. Також у цих жінок з'являлася інша умовнопатогенна флора - *Klebsiella pneumoniae* у кількості 10^5 КУО/мл, гриби *Candida* (табл.7.4).

Таблиця 7.4

**Результати мікробіологічного дослідження виділень із піхви в
обстежених вагітних, КУО/мл**

Мікрофлора	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)	P
<i>Candida</i>	10^7	*	10^5-10^7	*	$P_1 > 0,05$
<i>Lactobacillus</i> sp	10^4	10^3-10^5	10^3-10^5	10^4-10^5	$P_1 > 0,05$ $P_2 > 0,05$ $P_3 > 0,05$
<i>Enterococcus faecalis</i>	10^5	*	10^5-10^7	*	$P_1 < 0,05$ $P_3 < 0,05$

Примітка: P_1 - порівняння показників контрольної групи з результатами 1 групи

P_2 - порівняння показників контрольної групи з результатами 2 групи

P_3 - порівняння показників контрольної групи з результатами 3 групи

Таким чином, при порівнянні мікробіоти піхви відмічалось зниження лактобактерій з 10^7 КУО/мл, у контролі до 10^5 КУО/г при ожирінні. Також у цих жінок з'являлася інша умовнопатогенна флора — ентерококки, ешеріхії, клебсієли, гриби кандіда.

При аналізі мікрофлори піхви у 1794 вагітних виявлено 627 (34,9%) випадків *Enterococcus Faecalis*, 510 випадків *Candida albicans* (28,4%), 288 (16,1%) *Esherichia coli*, 68 (3,8%) *Staphylococcus aureus*, 53(2,95%) *Klebsiella pneumoniae*, 51(2,8%) *Staphylococcus epidermidis*, 46 (2,6%) *Streptococcus agalactis*, 41 (2,3%) *Staphylococcus haemoliticus*. Частота виявлення всіх інших бактерій становила менше 1% (рис.7.1).

Як видно з таблиці, частіше зустрічалися в мікробіоті піхви у вагітних *Enterococcus faecalis*, *Candida albicans*, *Esherichia coli*, які можуть

негативно впливати на організм матері, плода, провокувати виникнення акушерських та перинатальних ускладнень.

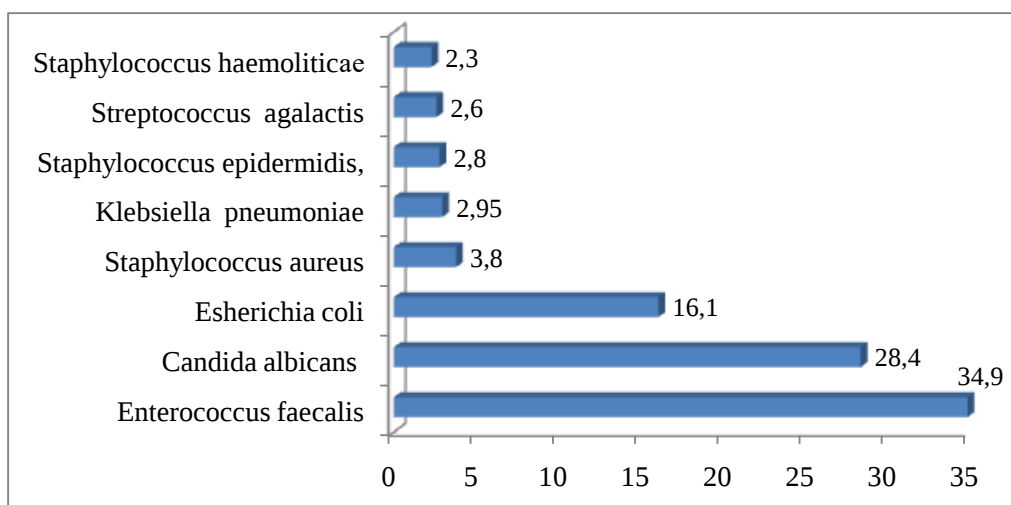


Рис. 7.1. Результати дослідження мікробіоти піхви у вагітних з клінічними проявами кольпіту, %

Щодо мікробіоти плодової поверхні плаценти, яку було досліджено у 37 породіль із ГЦД та ожирінням, отриманих під час кесарського розтину, то найчастіше зустрічався *Enterococcus faecalis* (32,4%), *Escherichia coli* (27,2%), *Burkholderia cepacia* (13,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%), *Candida albicans* (2,7%), *Enterobacter cloacae* (2,7%), *Staphylococcus epidermidis* (2,7%), *Streptococcus agalactia* (2,7%), *Streptococcus parasanguinis* (2,7%) (рис.7.2). У контрольній групі при дослідженні плацентарної мікробіоти бактерій не виявлено.

При порівнянні вагінальної та плацентарної мікробіоти визначено, що найбільш часто, але майже з однаковою частотою зустрічалися *Enterococcus faecalis* (34,9% та 32,4% відповідно); *Candida albicans* переважала у піхві (28,4%) порівняно з плацентою (2,7%); своєю чергою *Escherichia coli* в плаценті (27,2%) перевищувала в 1,7 рази відповідні показники в піхвовій мікрофлорі (16,1%). Також у плацентарній мікрофлорі достовірно

перевищували показники *Burkholderia cepacia* (13,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%) порівняно з вагіальною. Звертає на себе увагу, що в плацентарному мікробіомі додатково був визначений *Burkholderia cepacia* - грам-негативний збудник інфекційних респіраторних інфекцій, який може істотно впливати на захворюваність плода та новонародженого [23].

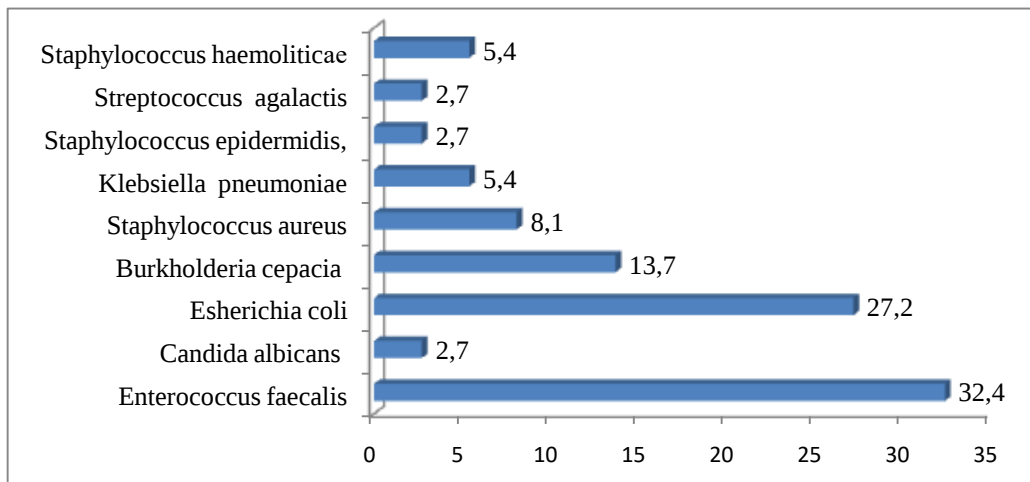


Рис.7.2. Результати дослідження мікробіоти плаценти у вагітних з ГЦД та ожирінням, %.

Рівень вітаміну К у жінок з ГЦД та ожирінням склав 21,3 (95% ДІ 17,9-26,4) мкг/мл, у вагітних з ГЦД - 32,5 (95% ДІ 24,6 до 38,2) мкг/мл. У жінок з ожирінням - 25,7 (95% ДІ 21,8 до 31,1) мкг/мл; в контрольній групі -39,9 (95% ДІ 35,8-43,6) мкг/мл. Як видно з результатів обстеження, вітамін К був найнижчим у вагітних з ГЦД та ожирінням в порівнянні з контрольними показниками ($p<0,05$).

При дослідженні мікрофлори у вагітних з ГЦД та ожирінням було виявлено явища дисбактеріозу майже у 90% пацієток, що може обумовити зменшений рівень вмісту вітаміну К та потребує корекції.

Отже, за допомогою системного підходу до оцінки результатів комплексного обстеження вагітних з ГЦД та ожирінням було визначено біомаркерну функцію мікробного навантаження піхви та плаценти, вивчення

якої є необхідним для своєчасного визначення інфекційних уражень плода з метою зниження перинатальних ускладнень.

Резюме. Визначення клініко-патогенетичної ролі ротової, піхвової, кишкової, плацентарної мікрофлори, рівня вітаміна К у жінок з ГЦД та ожирінням необхідно для подальшого підвищення ефективності лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень. Подальше обстеження, консультація та рекомендації гастроентеролога у комплексній терапії вагітних з метаболічними порушеннями можна розглядати як альтернативний шлях корекції видового складу мікрофлори кишківника, ротової порожнини та піхвового вмісту сприятиме зниженню інфекційних уражень плода та новонародженого.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1. Лазуренко В. В., Железняков О. Ю., Новікова І. В., Кризьська О. В., Сафонов Р.А., Лященко О.А. Клініко-патогенетичне значення мікробіоти організму жінки в розвитку гестаційного цукрового діабета у вагітних з ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2024;4:45-51.
2. Железняков О. Ю., Кудін І.Д., Лазуренко В. В., Новікова І. В., Кризьська О. В. Вагінальний та плацентарний мікробіом у вагітних та роділь з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;4:85-90.

Розділ 8

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ПСИХОЕМОЦІЙНОГО СТАНУ ТА ВМІСТУ СТРЕСОЗАЛЕЖНИХ ГОРМОНІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Метою цього розділу роботи стало визначення психоемоційного стану вагітних і породіль з ГЦД та ожирінням під час воєнного стану в прифронтовій зоні. Це дослідження складається з декількох етапів: *першим* етапом стало визначення загального рівня тривоги у вагітних з ГЦД, ожирінням, коморбідним станом (ГЦД на тлі ожиріння) за допомогою шкали GAD-7. *Другим* етапом стало опитування вагітних з урахуванням психоемоційного стану жінок та особливостей соматичного стану, які перебувають у прифронтовій зоні (за допомогою запропонованої нами шкали PES-7); оцінка результатів комбінованого опитування за допомогою поєднання шкал GAD-7 і PES-7; визначення стресозалежних гормонів (кортизол, вазопресин). *Третім* етапом стало обстеження психоемоційного стану вагітних з ГЦД на тлі ожиріння та визначення рівня стресозалежних гормонів до проведення лікувально-профілактичних заходів та після їх застосування. *Четвертим етапом* стало обстеження психоемоційного стану породіль (через 42 дня після пологів) за допомогою удосконаленого нами опитувальника та ризику післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою. Усі ці дослідження були спрямовані на покращення діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для вагітних та породіль, які перебувають у прифронтовій зоні.

8.1. Визначення загального рівня тривоги

Мета *першого етапу* - з'ясувати загальний рівень тривоги у вагітних з ожирінням та ГЦД які знаходяться в прифронтовій зоні, під час воєнного стану за допомогою *опитувальника GAD-7 (Generalized Anxiety Disorder-7)*.

Необхідно відзначити, що скарги на частий головний біль фіксувалися у кожної другої жінки, більше 90% відмічали втомлюваність навіть при

незначному навантаженні, майже всі жінки відмічали зниження настрою, що було зумовлено перебуванням вагітних на прифронтовій території недалеко від ведення бойових дій, постійних повітряних тривог, загрозою їх життю. Результати опитування вагітних за шкалою тривоги GAD-7 представлені в таблиці 8.1.1.

У контрольній групі інколи 20% вагітних нервували та відчували тривогу, 13,3% відчували страх жахливих подій, 16,7% вагітних не могли зупинити своє хвилювання, 23,3% хвилювалися через воєнний стан, 10% не могли всидіти на місці, 30% вагітних було легко роздратувати, 36,7% не вдавалося легко розслабитися, особливо після бомбардування. Середній бал тривожності склав $1,8 \pm 0,2$ балів.

У групі з ГЦД 40,3% вагітних відчували тривогу, 37,5% хвилювалися через воєнний стан, 38,9% не вдавалося легко розслабитися, 33,3% жінок відчували роздратування, 18,1% не могли спокійно всидіти на місці, кожна друга вагітна не могла приборкати тривогу і відчувала, що станеться щось жахливе безпосередньо під час повітряної тривоги. Середній бал тривожності склав $5,1 \pm 0,6$ балів.

У групі з ожирінням 29 (43,9%) були постійно напружені, 41 (62,1%) не могли приборкати тривогу, 52 (78,8%) хвилювалися за свій стан, 43 (65,2%) не вміли розслабитися, 37 (56,1%) були роздратовані, 39 (59,1%) очікували жахливі події. Середній бал тривожності склав $7,4 \pm 1,1$ балів.

У групі з ГЦД на тлі ожиріння 71 вагітних (94,4%) були роздратовані, 65 (85,5%) знаходилися в постійному хвилюванні, 61 (80,3%) не могли розслабитися, 42 (51,3%) очікували на щось жахливе. Середній бал тривожності був найвищим і склав $11,7 \pm 2,2$ балів.

При аналізі листів-опитувальників привертала увагу результати, коли на всі запитання були відповіді з оцінкою 2-3 бали, а тривожність складала 14 балів і вище, що розцінено як значна. Звертає на себе увагу той факт, що середній бал тривожності був найвищим у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння і вказував на тяжку ступінь загального рівня тривоги.

Таблиця 8.1.1

Результати опитування вагітних за шкалою тривоги (GAD-7)

Запитання	Бали	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)
Ви нервували, відчували тривогу, були дуже напружені	0	43 (59,7%)	37 (56,1%)	36 (47,4%)	24 (80%)
	1	9 (12,5%)	8 (12,1%)	10 (13,1%)	6 (20%)
	2	11 (15,3%)	12 (18,2%)	16 (21,1%)	0
	3	9 (12,5%)	9 (13,6%)	14 (18,4%)	0
Ви не могли контролювати або зупинити своє хвилювання	0	39 (54,2%)	25 (37,9%)	11 (14,5%)	15 (83,3%)
	1	6 (8,3%)	9 (13,6%)	16 (21,1%)	5 (16,7%)
	2	12 (16,7%)	15 (22,7%)	17 (22,3%)	0
	3	15 (20,8%)	17 (25,8%)	32 (42,1%)	0
Ви занадто хвилювалися через деякі речі	0	45 (62,5%)	14 (21,2%)	18 (23,7%)	23 (76,7%)
	1	9 (12,5%)	25 (37,8%)	17 (22,3%)	7 (23,3%)
	2	12 (16,7%)	21 (31,8%)	13 (17,1%)	
	3	6 (8,3%)	6 (9,1%)	28 (36,9%)	
Вам було важко розслабитися	0	44 (61,1%)	23 (34,8%)	15 (19,7%)	19 (63,3%)
	1	12 (16,7%)	18 (27,3%)	14 (18,4%)	6 (20%)
	2	10 (13,9%)	18 (27,3%)	13 (17,1%)	5 (16,7%)
	3	6 (8,3%)	7 (10,6%)	34 (44,8%)	0
Ви були настільки неспокійні, що не були здатні всидіти на місці	0	59 (81,9%)	41 (62,1%)	17 (22,3%)	27 (90%)
	1	6 (8,3%)	17 (25,8%)	13 (17,1%)	3 (10%)
	2	4 (5,6%)	5 (7,6%)	30 (39,5%)	0
	3	3 (4,2%)	3 (4,5%)	16 (21,1%)	0
Вам було легко дошколити або роздратувати	0	48 (66,7%)	29 (43,9%)	5 (6,6%)	21 (70%)
	1	7 (9,7%)	15 (22,7%)	10 (13,1%)	5 (16,7%)
	2	8 (11,1%)	12 (18,2%)	16 (21,1%)	4 (13,3%)
	3	9 (12,5%)	10 (15,2%)	45 (59,2%)	0
Ви відчували страх, неначе може статися щось жахливе	0	36 (50%)	27 (40,9%)	34 (44,7%)	26 (86,7%)
	1	21 (29,2%)	10 (15,2%)	9 (11,8%)	4 (13,3%)
	2	12 (16,7%)	22 (33,3%)	18 (23,7%)	0
	3	3 (4,2%)	7 (10,6%)	15 (19,8%)	0
Бали		5,1±0,6	7,4±1,1	11,7±2,2	1,8±0,2

Примітки: Бали: 0 - ніколи, 1 - декілька днів, 2 - більше половини часу, 3 - майже щодня

Отже, тест GAD-7 можна вважати ефективним, а головне - швидким засобом для оцінювання тривожного стану тривоги, коротка форма опитувальника (7 запитань) може бути проведена навіть у телефонному режимі, результати швидко обробляються, і за необхідності вагітна може бути направлена до психолога або психіатра для встановлення діагнозу та надання кваліфікованої допомоги.

8.2. Дослідження психоемоційного стану вагітних

Метою другого етапу дослідження стало визначення психоемоційного стану вагітних жінок з ГЦД та ожирінням, які проживають в прифронтовій зоні воєнного конфлікту за допомогою розробленого нами оптимізованого опитувальника та дослідження стресозалежних гормонів.

Для оцінювання психоемоційного стану у вагітних жінок з ГЦД та ожирінням нами було запропоновано 7 запитань з акцентом на вплив оточуючого середовища прифронтової зони та особливостей наявності соматичної патології (ожиріння) та ГЦД, з 4 варіантами відповіді - psyho-emotional scale-7 (PES-7). На кожне запитання додавали чотири варіанти відповідей, оцінка яких коливалася 0 - 3 бали (0 балів означало «ніколи», 1 бал - «декілька днів», 2 бали вказували на «більше половини часу», 3 бали - «подія відбувалася майже щодня»). Якщо сума балів складала менше 3, це вказувало на відсутність порушень психоемоційного стану у вагітної жінки, від 3 балів до 6 вказувало на легкі порушення; від 6 балів до 9 свідчило про помірні порушення, і від 9 балів до 12 привертало увагу до значних психоемоційних розладів.

Результати опитування за оптимізованою нами шкалою психоемоційного стану вагітних з ГЦД та ожирінням, які знаходяться в прифронтовій зоні, PES-7 представлені в таблиці 8.2.1

Таблиця 8.2.1

**Результати опитування вагітних за оптимізованою шкалою
психоемоційного стану (PES-7)**

Запитання	Бали	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)
Ви мали порушення сну	0	33(45,8%)	14(21,2%)	8(10,5%)	23 (76,7%)
	1	8 (11,1%)	8 (12,1%)	10 (13,2%)	7 (23,3%)
	2	10 (13,9%)	16 (24,2%)	18 (23,7%)	0
	3	21 (29,2%)	28 (42,5%)	40 (52,6%)	0
Ви швидко втомлювались	0	35(48,6%)	12(18,2%)	21(27,6%)	22 (73,3%)
	1	6 (8,4%)	4 (6,1%)	5 (6,6%)	8 (26,7%)
	2	15 (20,8%)	21 (31,8%)	17 (22,4%)	0
	3	16 (22,2%)	29 (43,9%)	33 (43,4%)	0
Ви мали зміни апетиту	0	48(66,6%)	9(13,7%)	7(9,3%)	29 (96,7%)
	1	13(18,1%)	16(24,2%)	22(28,9%)	1 (3,3%)
	2	7 (9,7%)	22 (33,3%)	26 (34,2%)	0
	3	4 (5,6%)	19 (28,8%)	21 (27,6%)	0
Ви відчували відсутність ентузіазму	0	43 (59,7%)	20 (30,3%)	13 (17,1%)	27 (90%)
	1	12(16,7%)	17 (25,8%)	25 (32,9%)	3 (10%)
	2	11 (15,3%)	21 (31,8%)	31 (40,8%)	0
	3	6 (8,3%)	8 (12,1%)	7 (9,2%)	0
Ви мали відчуття самотності	0	59 (81,9%)	45 (68,2%)	19 (25%)	29 (96,7%)
	1	10(13,9%)	11 (16,7%)	28 (36,8%)	1 (3,3%)
	2	3 (4,2%)	7 (10,6%)	23 (30,3%)	0
	3	0	3 (4,5%)	6 (7,9%)	0
У вас знизилася впевненість у собі	0	55(76,5%)	42(63,6%)	26(34,2%)	28 (93,4%)
	1	5(6,9%)	6 (9,1%)	12(15,9%)	2(6,6%)
	2	7(9,7%)	8 (12,1%)	17 (22,3%)	0
	3	5 (6,9%)	10 (15,2%)	21 (27,6%)	0
Ви відчуваєте апатію	0	58 (80,6%)	43(65,2%)	40(52,6%)	29 (96,7%)
	1	7 (9,7%)	11 (16,7%)	15 (19,7%)	1 (3,3%)
	2	4 (5,5%)	7 (10,6%)	12 (15,9%)	0
	3	3 (4,2%)	5 (7,5%)	9 (11,8%)	0
Бали		5,3±0,9	8,8±1,3	10,7±1,8	0,77±0,2

Примітки: Бали: 0 - ніколи, 1 - декілька днів, 2 - більше половини часу, 3 - майже щодня

Як видно з таблиці 8.2.1., 26,7% вагітних контрольної групи швидко втомлювалися, 23,3% мали порушення сну, 10% відчували відсутність ентузіазму, в них знизилася впевненість у собі. Середній бал склав $0,77 \pm 0,2$. Серед вагітних з ГЦД 54,2% мали порушення сну, а 51,4% швидко втомлювалися, 40% відчували відсутність ентузіазму, а 33,4% мали зміни апетиту. Середній бал дорівнював $5,3 \pm 0,9$.

87,5% вагітних з ожирінням мали підвищений апетит, особливо вночі, 81,3% швидко втомлювалися, 78,8% мали порушення сну у вигляді безсоння, 68,8% відчували відсутність ентузіазму. Середній бал — $8,8 \pm 1,3$.

Вагітні з ГЦД на тлі ожиріння в 90,9% випадків мали підвищений апетит, в 89,5% - безсоння, що пов'язували з частими повітряними тривогами, переважно вночі, у 82,9% вагітних спостерігалась відсутність ентузіазму, а у 75% - відчуття самотності. Вони мали найвищий серед інших груп середній бал ($10,7 \pm 1,8$).

Результати комплексного опитувальника, який складається з визначення тривожності (GAD-7) з додаванням запитань, які відображають психоемоційний стан вагітної жінки (PES-7) в обстежених вагітних у відсотковому співвідношенні представлені в таблиці 8.2.2.

Як видно з таблиці 8.2.2. пацієнтки мали скарги на безсоння, зниження настрою, втомлюваність навіть при незначному навантаженні, які пов'язували з перебуванням на території поблизу фронту та військових дій, особливо це помітно в жінок з ГЦД на тлі ожиріння.

Результати дослідження стресозалежних гормонів (кортизола і вазопресина) в обстежених вагітних представлено в таблиці 8.2.3

Звертає на себе увагу високий вміст кортизолу (у 3,2 рази) та вазопресину (в 2,8 рази) у вагітних з ГЦД та ожирінням, у вагітних з ожирінням (в 2,6 і 3,3 рази відповідно), у вагітних з ГЦД (в 2,9 і 2,3 рази відповідно) порівняно з жінками контрольної групи, що може вказувати на значне зниження стресостійкості у жінок з ожирінням та ГЦД.

Таблиця 8.2.2

**Результати опитування обстежених вагітних за оптимізованим
опитувальником (GAD-7+PES-7)**

Запитання до обстежених жінок	I група (n=66)	II група (n=72)	III група (n=76)	Контроль (n=30)
1.Ви нервували, відчували тривогу, були дуже напружені?	40(52,6%)	29 (40,3%)	29 (43,9%)	6 (20%)
2.Ви не могли контролювати або припинити своє хвилювання?	65(85,5%)	33 (45,8%)	41 (62,1%)	5(16,7%)
3.Ви занадто хвилювалися через деякі речі?	58(76,3%)	27 (37,5%)	52 (78,8%)	7(23,3%)
4.Вам було важко розслабитися?	61(80,3%)	28 (38,9%)	43 (65,2%)	11(36,7%)
5.Ви були настільки неспокійні, що не могли всидіти на місці	59(77,7%)	13 (18,1%)	25 (37,9%)	3(10%)
6.Вас було легко роздратувати або дошкулити Вам	71(93,4%)	24 (33,3%)	37 (56,1%)	9(30%)
7.Ви відчували страх, наче може статися щось жахливе	42(55,3%)	36 (50%)	39 (59,1%)	4(13,3%)
8.Ви мали порушення сну	68(89,5%)	39 (54,2%)	52 (78,8%)	7(23,3%)
9.Ви швидко втомлювались	55(72,4%)	37 (51,4%)	54 (81,8%)	8(26,7%)
10.Ви мали зміни апетиту	69(90,7%)	24 (33,4%)	57 (86,3%)	1(3,3%)
11.Ви відчували відсутність ентузіазму	63(82,9%)	29 (40,3%)	46 (69,7%)	3(10%)
12.Ви мали відчуття самотності	57(75%)	13 (18,1%)	21(31,8)	1(3,3%)
13.У вас знизилася впевненість у собі	50(65,8%)	17 (23,5%)	24 (36,4%)	2(6,6%)
14. Ви відчуваєте апатію	36(47,4%)	14(19,4%)	23(34,8%)	1(3,3%)

Таблиця 8.2.3

Результати дослідження гормонів в крові обстежених вагітних

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm\sigma$ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
Кортизол, нмоль/л	Контроль (n=30)	0,97;0,62	244,5 $\pm$ 32,7	230,8-258,1	p₁₋₂<0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,96;0,53	642,8 $\pm$ 25,4*	632,6-652,9	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=72)	0,95;0,15	725,2 $\pm$ 22,1*	717,5-732,8	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=76)	0,97;0,66	774,4 $\pm$ 17,2*	768,3-780,6	p₂₋₃<0,001	
Вазо-пресин, пг/мл	Контроль (n=30)	0,90;0,03	1,1 $\pm$ 0,2 1,1(1,0; 1,2)	1,0-1,2	p₁₋₂<0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,96;0,50	3,6 $\pm$ 0,7*	3,3-3,9	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=72)	0,97;0,49	2,5 $\pm$ 0,4	2,3-2,6	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,78	3,1 $\pm$ 0,7*	2,8-3,4	p₂₋₃<0,001	

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$).

8.3. Вплив лікувально-профілактичних засобів на стан вагітних із гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння

Враховуючи той факт, що найбільш виразні ознаки тривоги та порушень психоемоційного стану спостерігались у вагітних з коморбідною патологією, було вирішено провести комплексне опитування їх як до проведення лікувально-профілактичних заходів, що включали заняття в Школі відповідального батьківства, семінари з психологом, виконання дихальних вправ, яких навчав лікар-реабітолог, дотримання порад дієтолога, медитації, йоги, підтримки в соцмережах, так і напередодні пологів, з урахуванням показників стресозалежних гормонів, що й склало *третій етап* дослідження.

Результати оптимізованого опитувальника (GAD-7+PES-7) у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння до та після проведених лікувально профілактичних заходів представлені в таблиці 8.3.1.

Таблиця 8.3.1

Результати опитування вагітних жінок з ГЦД на тлі ожиріння (n=74) до та після лікувально-профілактичних заходів за оптимізованою шкалою (GAD-7+PES-7)

Запитання	До лікування	Після лікування	Контрольна група (n=30)
GAD-7			
Ви нервували, відчували тривогу, були дуже напружені?	37(50%)*	22(29,7%)**	6(20%)
Ви не могли контролювати або припинити своє хвилювання?	61(82,4%)*	25(33,8%)*,**	5(16,7%)
Ви занадто хвилювалися через деякі речі?	56(75,7%)*	21(28,4%)**	7(23,3%)
Вам було важко розслабитися?	59 (79,7%)*	19(25,7%)**	11(36,7%)
Ви були настільки неспокійні, що не могли всидіти на місці	36 (48,6%)*	15(20,1%)*,**	3(10%)
Вас було легко роздратувати або дошкулити Вам	71(95,9%)*	25(33,8%)**	9(30%)
Ви відчували страх, наче може статися щось жахливе	39(52,7%)*	16(21,6%)*,**	4(13,3%)
PES-7			
Ви мали порушення сну	66(89,1%)*	18(24,3%)**	7(23,3%)
Ви швидко втомлювалися	54(72,9%)*	24(32,4%)**	8(26,7%)
Ви мали зміни апетиту	68(91,9%)*	42(56,8%)*,**	1(3,3%)
Ви відчували відсутність ентузіазму	61(82,4%)*	39(52,7%)*,**	3(10%)
Ви мали відчуття самотності	57(77,1%)*	36(48,7%)*,**	1(3,3%)
У вас знизилася впевненість у собі	48(64,9%)*	23(31,1%)*,**	2(6,6%)
Ви відчуваєте апатію	37(50%)*	20(27,1%)*,**	1(3,3%)

*p<0,05 -в порівнянні з контрольною групою

**p<0,05 -в порівнянні з групою до лікування

Як видно з таблиці 8.3.1 результати опитування за шкалою GAD-7 показали, що серед 74 жінок з ГЦД та ожирінням (2 вагітні не змогли отримати лікувально-профілактичні заходи в повному обсязі) 95,9% вагітних були роздратовані, 82,4% постійно хвилювались, 79,7% не могли розслабитися, 52,7% чекали на щось жахливе, а 48,6% не могли припинити тривогу та всидіти на одному місці. Результати опитування за шкалою (PES-

7) продемонстрували, що 91,9% відмічали підвищення апетиту, вживання жирних та солодких продуктів, бажання їсти вночі, 89,1% вагітних жінок відмічали безсоння або переривчастий сон, 82,4% не мали ентузіазму, а 77,1% відчували себе самотніми, 72,9% швидко втомлювалися, 64,9% вагітних звертали увагу на значне зниження впевненості, 50% - вказували на апатію до подій, що відбуваються навкруги.

Серед вагітних без акушерської та екстрагенітальної патології не вміли розслаблятися 36,7%, були роздратовані 30%, постійно хвилювалися за свій стан 23,3%, були напружені 20% вагітних, 16,7% не могли припинити тривогу, 13,3% очікували на жахливі події. 26,7% жінок контрольної групи швидко втомлювалися, 23,3% відмічали безсоння або порушення сну. В той же час зміни апетиту, відчуття самотності, зниження впевненості в собі, відсутність ентузіазму та апатію відмічали 3,3-6,6%. Таким чином, вагітні контрольної групи мали в багато разів меншу кількість психоемоційних порушень, ніж жінки з коморбідною патологією, а їх наявність може бути обумовлена знаходженням в прифронтовій зоні.

Після проведених 6-8 семінарів з психологом, виконання дихальних вправ, яких навчав лікар-реабілітолог, дотримання порад дієтолога, медитації, йоги, підтримки в соцмережах (Instagram, Facebook) співробітниками перинатальної служби, занять в Школі відповідального батьківства в Харківській ОКЛ, призначення MgB6, вітаміну D (за необхідності) проведено повторне опитування, за результатами якого виявлено значне (майже в 3 рази) зниження кількості вагітних, які мали роздратування, в 2,4 рази — жінок з хвилюванням, кожна друга навчилася розслаблятися та припинила очікувати на жахливі події. В той же час у вагітних з ожирінням та ГЦД знизилася відчуття тривоги та зменшилися порушення сну та розлади апетиту. Таким чином, проведені вагітним з ожирінням та ГЦД заходи сприяли зниженню тривоги та нормалізації психоемоційного стану.

Результати дослідження стресозалежних гормонів у вагітних з коморбідною патологією до та після проведення лікувально-профілактичних заходів представлені в таблиці 8.3.2.

Таблиця 8.3.2

Результати дослідження гормонів в крові вагітних з ГЦД та ожирінням до та після лікування (n=74)

Гормон	До лікування	Після лікування	Контрольна група
Кортизол, нмоль/л	782,3±11,9	563,2 ± 15,4	244,5±32,7
Вазопресин, пг/мл	3,5±0,4	2,6± 0,3	1,1±0,2

Таким чином, у вагітних з коморбідною патологією проведені лікувально-профілактичні заходи сприяли зниженню вмісту кортизолу і вазопресину в 1,4 рази та в 1,3 рази відповідно, але нажаль не досягало контрольних значень, що може бути обумовлено продовженням знаходження вагітних в прифронтів зоні.

Отже, у жінок з ГЦД та ожирінням, які знаходяться в прифронтів зоні, використання оптимізованої шкали (GAD-7+PES-7) дозволяє своєчасно оцінювати тривожні та психоемоційні розлади, виявляти їх порушення, організовувати консультацію спеціалістів, проводити лікувально-профілактичні заходи під контролем стресозалежних гормонів.

8.4. Результати комплексного обстеження психоемоційного стану та стресозалежних гормонів у породіль

Четвертий етап мав за мету вивчення психоемоційного стану породіль у прифронтів зоні за оптимізованою шкалою (GAG-7+PES-7); ризику розвитку післяпологової депресії (ППД) за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії (Edinburgh Postnatal Depression Scale), для досягнення якої було обстежено 214 породіль через 42 доби після пологів. Усі 214 породіллі проживали в м.Харків або в Харківській області, які вважаються

прифронтовою зоною, 30 породіль виїхали з Харківської області до інших областей, тому не були включені до дослідження в післяпологовому періоді.

Результати опитування за оптимізованою шкалою представлені в таблиці 8.4.1.

Таблиця 8.4.1

**Результати опитування породіль за оптимізованою шкалою
GAD-7+PES-7 (через 42 доби після пологів)**

Запитання до обстежених жінок	I група (n=60)	II група (n =48)	III група (n =76)	Контроль (n =30)
1.Ви нервували, відчували тривогу, були дуже напружені?	33(43,4%)	10 (20,8%)	15 (25%)	5 (16,7%)
2.Ви не могли контролювати або припинити своє хвилювання?	28(36,8%)	8 (16,7%)	13 (21,7%)	4(13,3%)
3.Ви занадто хвилювалися через деякі речі?	25(32,9%)	11 (22,9%)	19 (31,7%)	6(20%)
4.Вам було важко розслабитися?	31(40,8%)	13 (27,1%)	23 (38,3%)	8(26,7%)
5.Ви були настільки неспокійні, що не могли всидіти на місці	20(26,3%)	2 (4,2%)	11(18,3%)	3(10%)
6.Вас було легко роздратувати або дошкулити Вам	46(60,5%)	6 (12,5%)	17 (28,3%)	4(13,3%)
7.Ви відчували страх, наче може статися щось жахливе	28(36,8%)	11 (22,9%)	21 (35%)	3(10%)
8.Ви мали порушення сну	39(51,3%)	20 (41,6%)	32 (53,3%)	3(10%)
9.Ви швидко втомлювались	30(39,5%)	13 (27,1%)	24 (40%)	4(13,3%)
10.Ви мали зміни апетиту	10(13,2%)	5(10,4%)	9 (15%)	
11.Ви відчували відсутність ентузіазму	5(6,6%)	1 (2,1%)	2 (3,3%)	
12.Ви мали відчуття самотності	8(10,5%)	3(6,3%)	8 (13,3%)	
13.У вас знизилася впевненість у собі	4(5,3%)	1 (2,1%)	2 (3,4%)	
14. Ви відчуваєте апатію	6(7,9%)	1(2,1%)	2 (6,7%)	-

Особливості результатів опитування породіль з ГЦД та ожирінням характеризуються покращенням психоемоційного стану за рахунок народження дитини, знизилась і майже зникла апатія (7,9%), з'явилася впевненість у собі (94,7%), ентузіазм (93,4%), зникло відчуття самотності (89,5%), нормалізувався апетит (86,8%). Але симптоми тривожності майже не змінилися, залишилися втома (39,5%), розлади сну (51,3%), роздратування

(60,5%), хвилювання (36,8%), напруженість (43,4%), неможливість розслабитися (40,8%), що було обумовлено хвилюванням за стан дитини і відповідальність за неї, особливо під час воєнних дій у прифронтовій області.

Таким чином, у післяпологовому періоді у породіль знизилось, але не щезло відчуття вираженої тривоги за свою дитину в умовах війни, але психоемоційний стан покращується за рахунок активної діяльності, пов'язаної з народженням дитини, підвищення самооцінки, нормалізується апетит, немає вже відчуття самотності, апатії та ін.

При вивченні результатів дослідження крові породіль було виявлено, що вміст кортизолу ($656,9 \pm 11,5$ нмоль/л) та вазопресину ($2,7 \pm 0,2$ пг/мл) був підвищеним у 2,6 та 2,3 рази, відповідно у жінок з ГЦД на тлі ожиріння в порівнянні з контрольними показниками ($254,6 \pm 36,1$ нмоль/л та $1,2 \pm 0,1$ пг/мл) ($p < 0,05$).

Також серед жінок з ГЦД та ожирінням при обстеженні ще під час вагітності виявлявся дефіцит вітаміну D (менше 20 нг/мл), який не завжди ефективно коригувався. Потреба у вітаміні D у вагітних та жінок-годувальниць становить 37-50мкг/добу (1500-2000МО).

Необхідно відзначити, що обраний нами тест GAD-7 можна вважати ефективним засобом для оцінювання тривожних розладів, а доповнення до нього у вигляді запропонованої нами короткої форми опитувальника з оцінювання психоемоційного стану (PES-7) оптимально допоможе визначити стан породіллі, і може бути проведений у вигляді телефонної розмови (у дистанційному режимі), отримані результати швидко обробляються, і за необхідності вагітна або породілля може бути скерована до психолога або психіатра для надання кваліфікованої допомоги. Оцінювання тривожних та психоемоційних розладів у породіль за допомогою удосконаленої шкали GAD-7 дозволяє своєчасно виявляти порушення і вживати заходів для їх усунення.

Якщо у вагітних з гестаційним діабетом на тлі ожиріння напередодні пологів в умовах військового стану визначається значний рівень тривоги та

психоемоційного напруження (розділ 8.4.1), то через 42 доби після пологів у породіллі знижується рівень психоемоційного напруження, а тривожність залишається на високому рівні, що може бути обумовлене перебуванням на прифронтових територіях в умовах воєнного стану та високим вмістом кортизолу та вазопресину в крові.

Результати опитування породіль за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії представлені в таблиці 8.4.2.

За результатами опитування, у групі жінок з ожирінням найчастіше зустрічалися скарги, що все дратує (60%), у кожній другій -хвилювання та паніка і в кожній третій -засмучення та звинувачення себе. У групі породіль з ГЦД визначалися більш виражені симптоми ППД (почували себе нещасними, хвилювання без особливої причини та інші). У групі жінок з ГЦД на тлі ожиріння пацієнтки відмічали, що не можуть так веселитися та сміятися, як раніше, немає задоволення від очікуваних подій, звинувачували себе якщо щось піде не так, також часто хвилювалися, були засмученими, часто плакали.

Отримавши результати опитувальника від породіль з ГЦД та ожирінням, які проживають у прифронтових областях, неможливо точно сказати що саме викликало ППД: перенесені пологи або небезпека для життя жінки та її дитини, пов'язана з воєнною агресією, тому що хвилювання, паніка та дратування були провідними скаргами у всіх груп жінок.

Необхідно відзначити, що серед 214 породіль на 0 балів (взагалі ніколи нічого не турбувало за останні 7 днів) відповіли 5,6% породіль, 1 бал -10,3% породіль, 2 бали - 12,2% породіль, 3 бали - 20,6% породіллі, 4 бали - 11,2% породіль, 5 балів -8% породіль, 6 балів -10,3% породіль, 7 балів - 0,9% породіль, 8 балів - 11,2% породіль, 9 балів - 9,4%, 10 балів - ніхто не заповнив опитувальник на 10 балів (0%). Оцінюючи відповіді до 3 балів -майже половина опитаних 104 (48,6%), але варто зазначити, що 30 з них належать до контрольної групи,

Результати опитування породіль за Единбурзькою шкалою післяпологової депресії

Запитання	I група (n=60)	II група (n =48)	III група (n =76)	Контроль (n =30)	Усього (n =214)
1	2	3	4	5	6
1. Я була готова сміятися і деякі речі мене веселять					
0 - Так само, як завжди	44 (73,3%)	34 (70,8%)	54 (71,1%)	30(100%)	162 (75,7%)
1 - Не так часто	12 (20%)	10 (20,8%)	18 (23,7%)		40 (18,7%)
2 -Значно менше	2 (3,3%)	2(4,2%)	2 (2,6%)		6 (2,8%)
3 - Зовсім ні	2 (3,3%)	2(4,2%)	2 (2,6%)		6 (2,8%)
2. Я дивилась в майбутнє із задоволенням, чекаючи на якісь події					
0 - Так само, як завжди	40 (66,8%)	28 (58,2%)	52 (68,4%)	30(100%)	150 (70,1%)
1 - Менше, ніж зазвичай	14(23,3%)	12 (25%)	20 (26,4%)		46 (21,5%)
2 - Значно менше, ніж зазвичай	4(6,6%)	4(8,4%)	4 (5,2%)		12 (5,6%)
3 - Навряд чи взагалі	2(3,3%)	4 (8,4%)	-		6 (2,8%)
3. Я без потреби звинувачувала себе, якщо щось відбулося неправильно					
3 - Так, у більшості випадків	-	-	-	-	-
2 - Так, іноді	6 (10%)	6 (12,5%)	8 (10,5%)		20 (9,4%)
1 - Ні, не часто	18 (30%)	14(29,2%)	26 (34,2%)	6 (20%)	64 (29,9%)
0 - Ні, ніколи	36(60%)	28 (58,3%)	42 (55,3%)	24 (80%)	130(60,7%)

1	2	3	4	5	6
4. Я хвилювалась або переживала без поважних причин 0 Ні, анітрохи 1 Майже ніколи 2 Так, іноді 3 Так, дуже часто	10(16,7%) 30(50%) 4(6,6%) 4(6,6%)	14 (29,2%) 26(54,2%) 4(8,4%) 4(8,4%)	22 (29,1%) 46 (60,5%) 4 (5,2%) 4 (5,2%)	18 (60%) 12(40%)	64 (29,9%) 126 (58,9%) 12(5,6%) 12(5,6%)
5. Я відчуваю переляк або паніку без вагомих підстав 3 Так, досить часто 2 Так, іноді 1 Ні, не дуже часто 0 Ні, анітрохи	34(56,7%) 26(43,3%)	2(4,2%) 30(62,5%) 16 (33,3%)	46 (60,5%) 30 (39,5%)	30(100%)	2 (0,9%) 110 (51,4%) 102 (47,7%)
6. Останнім часом мене все дратує 3 - Так, більшість часу я не можу з цим впоратись 2 - Так, інколи я не можу впоратись із цим, як зазвичай 1 - Ні, у більшості випадків я можу з цим впоратись 0 - Ні, я, як завжди можу добре впоратися з цим відчуттям	2 (3,3%) 36(60%) 22(36,7%)	2(4,2%) 26(54,2%) 20(41,7%)	2(2,6%) 40 (52,6%) 34 (44,8%)	6 (20%) 24 (80%)	6(2,7%) 108(50,5%) 100(46,8%)
7. Я настільки відчуваю себе нещасною, що маю труднощі зі сном 3 - Так, більшість часу 2 - Так, іноді 1 - Ні, не дуже часто 0 - Ні, анітрохи	2(3,3%) 8(13,3%) 14(23,4%) 36(60%)	4(8,4%) 10(20,8%) 18(37,5%) 16(33,3%)	4(5,2%) 14 (18,4%) 16 (21,1%) 42 (55,3%)	30(100%)	10(4,7%) 32(15%) 48(22,4%) 124(57,9%)

1	2	3	4	5	6
8. Я відчуваю себе засмученою та нещасною					
3 - Так, більшість часу	2(3,3%)	2(4,2%)	2(2,6%)		6(2,7%)
2 - Так, досить часто	2(3,3%)	2(4,2%)	2(2,6%)		6(2,7%)
1 - Ні, не дуже часто	18(30%)	14(29,2%)	24(31,6%)		56(26,2%)
0 - Ні, анітрохи	38(63,4%)	30(62,5%)	48(63,2%)	30(100%)	146(68,2%)
9. Я відчуваю себе настільки нещасною, що плачу					
3 - Так, більшість часу					
2 - Так, досить часто	4(6,6%)	2(4,2%)	4(5,2%)		10(4,7%)
1 - Ні, не дуже часто	14(23,4%)	10(20,8%)	14 (18,4%)		38(17,8%)
0 - Ні, ніколи	42(70%)	36(75%)	58(76,3%)	30(100%)	166 (77,5%)
10. Останнім часом у мене були думки заподіяти собі шкоди					
3 - Так, досить часто					
2 - Іноді					
1 - Навряд чи					
0 - Ніколи	60 (100%)	48(100%)	76(100%)	30(100%)	214 (100%)

Таким чином, взагалі нічого не турбувало за останні 7 днів 5,6% породіль, але ніхто з 214 породіль не думав заподіяти собі шкоди. 0 балів зустрічалися 396 разів; 1 бал (майже ніколи) у різних питаннях зустрічався 614 разів, 2 бали - 72 разів (найчастіше - маю труднощі зі сном, інколи відчуваю паніку, звинувачую себе в деяких подіях), 3 бали - 30 разів (найчастіше - це не можу веселитися, взагалі не чекаю подій, дуже часто хвилююсь і переживаю, більшість часу відчуваю себе засмученою та нещасною, маю труднощі зі сном, інколи відчуваю паніку).

Серед жінок з ГЦД та ожирінням від 0 до 7 балів набрала 31 породілля, що означає низьку вірогідність розвитку ППД, високу вірогідність ППД у цій групі мали 18,4% жінок через 42 доби після пологів. Звертає на себе увагу, що породіллі без соматичної та акушерської патології також мали низьку психоемоційних порушень, але в меншій кількості, ніж у групі з ГЦД та ожирінням ($p < 0,05$).

Також рекомендовано консультацію психолога породіллям, у яких сума балів за результатами опитування за Единбурзькою шкалою перевищувала 7 балів. Незважаючи на те, що в умовах Школи відповідального батьківства в Харківській обласній клінічній лікарні у вигляді 6-8 семінарів з психологом, занять з медитації, йоги, виконання дихальних вправ, яких навчав лікар-реабілітолог, порад дієтолога, підтримки в соцмережах (Instagram, Facebook), вживання вітаміну D за необхідності рівень тривожності зберігався, що обумовлено військовим станом та проживанням в прифронтовій зоні, що й могло бути передумовою на тлі соматичної та акушерської патології, розвитку ППД у 18,4% породіль з ожирінням та ГЦД, що потребує консультації психіатра.

Таким чином, жінки з ГЦД та ожирінням, які проживають у прифронтовій зоні, мають високий ризик розвитку післяпологової депресії, тому застосування Единбурзької шкали дозволяє своєчасно виявляти зазначені порушення, обстежувати на вміст кортизолу, вітаміну D, направляти

на консультацію до спеціалістів та за необхідності впроваджувати лікувально-профілактичні заходи.

Резюме. У вагітних з гестаційним діабетом на тлі ожиріння в умовах воєнного стану виявлено високий рівень тривоги та психоемоційних порушень, зокрема роздратування (95,9%), зміни апетиту (91,9%), порушення сну (89,1%), хвилювання (82,4%), неможливість розслабитися (79,7%), швидка втомлюваність (72,9%). Оптимізація опитувальника тривожних розладів шляхом додавання запитань щодо психологічно-емоційного стану дозволяє своєчасно виявляти порушення, навіть у дистанційному режимі та направляти вагітних, за необхідності, до відповідних спеціалістів. Проведення семінарів в умовах школи відповідального батьківства із залученням психологів, реабілітологів, дієтологів дозволяє покращити психоемоціональний стан вагітних з ожирінням та ГЦД. У 18,4% породіль з гестаційним діабетом на тлі ожиріння, які проживають у прифронтовій зоні, виявлена висока вірогідність розвитку післяпологової депресії, що може бути обумовлено підвищеним рівнем кортизолу, вазопресину, недостатністю вітаміну D, воєнним станом у країні. Використання опитувальника «Единбурзька шкала післяпологової депресії» (Edinburgh Postnatal Depression Scale) дозволяє своєчасно виявляти порушення, навіть в дистанційному режимі, та направляти за необхідності до відповідних спеціалістів. Контроль та корекція психоемоційного стану жінки ще на етапі вагітності, гормонів стресу, вітамінів, мікроелементів, відвідування школи відповідального батьківства не тільки жінками, а й їх чоловіками з залученням психологів, реабілітологів, дієтологів, дозволяє своєчасно провести лікувальні заходи і буде сприяти профілактиці післяпологової депресії.

Матеріали розділу представлені в статтях:

1.Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної

медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28.

2.Железняков О.Ю., Лазуренко В.В., Кравченко О.І. Психоемоційний стан вагітних з ожирінням та гестаційним діабетом в умовах військової агресії. Вісник проблем біології та медицини. 2024;3:133-140.

3.Железняков О.Ю., Тищенко О.М. Депресивні стани у породіль з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом, які проживають в прифронтовій зоні. Вісник морської медицини. 2024;4(105):72-79

4.Железняков О.Ю Психологічні особливості вагітних жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія:від наукових досліджень до практики. 2024;4(2)

Розділ 9

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Мета цього етапу дослідження - оцінювання особливостей перебігу вагітності, удосконалення методів підготовки до пологів та способів розродження для зниження акушерських та перинатальних ускладнень, визначення стану плодів та новонароджених від жінок з ГЦД та ожирінням.

9.1. Перебіг вагітності та стан плода у вагітних із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням

Госпіталізація до відділення патології вагітності до КНП ХОР «ОКЛ» проводилася за показаннями з боку матері або плода. Необхідно відзначити, що госпіталізація до 32 тижнів найчастіше була в групі вагітних з ГЦД (29,2%) та у жінок з коморбідним станом (31,6%), також їх госпіталізували напередодні пологів для уточнення діагнозу та розроблення плану ведення вагітності та пологів. Ускладнення перебігу вагітності, яка триває, в обстежених жінок представлені в таблиці 9.1.1.

Як видно з таблиці 9.1.1, найбільш частими ускладненнями в обстежених вагітних були гіпертензивні розлади (16,8%), загроза абортів (16,4%), анемія вагітних (13,1%). Так, у жінок з ГЦД на тлі ожиріння перебіг вагітності супроводжувався загрозою абортів - у 19,7%, гіпертензивними розладами у 18,4%, анемією - у 17,1%, патологією зору - у 15,7%, пієлонефритом - у 13,2%. У групі вагітних з ГЦД також відмічались гіпертензивні розлади (13,9%), але їх кількість була меншою, ніж у вагітних з коморбідною патологією. Серед іншої екстрагенітальної патології, яка супроводжувала вагітність, мали місце – анемія, переважно легкого ступеня (15,3%), пієлонефрит (12,5%) та патологія зору (12,5%). У групі вагітних з ожирінням також діагностовано гіпертензивні розлади (18,2%), пієлонефрит (10,6%), ранній гестоз (12,1%), загроза абортів (13,6%). У вагітних

контрольної групи серед ускладнень перебігу вагітності, особливо пов'язаних з екстрагенітальною патологією, в поодиноких випадках було виявлено патологія зору (міопія) і ранній гестоз (3,3%).

Таблиця 9.1.1.

Ускладнення перебігу вагітності в обстежених вагітних

Патологія	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Ранній гестоз	I група (n=66)	8(12,1±7,9%)	4,2-20,0	$\chi^2_{1-2}=0,03$ $\chi^2_{1-3}=0,03$ $\chi^2_{2-3}=0,15$	$p_{1-2}=0,85$ $p_{1-3}=0,85$ $p_{2-3}=0,70$
	II група (n=72)	8(11,1±7,3%)	3,9-18,4		
	III група (n=76)	10(13,2±7,6%)	5,6-20,8		
Загроза самовільного аборт	I група (n=66)	9(13,6±8,3%)	5,4-21,9	$\chi^2_{1-2}=0,08$ $\chi^2_{1-3}=0,94$ $\chi^2_{2-3}=0,51$	$p_{1-2}=0,79$ $p_{1-3}=0,33$ $p_{2-3}=0,48$
	II група (n=72)	11(15,3±8,3%)	6,9-23,6		
	III група (n=76)	15(19,7±8,9%)	10,8-28,7		
Загроза передчасних пологів	I група (n=66)	6(9,1±6,9%)	2,2-16,0	$\chi^2_{1-2}=0,02$ $\chi^2_{1-3}=0,08$ $\chi^2_{2-3}=0,03$	$p_{1-2}=0,90$ $p_{1-3}=0,78$ $p_{2-3}=0,87$
	II група (n=72)	7(9,7±6,8%)	2,9-16,6		
	III група (n=76)	8(10,5±6,9%)	3,6-17,4		
Пієлонефрит вагітних	I група (n=66)	7(10,6±7,4%)	3,2-18,0	$\chi^2_{1-2}=0,12$ $\chi^2_{1-3}=0,22$ $\chi^2_{2-3}=0,01$	$p_{1-2}=0,73$ $p_{1-3}=0,64$ $p_{2-3}=0,91$
	II група (n=72)	9(12,5±7,6%)	4,9-20,1		
	III група (n=76)	10(13,2±7,6%)	5,6-20,8		
Гестаційні гіпертензивні розлади	I група (n=66)	12 (18,2±9,3%)	8,9-27,5	$\chi^2_{1-2}=0,47$ $\chi^2_{1-3}<0,001$ $\chi^2_{2-3}=0,56$	$p_{1-2}=0,49$ $p_{1-3}=0,97$ $p_{2-3}=0,46$
	II група (n=72)	10 (13,9±7,9%)	5,9-21,9		
	III група (n=76)	14 (18,4±8,7%)	9,7-27,1		
Анемія вагітних	I група (n=66)	4(6,1±5,8%)	0,3-11,8	$\chi^2_{1-2}=3,02$ $\chi^2_{1-3}=4,09$ $\chi^2_{2-3}=0,09$	$p_{1-2}=0,08$ $p_{1-3}=0,04$ $p_{2-3}=0,76$
	II група (n=72)	11(15,3±8,3%)	6,9-23,6		
	III група (n=76)	13(17,1±8,5%)	8,6-25,6		
Патологія зору	I група (n=66)	3(4,6±4,5%)	0,1-9,1	$\chi^2_{1-2}=2,74$ $\chi^2_{1-3}=4,72$ $\chi^2_{2-3}=0,33$	$p_{1-2}=0,09$ $p_{1-3}=0,03$ $p_{2-3}=0,57$
	II група (n=72)	9(12,5±7,6%)	4,9-20,1		
	III група (n=76)	12 (15,8±8,2%)	7,6-23,9		

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Отже, у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння госпіталізація через ускладнення вагітності була пов'язана із загрозою аборт (19,7%), гіпертонічними розладами (18,4%), анемією (17,1%), пієлонефритом (13,2%).

Для уточнення стану фетоплацентарного комплексу всім вагітним проводилося три ультразвукових скринінгових дослідження згідно з Наказом МОЗ та УЗД з доплерометрією напередодні пологів під час перебування жінки у відділенні патології вагітності. За результатами УЗД 244 обстежених вагітних всі плоди знаходилися в повздовжньому положенні, головному передлежанні, переважно в передньому виді. Вагітних з тазовим передлежанням не залучали до груп спостереження.

За результатами УЗД, напередодні пологів привертає до себе увагу збільшення біпаріетального розміру голівки у плодів від вагітних з групи з ГЦД та ожирінням ($98,8 \pm 5,7$ мм) у порівнянні з контрольною групою ($91,5 \pm 3,1$ мм), обвід голівки (НС) - $363,7 \pm 5,4$ мм та $328,2 \pm 6,3$ мм, обвід живота (АС) - $369,5 \pm 7,2$ та $317,1 \pm 5,6$ мм, довжина стегна (FL) $79,3 \pm 3,1$ мм та $72,2 \pm 1,9$ мм відповідно. Середня передбачувана маса плодів дорівнювала 4250 ± 150 г у групі з коморбідною патологією та 3200 ± 250 г - у контрольній ($p < 0,05$). Великий плід (більше 4000 г виявлено у 27 (35,5%) вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, у 16 (22,2%) з ГЦД та у 12 (18,2%) з ожирінням.

ЧСС плодів в обстежених групах вірогідно не відрізнялася та дорівнювала 146 ± 14 уд/хв, скорочення міокарду ритмічні, вихідні тракти розташовані типово, камери серця симетричні, врівноважені.

Плацента розташована по передній стінці у 55 (72,4%) вагітних з ГЦД на тлі ожиріння та 26 (86,7%) контрольної групи ($p < 0,05$). Товщина плаценти у вагітних з коморбідним станом дорівнювала $4,6 \pm 0,3$ см, в контрольній $3,2 \pm 0,2$ см ($p < 0,05$). Амніотичний індекс був вірогідно вище в 26 (34,2%) жінок з ГЦД та ожирінням, у 19 вагітних з ГЦД (26,4%), у 10 вагітних з ожирінням (15,2%) відмічалось маловоддя.

Діабетична фетопатія в групі з ГЦД та ожирінням за допомогою УЗД діагностована у 21 (27,6%), у групі з ГЦД - у 10 (13,9%), для якої характерним є збільшення підшкірного жирового прошарку (подвійний контур) у плода в тім'яній ділянці голівки, у ділянці шиї і живота, полігідрамніон, збільшення буккального індексу, гепатомегалія,

спленомегалія, кардіомегалія/ кардіоміопатія. Результати доплерометричного дослідження фетоплацентарного комплексу представлені в таблиці 9.1.2.

Проведення доплерометричного дослідження гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних з ГЦД та ожирінням та наявністю діабетичної фетопатії дозволило виявити в артерії пуповини достовірне підвищення пульсового індексу ($1,47 \pm 0,06$) відносно показника вагітних контрольної групи ($0,83 \pm 0,05$) ($p < 0,05$). Індекс резистентності ($0,77 \pm 0,03$) та систоло-діастолічне співвідношення ($4,4 \pm 0,2$) у групі вагітних з коморбідним станом також були вищими в 1,4 та 2 рази порівняно з контролем ($0,56 \pm 0,04$) та ($2,2 \pm 0,3$) відповідно.

При доплерометричному дослідженні плодового кровоплину у середній мозковій артерії (СМА) було виявлено зниження в 1,4 рази ($p < 0,05$) пульсаційного індексу у вагітних з ГЦД та ожирінням до $1,29 \pm 0,12$ порівняно з жінками, які мали фізіологічний перебіг гестаційного процесу ($1,81 \pm 0,09$). Товщина анехогенної смужки в ділянці голівки плода $3,3 \pm 0,1$ мм, у ділянці живота - $4,4 \pm 0,2$ мм, а систоло-діастолічне співвідношення (СДО) у СМА дорівнювало $2,1 \pm 0,1$ проти $3,6 \pm 0,3$ в контрольній групі ($p < 0,05$). Зазначені зміни доплерометричних показників можуть бути свідченням плацентарної дисфункції та порушення кровопостачання мозку плода з діабетичною фетопатією. Дослідження кровоплину в маткових артеріях продемонструвало підвищення в 1,5 рази резистентності у вагітних з ГЦД та ожирінням ($0,88 \pm 0,05$) порівняно з контрольними показниками ($0,57 \pm 0,06$) ($p < 0,05$).

Середня оцінка БПП у вагітних з ГЦД та ожирінням становила $5,8 \pm 0,2$ бали, у жінок з ГЦД - $6,1 \pm 0,3$ бали, що вірогідно відрізняється від показника контрольної групи $7,8 \pm 0,1$ бали ($p < 0,05$). Найчастіше зниження показника БПП відмічалось у вагітних з коморбідною патологією (28,9%), що обумовлено зниженням тонуусу плода, зменшенням кількості навколоплідних вод, зменшенням кількості дихальних рухів та зниженням рухової активності плода.

Таблиця 9.1.2

**Результати доплерометричного обстеження фето-плацентарного
комплекса вагітних**

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
АП1:						
C/D	Контроль (n=30)	0,97;0,43	2,3±0,3	2,2-2,5	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,17	2,73±0,31	2,65-2,80	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,98; 0,28	2,9±0,2	2,8-3,0	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,28	3,24±0,28	3,18-3,31	p ₂₋₃ =0,004 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
IR	Контроль (n=30)	0,97;0,54	0,56±0,04	0,54-0,57	p ₁₋₂ =0,53	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,65	0,57±0,04	0,56-0,58	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,89	0,61±0,05	0,60-0,62	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,19	0,68±0,07	0,67-0,70	p ₂₋₃ =0,002 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
PI	Контроль (n=30)	0,97;0,57	0,89±0,05	0,81-0,91	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,79	0,95±0,05	0,94-0,97	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,91	1,07±0,07	1,06-1,09	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,36	1,35±0,05	1,34-1,37	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
АП2:						
C/D	Контроль (n=30)	0,92;0,03	2,2±0,3	2,1-2,3	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,97;0,16	2,95±0,21	2,90-3,0	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,97;0,16	3,1±0,3	3,0-3,2	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,35	3,40±0,20	3,36-3,45	p ₂₋₃ =0,01 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
IR	Контроль (n=30)	0,98;0,94	0,56±0,04	0,55-0,57	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,98;0,21	0,60±0,07	0,59-0,62	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,98;0,37	0,68±0,05	0,67-0,69	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,99;0,84	0,76±0,03	0,75-0,78	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	
PI	Контроль (n=30)	0,97;0,44	0,83±0,05	0,82-0,85	p ₁₋₂ <0,001	<0,001
	I група (n=66)	0,99;0,81	0,92±0,05	0,91-0,94	p ₁₋₃ <0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,98	0,97±0,04	0,96-0,98	p ₁₋₄ <0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,19	1,47±0,06	1,45-1,48	p ₂₋₃ <0,001 p ₂₋₄ <0,001 p ₃₋₄ <0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл.
P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Продовження таблиці

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	$M \pm \sigma$ Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal - Wallis) P
РІ в маткових артеріях	Контроль (n=30)	0,94;0,08	0,67 $\pm$ 0,06	0,64-0,69	p ₁₋₂ < 0,001	< 0,001
	I група (n=66)	0,97;0,19	0,72 $\pm$ 0,04	0,71-0,73	p ₁₋₃ < 0,001	
	II група (n=72)	0,98;0,26	0,71 $\pm$ 0,03	0,70-0,72	p ₁₋₄ < 0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,45	0,75 $\pm$ 0,05	0,74-0,76	p ₂₋₃ =0,78 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	
РІ в СМА	Контроль (n=30)	0,98;0,83	1,80 $\pm$ 0,09	1,76-1,83	p ₁₋₂ < 0,001	< 0,001
	I група (n=66)	0,97;0,16	1,36 $\pm$ 0,08	1,34-1,38	p ₁₋₃ < 0,001	
	II група (n=72)	0,98;0,53	1,31 $\pm$ 0,08	1,29-1,33	p ₁₋₄ < 0,001	
	III група (n=76)	0,96;0,02	1,29 $\pm$ 0,13	1,27-1,32	p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ =0,87	
СДВ у СМА	Контроль (n=30)	0,95;0,18	3,6 $\pm$ 0,3	3,5-3,8	p ₁₋₂ < 0,001	< 0,001
	I група (n=66)	0,99;0,84	2,73 $\pm$ 0,23	2,68-2,79	p ₁₋₃ < 0,001	
	II група (n=72)	0,99;0,66	2,50 $\pm$ 0,31	2,43-2,58	p ₁₋₄ < 0,001	
	III група (n=76)	0,98;0,17	2,10 $\pm$ 0,09	2,08-2,12	p ₂₋₃ < 0,001 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	
ЦПВ=РІ СМВ/РІ артерії пуповини	Контроль (n=30)	0,98;0,008	2,2 $\pm$ 0,2	2,1-2,3	p ₁₋₂ < 0,001	< 0,001
	I група (n=66)	0,98;0,35	1,46 $\pm$ 0,30	1,39-1,53	p ₁₋₃ < 0,001	
	II група (n=72)	0,98;0,53	1,34 $\pm$ 0,23	1,28-1,39	p ₁₋₄ < 0,001	
	III група (n=76)	0,96;0,03	0,87 $\pm$ 0,09	0,85-0,89	p ₂₋₃ =0,91 p ₂₋₄ < 0,001 p ₃₋₄ < 0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл.

P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Також було проведено вивчення особливостей показників кардіотокографії (КТГ) плода в обстежених вагітних (рис.9.1.1). При проведенні КТГ враховували основні показники, а саме: базальну частоту серцевих скорочень, зміни частоти серцевих скорочень (акцелерація, децелерація), варіабельність серцевих скорочень. Порушення стану плода спостерігалися переважно у жінок з ГЦД та ожирінням (25%) (рис.9.1.2).

sonicaid

15 10 27/01/202

Dawes-Redman 100.8
 Результат для ЧССП1
 Початок: 13:01
 Результати: 13.11 (10 хв)
 Критерії Dawes-Redman виконано за 10 хвилин.

Втрата сигналу 0.0%
 Рухи плоду на годину 84.0
 Базальна частота серцевих стиснень (уд/хв) 124
 Прискорення 4
 Значне сповільнення > 20втрачених ударів 0
 Епізоди значного варіювання (хв) 9
 Епізоди незначного варіювання (хв) 0
 Довготермінова варіація (мс) 67.0 (19.2 уд/хв)
 Короткотермінова варіація (мс) 11.4 (3.2 уд/хв)

Аналіз Dawes-Redman не дійсний під час переймів
 Це НЕ ДІАГНОЗ.

1 см/хв 13:01 27/01/2025 ШІТТІНІ ТОКОУ

100% 75% 50% 25% 0

Dawes-Redman nowar

Об'єднання ТОКО

1 см/хв ТОКО

Критерії виконано

Ускладнення з боку плода в обстежених вагітних представлені в таблиці 9.1.3.

Таблиця 9.1.3

Ускладнення з боку ФПК у обстежених вагітних з ГЦД та ожирінням

Патологія	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Діабетична фетопатія	I група (n=66)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=9,88$	p₁₋₂=0,002
	II група (n=72)	10 (13,9±7,9%)	5,9-21,9	$\chi^2_{1-3}=21,40$	p₁₋₃<0,001
	III група (n=76)	21(27,6±10,1%)	17,6-37,7	$\chi^2_{2-3}=4,22$	p₂₋₃=0,04
Порушення показників БПП	I група (n=66)	7(10,6±7,4%)	3,2-18,0	$\chi^2_{1-2}=0,66$	p ₁₋₂ =0,42
	II група (n=72)	11(15,3±8,3%)	6,9-23,6	$\chi^2_{1-3}=7,31$	p₁₋₃=0,007
	III група (n=76)	22(28,9±10,2%)	18,8-39,1	$\chi^2_{2-3}=3,98$	p ₂₋₃ =0,05
Порушення показників КТГ	I група (n=66)	5(7,6±6,4%)	1,2-13,9	$\chi^2_{1-2}=3,33$	p ₁₋₂ =0,07
	II група (n=72)	13(18,1±8,9%)	9,2-26,9	$\chi^2_{1-3}=7,64$	p₁₋₃=0,006
	III група (n=76)	19(25±9,7%)	15,3-34,7	$\chi^2_{2-3}=1,05$	p ₂₋₃ =0,31
Плацентарна дисфункція	I група (n=66)	10(15,2±8,7%)	6,5-23,8	$\chi^2_{1-2}=0,06$	p ₁₋₂ =0,81
	II група (n=72)	12(16,7±8,6%)	8,1-25,3	$\chi^2_{1-3}=2,64$	p ₁₋₃ =0,11
	III група (n=76)	20(26,3±9,9%)	16,4-36,2	$\chi^2_{2-3}=2,03$	p ₂₋₃ =0,16
Багатоводдя	I група (n=66)	7(10,6±7,4%)	3,2-18,0	$\chi^2_{1-2}=5,6$	p₁₋₂=0,02
	II група (n=72)	19(26,4±10,2%)	16,2-36,6	$\chi^2_{1-3}=11,03$	p₁₋₃<0,001
	III група (n=76)	26(34,2±10,7%)	23,5-44,9	$\chi^2_{2-3}=1,07$	p ₂₋₃ =0,30
Маловоддя	I група (n=66)	10(15,2±8,7%)	6,5-23,8	$\chi^2_{1-2}=6,64$	p₁₋₂=0,01
	II група (n=72)	2(2,8±2,7%)	0,1-5,5	$\chi^2_{1-3}=7,16$	p₁₋₃=0,008
	III група (n=76)	2(2,6±2,5%)	0,1-6,1	$\chi^2_{2-3}=0,003$	p ₂₋₃ =0,96
Великий плід	I група (n=66)	12 (18,2±9,3%)	8,9-27,5	$\chi^2_{1-2}=0,35$	p ₁₋₂ =0,56
	II група (n=72)	16 (22,2±9,6%)	12,6-31,8	$\chi^2_{1-3}=5,33$	p₁₋₃=0,02
	III група (n=76)	27(35,5±10,8%)	24,8-46,3	$\chi^2_{2-3}=3,18$	p ₂₋₃ =0,08

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Таким чином, найбільш частими ускладненнями у жінок з ГЦД та ожирінням з боку плода були макросомія (35,5%), діабетична фетопатія (27,6%), плацентарна дисфункція (26,3%), багатоводдя (34,2%). В контрольній групі ускладнень з боку ФПК не виявлено.

Отже, інструментальне дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних з ожирінням та ГЦД дозволило визначити основні ультразвукові ознаки діабетичної фетопатії, плацентарної дисфункції, порушень плодового,

плодово-плацентарного та матково-плодового кровоплину, а додаткове проведення КТГ та визначення БПП стало показанням для розродження вагітної після підготовки шийки та індукції пологової діяльності за необхідності.

9.2. Сучасні підходи до розродження жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням

Мета даного етапу дослідження -визначити особливості підготовки до пологів та розродження жінок з ГЦД та ожирінням, оптимізувати надання їм акушерської допомоги для зниження перинатальних ускладнень.

Було проведено обстеження, підготовка до пологів та розродження 244 вагітних, яких було розподілено в зв'язку з відмінностями щодо механізму розкриття шийки матки у вперше- та повторнонароджуючих, на 2 групи — 143 (58,6%) впершенароджуючі вагітні та 101 (41,4%) повторнонароджуюча.

9.2.1. Підготовка до пологів та розродження впершенароджуючих вагітних

Серед 143 впершенароджуючих вагітних було 42 (29,4%) жінки з ожирінням, 45 (31,5%) - з ГЦД, 36 (25,2%) - з ГЦД та ожирінням, 20 (13,9%) жінок з фізіологічним перебігом вагітності склали контрольну групу.

При ультразвуковому обстеженні виявлено, що у всіх вагітних плоди знаходилися в головному передлежанні. Макросомія зустрічалась у 24 (16,8%) впершенароджуючих, серед яких у 5 (11,9%) жінок із ожирінням, у 7 (15,6%) - з ГЦД, у 12 (33,3%) з ГЦД та ожирінням. Діабетична фетопатія відповідно виявлена у 14 (17,3%) вагітних з ГЦД, серед них – у 10 (27,8%) вагітних з ожирінням та ГЦД і у 4 (8,9%) вагітних з ГЦД, що свідчить про негативний вплив ГЦД на тлі ожиріння на розвиток у плода діабетичної фетопатії, підвищуючи його ризик в 3,1 рази. Полігідрамніон та олігогідрамніон визначався за даними амніотичного індексу (AI), який достовірно відрізнявся від показників контрольної групи вагітних ($p < 0,05$).

АІ був вірогідно вищим у 12 (33,3%) жінок з коморбідною патологією порівняно з 9 жінками з ГЦД (20%), а у 8 вагітних із ожирінням (19,1%) діагностовано олігогіDRAMніон.

Допплерометричне дослідження гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних дозволило виявити ознаки порушень матково-плацентарного та фето-плацентарного кровообігу, що було розцінено як плацентарна дисфункція, у 20 (17,7%) впершенароджуючих, серед яких - у 5 (11,9%) вагітних із ожирінням, у 5 (11,1%) - з ГЦД та вдвічі частіше - у 8 (22,9%) жінок із поєднаною патологією. Також були виявлені порушення кровопостачання мозку плода в середній мозковій артерії за рахунок діабетичної фетопатії ($p < 0,05$). При обстеженні вагітних виявлено зниження біофізичного профілю плода (БПП) у порівнянні з контрольною групою за рахунок зниження тонуусу плода, зменшення кількості навколоплідних вод, зниження частоти дихальних рухів та рухової активності плода у 19 (15,5%), серед яких переважають вагітні з ГЦД та ожирінням (табл.9.2.1.1).

Порушення стану плода за даними кКТГ спостерігалися у 18 (14,6%) пацієнток, також переважно у вагітних з коморбідною патологією за рахунок зміни базальної частоти серцевих скорочень, акцелерацій, варіабільності серцевих скорочень. 20 вагітних контрольної групи з таблиці вилучено через відсутність ускладнень у жінок з фізіологічним перебігом вагітності.

У 19,5% впершенароджуючих з ГЦД, ожирінням та поєднаною патологією мала місце макросомія, у 11,4% діабетична фетопатія, у 14,6% плацентарна дисфункція, у 17,9% полігіDRAMніон. Найбільші зміни відмічено у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння.

123 вагітних з ГЦД та ожирінням були розподілені незалежним рандомізованим методом вибірових величин на 2 підгрупи в залежності від методу підготовки до пологів. Для підготовки до пологів використовували два підходи - традиційний (ПГ Е2 - дінопростон інтравагінально) у 61 (49,6%) вагітної (перша група) та механічний (балонна дилатація) у 62 (50,4%) вагітних (друга група).

Таблиця 9.2.1.1

Патологія стану ФПК у впершенароджуючих жінок

Патологія	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Діабетична фетопатія	I група (n=42)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=3,91$	$p_{1-2}=0,05$
	II група (n=45)	4 (8,9±8,3%)	0,6-17,2	$\chi^2_{1-3}=13,38$	$p_{1-3}<0,001$
	III група (n=36)	10(27,8±14,6%)	13,2-42,4	$\chi^2_{2-3}=4,99$	$p_{2-3}=0,03$
Порушення показників БПП	I група (n=42)	4(9,5±8,9%)	0,6-18,4	$\chi^2_{1-2}=0,06$	$p_{1-2}=0,81$
	II група (n=45)	5(11,1±9,2%)	1,9-20,3	$\chi^2_{1-3}=4,39$	$p_{1-3}=0,04$
	III група (n=36)	10(27,8±14,6%)	13,2-42,4	$\chi^2_{2-3}=3,68$	$p_{2-3}=0,06$
Порушення показників КТГ	I група (n=42)	3(7,1±7,0%)	0,1-14,1	$\chi^2_{1-2}=0,90$	$p_{1-2}=0,34$
	II група (n=45)	6(13,3±9,9%)	3,4-23,3	$\chi^2_{1-3}=4,75$	$p_{1-3}=0,03$
	III група (n=36)	9(25±14,1%)	10,9-39,1	$\chi^2_{2-3}=1,80$	$p_{2-3}=0,18$
Плацентарна дисфункція	I група (n=42)	5(11,9±9,8%)	2,1-21,7	$\chi^2_{1-2}=0,01$	$p_{1-2}=0,91$
	II група (n=45)	5(11,1±9,2%)	1,9-20,3	$\chi^2_{1-3}=1,49$	$p_{1-3}=0,22$
	III група (n=36)	8(22,2±13,6%)	8,6-35,8	$\chi^2_{2-3}=1,83$	$p_{2-3}=0,18$
Багатоводдя	I група (n=42)	1(2,4±2,3%)	0,1-4,7	$\chi^2_{1-2}=6,63$	$p_{1-2}=0,01$
	II група (n=45)	9(20±11,7%)	8,3-31,7	$\chi^2_{1-3}=13,37$	$p_{1-3}<0,001$
	III група (n=36)	12(33,3±15,4%)	17,9-48,7	$\chi^2_{2-3}=1,85$	$p_{2-3}=0,17$
Маловоддя	I група (n=42)	6(14,3±10,6%)	3,7-24,9	$\chi^2_{1-2}=4,27$	$p_{1-2}=0,04$
	II група (n=45)	1(2,2±2,1%)	0,1-2,3	$\chi^2_{1-3}=3,14$	$p_{1-3}=0,08$
	III група (n=36)	1(2,8±2,7%)	0,1-5,5	$\chi^2_{2-3}=0,03$	$p_{2-3}=0,87$
Великий плід	I група (n=42)	5 (11,9±9,8%)	2,1-21,7	$\chi^2_{1-2}=0,24$	$p_{1-2}=0,62$
	II група (n=45)	7 (15,6±10,6%)	4,9-2,6	$\chi^2_{1-3}=5,22$	$p_{1-3}=0,02$
	III група (n=36)	12(33,3±15,4%)	17,9-48,7	$\chi^2_{2-3}=3,52$	$p_{2-3}=0,06$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Індукцію проводили шляхом в/в введення окситоцину 1 мл (2,5 МО) на 0,9% розчині натрію хлориду 500 мл на тлі ранньої амніотомії під контролем КТГ.

Термін вагітності під час обстеження та розродження коливався від 34 до 42 тижнів. В групі вагітних з ожирінням превалював термін вагітності 38-42 тижня (39 вагітних - 92,9%), у вагітних з ГЦД та ГЦД на тлі ожиріння термін вагітності складав 35-37 тижнів (35 вагітних - 77,8% та 29 - 80,6% відповідно), що обумовлено ускладненнями ГЦД та іншою

екстрагенітальною (гіпертензивні розлади) або акушерською патологією (плацентарна дисфункція, діабетична фетопатія та інші).

Відомо, що для ефективного розродження важливо визначення стану шийки матки та її готовності до пологів. Стан шийки матки за шкалою Бішопа-Барнета у більшості вагітних був менше 7 балів, що свідчило про недостатню зрілість шийки матки, у середньому дорівнюючи $4,5 \pm 0,4$ бали. Зокрема у жінок із ожирінням середній бал становив $5,1 \pm 0,3$, у жінок з ГЦД - $4,8 \pm 0,5$, у жінок з ГЦД та ожирінням - $3,6 \pm 0,3$. У контрольній групі цей показник був більше 8 балів у всіх вагітних. Після проведення преіндукції з використанням ПГЕ2 стан шийки покращився, складаючи в середньому $5,6 \pm 0,5$ балів: у жінок з ожирінням середній бал становив $5,9 \pm 0,2$, у жінок з ГЦД - $6,1 \pm 0,3$, у разі ГЦД та ожиріння - $4,8 \pm 0,3$. Після проведення преіндукції з використанням балонної дилатації стан шийки матки значно покращився: у жінок з ожирінням середній бал становив $9,1 \pm 0,3$, у жінок з ГЦД - $10,4 \pm 0,2$, у жінок з ГЦД та ожирінням - $8,5 \pm 0,4$, дорівнюючи в середньому $9,3 \pm 0,5$ бали. Отже, проведення підготовки до пологів шляхом застосування балонної дилатації є більш ефективним, ніж вагінальний гель ПГЕ2 і дозволяє значно покращити ступінь зрілості шийки матки (табл. 9.2.1.2).

Більш об'єктивним методом оцінки шийки матки на сучасному етапі розвитку акушерства є ультразвукова цервікометрія. За результатами ультразвукової цервікометрії у вагітних контрольної групи довжина шийки матки у середньому становила $18,7 \pm 2,3$ мм, що вважається перспективною для самостійного розродження. Довжина цервікального каналу у вагітних з ГЦД та ожирінням дорівнювала $30,1 \pm 2,7$ мм, у вагітних з ГЦД - $27,3 \pm 2,6$ мм, у вагітних із ожирінням - $25,2 \pm 2,9$ мм, достовірно відрізняючись від контрольних показників ($p < 0,05$).

Після проведеної преіндукції отримані результати, які представлені в таблиці 9.2.1.3.

Таблиця 9.2.1.2

**Результати оцінки зрілості шийки матки за Бішопом-Барнетом у
впершенароджуючих вагітних (бали)**

Групи	Статус	Shapiro- Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ- UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal- Wallis) P
І група (n=42)	До преіндукції (n=42)	0,99;0,89	5,1±0,3	5,0-5,2	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=21)	0,98;0,89	5,9±0,2	5,8-6,0		
	Балонна дилатація (n=21)	0,96;0,49	9,1±0,3*	9,0-9,2		
ІІ група (n=45)	До преіндукції (n=45)	0,96;0,14	4,8±0,5	4,6-4,9	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,14	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=22)	0,92;0,10	6,1±0,3	6,0-6,2		
	Балонна дилатація (n=23)	0,96; 0,42	5,87±0,16*	5,81- 5,94		
ІІІ група (n=36)	До преіндукції (n=36)	0,98;0,82	3,6±0,3	3,5; 3,7	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=18)	0,96;0,78	4,8±0,3	4,7;5,0		
	Балонна дилатація (n=18)	0,95;0,44	8,5±0,3*	8,3;8,6		

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл.
P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Згідно з даними цервікометрії використання механічного методу преіндукції сприяє більш ефективному дозріванню шийки матки у вагітних з ожирінням та ГЦД та не несе негативного впливу на організм вагітної та плода.

Проведення УЗД цервікометрії сприяє об'єктивізації вимірювання довжини шийки матки, але не характеризує її щільність, яка має важливе значення для результатів розродження. Для об'єктивного визначення щільності шийки матки вагітним була проведена ультразвукова еластографія та еластометрія. У кожній групі проведено якісну та кількісну оцінку щільності шийки матки до та після преіндукції різними методами за допомогою ультразвукової еластографії (рис.9.2.1.1, рис. 9.2.1.2., рис.9.2.1.3).

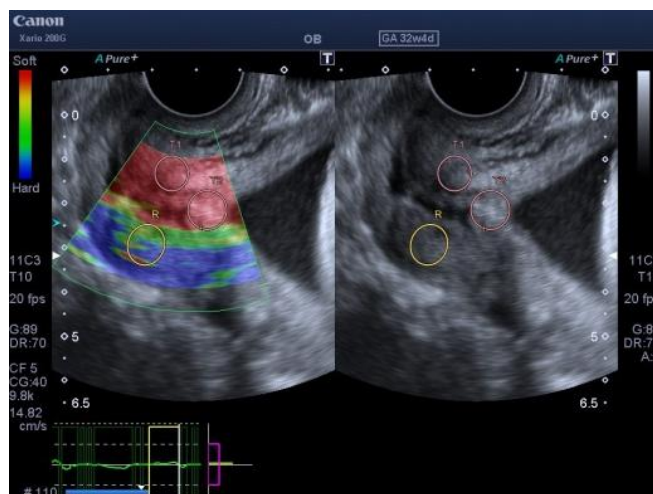


Рис. 9.2.1.1. Еластографія до проведення індукції

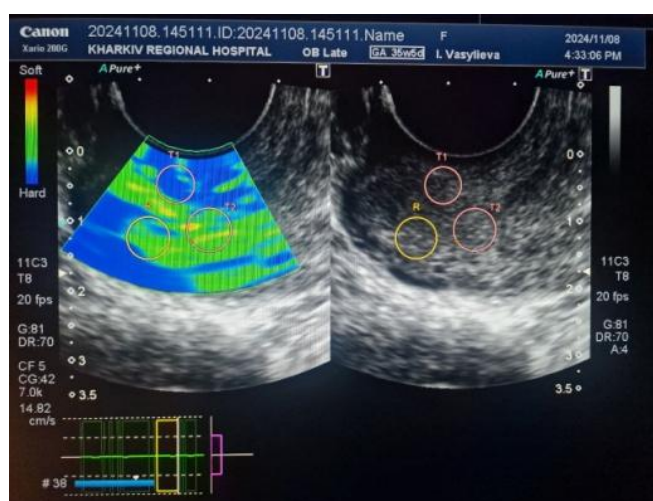


Рис. 9.2.1.2. Еластографія після індукції ПГЕ2.



Рис. 9.2.1.3. Еластографія після індукції методом балонної дилатації

**Результати ультразвукової цервікометрії у впершенароджуючих вагітних
(мм)**

Патологія	Статус	Shapiro-Wilk, W; p	$M \pm \sigma$ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
І група (n=42)	До преіндукції (n=42)	0,99;0,94	25,4±3,0	24,4-26,3	p₁₋₂<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=21)	0,94;0,26	20,0±1,8	19,3-20,8	p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	
	Балонна дилатація (n=21)	0,97;0,74	14,9±1,1*	14,5-15,4		
ІІ група (n=45)	До преіндукції (n=45)	0,99;0,84	27,3±2,7	26,5-28,1	p₁₋₂<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=22)	0,97;0,66	19,5±2,1	18,6-20,5	p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	
	Балонна дилатація (n=23)	0,98;0,82	13,4±2,2*	12,5-14,3		
ІІІ група (n=36)	До преіндукції (n=36)	0,96;0,25	30,1±2,2	29,4; 30,8	p₁₋₂<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=18)	0,96;0,54	23,3±2,9	21,9;24,6	p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	
	Балонна дилатація (n=18)	0,97;0,84	18,2±1,4*	17,6;18,9		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$).

За даними проведеної еластографії, до преіндукції вся шийка матки або її частина була забарвлена в синій колір, що свідчило про її щільність, після ефективної преіндукції вона змінювала колір на зелений, що свідчило про її еластичність.

Необхідно відзначити, що після використання ПГЕ2 за даними кольорового картування відбувалося позеленіння тканин, однак синє забарвлення було наявним, що свідчило про щільність шийки матки, зокрема незадовільний ефект підготовки до пологів. Після застосування механічного метода шийка матки мала майже однорідний зелений колір, що підтверджувалося кількісними показниками (табл. 9.2.1.4).

Отже, традиційний метод з використанням ПГЕ2 покращив еластичність шийки, зменшивши коефіцієнт жорсткості (Strain Ratio) шийки матки у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння майже вдвічі, а механічний -більше

ніж утричі, що свідчить про його високу ефективність у підготовці шийки матки. При чому, коефіцієнт жорсткості був тим нижчим, чим більше зрілою була шийка матки до початку індукції.

Таблиця 9.2.1.4

Кількісні показники жорсткості тканини шийки матки за даними еластометрії (у.о.)

Патологія	Статус	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
І група (n=42)	До преіндукції (n=42)	0,97;0,37	5,9±0,3	5,8-6,0	p₁₋₂<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=21)	0,96;0,58	2,22±0,08	2,18-2,25	p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	
	Балонна дилатація (n=21)	0,96;0,62	3,7±0,2	3,6-3,8		
ІІ група (n=45)	До преіндукції (n=45)	0,94;0,02	2,8±0,4* 2,9(2,5;3,1)	2,7-2,9	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=22)	0,93;0,10	1,4±0,2*	1,3-1,5	p ₂₋₃ =0,68	
	Балонна дилатація (n=23)	0,90;0,03	1,6±0,2* 1,5(1,4;1,7)	1,5-1,7		
ІІІ група (n=36)	До преіндукції (n=36)	0,97;0,42	1,5±0,3*	1,4-1,6	p₁₋₂<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=18)	0,94;0,30	1,1±0,2*	1,0-1,2	p₁₋₃<0,001	
	Балонна дилатація (n=18)	0,90;0,06	1,19±0,09*	1,15-1,23	p ₂₋₃ =0,47	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

У результаті проведеної підготовки до пологів за допомогою ПГЕ2 (1мг дінопростону в заднє склепіння піхви) пологова діяльність самостійно розпочалась упродовж 24 годин від моменту застосування методу у 6 (28,6%) жінок з ожирінням, у 7 (38,9%) з ГЦД та у 7 (31,8%) з коморбідною патологією. Іншими словами ефективне пологодзбуження відбулося у 20 (32,8%) з 61 вагітної, яким було застосовано ПГЕ2. У результаті преіндукції механічним методом спонтанна пологова діяльність розпочалася у 12 (57,1%) жінок з ожирінням, у 14 (60,9%) з ГЦД, у 10 (55,6%) з ГЦД та ожирінням, усього спонтанна пологова діяльність розпочалася у 36 (58,1%) з 62 жінок, що майже вдвічі ефективніше, ніж використання ПГ Е2 (32,8%).

Результати преіндукції у впершенароджуючих вагітних із застосуванням ПГЕ2 представлено в таблиці 9.2.1.5.

Таблиця 9.2.1.5

**Шляхи розродження впершенароджуючих із застосуванням ПГЕ2
для підготовки шийки матки**

Групи	Самостійні пологи в перші 24 год після преіндукції	Індукція через 24 години після преіндукції	Самостійні пологи після індукції пологів	Кесарів розтин
I група (n=21)	6 (9,8%)	15 (24,6%)	10 (16,4%)	5 (8,2%)
II група (n=22)	7 (11,5%)	15 (24,6%)	12 (19,7%)	3 (4,9%)
III група (n=18)	7 (11,5%)	11 (18%)	5 (8,2%)	6 (9,8%)
Усього (n=61)	20 (32,8%)	41 (67,2%)	27 (44,3%)	14 (22,95%)

Результати преіндукції у впершенароджуючих із застосуванням механічного методу (балонна дилатація) представлено в таблиці 9.2.1.6.

Таблиця 9.2.1.6

**Шляхи розродження впершенароджуючих із застосуванням
балонної дилатації для підготовки шийки матки**

Групи	Народили самостійно за 24 год	Індукція через 24 години	Самостійні пологи після індукції	Кесарів розтин
I група (n=21)	12 (19,4%)	9 (14,5%)	6 (9,7%)	3 (4,8%)
II група (n=23)	14 (22,6%)	9 (14,5%)	7 (11,3%)	2 (3,2%)
III група (n=18)	10 (16,1%)	8 (12,9%)	4 (6,45%)	4 (6,45%)
Усього (n=62)	36 (58,1%)	26 (41,9%)	17 (27,4%)	9 (14,5%)

Отже, якщо пологова діяльність не розпочиналась самостійно, проводили індукцію пологів 41 (67,2%) вагітній, яким використовували ПГЕ2 та 26 (41,9%) вагітним, яким використовували механічний метод. Після проведеної індукції самостійно народили 27 (44,3%) жінок, яким використано

ПГ Е2 та 17 (27,4%) після застосування механічного метода (табл.9.2.1.5; 9.2.1.6).

Кесарів розтин проведено 14 вагітним (22,9%) після підготовки ПГЕ2 та індукції через слабкість пологової діяльності (5 випадків), клінічно вузький таз (2 випадки), дистрес плода (7 випадків) та 9 (14,5%) після застосування механічного метода, в яких показаннями до кесарева розтину слугували слабкість пологової діяльності (2 випадки), клінічно вузький таз, переважно через макросомію (4 випадки), дистрес плода (3 випадки). Необхідно відзначити, що слабкість пологової діяльності та дистрес плода найчастіше зустрічались у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння після використання ПГЕ2.

Показання до кесарева розтину у впершенароджуючих в залежності від підготовки до пологів представлені в рис.9.2.1.4.

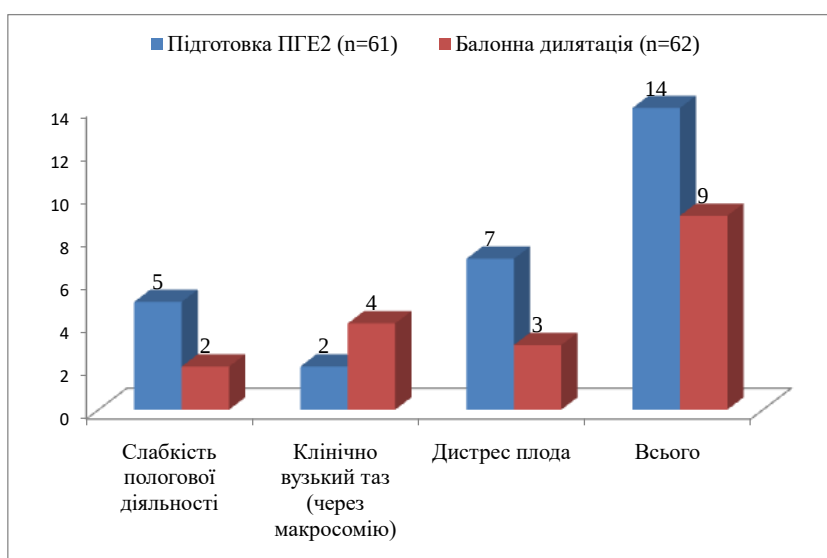


Рис.9.2.1.4. Показання до кесарева розтину у впершенароджуючих вагітних в залежності від метода преіндукції.

Отже механічний метод підготовки до пологів у впершенароджуючих з подальшою індукцією з використанням епідуральної анестезії знижує відсоток КР в 1,6 рази.

Таким чином, більшість розроджень шляхом операції кесарева розтину та індукції пологів відбулась у вагітних з ГЦД та ожирінням, яким застосовували ПГЕ2, проте ефективність використання балонної дилатації полягала в більшій кількості пологів через природні пологові шляхи та зниженні частоти кесаревих розтинів.

Всього у впершенароджуючих народилось 143 новонароджених, 123 від вагітних з ГЦД, ожирінням, коморбідною патологією, 20 - від жінок контрольної групи, з них 69 (48,3%) хлопчиків і 74 (51,7%) дівчинки. Маса новонароджених у 12 (33,3%) жінок з ГЦД та ожирінням перевищувала 4000 г, складаючи у середньому 4170 ± 325 г. У жінок з ГЦД маса немовлят перевищувала 4000 г у 7 (15,6%) і в середньому становила 3810 ± 345 г, у жінок з ожирінням маса немовлят перевищувала 4000 г у 5 (11,9%) і в середньому дорівнювала 3795 ± 365 г. Дистоція плечиків плода в пологах була виявлена у 5 впершенароджуючих, що було обумовлено макросомією плода (табл. 9.2.1.7).

Оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар, необхідно відзначити, що у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 16 дітей (11,2%), з них 8 (22,2%) малюків у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, 5 (11,1%) - у групі з ГЦД та 3 (7,2%) в групі з ожирінням. Необхідно відзначити, що після застосування для преіндукції ПГЕ2 асфіксія у новонароджених зустрічалася в 18%, а після балонної дилатації — в 8,1% випадків, що було в 2,2 рази менше.

Стан асфіксії підтверджувався даними КЛС пуповинної крові (табл. 9.2.1.8). Ускладнення стану новонародженого від вагітних з ГЦД на тлі ожиріння найчастіше обумовлено діабетичною фетопатією, яку діагностовано в 14 (11,4%) випадках. Серед інших перинатальних ускладнень у

новонароджених зустрічалися гіпоглікемія 12 (9,8%), ураження ЦНС 11 (8,9%), респіраторний дистрес синдром 10 (8,1%), жовтяниця 7 (5,7%).

Таблиця 9.2.1.7

Стан новонароджених від впершенароджуючих жінок (n=123)

Патологія ново-народженого	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Макросомія	I група (n=42)	5(11,9±9,8%)	2,1-21,7	$\chi^2_{1-2}=0,24$	$p_{1-2}=0,62$
	II група (n=45)	7(15,6±10,6%)	5,0-26,1	$\chi^2_{1-3}=5,22$	$p_{1-3}=0,02$
	III група (n=36)	12(33,3±15,4%)	17,9-48,7	$\chi^2_{2-3}=3,52$	$p_{2-3}=0,06$
Діабетична фетопатія	I група (n=42)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=3,91$	$p_{1-2}=0,05$
	II група (n=45)	4(8,9±8,3%)	0,5-17,2	$\chi^2_{1-3}=13,38$	$p_{1-3}<0,001$
	III група (n=36)	10(27,8±14,6%)	13,1-42,4	$\chi^2_{2-3}=4,99$	$p_{2-3}=0,03$
Асфіксія	I група (n=42)	3(7,1±7,0%)	0,1-14,1	$\chi^2_{1-2}=0,41$	$p_{1-2}=0,52$
	II група (n=45)	5(11,1±9,2%)	1,9-20,3	$\chi^2_{1-3}=3,64$	$p_{1-3}=0,06$
	III група (n=36)	8(22,2±13,6%)	8,6-35,8	$\chi^2_{2-3}=1,83$	$p_{2-3}=0,18$
Дистоція	I група (n=42)	2(4,8±4,7%)	0,1-9,5	$\chi^2_{1-2}=2,19$	$p_{1-2}=0,14$
	II група (n=45)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-3}=0,41$	$p_{1-3}=0,52$
	III група (n=36)	3(8,3±8,2%)	0,1-16,5	$\chi^2_{2-3}=3,89$	$p_{2-3}=0,05$
Гіпоглікемія	I група (n=42)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=4,95$	$p_{1-2}=0,03$
	II група (n=45)	5(11,1±9,2%)	1,9-20,3	$\chi^2_{1-3}=8,97$	$p_{1-3}=0,003$
	III група (n=36)	7(19,4±12,9%)	6,5-32,4	$\chi^2_{2-3}=1,10$	$p_{2-3}=0,30$
Жовтяниця	I група (n=42)	1(2,4±2,3%)	0,1-4,7	$\chi^2_{1-2}=0,28$	$p_{1-2}=0,60$
	II група (n=45)	2(4,4±4,3%)	0,1-8,7	$\chi^2_{1-3}=0,53$	$p_{1-3}=0,47$
	III група (n=36)	2(5,6±5,5%)	0,1-11,1	$\chi^2_{2-3}=0,05$	$p_{2-3}=0,82$
РДС	I група (n=42)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=2,90$	$p_{1-2}=0,09$
	II група (n=45)	3(6,7±6,6%)	0,1-13,3	$\chi^2_{1-3}=3,64$	$p_{1-3}=0,06$
	III група (n=36)	3(8,3±8,2%)	0,1-16,5	$\chi^2_{2-3}=0,08$	$p_{2-3}=0,78$
Ураження ЦНС	I група (n=42)	3(7,1±7,0%)	0,1-14,1	$\chi^2_{1-2}=0,01$	$p_{1-2}=0,93$
	II група (n=45)	3(6,7±6,6%)	0,1-13,3	$\chi^2_{1-3}=0,04$	$p_{1-3}=0,85$
	III група (n=36)	3(8,3±8,2%)	0,1-16,5	$\chi^2_{2-3}=0,08$	$p_{2-3}=0,78$

Примітка. При значенні критерію W - $p>0,05$ параметри мають нормальний розподіл.

P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$).

Таблиця 9.2.1.8

**Стан кислотно-лужного стану пуповинної крові новонароджених від
впершенароджуючих жінок**

Параметр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
pH	Контроль (n=20)	0,96;0,53	7,38±0,15	7,32-7,45	p ₁₋₂ =0,68	<0,001
	I група (n=12)	0,95;0,09	7,34±0,14	7,30-7,38	p ₁₋₃ =0,60	
	II група (n=21)	0,98;0,80	7,33±0,19	7,28-7,39	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,99;0,93	7,15±0,10	7,12-7,18	p ₂₋₃ =0,99 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	
pCO ₂	Контроль (n=20)	0,93;0,19	38,3±2,3	37,3-39,3	p ₁₋₂ =0,16	<0,001
	I група (n=12)	0,98;0,62	40,4±2,1	39,8-41,03	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=21)	0,97;0,32	47,2±4,1	46,0-48,4	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,97;0,54	59,3±5,0	57,6-60,9	p₂₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	
pO ₂	Контроль (n=20)	0,98;0,98	95,5±4,1	93,7-97,3	p ₁₋₂ =0,07	<0,001
	I група (n=12)	0,98;0,76	91,5±4,3	90,2-92,8	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=21)	0,99;0,93	85,1±5,9	83,4-86,8	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,98;0,58	48,2±8,4	45,5-51,0	p₂₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	
BE	Контроль (n=20)	0,99;0,99	-4,07±0,07	-4,04-(-4,11)	p₁₋₂<0,001	<0,001
	I група (n=12)	0,98;0,65	-4,5±0,2	-4,4-(-4,6)	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=21)	0,96;0,13	-5,1±0,3	-5,0-(-5,2)	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,97;0,38	-6,9±0,6	-6,7-(-7,1)	p₂₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл.

P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

9.2.2. Підготовка до пологів та розродження повторнородячих вагітних

Для порівняння з впершенароджуючими, нами проведено обстеження, підготовка до пологів та розродження 101 вагітної, з яких 24 (23,8%) з ожирінням, 27 (26,7%) - з ГЦД, 40 (39,6%) - з ГЦД та ожирінням, 10 (9,9%) жінок з фізіологічною вагітністю склали контрольну групу. Така необхідність розподілу вагітних виникла через те, що механізм розкриття шийки матки та

процес пологів у повторнонароджуючих відбувається інакше, ніж у впершенароджуючих.

При ультразвуковому обстеженні виявлено, що у всіх вагітних плоди знаходилися в головному передлежанні. Макросомія зустрічалась у 31 (34,1%) повторнонароджуючої, з них - у 7 (20,2%) жінок із ожирінням, у 9 (33,3%) - з ГЦД, у 15 (37,5%) - з ГЦД та ожирінням. Діабетична фетопатія відповідно виявлена у 17 (18,7%) повторнонароджуючих, з них у 11 (45,8%) вагітних із ожирінням та ГЦД і у 6 (22,2%) - з ГЦД.

Багатоводдя, за даними амніотичного індекса (АІ), було виявлене у 14 (35%) жінок з коморбідною патологією, у 10 вагітних з ГЦД (37,1%) та у 6 (25%) з ожирінням, звертає на себе увагу наявність маловоддя у 4 (16,7%) вагітних із ожирінням.

Ознаки порушень кровообігу в ФПК визначено у 5 (20,8%) вагітних з ожирінням, у 7 (25,9%) жінок з ГЦД та у 12 (30%) - з коморбідною патологією, що розцінено як плацентарна дисфункція.

При обстеженні вагітних було виявлено зниження біофізичного профілю плода (БПП) у 21 (23,1%), переважно у вагітних з ГЦД та ожирінням.

Порушення стану плода за даними КТГ спостерігалися переважно у жінок з ГЦД - 19 (20,9%).

Ускладнення стану ФПК у повторнонароджуючих представлено в таблиці 9.2.2.1.

Термін вагітності під час обстеження та розродження коливався від 34 до 41 тижня. У жінок із ожирінням термін пологів становив переважно 38-40 тижнів, серед жінок як з ГЦД, так і з коморбідною патологією, 35-37 тижнів, що обумовлено небезпекою розвитку ускладнень вагітності. 12 повторнонароджуючих, переважно з ГЦД та ожирінням мали рубець на матці від попередніх пологів і відмовились від спроби вагінальних пологів, тому в преіндукцію та індукцію їх не брали.

Таблиця 9.2.2.1

Ускладнення стану ФПК у повторнонароджуючих вагітних

Патологія ново-народженого	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Діабетична фетопатія	I група (n=24)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=6,04$	$p_{1-2}=0,01$
	II група (n=27)	6 (22,2±15,7%)	6,5-37,9	$\chi^2_{1-3}=7,97$	$p_{1-3}=0,005$
	III група (n=40)	11(27,5±13,8%)	13,7-41,3	$\chi^2_{2-3}=0,24$	$p_{2-3}=0,63$
Порушення показників БПП	I група (n=24)	3(12,5±12,4%)	0,1-24,9	$\chi^2_{1-2}=0,83$	$p_{1-2}=0,36$
	II група (n=27)	6(22,2±15,7%)	6,5-37,9	$\chi^2_{1-3}=2,56$	$p_{1-3}=0,11$
	III група (n=40)	12 (30±14,2%)	15,8-44,2	$\chi^2_{2-3}=0,49$	$p_{2-3}=0,48$
Порушення показників КТГ	I група (n=24)	2(8,3±8,2%)	0,1-16,5	$\chi^2_{1-2}=2,71$	$p_{1-2}=0,1$
	II група (n=27)	7(25,9±16,5%)	9,4-42,5	$\chi^2_{1-3}=2,74$	$p_{1-3}=0,09$
	III група (n=40)	10(25±13,4%)	11,6-38,4	$\chi^2_{2-3}=0,007$	$p_{2-3}=0,93$
Плацентарна дисфункція	I група (n=24)	5(20,8±16,3%)	4,6-37,1	$\chi^2_{1-2}=0,18$	$p_{1-2}=0,67$
	II група (n=27)	7(25,9±16,5%)	9,4-42,5	$\chi^2_{1-3}=0,65$	$p_{1-3}=0,42$
	III група (n=40)	12 (30±14,2%)	15,8-44,2	$\chi^2_{2-3}=0,13$	$p_{2-3}=0,72$
Багатоводдя	I група (n=24)	6(25±17,3%)	7,7-42,3	$\chi^2_{1-2}=0,86$	$p_{1-2}=0,36$
	II група (n=27)	10(37,0±18,2%)	18,8-55,3	$\chi^2_{1-3}=0,69$	$p_{1-3}=0,40$
	III група (n=40)	14(35±14,8%)	20,2-49,8	$\chi^2_{2-3}=0,03$	$p_{2-3}=0,87$
Маловоддя	I група (n=24)	4(16,7±14,9%)	1,8-31,6	$\chi^2_{1-2}=2,41$	$p_{1-2}=0,12$
	II група (n=27)	1(3,7±3,6%)	0,1-7,3	$\chi^2_{1-3}=4,18$	$p_{1-3}=0,04$
	III група (n=40)	1(2,5±2,4%)	0,1-4,9	$\chi^2_{2-3}=0,08$	$p_{2-3}=0,78$
Великий плід	I група (n=24)	7 (29,2±18,2%)	10,9-47,4	$\chi^2_{1-2}=0,10$	$p_{1-2}=0,75$
	II група (n=27)	9 (33,3±17,8%)	15,6-51,1	$\chi^2_{1-3}=0,46$	$p_{1-3}=0,49$
	III група (n=40)	15 (37,5±15%)	22,5-52,5	$\chi^2_{2-3}=0,12$	$p_{2-3}=0,73$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп.

Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

З метою підготовки до пологів використовували схожі з впершенароджуючими традиційний та механічний підходи, а індукцію проводили шляхом в/в введення окситоцину 1мл (2,5 МО) на 0,9% розчині натрію хлориду 500 мл на тлі ранньої амніотомії під контролем КТГ. Залежно від методу підготовки вагітні кожної з груп були розподілені на 2 підгрупи (табл.9.2.2.2).

Таблиця 9.2.2.2

**Результати оцінки зрілості шийки матки за Бішопом-Барнетом у
повторнонароджуючих вагітних (бали)**

Патологія	Статус	Shapiro-Wilk, W; p	M±σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Ожиріння	До преіндукції (n=21)	0,93;0,17	6,3±0,3	6,2-6,4	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=10)	0,93;0,42	7,6±0,4	7,3-7,8		
	Балонна дилатація (n=11)	0,93;0,45	11,8±0,4	11,5-12,0		
ГЦД	До преіндукції (n=24)	0,96;0,48	5,1±0,3	5,0-5,2	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=12)	0,93;0,39	6,9±0,4	6,7-7,1		
	Балонна дилатація (n=12)	0,95;0,70	10,9±0,5	10,7-11,2		
ГЦД+ожир	До преіндукції (n=34)	0,97;0,35	4,8±0,4	4,7-4,9	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=17)	0,94;0,28	6,2±0,3	6,1-6,4		
	Балонна дилатація (n=17)	0,95;0,52	10,6±0,3	10,4-10,7		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$).

За результатами проведеної цервікометрії були отримані наступні результати (табл.9.2.2.3).

Як видно з таблиці 9.2.2.3 найбільш ефективним методом підготовки до пологів за результатами цервікометрії був механічний метод, який майже вдвічі вкоротив шийку матки в обстежених вагітних порівняно з її показниками до преіндукції і які достовірно не відрізнялися від показників контрольної групи ($13,2 \pm 2,5$ мм).

Кількісні показники жорсткості тканини шийки матки, за даними еластометрії, представлені в таблиці 9.2.2.4.

Як свідчать отримані нами дані, використання ПГЕ2 покращило еластичність шийки, зменшивши її коефіцієнт жорсткості (Strain Ratio), але комплексний метод був більш ефективним.

Таблиця 9.2.2.3

Результати оцінки зрілості шийки матки за цервікометрією (мм)

Патологія	Статус	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Ожиріння	До преіндукції (n=21)	0,92;0,07	21,3 $\pm$ 3,4	19,9-22,8	p₁₋₂= 0,04 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=10)	0,89;0,17	18,3 $\pm$ 2,4	16,9-19,8		
	Балонна дилатація (n=11)	0,87;0,09	10,2 $\pm$ 3,1	8,4-12,1		
ГЦД	До преіндукції (n=24)	0,97;0,78	23,5 $\pm$ 2,5	22,5-24,5	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=12)	0,96;0,76	19,5 $\pm$ 3,2	17,7-21,4		
	Балонна дилатація (n=12)	0,93;0,36	11,5 $\pm$ 2,3	10,2-12,8		
ГЦД+ожир	До преіндукції (n=34)	0,96;0,23	27,4 $\pm$ 3,6	26,2-28,6	p₁₋₂=0,004 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=17)	0,89;0,05	23,9 $\pm$ 3,3	22,4-25,5		
	Балонна дилатація (n=17)	0,97;0,82	14,9 $\pm$ 3,4	13,2-16,5		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл.

P-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$).

Таким чином, соноеластографічне дослідження в поєднанні з ультразвуковим вимірюванням довжини шийки матки, забезпечує клінічно вірогідну та об'єктивну інформацію в прогнозуванні результатів підготовки до пологів у вагітних з ГЦД та ожирінням. Хоча цервікометрія більш достовірно визначає положення шийки матки, її довжину та розкриття цервікального каналу, еластографія свідчить про ступінь щільності тканин шийки матки, а разом зазначені методи дозволяють об'єктивно визначити зрілість, недостатню зрілість або незрілість шийки матки напередодні пологів порівняно зі шкалою Бішопа, що може бути обумовлено як суб'єктивізацією дослідження, так і ожирінням, яке утруднює вагінальне обстеження.

Таблиця 9.2.2.4

Результати еластометрії в повторнородячих вагітних (у о)

Патологія	Статус	Shapiro-Wilk, W; p	$M \pm \sigma$ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) P
Ожиріння	До преіндукції (n=21)	0,96;0,58	3,8±0,5	3,6-3,9	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=10)	0,86;0,08	2,2±0,3	2,0-2,3		
	Балонна дилатація (n=11)	0,96;0,75	1,4±0,4	1,1-1,6		
ГЦД	До преіндукції (n=24)	0,97;0,66	2,1±0,2	2,0-2,2	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p ₂₋₃ =0,09	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=12)	0,97;0,92	1,3±0,3	1,1-1,5		
	Балонна дилатація (n=12)	0,88;0,08	1,1±0,2	1,0-1,2		
ГЦД+ожир	До преіндукції (n=34)	0,98;0,84	2,6±0,3	2,5-2,7	p₁₋₂<0,001 p₁₋₃<0,001 p₂₋₃<0,001	<0,001
	Преіндукція ПГЕ2 (n=17)	0,98;0,98	1,5±0,2	1,4-1,6		
	Балонна дилатація (n=17)	0,97;0,84	1,1±0,2	1,0-1,2		

Примітка. При значенні критерію W - $p > 0,05$ параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими ($< 0,05$).

Таким чином, цервікометрію в поєднанні з еластографією можна вважати більш надійним та об'єктивним методом оцінки зрілості шийки матки напередодні пологів, особливо у вагітних із ожирінням. Використання механічного методу із застосуванням балонної дилатації значно покращує стан шийки матки порівняно із застосуванням тільки ПГЕ2.

У результаті проведеної підготовки до пологів за допомогою ПГЕ2 пологова діяльність самостійно розпочалась упродовж 24 годин від моменту застосування гелю у 21 вагітної (53,9%), з них у 5 (50%) жінок з ожирінням, у 7 (58,3%) - з ГЦД та у 9 (52,9%) - з коморбідною патологією. У результаті преіндукції механічним методом спонтанна пологова діяльність розпочалася у 33 (82,5%) респонденток, з них у 9 (81,8%) - з ожирінням, у 10 (83,3%) - з

ГЦД, у 14 (82,4%) - з ГЦД та ожирінням, що в 1,5 рази мало більшу ефективність, ніж використання ПГЕ2 (табл.9.2.2.5).

Таблиця 9.2.2.5

**Результат пологів у повторнонароджуючих із застосуванням ПГЕ2
для підготовки шийки матки**

Групи	Народили самостійно за 24 год	Індукція пологів	Самостійні пологи після індукції	Кесарів розтин
Ожиріння (n=10)	5 (50%)	5 (50%)	4 (80%)	1 (20%)
ГЦД (n=12)	7 (58,3%)	5 (41,7%)	4 (80%)	1 (20%)
ГЦД+ОЖ (n=17)	9 (52,9%)	8 (47,1%)	5 (62,5%)	3 (37,5%)
Усього (n=39)	21 (53,9%)	18 (46,1%)	11 (61,1%)	5 (12,8%)

Результати преіндукції у впершенароджуючих із застосуванням механічного методу (катетер Фолея) представлено в таблиці 9.2.2.6.

Таблиця 9.2.2.6

**Результат пологів у повторнонароджуючих із застосуванням балонної
дилятації для підготовки шийки матки**

Групи	Самостійні пологи на протязі 24 год	Індукція через 24 години	Самостійні пологи після індукції	Кесарів розтин
Ожиріння (n=11)	9 (81,8%)	2 (18,2%)	1 (9,1%)	1 (9,1%)
ГЦД (n=12)	10 (83,3%)	2 (16,7%)	2 (16,7%)	
ГЦД+ОЖ (n=17)	14 (82,4%)	3 (17,6%)	2 (11,8%)	1 (5,8%)
Усього (n=40)	33 (82,5%)	7 (17,5%)	5 (12,5%)	2 (5%)

Якщо пологова діяльність не розпочиналась самостійно, проводили індукцію пологів, усього індукцію мали 25 (31,6%) жінок, з них 18 (46,1%) використовували ПГЕ2 та 7 (17,5%) - механічний метод. Після проведеної індукції самостійно народили 11 жінок, яким використано ПГЕ2 та 5 після комплексного метода.

Кесарів розтин проведено 5 вагітним (12,8%) після підготовки ПГЕ2 та індукції через клінічно вузький таз (2 випадки), дистрес (2), слабкість пологової діяльності (1) та 2 (5%) вагітним після застосування механічного метода, в яких показанням до кесарева розтину був клінічно вузький таз, переважно через макросомію, обумовлену діабетичною фетопатією (рис. 9.2.2.1).

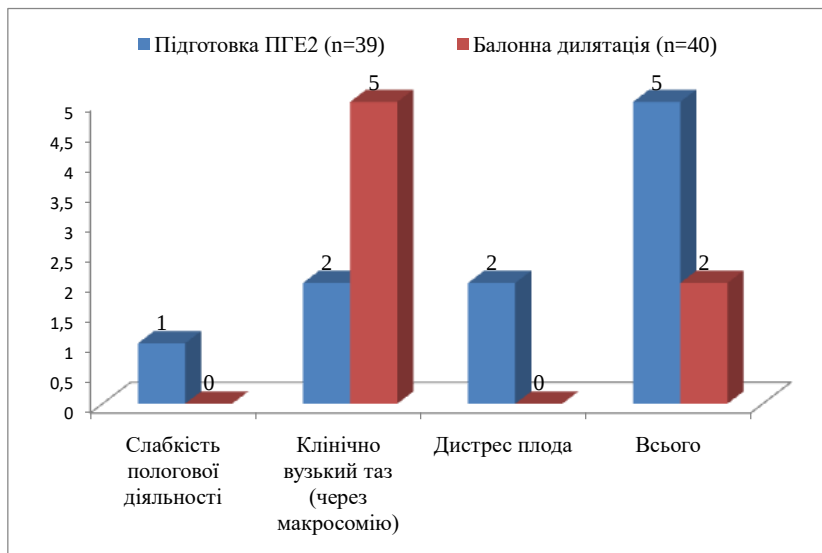


Рис. 9.2.2.1. Показання до кесарева розтину у повторнонароджуючих жінок/

Необхідно відзначити, що для контролю просування плода в пологах, вставлення голівки та своєчасної діагностики клінічно вузького тазу з метою попередження ускладнень для матері і плода використовували інтрапартальне УЗД.

При ультразвуковому вимірюванні кута між довгою віссю лонної кістки та лінією від нижнього краю лона, проведеною дотично до найглибшої кісткової частини черепа плода (AoP) та його значенні більше 120° пологи закінчувалися самостійно, якщо цей показник був менше 120° і голівка плода не опускалася, визначався клінічно вузький таз, що слугувало показанням до

кесарева розтину.Отже, розродження у повторнонароджуючих жінок виконано шляхом кесарева розтину виключно у зв'язку з неможливістю просування голівки клінічно вузьким тазом, обумовленим макросомією через діабетичну фетопатію.

Необхідно відзначити, що застосування механічного методу підготовки до пологів з подальшою індукцією з використанням епідуральної анестезії знижує відсоток кесарева розтину в 2,65 рази в порівнянні з преіндукцією ПГЕ2. Усього від повторнонароджуючих жінок народилась 101 дитина, з них 49 (48,5%) хлопчиків і 52 (51,5%) дівчинки. Маса новонароджених у 9 (22,5%) жінок з ГЦД та ожирінням перевищувала 4000 г, дорівнюючи у середньому 4230 ± 250 г. У жінок з ГЦД маса немовлят перевищувала 4000 г у 5 (18,5%) і в середньому становила 3970 ± 150 г, у жінок із ожирінням маса немовлят перевищувала 4000 г у 4 (16,7%) і в середньому складала 3950 ± 150 г.

Оцінка стану новонароджених від повторнонароджуючих жінок представлена в таблиці 9.2.2.7.

Оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар, необхідно відзначити, що у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 11 дітей (10,9%), з них 6(15%) малюків у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, 2 (7,4%) - у групі з ГЦД та 3 (12,5%) в групі з ожирінням.

Дистоція плечиків плода в пологах виявлена у 2 повторнонароджуючих роділь, яка була обумовлена макросомією. Ускладнення стану новонародженого від вагітних з ГЦД на тлі ожиріння найчастіше обумовлено діабетичною фетопатією, яка діагностована у 17 (16,8%) випадках. Серед інших перинатальних ускладнень у новонароджених зустрічалися гіпоглікемія (14,9%), ураження ЦНС (8,9%), респіраторний дистрес синдром (6,9%), жовтяниця (5,9%).

Стан кислотно-лужного стану пуповинної крові новонароджених у повторнонароджуючих жінок представлений в таблиці 9.2.2.8.

Таблиця 9.2.2.7

Стан новонароджених від повторнонароджуючих жінок

Патологія ново-народженого	Група	Результат	Довірчий інтервал (ДІ=95%)	χ^2	P
Макросомія	I група (n=24)	4(16,7±14,9%)	1,8-31,6	$\chi^2_{1-2}=0,03$	$p_{1-2}=0,86$
	II група (n=27)	5(18,5±14,7%)	3,8-33,2	$\chi^2_{1-3}=0,32$	$p_{1-3}=0,58$
	III група (n=40)	9(22,5±12,9%)	9,6-35,4	$\chi^2_{2-3}=0,16$	$p_{2-3}=0,70$
Діабетична фетопатія	I група (n=24)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=6,04$	$p_{1-2}=0,01$
	II група (n=27)	6(22,2±15,7%)	6,5-37,9	$\chi^2_{1-3}=7,97$	$p_{1-3}=0,005$
	III група (n=40)	11(27,5±13,8%)	13,7-41,3	$\chi^2_{2-3}=0,24$	$p_{2-3}=0,63$
Асфіксія	I група (n=24)	3 (12,5±12,4%)	0,1-24,9	$\chi^2_{1-2}=0,37$	$p_{1-2}=0,54$
	II група (n=27)	2(7,4±7,3%)	0,1-14,7	$\chi^2_{1-3}=0,08$	$p_{1-3}=0,78$
	III група (n=40)	6(15±11,1%)	3,9-26,1	$\chi^2_{2-3}=0,88$	$p_{2-3}=0,35$
Дистоція	I група (n=24)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=0,91$	$p_{1-2}=0,34$
	II група (n=27)	1(3,7±3,6%)	0,1-7,3	$\chi^2_{1-3}=0,61$	$p_{1-3}=0,44$
	III група (n=40)	1(2,5±2,4%)	0,1-4,9	$\chi^2_{2-3}=0,08$	$p_{2-3}=0,78$
Гіпоглікемія	I група (n=24)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=3,86$	$p_{1-2}=0,05$
	II група (n=27)	4(14,8±13,4%)	1,4-28,2	$\chi^2_{1-3}=7,11$	$p_{1-3}=0,008$
	III група (n=40)	10(25±13,4%)	11,6-38,4	$\chi^2_{2-3}=1,01$	$p_{2-3}=0,32$
Жовтяниця	I група (n=24)	1(4,2±4,1%)	0,1-8,3	$\chi^2_{1-2}=0,24$	$p_{1-2}=0,62$
	II група (n=27)	2(7,4±7,3%)	0,1-14,7	$\chi^2_{1-3}=0,28$	$p_{1-3}=0,59$
	III група (n=40)	3(7,5±7,4%)	0,1-14,9	$\chi^2_{2-3}<0,001$	$p_{2-3}=0,99$
РДС	I група (n=24)	0(0±0%)	0-0	$\chi^2_{1-2}=2,83$	$p_{1-2}=0,09$
	II група (n=27)	3 (11,1±11,0%)	0,1-22,1	$\chi^2_{1-3}=3,25$	$p_{1-3}=0,07$
	III група (n=40)	5(12,5±10,3%)	2,3-22,8	$\chi^2_{2-3}=0,03$	$p_{2-3}=0,86$
Ураження ЦНС	I група (n=24)	2(8,3±8,2%)	0,1-16,5	$\chi^2_{1-2}=0,11$	$p_{1-2}=0,74$
	II група (n=27)	3 (11,1±11,0%)	0,1-22,1	$\chi^2_{1-3}=0,05$	$p_{1-3}=0,83$
	III група (n=40)	4(10±9,3%)	0,7-19,3	$\chi^2_{2-3}=0,02$	$p_{2-3}=0,89$

Примітка. Дані представлені у вигляді абсолютного числа пацієнтів (% від загального числа); χ^2 -хі квадрат Пірсона; р-достовірність відмінностей досліджуваних груп. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Таблиця 9.2.2.8

**Стан кислотно-лужного стану пуповинної крові новонароджених у
повторнонароджуючих жінок**

Пара метр	Група	Shapiro-Wilk, W; p	M $\pm$ σ (Me) (LQ-UQ)	95% ДІ	Tukey's (Dunn) test P	ANOVA (Kruskal-Wallis) p
pH	Контроль (n=20)	0,98;0,89	7,4 $\pm$ 0,2	7,3-7,5	p₁₋₂=0,02	<0,001
	I група (n=12)	0,98;0,96	7,30 $\pm$ 0,09	7,26-7,33	p ₁₋₃ =0,43	
	II група (n=21)	0,97;0,79	7,34 $\pm$ 0,11	7,30-7,39	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,96;0,13	7,11 $\pm$ 0,08	7,08-7,14	p ₂₋₃ =0,40 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	
pCO ₂	Контроль (n=20)	0,96;0,59	38,3 $\pm$ 1,5	37,7-38,9	p₁₋₂=0,002	<0,001
	I група (n=12)	0,96;0,36	41,6 $\pm$ 1,6	40,1-42,2	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=21)	0,95;0,26	48,1 $\pm$ 3,0	47,0-49,3	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,97;0,32	54,3 $\pm$ 3,9	53,1-55,5	p₂₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	
pO ₂	Контроль (n=20)	0,97;0,66	96,7 $\pm$ 2,3	95,7-97,7	p₁₋₂=0,002	<0,001
	I група (n=12)	0,96;0,45	92,4 $\pm$ 3,2	91,1-93,7	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=21)	0,97;0,67	87,3 $\pm$ 3,6	85,9-88,7	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,98;0,51	49,1 $\pm$ 4,8	47,6-50,6	p₂₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	
BE	Контроль (n=20)	0,96;0,49	-4,2 $\pm$ 0,3	-4,1-(-4,4)	p₁₋₂=0,005	<0,001
	I група (n=12)	0,96;0,36	-4,74 $\pm$ 0,21	-4,66-(-4,82)	p₁₋₃<0,001	
	II група (n=21)	0,93;0,08	-5,5 $\pm$ 0,8	-5,2-(-5,8)	p₁₋₄<0,001	
	III група (n=19)	0,97;0,28	-6,8 $\pm$ 0,4	-6,7-(-6,9)	p₂₋₃<0,001 p₂₋₄<0,001 p₃₋₄<0,001	

Примітка. При значенні критерію W - p>0,05 параметри мають нормальний розподіл. Р-значення, виділені жирним шрифтом, вважаються значущими (< 0,05).

Резюме. Таким чином, для діагностики перинатальних ускладнень у плода ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних з ожирінням та ГЦД дозволяє визначити основні ультразвукові ознаки діабетичної фетопатії, плацентарної дисфункції, порушень плодового та плодово-плацентарного та матково-плодового кровоплину. Своєчасне розродження вагітних із загрозою перинатальних ускладнень залежить від стану плода, який краще визначати за допомогою кКТГ з STV контролем, та

стану шийки матки, який контролюється ультразвуковою цервікометрією та еластографією. Ефективність підготовки до пологів у вагітних з ГЦД та ожирінням за допомогою ПГ Е2 не завжди ефективні, подальша індукція пологів з використанням окситоцину часто викликає дистрес плода, що свідчить про необхідність оптимізації розродження через природні шляхи за рахунок розробки ефективних засобів підготовки вагітних до пологів з використанням механічного методу (балонна дилатація), що викликає самостійну пологову діяльність і не потребує подальшої індукції або проведення індукції з використанням меншої дози окситоцину (2,5 МО) на тлі епідуральної анестезії, що посприяє зниженню ускладнень пологів, таких як дистрес плода, аномалії пологової діяльності, частоти кесарева розтину та, у свою чергу, зменшить кількість та тяжкість перинатальних ускладнень.

Матеріали розділу представлені у статтях:

1. Железняков О.Ю. Стан плода та новонародженого від матерів з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4(1):7-16.

2. Железняков О., Лазуренко В., Васильєва І., Фролова Т., Сафонов Р., Лященко О., Овчаренко О. Перинатальні аспекти розродження жінок з ожирінням та гестаційним діабетом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;4(54): 100-109.

Розділ 10

ОСОБЛИВОСТІ ОПЕРАТИВНОГО РОЗРОДЖЕННЯ ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Перебіг ГЦД на тлі ожиріння у вагітних, як правило, асоціюється з материнськими та перинатальними ускладненнями. Враховуючи негативний вплив ГЦД та ожиріння на стан матері і плода (діабетична фетопатія та інші) пологи у таких вагітних нерідко закінчуються оперативним шляхом - кесаревим розтином.

Метою цього етапу дослідження було проведення аналізу частоти, показань, техніки операції кесарева розтину, її удосконалення у жінок з ГЦД та ожирінням для профілактики ускладнень з боку матері та новонародженого. Для досягнення мети були проаналізовані сучасні дані наукової літератури (статті, монографії, накази та клінічні протоколи) щодо кесарева розтину в різних країнах світу, також була вивчена медична документація, історії вагітності та пологів у жінок з ГЦД та ожирінням, за даними статистичних звітів за 2020-2023 р.р. КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова. Проводився порівняльний аналіз для визначення можливих зв'язків між частотою кесарева розтину у довоєнний період і період воєнної агресії в прифронтовому місті.

При проведенні аналізу медичної документації було виявлено, що за даними Харківської ОКЛ, кількість вагітних із ожирінням підвищилася майже вдвічі з 16,5% в 2021 році до 31% в 2022 році, на що міг вплинути початок війни, стреси, знаходження вагітних у зоні бойових дій, психоемоційні фактори, порушення харчової поведінки. Кількість хворих на ГЦД також змінилася в бік підвищення частоти з 30,7% в 2021 році до 37,8% - у 2023 році, не останню роль у цьому процесі могло відіграти ожиріння.

Динамика кесарева розтину (КР) також зросла за останні роки, що може бути зумовлено, як спеціалізацією багатoproфільної обласної клінічної лікарні з надання допомоги вагітним з екстрагенітальною допомогою, так і

воєнними діями в Харківській області. Якщо в мирний час кількість пологів коливалася від 2258 (2020 рік) до 2428 (2021 рік), а частота КР становила 37,5% та 39,2% відповідно, то в 2022 році кількість пологів значно зменшилася до 949 та 1278 в 2023 році, а частка КР склала 40,5% та 43,7%. Було виявлено, що в довоєний період співвідношення плановий КР/ургентний КР становило 74,7%/25,3%. Під час воєнного стану відповідне співвідношення змінювалося на 66%/34%. Отримані дані свідчать про підвищення частоти та ургентності КР може бути обумовлено як збільшенням екстрагенітальної патології (з 70,7% до 80,6%), так і стресовими факторами. Ургентний КР виконувався відповідно до клінічної ситуації за наявності показань та інформованої згоди пацієнтки.

Серед показань до КР перше місце посідали захворювання ендокринної системи, зокрема цукровий діабет та ожиріння. Серед жінок, яким проведено оперативне розродження, відмічалось підвищення кількості вагітних з ГЦД з 4,3% до 11,8% (майже в 2,5 рази) та з ожирінням II-III ступеня (з 2,3% до 5,8%). Водночас частота фетопатії, як показання до КР, підвищилася від 2,6% (2021 рік) до 4,9% (2023р).

10.1. Особливості показань, умов та техніки кесарева розтину в Україні

Метою наступного етапу дослідження було проведення порівняльного аналізу клінічних протоколів операції кесарева розтину в Україні та інших країнах, зокрема Великій Британії для покращення якості медичної допомоги та оптимізації результатів як для матері, так і для новонародженого.

Для реалізації поставлених завдань був проведений аналіз сучасних наукових досліджень, статистичних даних, наказів та клінічних протоколів операцій кесарева розтину в Україні та у Великій Британії, в якій протокол КР найближчий до українського. Крім того, були вивчені медична документація та статистичні звіти, які стосуються проведення цієї хірургічної операції в Харківській обласній клінічній лікарні за останні роки та їх зміни

під час воєнного стану. Для досягнення мети нами було проаналізовано уніфікований клінічний протокол «Кесарів розтин» МОЗ України від 5 січня 2022 року та клінічний протокол Великої Британії NICE GUIDELINE «Caesarean birth» в останній редакції від 6 вересня 2023 року [49, 304].

Насамперед було вирішено порівняти український та англійський протоколи кесарева розтину за часом проведення. Залежно від проміжка часу від моменту прийняття рішення про розродження методом КР до початку операції розрізняють ургентний та плановий кесарів розтин. Ургентний КР виконується відповідно до клінічної ситуації за наявності показань та інформованої згоди пацієнтки. В Україні та Великій Британії розрізняють такі категорії ургентності (табл. 10.1.1).

Таблиця 10.1.1

Порівняння категорій ургентності кесарева розтину

Категорія ургентності КР (згідно з українському протоколом)	Категорія ургентності КР (згідно з протоколом Великої Британії)
I категорія - існує значна загроза життю матері та/або плода (наприклад, дистрес плода, розрив матки тощо) – операцію має бути розпочато не пізніше, ніж через 30 хвилин від визначення показань;	Категорія 1 (ЕКСТРЕНА) - безпосередня загроза життю матері або плода (підозра на розрив матки, передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, випадіння петель пуповини, гіпоксія плоду або стійка фетальна брадикардія). Пологи повинні бути завершені протягом 30 хвилин після прийняття рішення.
II категорія - стан матері та/або плода порушені, але безпосередньої загрози життю матері та/або плода немає (наприклад, аномалії пологової діяльності в разі порушеного стану матері чи плода) – операцію має бути розпочато не пізніше 75 хвилин від визначення показань;	Категорія 2 (ТЕРМІНОВА) – Патологія матері або плода, що не є безпосередньо небезпечною. Народження повинно виконати протягом 75 хвилин з моменту прийняття рішення.
III категорія - стан матері та плода не порушені, однак потребують абдомінального розродження (наприклад, допологове злиття вод в разі запланованого КР; аномалії пологової діяльності за відсутності скомпromетованого стану матері чи плода) – операцію має бути розпочато впродовж 75 хвилин, але якомога скоріше;	Категорія 3 (ЗАПЛАНОВАНА) - Відсутні ускладнення у матері чи плоду, але потрібно раннє народження.
IV категорія – за попереднім планом у запланований день та час.	Категорія 4 (ПЛАНОВА) - Час народження обирається відповідно до бажань жінки або медичного працівника.

Як видно з таблиці, категорії ургентності майже збігаються за кількістю та часом, але мають різну назву, а час планового КР у Великій Британії визначається за бажанням жінки або лікаря.

Показання до *ургентного* кесарева розтину в Україні та Великій Британії майже не розрізняються, що обумовлено загальними принципами надання невідкладної допомоги в акушерській практиці. До них належать: 1) передчасне відшарування нормально розташованої плаценти до початку пологів або під час пологів за відсутності умов для швидкого розродження; 2) кровотеча зі статевих шляхів нез'ясованої етіології у пізньому терміні вагітності чи під час пологів; 3) розрив матки загрозливий або що розпочався; 4) дистрес плода (за даними інструментальних методів дослідження) у першому періоді пологів; 5) випадіння петель пуповини, що пульсують; 6) обструктивні пологи (задній асинклітизм, неправильне положення плода після відходження навколоплідних вод, розгинальне передлежання або вставлення голівки, клінічно вузький таз); 7) порушення пологової діяльності, що не коригуються медикаментозно; 8) невдала спроба індукції пологів; 9) критичний стан, смерть мозку вагітної, смерть вагітної при життєздатному плоді. Порівняння показань до планового КР представлені в таблиці 10.1.2

Таблиця 10.1.2

Порівняння показань до планового кесаревого розтину

Показання для планового КР (згідно з українським протоколом)	Показання для планового КР (згідно з британським протоколом)
1	2
Передлежання плаценти (за даними УЗД у терміні 36+тиж. нижній край плаценти розташований на < 2 см від внутрішнього вічка)	Часткове або повне передлежання плаценти. Вростання плаценти в рубець на матці (підтверджене УЗД в терміні від 32 до 34 тижнів)
Тазове передлежання плода (після невдалої спроби зовнішнього повороту плода у 36 тижнів; за наявності протипоказань до зовнішнього повороту за наполяганням вагітної)	Сідничне передлежання плода (У випадку невдалого зовнішнього акушерського повороту плода після 36 тижнів, або відмови матері від цієї процедури) Передчасні пологи (від 26 до 36+6 тижнів) в випадку сідничного передлежання плода.

1	2
Поперечне положення плода.	-
Тазове передлежання або неправильне положення першого плода за багатоплідної вагітності	Дихоріальна діамніотична двійня у випадку, якщо перший плід не в головному передлежанні. (Після 32 тижнів) Передчасні пологи при вагітності двійнею (від 26 до 32 тижнів) у випадку, якщо перший плід не в головному передлежанні. Вагітність трійнею (після 35 тижнів в випадку відсутності ускладнень)
Моноамніотична двійня	Монохоріальна моноамніотична двійня (від 32 до 33+6 тижнів)
Синдром затримки росту одного з плодів за багатоплідної вагітності.	-
Рубець на матці за наявності протипоказань до вагінальних пологів (попередній корпоральний кесарів розтин, Т- або J-подібний розріз матки за попередньої операції, розрив матки в анамнезі, понад один кесарів розтин в анамнезі, стан після гінекологічних утручань з проникненням у порожнину матки, відмова жінки від спроби вагінальних пологів).	Рубець на матці після попереднього КР або міомектомії.
Первинний генітальний герпес менше ніж 6 тижнів до пологів.	Первинна інфекція матері вірусом герпесу.
Екстрагенітальні захворювання та синдроми: система кровообігу: висока легенева гіпертензія, дилатація висхідної аорти > 45 мм, тяжкий аортальний стеноз, прийом вагітною оральних антикоагулянтів (антагоністів вітаміну К), інфаркт міокарда при цій вагітності, тяжка серцева недостатність (функціональний клас III або IV за NYHA); дихальна система: захворювання легень, що обумовлюють загрозу пневмотораксу, легенева кровотеча, що була наявна менш ніж за 4 тижні до розродження; нервова система; внутрішньомозкові пухлини, гіпертензивно-лікворний синдром, аневризми церебральних судин, артеріо-венозні мальформації, стан після геморагічного інсульту; орган зору: геморагічна форма ретинопатії, перфоративна виразка рогівки, поранення очного яблука з проникненням, гострий напад глаукоми. (NB! Будь-яка інша офтальмологічна патологія, окрім вищезазначеної, не є показанням до кесаревого розтину); цукровий діабет: передбачувана маса плода > 4500 г; гепатит С у поєднанні з ВІЛ-інфекцією;	Тяжка екстрагенітальна патологія матері.

1	2
ВІЛ-інфекція: вірусне навантаження > 50 копій/мкл	Інфекції, що можуть передаватися від матері: ВІЛ
Пухлини або кісткові деформації малого тазу, що перешкоджають народженню дитини.	Деформації тазу матері та/або диспропорція розмірів плода і тазу матері
Рак шийки матки	
Розрив промежини III ступеня в анамнезі, стан після пластичних операцій на промежині	
Стан після хірургічного лікування сечостатевого або кишково-статевого нориць	
Вади розвитку плода, що підлягають хірургічній корекції у ранньому неонатальному періоді: діафрагмальна кила, спінальні дизрафії, гастрошизис, тератоми (за рішенням перинатального консилиуму із залученням профільного хірурга).	
Зрошені близнюки	
Дострокове розродження після повторних гемотрансфузій при імунних конфліктах	
	Бажання жінки. (За відсутності показань – після детального обговорення ризиків для матері та плода та консультації психолога з приводу токофобії із записом цього обговорення та внесенням згоди в історію хвороби)

Як видно з таблиці 10.1.2, протоколи України та Великої Британії щодо показань до планового КР мають низку відмінностей, головною з яких є бажання жінки. У Великій Британії за відсутності показань до КР його можна виконати за бажанням вагітної після детального обговорення ризиків для матері та плода, консультації психолога з приводу токофобії, внесенням інформованої згоди в історію хвороби.

Велика увага як в Україні, так і у Великій Британії приділяється анестезії при проведенні КР, але в протоколах Великої Британії її особливості представлені більш детально. Усім жінкам рекомендована спінальна анестезія, що виконується в операційній. Профілактика гіпотонії матері – нахил на лівий бік до 15°, якщо жінка знаходиться у положенні лежачи на операційному столі, введення фенилефрину одразу після спінальної анестезії. Призначення протиблювотних засобів та препаратів, що знижують

кислотність шлункового соку (антациди та інгібітори протонної помпи). Профілактика гіпотермії: прогрівати всі рідини для в/в введення до 38-40°, препарати крові – до 37°. Введення антибіотиків перед розрізом на шкірі.

Згідно з українським клінічним протоколом “Кесарів розтин” [49] специфіка проведення кесарева розтину в Україні представлена такою технікою операції. Спочатку визначте середину розрізу та зробіть три відмітки на шкірі: одну по середній лінії та по одній – по боках. Злегка натягніть шкіру в напрямку складки, це дає меншу деформацію та забезпечує прямий розріз. Зробіть розріз шкіри довжиною приблизно 15 см. Він не повинен заходити у підшкірну клітковину. Цей неглибокий розріз має бути майже безкровним. Заглибте розріз скальпелем на 2-3 см посередині розрізу в поперечному напрямку крізь підшкірну клітковину до апоневрозу. Не намагайтесь відсепарувати підшкірну клітковину. Кровоносні судини та нерви залишаються при цьому інтактними оскільки зона підшкірної клітковини по середній лінії є найбільш безкровною. Зробіть невеликий поперечний розріз апоневрозу скальпелем. Подовжте поперечний розріз апоневрозу в обидва боки під підшкірною клітковиною, не порушуючи при цьому її цілості: розташуйте кінчики частково відкритих ножиць так, щоб одне лезо було розташовано над, а інше – під апоневрозом (підтримуйте ножиці знизу вказівним пальцем лівої руки). Просувajte ножиці латерально спочатку від себе, а потім на себе. На цьому рівні прямі м’язи не потребують відокремлення від апоневрозу, тому що знаходяться вище рівня прикріплення пірамідальних м’язів. М’яко відділіть апоневроз від м’язів, вказівними пальцями розведіть прямі м’язи краніально та каудально, готуючись до наступного кроку. Розведіть прямі м’язи. Для цього хірург та асистент розташовують вказівний та середній пальці правої руки по середній лінії між прямими м’язами, захоплюючи при цьому м’яз, а потім одночасно розводять їх шляхом тракцій зі збалансованою та зростаючою силою. Цей рух треба проводити з зовнішньою ротацією, що дозволяє розвести верхню частину розрізу більше, ніж нижню. Не бійтесь докладати велику силу. Цей маневр

дозволяє змістити всі судини та нерви вбік, не пошкоджуючи їх, і здійснити доступ до очеревини. Вказівними пальцями розтягуйте в поперечному напрямку парієтальну очеревину у верхньому куті рани поки не утвориться невеличкий отвір. Розширте отвір вказівними пальцями в каудальному та краніальному напрямках. Якщо очеревину розтягують у краніальному та каудальному напрямках, вона рветься поперек, що запобігає травмуванню сечового міхура. Використання пальців при входженні в черевну порожнину запобігає травмуванню кишківника. Ідентифікуйте нижній сегмент матки та сечовий міхур. Зробіть скальпелем поперечний поверхневий розріз вісцеральної очеревини довжиною 1 см над сечовим міхуром. Уникаючи кровоносних судин просувайтесь вправо та вліво (загалом на 10-12 см), щоб через цей отвір можна було б народити дитину. Застосовуйте дзеркала для того, щоб бачити рух інструменту. Намагайтесь не опускати рівень розрізу, оскільки це може обмежити можливості розведення країв розрізу матки. Опустіть вісцеральну очеревину із сечовим міхуром донизу, використовуючи 2 пальці. Використання пальців запобігає травмі сечового міхура у порівнянні із використанням тампону. Зробіть невеликий поперечний розріз у нижньому сегменті матки скальпелем. Пальцями розтягніть краї отвору на матці у поперечному напрямку. Великий палець правої руки використовуйте переважно для фіксації у дальньому куті рани, а вказівний палець лівої руки - для розведення в ближньому куті рани. Великий палець товще вказівного, що знижує ризик травмування судин на віддаленому боці матки. Продовжуйте отвір більше вправо, ніж вліво, тому що наприкінці вагітності матка здебільшого повернута вправо. Підведіть два пальці під голівку плода та виведіть її з рани. Асистент натискає на дно матки, щоб допомогти вилучити дитину. Пальці займають менше місця, ніж повна долоня, завдяки чому зменшується вірогідність травми матки при вилученні плода. Після народження дитини анестезіолог вводить 5 ОД окситоцину внутрішньовенно. Послід видаляється шляхом контрольованої тракції за пуповину. Для цього пуповину тримають у стані легкого натягування до початку спонтанного

відокремлення плаценти. Обережно підтягуючи за пуповину послід видаляють з порожнини матки. Не слід тягнути за пуповину за відсутності скорочення матки та ознак відокремлення плаценти оскільки це може призвести до вивороту матки. Також в абдомінальній рані, розміщуючи всю руку позаду матки, проводьте масаж матки для стимуляції її скорочень. У разі сильної кровотечі з плацентарної площадки, стисніть матку між долонями. Даний метод дає суттєвий гемостаз. Продовжуючи масаж матки, марлевою серветкою видаліть залишки плодових оболонок та тканин з матки, стимулюючи її скорочення. Захопіть центр нижнього краю рани на матці атравматичним затискачем. Якщо необхідно, розширте цервікальний канал розширювачем Гегара і проштовхніть розширювач у піхву для того, щоб вилучити його після операції. Цей крок може підвищувати ризик реалізації генітальної інфекції, тобто її поширення з піхви у матку. Цілісність матки відновіть накладанням однорядного або дворядного безперервного шва через усю товщу стінки матки. Застосовуйте довгу (90 см) лігатуру (надавайте перевагу синтетичному шовному матеріалу, що розсмоктується) № 1 та велику колючу голку. Відступіть 1 см від краю розрізу зверху та знизу для забезпечення достатнього гемостазу. Будьте обережними в нижньому відділі розрізу, щоб запобігти травмуванню сечового міхура. У разі витончення нижнього сегменту може з'явитися необхідність у накладанні другого ряду швів. Контроль гемостазу. Переконайтесь, що АТ та пульс в межах норми. Якщо гемостаз недостатній, накладіть додаткові шви для впевненості у відсутності кровотечі. Видаліть згортки крові. Рідку кров видаліть з черевної порожнини відсмоктувачем. Мінімізуйте маніпуляції з кишківником – це забезпечить раннє відновлення його функції. Ушивання вісцеральної очеревини: зведіть краї вісцеральної та парієтальної очеревини, не накладаючи лігатур. За короткий проміжок часу краї рани очеревини відновлюються. Відновіть цілість апоневрозу однорядним безперервним швом без перекиду. Надавайте перевагу синтетичному шовному матеріалу з довготривалим терміном розсмоктування. Накладіть перший шов так, щоб

вузол знаходився під апоневрозом. Кожний укол спрямовуйте трохи по діагоналі через розріз. Не застосовуйте безперервний шов з перекидом. Будьте обережним в краях розрізу, щоб не пошкодити судини. Рутинне ушивання підшкірної клітковини є необов'язковим за винятком випадків, коли її товщина перевищує 2 см. Ушійте шкіру, застосовуючи косметичний внутрішньо-шкірний шов або декілька окремих швів за Донаті. Затисніть краї розрізу затискачами в проміжках між швами для забезпечення правильного з'єднання країв рани. За відсутності інтраопераційних ускладнень пропонуйте породіллі раннє вживання рідини. Здійсніть ранню мобілізацію пацієнтки відразу після закінчення дії анестетиків. Немає необхідності в голодуванні після операції. Рання мобілізація знижує ризик тромбоемболічних ускладнень та зменшує інтенсивність і тривалість післяопераційного болю. Зменшення відчуття болю полегшує грудне вигодовування, а це своєю чергою сприяє скороченню та інволюції матки. Окремі шви зніміть на 7-у добу після операції, що знижує ризик розвитку інфекції та келоїдних рубців [36,49].

Технічні *особливості операції кесарева розтину у Великій Британії* мають такі аспекти [304]. Обробка операційного поля проводиться з використанням хлоргексидинового антисептика на спиртовій основі. У випадку відсутності хлоргексидину – можна використовувати йодовмісний антисептик. Обробка піхви - йодовмісним антисептиком на водяній основі у випадку передчасного розриву плодових оболонок для профілактики ендометриту. Рекомендовано використовувати доступ за Джоел-Кохеном або за Пфайненштилем у випадку відсутності показань до інших доступів [316]. Подальше розкриття черевної стінки рекомендовано проводити виключно тупим методом. Рекомендовано використання тупого методу і для розширення розрізу на матці з метою зменшення крововтрати, профілактики післяпологової кровотечі та необхідності трансфузії препаратів крові під час та після операції. Вилучення плода виконується залежно від типу його передлежання. Видалення плаценти проводиться шляхом тракції за пуповину

для профілактики ендометриту [236]. Рутинна екстеріоризація матки не рекомендована оскільки пов'язана з більш сильним болем в післяопераційному періоді та нудотою/блюванням під час операції. Ушивання матки виконується шляхом накладання однорядного або дворядного шва на матку. За останніми дослідженнями прямої кореляції між методом ушивання матки та післяопераційними ускладненнями не виявлено, чи то однорядний або дворядний шов. Перитонізація не рекомендована, оскільки провокує больовий синдром у післяопераційному періоді. Ушивання передньої черевної стінки проводиться пошарово, при цьому ушивання підшкірно-жирової клітковини не рекомендовано, якщо її товщина менше 2 см. Ушивання шкіри здійснюється з використанням розмоктуючого матеріалу, замість хірургічних скоб для зменшення дефіциту шкіри [36,304].

Таким чином, після детального аналізу обох протоколів було виявлено велику кількість схожих аспектів серед показань до проведення КР, хірургічної техніки та анестезіологічного супроводу операції, але мали місце й відмінності.

Відмінності клінічних протоколів стосуються насамперед показань до КР: в українському протоколі показання для проведення КР розписані більш детально, що дозволяє не звертатися до протоколів з інших патологій. Британський протокол не дає чіткої відповіді на питання, які стосуються наявності екстрагенітальної патології у вагітної. Цікавим є те, що показання «Бажання матері» наявне в протоколі NICE, але відсутнє в протоколі державного видавництва. Відмінності є і в питаннях анестезії: підігрівання розчинів для інфузії як профілактика гіпотермії, профілактика печії, нудоти до операції. Відмінності знайдені і в технічних аспектах. З технічної точки зору український протокол описує процес виконання операції набагато детальніше. Кожен етап виконання оперативного втручання доповнюється схематичними ілюстраціями для кращого розуміння. Британський протокол має досить малий технічний протокол операції без чітких вказівок щодо доступу до матки, ушивання шкіри. Він більше спрямований на зменшення

травматичності операції та зменшення післяопераційного больового синдрому. Знеболювання в післяпологовому періоді є досить цікавим питанням, ураховуючи що препаратом першої лінії в обох випадках опинився морфін інтратекально. За недостатності його ефекту рекомендовано додавання парацетамолу для зниження потреби в опіоїдах. У Британії також рекомендовано застосування оральних форм морфіну. Також можливі комбінації парацетамолу та дигідрокодеїну, що заборонено в Україні. У випадку, якщо жінка годує дитину груддю, використовуються мінімальні дози опіоїдних анальгетиків, не довше ніж 3 доби під пильним наглядом.

Відрізняється виписка породіллі зі стаціонару: в Україні виписка породіллі після КР за наявності неускладненого перебігу післяопераційного періоду здійснюється через 3 доби після оперативного втручання. У Британії рекомендована виписка зі стаціонару через 24 години після втручання за умови доброго самопочуття, відсутності лихоманки та ускладнень [206].

Таким чином, порівняльне дослідження протоколів проведення кесарева розтину в Україні та Великій Британії надало важливі уявлення про сучасний стан акушерської практики в обох країнах. Зафіксовано як багато схожих підходів, так і значущих відмінностей у протоколах КР в Україні та Великій Британії. Особливо це стосується як клінічних аспектів, так і аспектів, пов'язаних з організаційними та соціокультурними чинниками. Був виявлений значущий вплив соціальних та культурних факторів у Британії на частоту КР. Відмінність української медичної системи та NHS Британії полягає переважно в питаннях контролю прийому наркотичних анальгетиків, тривалості післяопераційного періоду та врахування бажання жінки щодо методу розродження, які є досить дискусійними.

10.2. Оптимізація техніки операції кесарева розтину у жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням

Мета наступного етапу роботи - оптимізація техніки операції кесарева розтину у жінок з цукровим діабетом та ожирінням.

Для досягнення мети було проведено 42 кесарева розтину у жінок з цукровим діабетом та ожирінням, які були розподілені на 2 групи: основну групу склали 22 жінки, яким КР виконано за удосконаленим запропонованим нами методом, групу порівняння - 20 вагітних, яким КР виконано виключно в рамках клінічного протоколу згідно з Наказом МОЗ України від 5 січня 2022 року. 20 жінок без екстрагенітальної патології, яким КР виконано за акушерськими показаннями (вузький таз, великий плід, аномалії пологової діяльності) склали контрольну групу. Вік вагітних коливався від 22 до 43 років, становлячи в середньому в основній групі $34,3 \pm 7,2$ роки, у групі порівняння - $30,7 \pm 5,4$ років, у контрольній - $29,4 \pm 3,7$ роки. У контрольній групі 15 (75%) жінок були впершенароджуючими, 5 (25%) мали другі пологи, в основній групі - 9 (40,9%) впершенароджуючих, другі пологи - 10 (45,5%), треті - 3 (13,6%); у групі порівняння - впершенароджуючих - 9 (45%), другі пологи - 11 (55%). Індекс маси тіла в контрольній групі коливався від 21,2 до 24,9, складаючи в середньому $-23,3 \pm 3,1$; в основній групі коливався від 31,8 до 52,9, у середньому $-39,2 \pm 7,1$; у групі порівняння від 30,6 до 50,5, у середньому $-38,5 \pm 6,2$. Ступінь ожиріння в основній групі: І - 5 (22,7%), ІІ - 11 (50%), ІІІ - 6 (27,3%) вагітних, у групі порівняння: І - 6 (30%), ІІ - 8 (40%), ІІІ - 6 (30%) жінок. Ознаки ГЦД були діагностовані у всіх жінок основної групи і групи порівняння в процесі спостереження за вагітністю згідно з Наказом МОЗ України від 5 січня 2022 року та клінічними протоколами. Показаннями до КР у контрольній групі стали: вузький таз у 4 (20%) вагітних, великий плід у 6 (30%), аномалії пологової діяльності у 5 (35%), тазове передлежання плода у 3 (15%), дистрес плода у 2 (10%) вагітних. В основній групі показаннями до КР слугували: ГЦД, інсулінотерапія, діабетична фетопатія у 10 (45,5%), прееклампсія у 5 (22,7%), неспроможність рубця на матці у 3 (13,6%), слабкість пологової діяльності у 2 (9,1%), тазове передлежання у 2 (9,1%) вагітних. У групі порівняння показаннями для оперативного розродження були діабетична фетопатія у 8 (40%), прееклампсія у 4 (20%),

неспроможність рубця на матці у 2 (10%), тазове передлежання в 1 (5%), слабкість пологової діяльності у 5 (25%) вагітних.

Існують різні варіанти виконання операції КР - за Старком, Пфаненштилем, Гусаковим, Джоел-Кохеном [14, 316]. Спираючись на техніку кесарева розтину з клінічного протоколу МОЗ України, зважаємо на необхідність його доповнення такими аспектами у жінок з ЦД на тлі ожиріння:

При підготовці до операції необхідно обробити операційне поле антисептиком на спиртовій основі (хлоргексидин), а піхву - йодовмісним антисептиком на водній основі (бетадин) для профілактики післяопераційних септичних ускладнень, враховуючи високу частоту кольпітів у вагітних з ЦД на тлі ожиріння.

На операційному столі вагітна повинна лежати з нахилом на лівий бік до 15° на боку для профілактики гіпотонії.

Бажано на шкірі живота намалювати лінію розрізу з відмітками його середини та країв, натягнувши складку черевної стінки, та перехресну лінію за *linea alba*, що дозволяє виконати прямий розріз і полегшить ушивання шкіри наприкінці оперативного втручання.

Розріз виконувати в місці, де висота підшкірно-жирової клітковини менше, але не в складці, розріз шкіри краще зробити довжиною не менше 20 см, він має бути майже безкровним і не повинен заходити у підшкірну клітковину.

Після тупого розведення пальцями підшкірної клітковини і відведення її за допомогою крючків Фарабефа необхідно зробити два невеликих поперечних розрізи апоневрозу скальпелем і також розвести їх тупим шляхом у поперечному напрямку, верхній край апоневрозу зафіксувати за допомогою затискача та бинта до операційної дуги.

Далі необхідно м'яко відділити апоневроз від м'язів, вказівними пальцями розвести прямі м'язи живота по середній лінії так, щоб верхню

частину розрізу розвести більше, ніж нижню, що дозволить не пошкодити нерви та судини і здійснити доступ до очеревини.

У верхньому куті рани в поперечному напрямку розтягнути вказівними пальцями парієтальну очеревину до утворення невеликого отвору. Необхідно пам'ятати, що очеревина у жінок із ожирінням може мати велику кількість жирової тканини, тому потрібно не сплутати її з передміхуровою клітковиною або сальником.

У нижньому сегменті матки над сечовим міхуром ножицями виконується поперечний поверхневий розріз вісцеральної очеревини довжиною 1 см, який розводиться двома пальцями для відсепарування очеревини від матки. Необхідно враховувати фізіологічний поворот матки праворуч та близьке розташування лівого ребра матки до краю розріза.

Для формування отвору в матці краще використовувати вказівний палець, далі просуватись пальцями вправо та вліво на 10-12 см, щоб через цей отвір можна було б народити дитину.

Підвести два пальця під голівку плода та вивести її з рани. Асистент натискає на дно матки, щоб допомогти вилучити дитину. При ожирінні третього ступеня асистент не завжди може впоратися, потрібна допомога інших учасників операції. Після народження дитини та перетискання пуповини роділлі вводиться внутрішньовенно карбетоцин або окситоцин. Послід видаляється шляхом контрольованої тракції за пуповину.

Марлевою серветкою видалить залишки плодових оболонок та тканин з матки. Рутинна екстєорізація матки в жінок з ожирінням не проводиться, тому розміщують руку в абдомінальній рані позаду матки і проводять масаж матки для стимуляції її скорочень [319].

Цілісність матки відновлюють накладанням дворядного безперервного шва для забезпечення достатнього гемостазу та профілактики утворення ніши через усю товщу стінки матки із захватом вісцеральної очеревини з застосуванням синтетичного шовного матеріалу, що розсмоктується (№ 1-90см) та великої колючої голки, що збігається з рекомендаціями інших

дослідників. При накладанні першого ряду з'єднуємо м'язовий та слізний шари; при накладанні другого ряду з'єднуємо м'язовий шар та вісцеральну очеревину неперервними швами. Відступіть 1 см від краю розрізу зверху та знизу для забезпечення достатнього гемостазу та профілактики утворення ніші. Необхідно бути обережними в нижньому відділі розрізу, щоб запобігти травмуванню сечового міхура.

Контроль гемостазу, згортки крові та рідку кров необхідно видалити з черевної порожнини тупфером або відсмоктувачем, це важливо для неускладненого перебігу післяопераційного періоду. Проконтролювати гемостаз в місцях накладання швів. Для раннього відновлення функції кишківника необхідно мінімізувати маніпуляції з ним. Для подальшого знеболювання, зниження запального процесу та заживлення рани бажано ввести в черевну порожнину анальгетики та кортикостероїди.

Ушивання парієтальної очеревини краще проводити разом з м'язами передньої черевної стінки для профілактики розходження прямих м'язів живота, виникнення в подальшому діастазу, та попадання підапоневротичної гематоми, якщо вона утвориться, у черевну порожнину та розходження прямих м'язів живота, виникнення в подальшому діастазу.

Відновлення цілісності апоневрозу краще виконувати однорядним безперервним швом Ревердена для його більш щільного утримання. За необхідності можна підкріпити шви на апоневрозі нерозсмоктуваними лігатурами. Краще надавати перевагу синтетичному шовному матеріалу з довготривалим терміном розсмоктування. Необхідно бути обережним біля країв розрізу, щоб не пошкодити судини та кишківник, який близько підходить до передньої черевної стінки в латеральних краях рани. Для полегшення ушивання апоневрозу краще застосовувати крючки Фарабефа.

Рутинне ушивання підшкірної клітковини у жінок з ГЦД та ожирінням є обов'язковим, краще окремими вузлуватими швами або безперервним. Для профілактики сером та запалення післяопераційного шва необхідно поставити декілька дренажів-випускників.

Для ушивання шкіри краще застосовувати косметичний внутрішньошкірний шов або декілька окремих швів за Донаті. Затискати краї розрізу затискачами в проміжках між швами для забезпечення правильного поєднання країв рани орієнтуючись на лінію розрізу і білої лінії живота, намальовані перед початком операції.

На рану бажано одразу покласти пов'язку, а з піхви видалити кров та згортки, за необхідності можна розширити пальцем канал шийки матки для кращого відходження лохій, за необхідності ввести 800мг мізопростолу ректально. За відсутності інтраопераційних ускладнень пропонується породіллі раннє вживання рідини. Важливим є здійснення ранньої мобілізації породіллі відразу після закінчення дії анестетиків, яка знижує ризик тромбоемболічних ускладнень та зменшує інтенсивність і тривалість післяопераційного болю. Зменшення відчуття болю полегшує грудне вигодовування, а це своєю чергою сприяє скороченню та інволюції матки. Окремі шви знімають на 7-у добу після операції, що знижує ризик розвитку інфекції та келоїдних рубців, косметичний внутрішньошкірний шов розсмоктується самостійно впродовж 3-х місяців.[

Таким чином, удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням полягає в обробленні операційного поля хлоргексидіном та піхви бетадином, подовженні розрізу шкіри до 20 см, фіксації верхнього краю розрізу, контролі розрізу очеревини, використанні вказівного пальця для формування отвору в матці, рутинну естеризацію не проводити, введення анальгетиків та кортикостероїдів у черевну порожнину, ушивання очеревини разом з м'язами, шов Ревердена на апоневроз, використання гачків Фарабефа при ушиванні передньої черевної стінки, вузлові або дворядний неперервний шов на клітковину, пов'язка з димексидом.

Серед інтраопераційних ускладнень, які відмічаються виключно в групі порівняння, були утруднення вилучення плода у 2 (10%) випадках, утруднення вилучення матки для її ушивання у 3 (15%), край розрізу на матці

продовжився до лівого ребра матки (судинного пучка) у 1 (5%) пацієнтки. Післяопераційні ускладнення також спостерігались лише в групі порівняння: підапоневротична гематома з проникненням у черевну порожнину - 1 (5%), гіперемія, інфільтрація, розходження країв операційної рани - 3 (15%), ніша післяопераційного рубця на матці — 1 (5%).

Серед ускладнень в однієї жінки з основної групи відмічалось загоєння рани вторинним натягом, що може бути обумовлено III-IV ступенем ожиріння (маса тіла - 182 кг) та неконтрольованою гіперглікемією (глюкоза крові 10-16 ммоль/л). (Клінічний випадок представлено в п.10.3).

Таким чином, удосконалення техніки оперативного розродження у вагітних з ожирінням та цукровим діабетом дозволяє знизити низку ускладнень, які можуть виникнути під час виконання кесарева розтину або в ранньому та пізньому післяопераційному періоді. Отже, операція кесарева розтину у жінок з ГЦД на тлі ожиріння є складним оперативним втручанням, яке підвищує відсоток інтра- та післяопераційних ускладнень. Для його виконання необхідно дотримуватися принципів асептики та антисептики, протоколу перебігу операції кесарева розтину, а запропоновані особливості удосконалення його техніки сприятимуть зниженню періопераційних проблем у вагітних з ГЦД та ожирінням.

10.3. Клінічний випадок розродження вагітної із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням

Метою цього розділу роботи було дослідження клінічного випадку розродження вагітної з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння.

Вагітна Б., 1993 року народження, мешканка Харківської області, надійшла до відділення патології вагітності КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» 25.12.2023 року для дообстеження та визначення плану подальшого ведення вагітності та пологів. Жінка висувала скарги на періодичне підвищення артеріального тиску до 145/90 мм рт. ст.

З анамнезу перебігу вагітності відомо, що вагітна була госпіталізована раніше в це саме відділення для дообстеження з підозрою на порушення вуглеводного обміну з діагнозом: вагітність перша, 35 тижнів, пологи перші, перша позиція, передній вид, головне передлежання плода, гестаційний цукровий діабет, коригований дієтою та інсулінотерапією. Хронічна артеріальна гіпертензія II стадії I ступеня. Серцева недостатність 0. Ожиріння III ступеня. Змішаний астигматизм обох очей.

Перебувала на лікуванні з 27.11.2023 р. до 18.12.2023 р. (виписана за наполяганням жінки). Отримувала допегіт 250 мг тричі на добу, актрапід після сніданку, обіду та вечері по 2 ОД підшкірно. Було рекомендовано подальше спостереження в жіночій консультації за місцем проживання згідно з Наказом МОЗ України №1437. Рекомендовані: дієта №9, контроль глікемії, кетонурії, продовжити інсулінотерапію (актропід), допегіт 250 мг тричі на добу; контроль артеріального тиску, частоти серцевих скорочень, протеїнурії, продовжити моніторинг стану плода - актографія, ультразвукове дослідження плода з доплерометрією судин фетоплацентарного комплексу, планова госпіталізація в перинатальний центр у терміні 36 тижнів для вибору тактики розродження, або при неконтрольованій гіперглікемії, кетонурії, погіршенні стану плода, підвищенні АТ.

Об'єктивно при надходженні: маса тіла 153 кг (до вагітності - 133 кг). Зріст 170, індекс маси тіла (ІМТ) - 46. АТ 135/90 мм рт ст, пульс - 78 уд/хв, температура 36,6°C, шкіра звичайного кольору, молочні залози - м'які, не болючі, дихання вільне, набряків немає. При зовнішньому акушерському огляді: висота стояння дна матки - 43 см, окружність живота - 144 см, плід один, положення плода поздовжнє, передлежання головне, ЧСС плода 136 уд/хв. Розміри таза: *distancia spinarum* – 30 см, *distancia cristarum* – 35 см, *distancia trochanterica* – 38 см, *conjugata externa* – 28 см. При внутрішньому акушерському огляді: зовнішні статеві органи та промежина - без патологічних змін, піхва - норма, шийка матки - м'яка, довжина - 1,5 см,

розкриття - 0,5 см, навколоплідні оболонки цілі, екзостозів немає, мис недосяжний, передлежить голівка, притиснута до входу в малий таз.

Встановлений діагноз: вагітність перша, 36 тижнів, пологи перші, I позиція, передній вид, головне передлежання плода, гестаційний цукровий діабет, інсулінозалежний. Хронічна артеріальна гіпертензія II стадії I ступеня. СН 0. Ожиріння III ступеня. Змішаний астигматизм обох очей.

Рекомендоване повне клінічне обстеження (клінічний аналіз крові та сечі, група крові, резус фактор, біохімічний аналіз крові, коагулограма, електроліти крові, глікемічний профіль, ЕКГ вагітної), УЗД з доплерометрією плода, консультації спеціалістів, контроль за станом плода, інсулінотерапія, лікування артеріальної гіпертензії, дієта №9.

За результатами проведених аналізів: група крові АВ (IV), резус-позитивна. Рівень глюкози крові варіював натще від 5,1 до 6,7 ммоль/л, протягом доби - 4,3-10,2 ммоль/л. У клінічному аналізі крові звертають на себе увагу лейкоцитоз - $9,8 \times 10^9$ /л, підвищення ШОЕ - 47 мм/год, зниження загального білка в крові до 55,6 г/л. У клінічному аналізі сечі: білок - 0,01-0,06 г/л, 452 мг/добу (норма - до 150 мг/добу), кетонові тіла - негативно або 1 УО. При дослідженні гормонів щитоподібної залози визначено підвищення антитіл до тиреопероксидази - 30,97 МО/мл, показники Т3, Т4, ТТГ, антитіл до тиреоглобуліну у нормі. Бакпосів сечі росту не дав. Бакпосів піхви - *Enterococcus faecalis* - 10^7 КУО, *Candida albicans* - 10^5 КУО, *Staphylococcus haemolyticus* - 10^5 КУО, визначена чутливість виділених культур до антибіотиків та інших хіміотерапевтичних препаратів. Консультація кардіолога: хронічна артеріальна гіпертензія II стадії, I ступеня, гіпертрофія лівого шлуночка, СНО, продовжувати прийом допегіту 250 мг тричі на день. Консультація ендокринолога: гестаційний цукровий діабет, компенсований стан, ожиріння III ступеня змішаного генезу, рекомендована дієта та інсулінотерапія (актрапід) під контролем глікемії.

Результати УЗД: плід відповідає гестаційному терміну 39 тижнів, положення плода поздовжнє, передлежання - головне, вид - передній, II

позиція, маса плода 3800 ± 270 г, ЧСС 130 уд/хв, плацента по передній стінці матки з «плацентарними озерами», товщина 4,3 см, ступінь зрілості - 3, амніотичний індекс - 17 см. Показники кровоплину в артеріях пуповини: артерія пуповини 1 - C/D 2,3, IP 0,57, PI 0,91 (норма); артерія пуповини 2 - C/D 2,0, IP 0,50, PI 0,70, (норма). Показники в середній мозковій артерії - PI 2,0, ЦПО - $1,9/0,91=2,0$ (норма). Показники кровоплину в маткових артеріях: передній PI 0,70 (норма). КТГ - у межах норми.

Після проведення консилиума, враховуючи гестаційний цукровий діабет із інсулінотерапією, термін вагітності 37,2 тижня, великий для гестаційного терміну плід та неготовність пологових шляхів (4 бали за шкалою Бішопа), показано інтрацервікальне введення катетера Фолея з метою підготовки пологових шляхів, після чого рекомендовано провести індукцію пологової діяльності шляхом ранньої амніотомії. У разі розвитку регулярної пологової діяльності - розродження за акушерською ситуацією через природні пологові шляхи.

3.01.2024 р. у 11.00 введений катетер Фолея, у 23.40 виникли скарги на переймоподібний біль внизу живота, підвищення АТ до 165/110 мм рт. ст., призначено ніфедепін, магnezіальну терапію. Катетер Фолея випав самостійно, відкриття шийки матки 4 см. Вагітна переведена до пологової зали для проведення амніотомії, під час виконання якої вилилось 200 мл прозорих навколоплідних вод. 04.01.2024 р. у вагітної скарги на головний біль, при вимірюванні АТ 200/120 мм рт. ст., введено гідралазин.

Ураховуючи прогресуюче погіршення стану вагітної, незважаючи на проведення гіпотензивної терапії, приєднання ознак прееклампсії, відсутність умов для швидкого розродження через природні пологові шляхи, показаний кесарів розтин в ургентному порядку. Інформована згода на операцію та знеболення отримано. Ургентно виконаний кесарів розтин за Джоел Кохеном, під час якого вилучений за голівку хлопчик з оцінкою 8-9 балів за шкалою Апгар, масою 3930 г, зростом - 50 см. Під час операції проведена антибактеріальна профілактика (ампіцилін 2,0 г внутрішньовенно), для

скорочення матки введено карбетоцин внутрішньовенно. Плацента відокремилась самотійно, загальна крововтрата 550 мл. Розріз на матці ушитий 2-рядним неперервним вікриловим швом.

У післяопераційному періоді АТ 140/80 мм рт. ст., наступного дня - 120/80 мм рт. ст. Породілля отримувала окситоцин, анальгін, фленокс, еналаприл, ампіцилін, фуросемід. Глікемічний профіль - 5,7 -7,1 ммоль/л. На 4-у добу виникли скарги на біль у ділянці післяопераційного рубця на передній черевній стінці, просочення післяопераційної пов'язки. Загальний стан породіллі задовільний, свідомість ясна, головний біль відсутній. Шкірні покриви та видимі слизові звичайного кольору, чисті. Аускультативно в легенях -везикулярне дихання, частота дихальних рухів -18 на хвилину, тони серця ритмічні, частота серцевих скорочень -72 уд/хв. Температура 36,6 С. Артеріальний тиск 140/90 мм рт. ст. Дно матки на 2 см нижче пупка, щільне. Виділення зі статевих шляхів сукровичні, помірні, відповідають добі післяопераційного періоду. Діурез достатній.

При огляді нижніх відділів передньої черевної стінки звертає на себе увагу виразна гіперемія та інфільтрація ділянки післяопераційної рани, набряк підшкірно-жирової клітковини, розходження країв рани на шкірі в лівому кутку до 5 см та в центрі рани до 3 см. Виконана хірургічна обробка шва, санація та дренування післяопераційної рани. Додатково призначений азитроміцин, метронідазол, гентаміцин, левофлоксацин.

Лабораторні показники на 4-у добу післяопераційного періоду: клінічний аналіз крові - лейкоцити $9,5 \times 10^9$, тромбоцити 251×10^9 , еритроцити $4,13 \times 10^9$, гемоглобін 119 г/л. Коагулограма: фібриноген плазми - 6,0 г/л, МНО - 1,03, протромбіновий час - 13,0, протромбін за Квіком - 86,30%. Протеїнурія - 0,02 г/л. Встановлений діагноз: вагітність 1, 37 тижнів, пологи 1, 1 позиція, передній вид, головне передлежання плода, поєднана преєклампсія на тлі хронічної артеріальної гіпертензії I ст СН О. Гестаційний цукровий діабет, інсулінозалежний. Ожиріння III ст. Змішаний астигматизм. Стан після кесарева розтину. Розходження країв післяопераційної рани (рис. 10.3.1).



Рис.10.3.1. Породілля Б., 30 років, 4-та доба після операції кесарева розтину, історія пологів № 9п1323).

Рекомендовано продовжити антибактеріальну терапію (метронідазол, левофлоксацин, гентаміцин), симптоматичну терапію (спіронолактон, омепразол, флуконазол), антигіпертензивну терапію (еналаприл), інсулінотерапію (актрапід), антикоагулянтну терапію (фленокс), санацію післяопераційної рани (димексид). Консультована ендокринологом: цукровий діабет II типу, стадія субкомпенсації. Глікований гемоглобін 6,6%, глікемія 6,7-7,7-6,5 ммоль/л. Проведена корекція інсулінотерапії, до терапії додано протофан, рекомендовано обстеження антитіл до GADA, спостереження в ендокринолога на диспансерному обліку.

На цьому добу післяопераційного періоду зберігаються скарги на періодичний незначний біль у ділянці післяопераційного рубця на передній

черевній стінці. Загальний стан задовільний, свідомість ясна, головний біль відсутній. Шкірні покриви і видимі слизові звичайного кольору, чисті. Аускультативно в легенях везикулярне дихання, ЧДР 16 за хвилину, тони серця приглушені, ритмічні, ЧСС 76 уд/хв, пульс 76 уд/хв, температура 36,6 С, АТ 125/90 мм рт ст. Матка щільна, дно її на 2 см вище лона. Виділення зі статевих шляхів сукровичні, помірні, відповідають добі післяопераційного періоду. У породіллі зберігається набряковий синдром, зменшуються набряки нижніх та верхніх кінцівок, відмічається зменшення маси жінки на 10 кг, зберігається помірний набряк передньої черевної стінки. При огляді нижньої 1/3 передньої черевної стінки зберігається помірна гіперемія в ділянці післяопераційної рани, краї рани чисті, рана заживає вторинним загоєнням, проведена санація післяопераційної рани. В аналізі крові відмічається гіперфібриногенемія - 6,7 г/л, лейкоцитоз $-13,1 \times 10^9/\text{л}$, тромбоцити 318×10^9 , еритроцити $4,28 \times 10^9$, гемоглобін 114 г/л, СРБ 115,9 мг/л.

На 13-ту добу скарг немає, інфільтрація та гіперемія рани значно зменшилася, рана заживає вторинним загоєнням, гемоглобін 117 г/л, лейкоцити $8,0 \times 10^9/\text{л}$, глікемічний профіль 5,8-4,8-5,7, 6,2 ммоль/л, СРБ - 24 мг/л, виписана додому, дані рекомендації.

Отже, наявність у вагітної ожиріння III ступеня (ІМТ – 46), гестаційного діабету та артеріальної гіпертензії призвело до розвитку преєклампсії під час пологів. За відсутності умов для швидкого розродження через природні пологові шляхи був показаний кесарів розтин в ургентному порядку. Хоча було вжито превентивні засоби, післяопераційний шов частково розійшовся, що потребує подальших досліджень для удосконалення техніки кесарева розтину у вагітних із ожирінням і цукровим діабетом.

Резюме. Таким чином, частота КР в Україні постійно зростає, що збільшує ризик материнської та перинатальної захворюваності та смертності. У Харківській області це можна пояснити підвищенням частоти екстрагенітальної патології, особливо ожиріння та ГЦД, що мають стресовий генез у зв'язку з веденням бойових дій у прифронтових районах. Аналіз

протоколів кесарева розтину в жінок з ГЦД на тлі ожиріння дозволив отримати об'єктивні дані щодо частоти проведення операцій, наявності ускладнень, та успішності їхньої профілактики з метою зниження їх частоти в майбутньому. При порівнянні результатів закінчення пологів було визначено, що в обстежених жінок найбільш частими показаннями до КР були макросомія, діабетична фетопатія, слабкість пологової діяльності, неефективна індукція пологової діяльності, дистрес плода. Удосконалення техніки кесарева розтину в жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом буде сприяти зниженню ускладнень в післяопераційному періоді з боку матері, перинатальної захворюваності та смертності.

Матеріали розділу представлені у статтях:

1. Лазуренко В.В., Железняков О.Ю., Тертишник Д.Ю. Особливості оперативного розродження жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(2):5-14.
2. Железняков О. Ю., Лазуренко В. В. Васильєва І. А., Дмитрієва С. А., Пелих І. М. Клінічний випадок розродження вагітної з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Вісник морської медицини. 2024;3(104):82-9.
3. Железняков О.Ю., Лазуренко В.В. Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;3(77):72-9.
4. Лазуренко В., Железняков О., Алхімов С., Овчаренко О., Сафонов Р., Тертишник Д. Кесарів розтин в Україні та Великої Британії: збіги та відмінності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;3(53):143-150.

Розділ 11

МОРФОЛОГІЧНЕ ТА ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ ПЛАЦЕНТ ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

Матеріалом для морфологічного та імуногістохімічного дослідження були плаценти 80 жінок, розродження яких було проведено на базі КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня».

У проведеному дослідженні сформовано чотири групи. До *групи 1* належали плаценти від 20 жінок з нормальним індексом маси тіла та фізіологічним перебігом вагітності. До *групи 2* належали плаценти від 20 жінок, у яких перебіг вагітності ускладнився гестаційним цукровим діабетом. До *групи 3* належали плаценти від 20 жінок з ожирінням. До *групи 4* належали плаценти від 20 жінок з ожирінням, перебіг вагітності яких ускладнився гестаційним цукровим діабетом. Методика проведення морфологічного та імуногістохімічного дослідження плацент представлена в розділі 2.2. “Матеріали та методи”.

11.1. Морфологічні особливості плацент у обстежених жінок

У досліджуваних плацентах виявляли інволютивно-дистрофічні та склеротичні зміни, які у групах 2-4 були більш вираженими порівняно з групою 1. У групах 2-4 ступінь вираженості зазначених загальнопатологічних процесів зростав у напрямку від групи 2 до групи 4. Зазначені зміни маніфестували дистрофічними змінами в амніотичній оболонці, хоріальному дереві, базальній пластинці ендометрію, відкладенням фібриноїду в міжворсинчастому просторі у вигляді малих або великих вогнищ (рис. 11.1.1), у хоріальній та базальній пластинках. Виражене відкладення фібриноїду в плаценті є одним із класичних маркерів посиленних інволютивних процесів [69].

Відкладення фібриноїду, як відомо, призводить до того, що материнська кров не надходить до ворсин хоріону, що, своєю чергою, спричиняє розвиток некротичних змін, у тому числі, і в хоріальному дереві. Свідченням останнього була наявність при оглядовій мікроскопії в ділянках відкладення фібриноїду замуrowаних у нього груп ворсин з некротичними змінами. У ділянках фібриноїду, а також у стромі деяких ворсин, базальному шарі децидуальної оболонки відмічалася відкладення солей кальцію, тобто формувалися осередки дистрофічного звапніння (рис. 11.1.1, 11.1.2). Останні характеризувалися нерівними краями, мали різні розміри та форму.

Склеротичні зміни в плацентах жінок груп 1-4 були виявлені в стромі ворсин, стінках судин (рис. 11.1.3). У групах 2-4 порівняно з групою 1 зазначені зміни були більш вираженими, причому ступінь їх вираженості зростав у напрямку від групи 2 до групи 4. За рахунок склерозу стінки судин набували нерівномірної товщини та зменшеного в діаметрі просвіту, що, відповідно, позначалося на процесах трофіки. У частині полів зору за рахунок склерозу відмічалася потовщення синцитіокапілярних мембран у термінальних ворсинах, що порушувало функціональні характеристики зазначеної структури. Відомо, що останні є основним місцем, де відбувається обмін між кров'ю матері та плода [336].

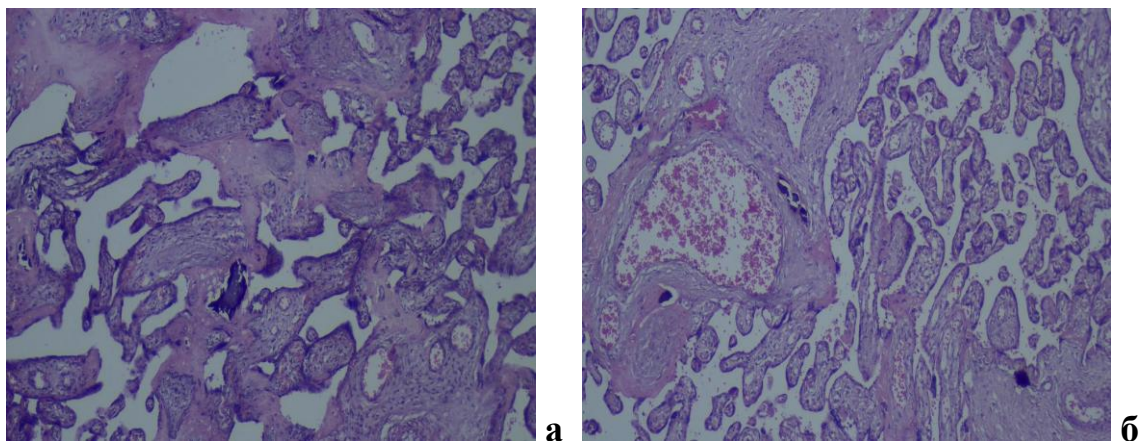


Рис. 11.1.1. Плацента жінок групи 4 (а) та групи 3 (б). Осередки дистрофічного звапніння у ворсинчастому дереві, міжворсинчастому просторі. Відкладення фібриноїду у міжворсинчастому просторі. Забарвлення гематоксиліном та еозином, а) $\times 100$, б) $\times 100$

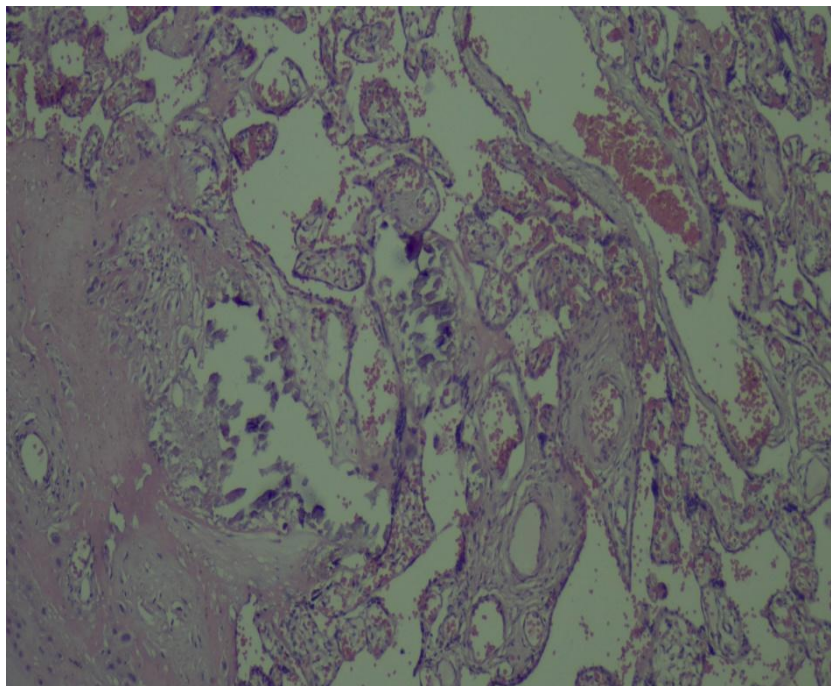


Рис. 11.1.2. Плацента жінки групи 2. Осередки дистрофічного звапніння (1) у ворсинчастому дереві, міжворсинчастому просторі та децидуальній оболонці. Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

У групі 1 синцитіокапілярні мембрани у термінальних ворсинах були представлені наявністю тонкої ділянки або декількох ділянок плацентарного бар'єру, де стінка розширеного капіляру вкрай близько прилягала до витонченого синцитіотрофобласту, що є варіантом норми та описано численними науковцями в плацентах від жінок з фізіологічним перебігом вагітності. Доведено, що при фізіологічному перебігу вагітності при збільшенні термінів гестації відбувається збільшення кількості синцитіокапілярних мембран [327]. У групах 2-4 реєструвалося потовщення синцитіокапілярних мембран не тільки за рахунок склерозу, але й за рахунок того, що більшість судин у ворсинках локалізувалася не на периферії, а в центрі ворсин. У деяких полях зору в групі 3 та, особливо, у групі 4 частина капілярів не формувала синцитіокапілярних мембран.

У групі 1 судини ворсинчастого дерева виглядали помірно повнокровними, у міжворсинчастому просторі відмічалися вільно розташовані форменні елементи крові (переважно еритроцити). У групах 2, 3

та, особливо, 4 були виявлені гемодинамічні порушення (рис. 11.1.3, 11.1.4) у плодовій та материнській частинах плацент, що маніфестували набряковими змінами амніотичної оболонки, хоріального дерева, базальної пластинки ендометрію; повнокров'ям судин децидуальної оболонки, ворсинчастого дерева. В останньому на тлі повнокров'я судин реєструвалися процеси тромбоутворення, формувалися периваскулярні крововиливи. Часто у міжворсинчастому просторі були виявлені тромбози та крововиливи.

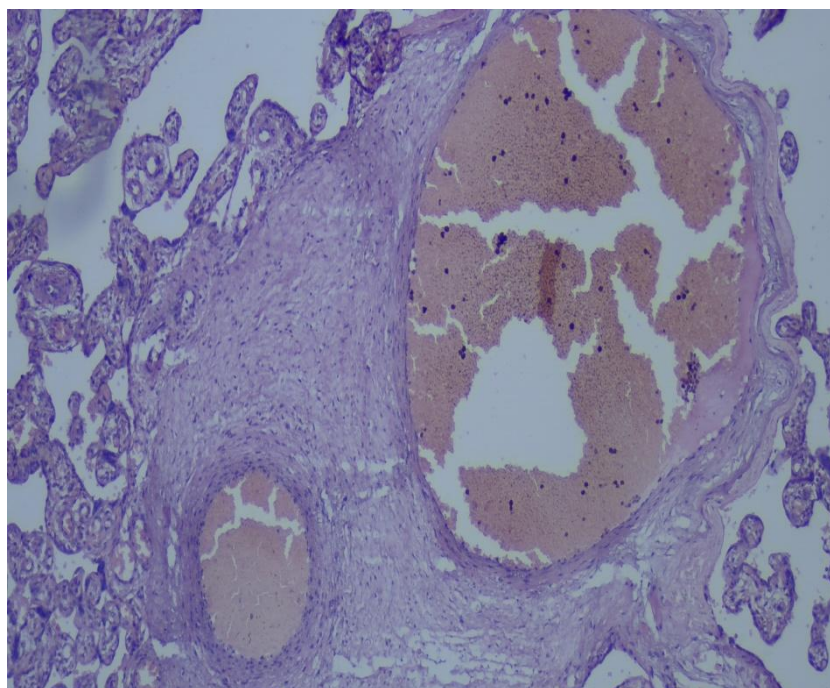


Рис. 11.1.3. Склеротичні зміни (1) та гемодинамічні порушення (повнокров'я судин (2) та набряк (3)) у стовбуровій ворсині в плаценті жінки групи 2.

Забарвлення гематоксилином та еозином, $\times 100$.

Кількісні та якісні характеристики ворсинчастого дерева є важливими діагностичними критеріями, які дозволяють оцінити функціональний стан плаценти. У групах 1-4 у полі зору мікроскопа $\times 100$ було проведено підрахунок абсолютної кількості ворсин, результати якого представлено на рисунку 11.1.5.

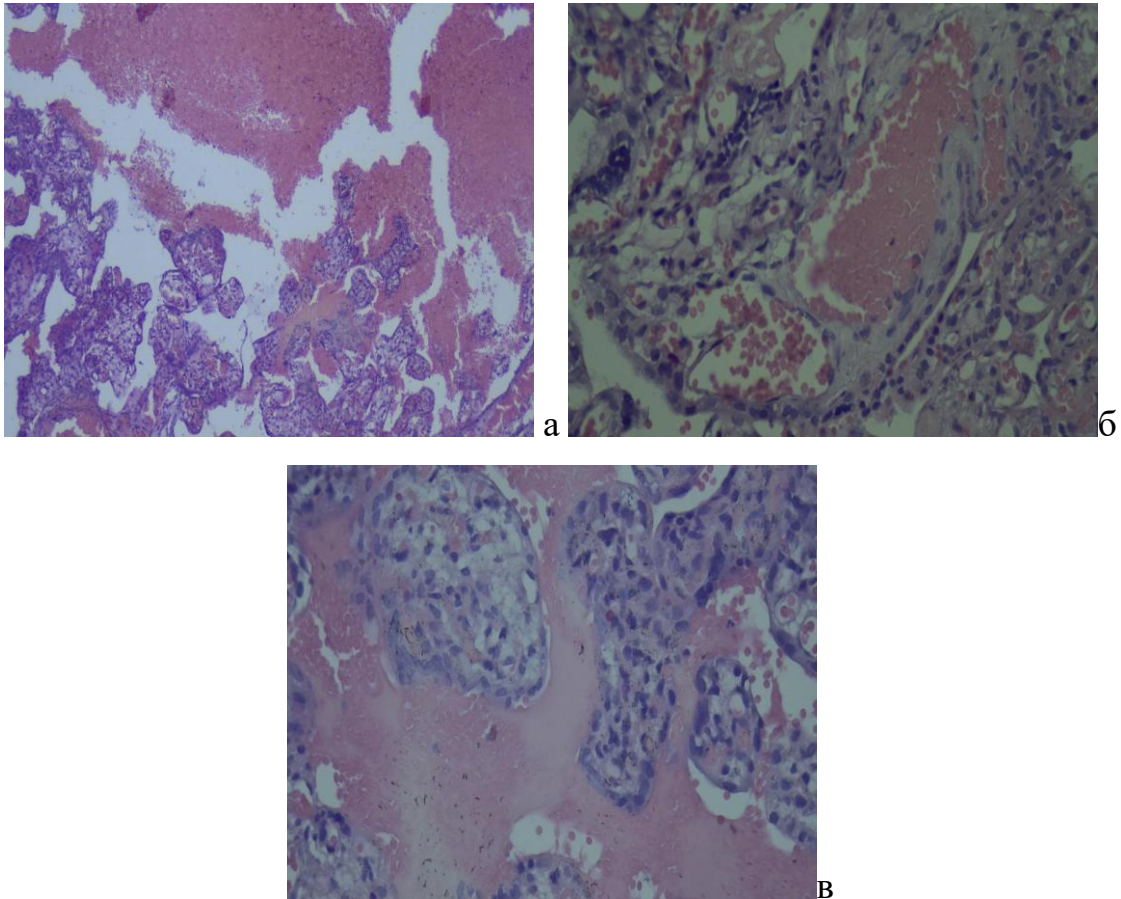


Рис. 11.1.4. Ознаки порушення кровообігу в плаценті жінки групи 4 (а, в) та групи 3 (б), представлені набряком, повнокров'ям та тромбозом судин у ворсинках, крововиливом та тромбозом у міжворсинчастий простір. Забарвлення гематоксиліном та еозином, а) $\times 100$, б) $\times 400$, в) $\times 400$

У групі 2 порівняно з групою 1 абсолютна кількість ворсин збільшувалася ($p < 0,05$), що, з нашої точки зору, є компенсаторною реакцією. Компенсаторне збільшення кількості ворсин у групі 2 при оглядовій мікроскопії мало осередковий характер, що проявлялося наявністю збільшеної кількості дрібних ворсин (як термінальних, так і проміжних), котрі тісно прилягали одна до одної. У зазначених ділянках реєструвалося зменшення міжворсинчастого простору. У групі 3 та, особливо, у групі 4 порівняно з групою 1 абсолютна кількість ворсин зменшувалася ($p < 0,05$).

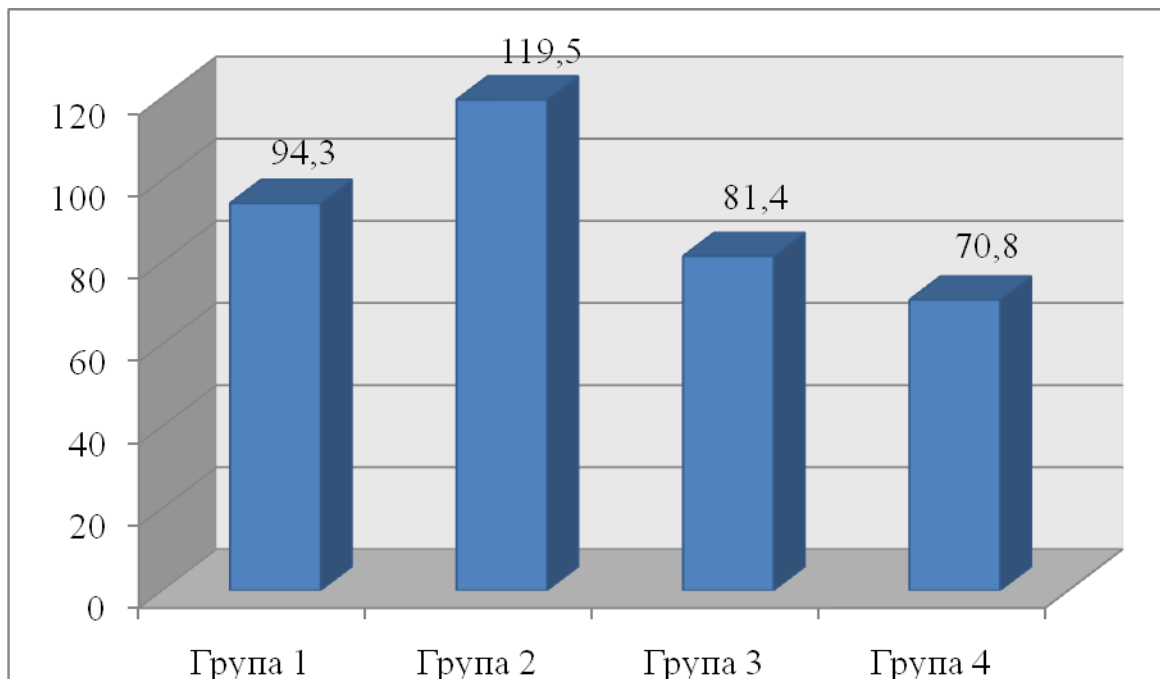


Рис. 11.1.5. Середні значення абсолютної кількості ворсин у плацентах жінок груп 1-4 у полі зору мікроскопа $\times 100$.

Хоріальне дерево, як відомо, представлено стовбуровими, проміжними та термінальними ворсинками. Стовбурові ворсинки виконують переважно транспортну функцію тим часом, як проміжні і термінальні ворсинки є ворсинками «обміну». На території останніх відмічається обмін між плодовою та материнською кров'ю [63].

У плацентах жінок груп 1-4 у хоріальному дереві проводили підрахунок відносної кількості стовбурових, проміжних та термінальних ворсин. Результати підрахунку наведені на рисунку 11.1.6.

У групах 2-4 порівняно з групою 1 відносна кількість термінальних ворсин зменшувалася ($p < 0,05$), відносна кількість проміжних ворсин збільшувалася ($p < 0,05$), а відносна кількість стовбурових ворсин не змінювалася ($p > 0,05$). У напрямку від групи 2 до групи 4 кількість термінальних ворсин зменшувалася ($p < 0,05$), збільшувалася ($p < 0,05$) кількість проміжних ворсин, кількість стовбурових ворсин залишалася без змін ($p > 0,05$). Проведене морфометричне дослідження дозволило визначити в групах 2-4 незрілість ворсинчастого дерева у вигляді дисоційованого

дозрівання ворсин, ступінь вираженості якого зростає у напрямку від групи 2 до групи 4.

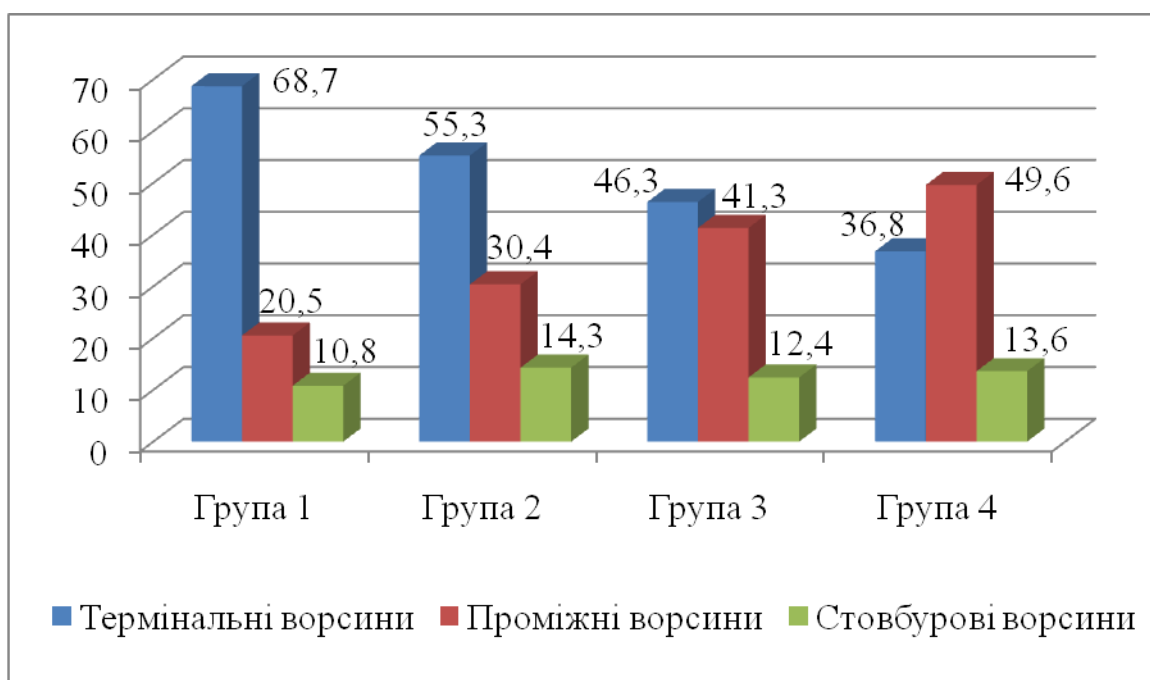


Рис. 11.1.6. Середні значення відносної кількості термінальних, проміжних та стовбурових ворсин у плацентах жінок груп 1-4.

11.2. Імуногістохімічні особливості плацент жінок із гестаційним цукровим діабетом та ожирінням

Морфофункціональний стан плаценти, як відомо, залежить від процесів ангіогенезу та васкулогенезу, які характеризуються пластичністю та динамічністю. Під васкулогенезом розуміють процес утворення судин *de novo* з ендотеліальних клітин-попередників або ангіобластів тим часом, як ангіогенез є процесом утворення судин з уже існуючої судинної мережі. У першому триместрі вагітності реєструється розгалужений ангіогенез, а в третьому триместрі – нерозгалужений [323, 402].

У проведеному дослідженні з метою оцінки стану судин у хоріальному дереві плацент ми використали імуногістохімічний маркер CD34, що

експресується ендотеліоцитами судин та корелює з процесами васкулогенезу [370, 371].

У групах 1-4 ендотеліоцити судин ворсинчастого дерева експресували CD34, про що свідчив їх коричневий колір забарвлення (рис.11.2.1-11.2.3). При оглядовій мікроскопії препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, при оцінюванні імуногістохімічної реакції в групах 2, 3 та, особливо, 4 ендотеліоцити судин ворсинчастого дерева мали змінену форму, у них не завжди відмічалися ядра, що свідчило про розвиток у них дистрофічно-некротичних змін. У частині полів зору ендотеліоцити відмічалися у просвіті судин, що свідчить про їх десквамацію. Виявлені дистрофічно-некротичні та десквамативні зміни ендотеліоцитів будуть маніфестувати ендотеліальною дисфункцією. У літературі існують переконливі докази того, що гестаційний цукровий діабет та ожиріння спричиняють розвиток ендотеліальної дисфункції в плаценті [167, 401].

У ворсинчастому дереві у групі 1 було виявлено рівномірний розподіл судин, ендотеліоцити яких експресували CD34, тим часом, як у групах 2-4 судини розподілялися нерівномірно. У групі 3 та, особливо, у групі 4 було виявлено ворсинки з різко зменшеною кількістю судин, часто відмічали аваскулярні ворсинки (рис. 11.2.4, 11.2.5).

Результати підрахунку абсолютної кількості судин у термінальних ворсинках груп 1-4 наведено на рисунку 10. Порівняно з групою 1 у групі 2 відмічалось збільшення ($p < 0,05$) кількості судин у термінальних ворсинках, а в групі 3 та, особливо, у групі 4 було виявлено зменшення ($p < 0,05$) кількості судин. Гіперплазія капілярів у ворсинчастому дереві плаценти описана численними дослідженнями як компенсаторна реакція на тривалий вплив гіпоксії [136, 368.].

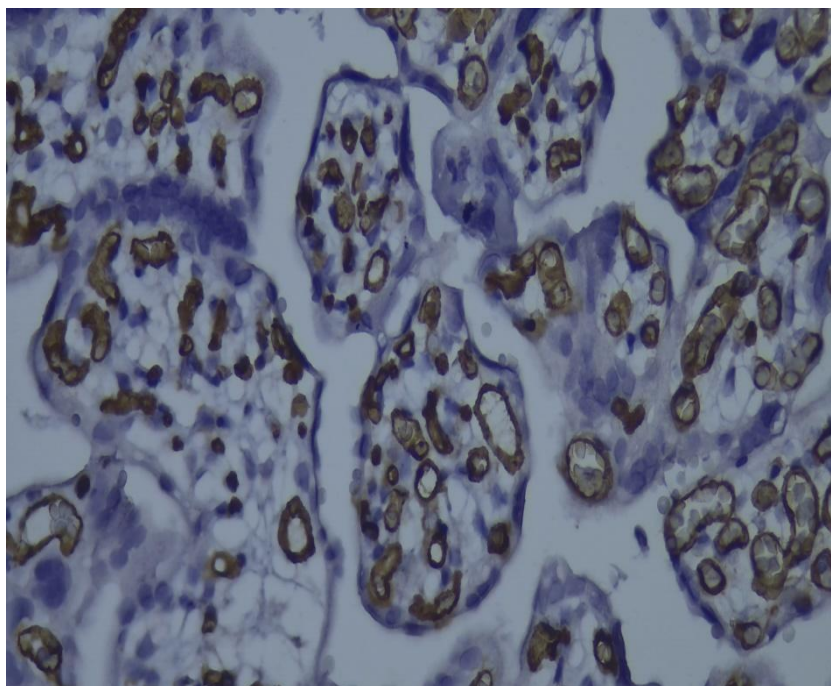


Рис. 11.2.1. Плацента жінки з групи 2. Експресія CD34 ендотеліоцитами судин ворсинчастого дерева (1). Імуногістохімічна реакція з МКА до CD34,
× 400

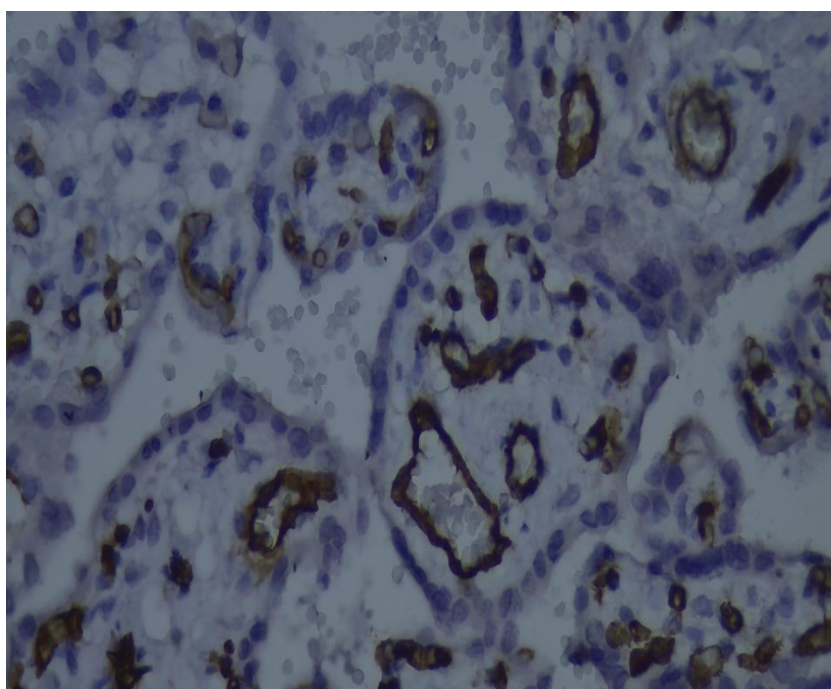


Рис. 11.2.2. Плацента жінки з групи 3. Експресія CD34 ендотеліоцитами судин ворсинчастого дерева (1). Імуногістохімічна реакція з МКА до CD34,
× 400

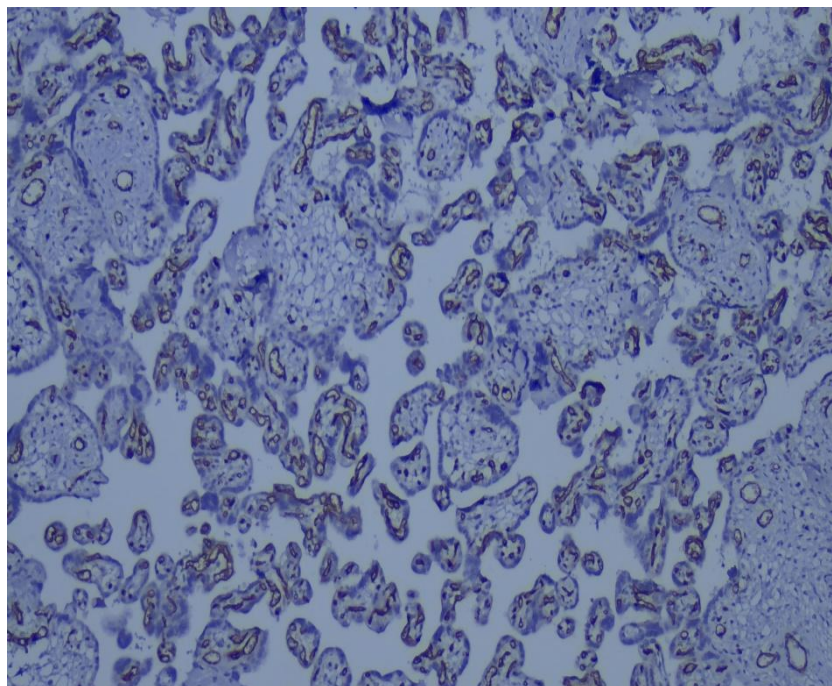


Рис.11.2.3. Плацента жінки з групи 4. Експресія CD34 ендотеліоцитами судин ворсинчастого дерева (1). Імуногістохімічна реакція з МКА до CD34, $\times 100$

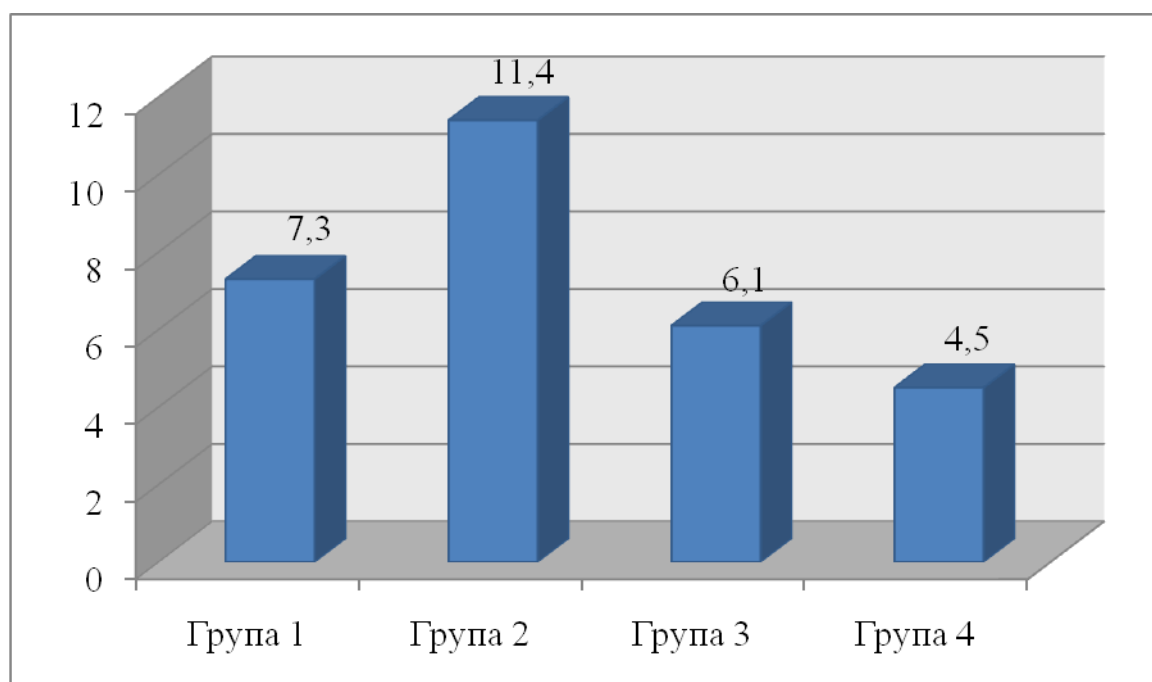


Рис.11.2.4. Середні значення абсолютної кількості судин у термінальних ворсинках у групах 1-4.

При оглядовій мікроскопії препаратів, забарвлених гематоксиліном та еозином, у групах 1-4 у пластинці хоріона, ворсинчастому хоріоні, міжворсинчастому просторі, децидуальній оболонці визначалася інфільтрація імунними клітинами різного ступеня вираженості (рис. 11.2.5-11.2.7). Ступінь вираженості інфільтрації, по-перше, був більшим у групах 2-4 порівняно з групою 1, по-друге, збільшувався у напрямку від групи 2 до групи 4. У групі 1 зазначена інфільтрація переважно мала осередковий характер, а в групах 2-4 – осередково-дифузний.

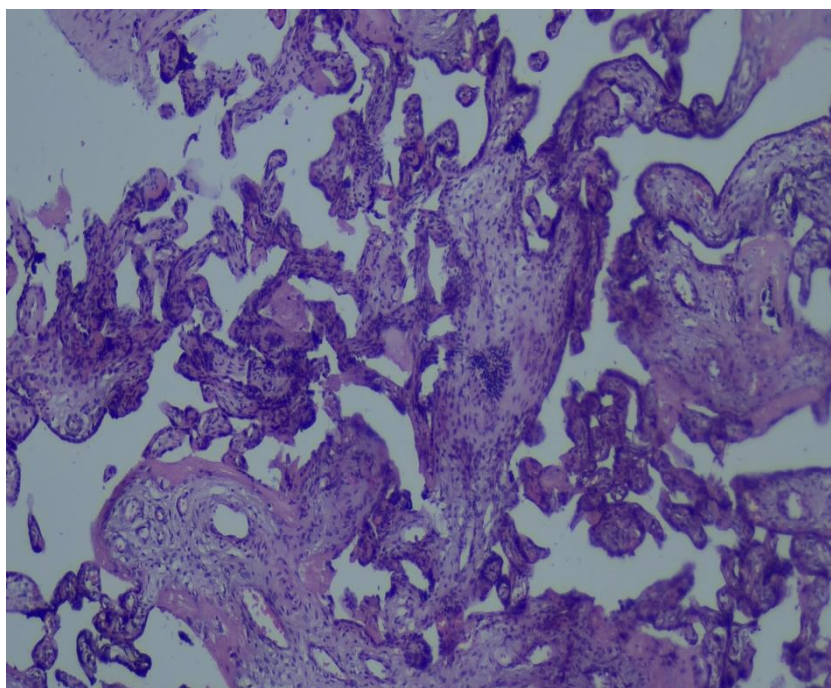


Рис.11. 2.5. Гістологічна будова плаценти жінки групи 2. Осередкова інфільтрація імунними клітинами строми ворсин, міжворсинчастого простору (1); відкладення фібриноїду (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином,

× 100

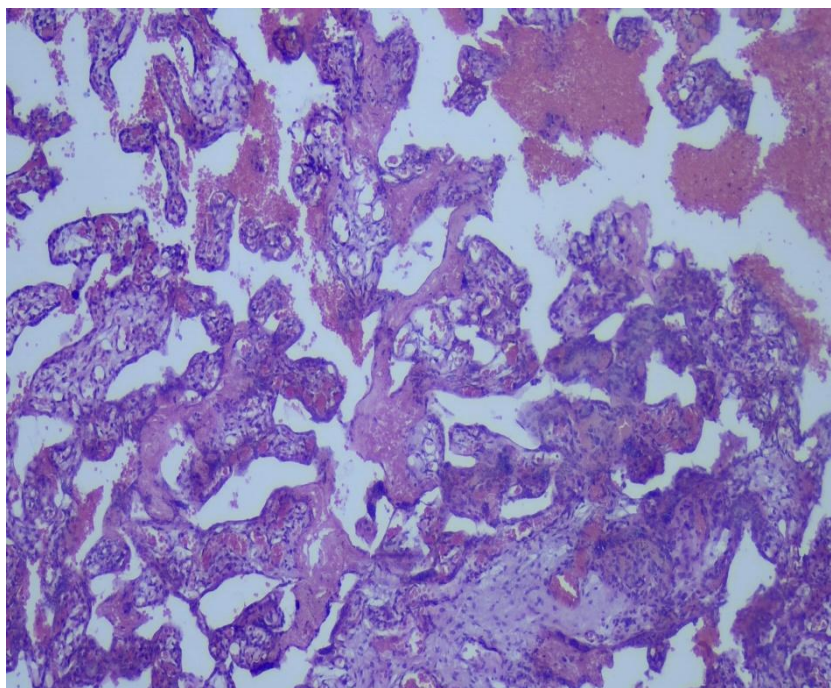


Рис.11.2.6. Гістологічна будова плаценти жінки групи 3. Осередково-дифузна інфільтрація імунними клітинами строми ворсин, міжворсинчастого простору (1); відкладення фібриноїду (2) та гемодинамічні порушення (3). Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

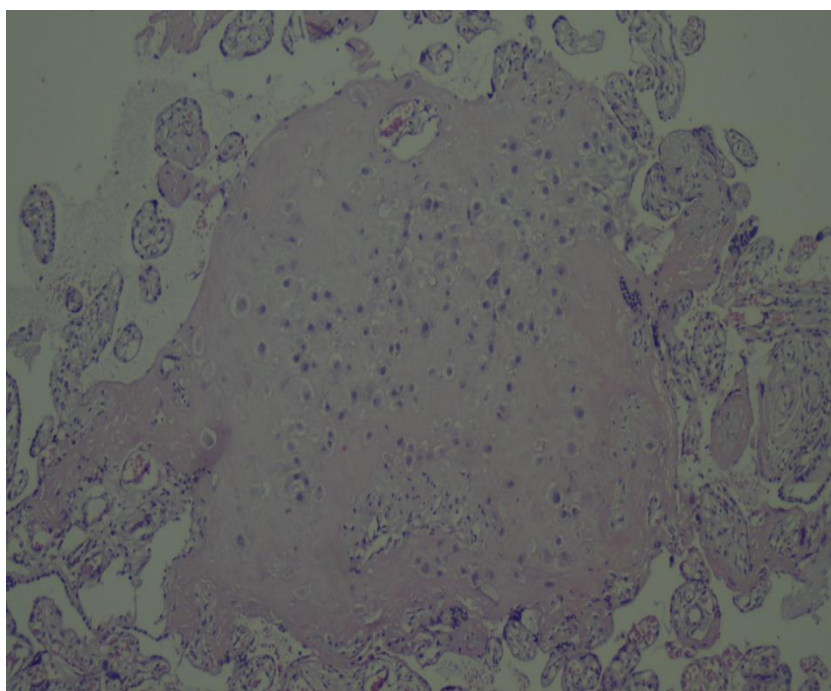


Рис.11.2.7. Плацента жінки з групи 3. Осередкова інфільтрація імунними клітинами в децидуальній оболонці (1), осередково-дифузна інфільтрація в ворсинчастому дереві та міжворсинчастому просторі (2). Забарвлення гематоксиліном та еозином, $\times 100$

Серед вищезазначеної при оглядовій мікроскопії клітинної інфільтрації при імуногістохімічному дослідженні були виявлені CD68⁺-, CD163⁺-, CD86⁺-, CD3⁺-, CD20⁺-клітини.

При оглядовій мікроскопії препаратів плацент у групах 1-4 у пластинці хоріона, ворсинчастому хоріоні, міжворсинчастому просторі, децидуальній оболонці визначалися нерівномірно розташовані CD68⁺-клітини, які є маркером клітин макрофагального ряду (рис.11.2.8). Імунопозитивні клітини мали різну форму та розміри, що свідчило про їх різний морфофункціональний стан.

При підрахунку абсолютної кількості CD68⁺-клітин було відмічено збільшення їх кількості ($p < 0,05$) у групах 2-4 (група 2 – $55,4 \pm 2,06$, група 3 – $84,9 \pm 1,58$, група 4 – $127,6 \pm 3,03$) порівняно з групою 1 ($30,3 \pm 1,21$). У групах 2-4 абсолютна кількість зазначених клітин збільшувалася ($p < 0,05$) у напрямку від групи 2 до групи 4. Отже, макрофагальна інфільтрація в плаценті була мінімально вираженою при гестаційному цукровому діабеті, помірно вираженою при ожирінні та максимально вираженою при поєднанні цих двох патологічних станів.

Метаболічні порушення, такі як гестаційний цукровий діабет та ожиріння, тісно пов'язані з системним запаленням, у тому числі і в плаценті [376, 420]. На сьогодні механізми, що індукують запальні зміни при ожирінні та гестаційному цукровому діабеті, є дискусійними та потребують подальшого вивчення.

Доведено, що гіперглікемія при гестаційному цукровому діабеті стимулює TLR (toll like receptors) -залежні запальні шляхи, включаючи TLR2, TLR4, що призводить до надмірної продукції прозапальних цитокінів макрофагами [376]. IL-1 β шлях також має значення в індукції запальних змін у плаценті при гестаційному цукровому діабеті. У жінок з гестаційним цукровим діабетом доведено збільшення вмісту в плаценті таких прозапальних цитокінів, як TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8 та IL-15 [420].

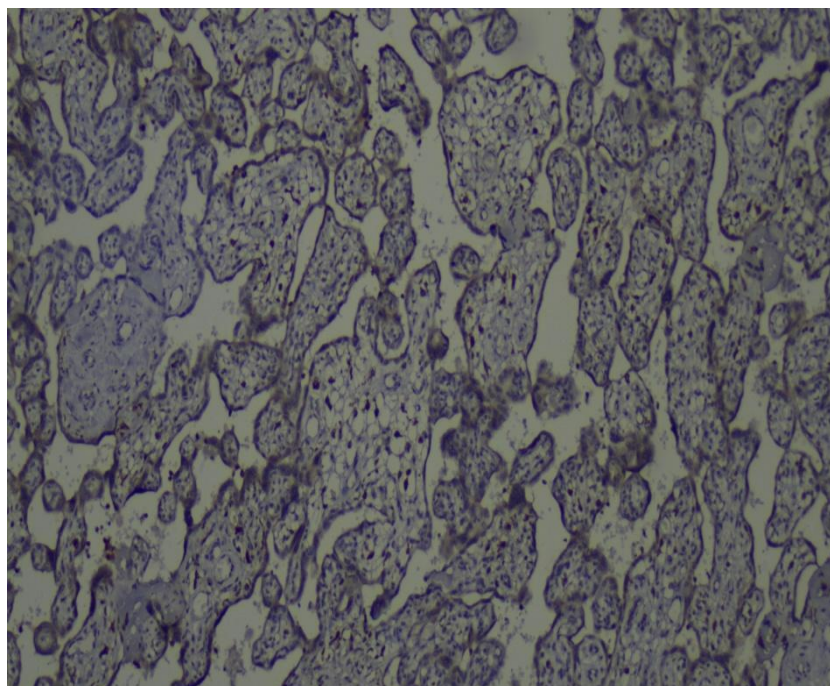


Рис.11.2.8. CD68⁺-клітини у ворсинчастому хоріоні, міжворсинчастому просторі у групі 3. Імуногістохімічна реакція з МКА до CD68, ×100

У жінок з ожирінням у жировій тканині збільшується вміст імунних клітин, які характеризуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів. Останні призводять до розвитку системного хронічного слабо вираженого запалення, яке маніфестує, у тому числі, запальними змінами і в плаценті [317].

Деякі одиничні дослідження довели, що запальні зміни в плаценті максимально виражені при гестаційному цукровому діабеті порівняно з ожирінням [317]. Однак у проведеному нами дослідженні було виявлено більш виражену макрофагальну інфільтрацію в плаценті при ожирінні порівняно з гестаційним цукровим діабетом.

При дослідженні мікропрепаратів, де ставилися імуногістохімічні реакції з МКА до CD86⁺ та CD163⁺, у групах 1-4 у плодовій та материнській частинах плацент візуалізувалися CD86⁺- та CD163⁺-клітини, тобто M1 та M2 макрофаги (рис. 11.2.9, рис.11.2.10). Результати підрахунку абсолютної кількості імунопозитивних клітин зазначені на рисунку 11.2.11.

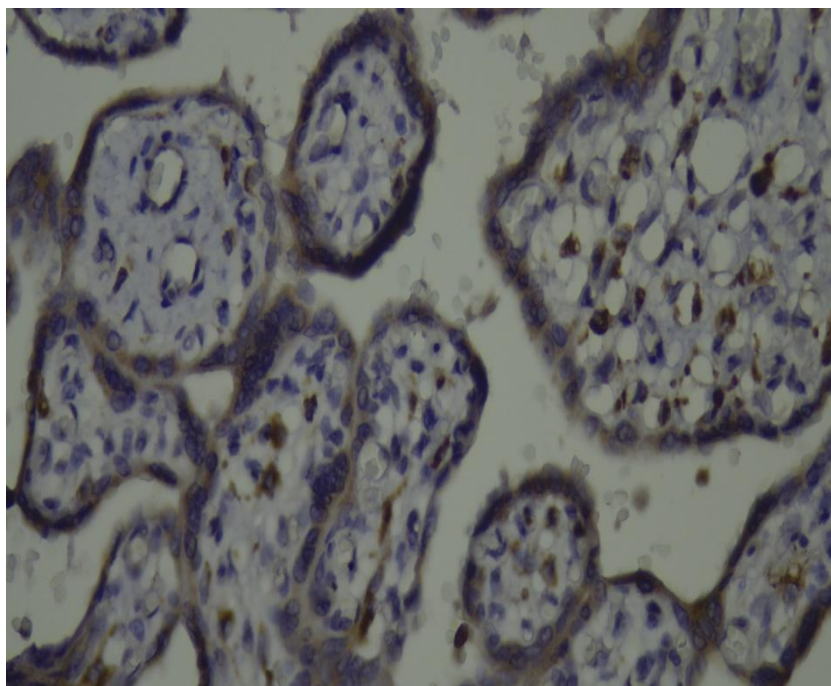


Рис.11.2.9. CD86⁺-клітини у ворсинчастому хоріоні та міжворсинчастому просторі у групі 3. Імуногістохімічна реакція з МКА до CD86, ×400

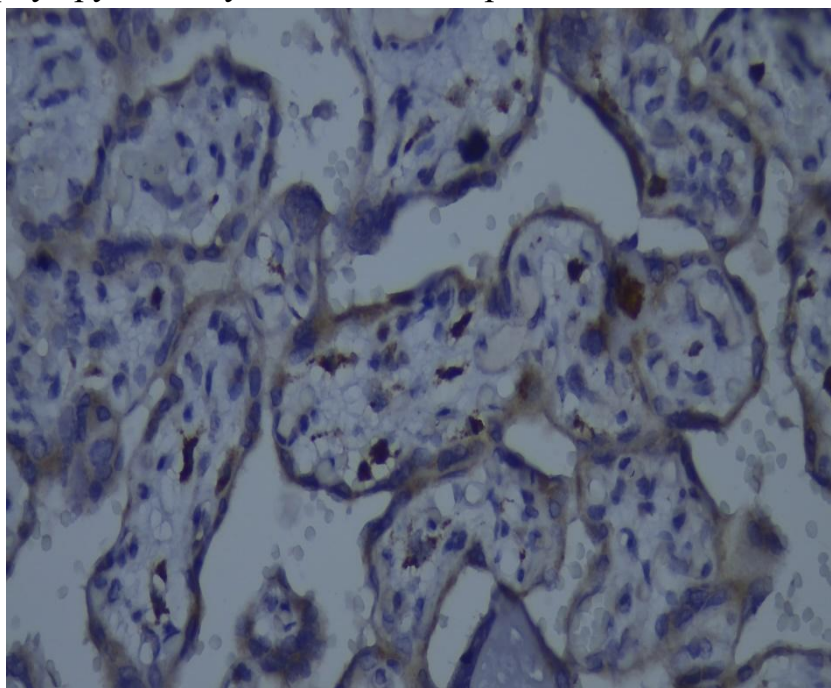


Рис.11.2.10. CD163⁺-клітини у ворсинчастому хоріоні та міжворсинчастому просторі у групі 4. Імуногістохімічна реакція з МКА до CD163, ×400

У групі 1 було виявлено превалювання ($p < 0,05$) абсолютної кількості M2 макрофагів над M1 макрофагами, що збігається з результатами дослідників, які аналізували плаценти при фізіологічному перебігу доношеної вагітності [362].

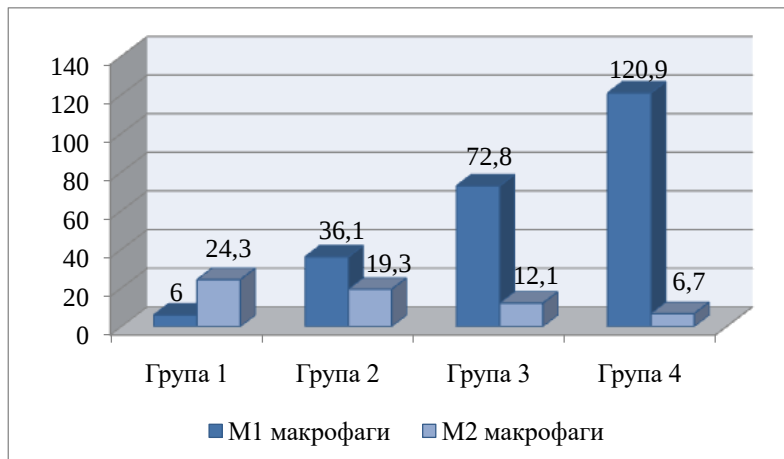


Рис.11.2.11. Середні значення абсолютної кількості M1 та M2 макрофагів у плацентах у групах 1-4

Науковцями доведено, що у здорових жінок у «вікні» періоду імплантації та в I триместрі макрофаги не диференціюються на фенотипи. Після успішного завершення інвазії трофобласта макрофаги переключаються на змішаний профіль M1/M2, коли маткові судини піддаються другій хвилі трофобластичної модифікації спіральних артерій. У II триместрі і в ранній фазі III триместру поляризація макрофагів зміщується в бік M2, що, відповідно, забезпечує нормальний перебіг вагітності та розвиток плода [10].

У групах 2-4 порівняно з групою 1 порушувалося співвідношення між M1 та M2 макрофагами, про що свідчило превалювання ($p < 0,05$) абсолютної кількості M1 макрофагів над абсолютною кількістю M2 макрофагів. У напрямку від групи 2 до групи 4 збільшувалася ($p < 0,05$) абсолютна кількість M1 макрофагів та зменшувалася ($p < 0,05$) абсолютна кількість M2 макрофагів.

В усіх групах $CD3^+$ - та $CD20^+$ -клітини визначалися у пластинці хоріона, ворсинчастому хоріоні, міжворсинчастому просторі, децидуальній оболонці (рис. 11.2.12, 11.2.13). Підрахунок абсолютної кількості $CD3^+$ - та $CD20^+$ -клітин виявив збільшення ($p < 0,05$) їх вмісту у групах 2-4 порівняно з групою 1. У напрямку від групи 2 до групи 4 абсолютна кількість $CD3^+$ - та $CD20^+$ -клітин збільшувалася ($p < 0,05$) (рис.11.2.14).

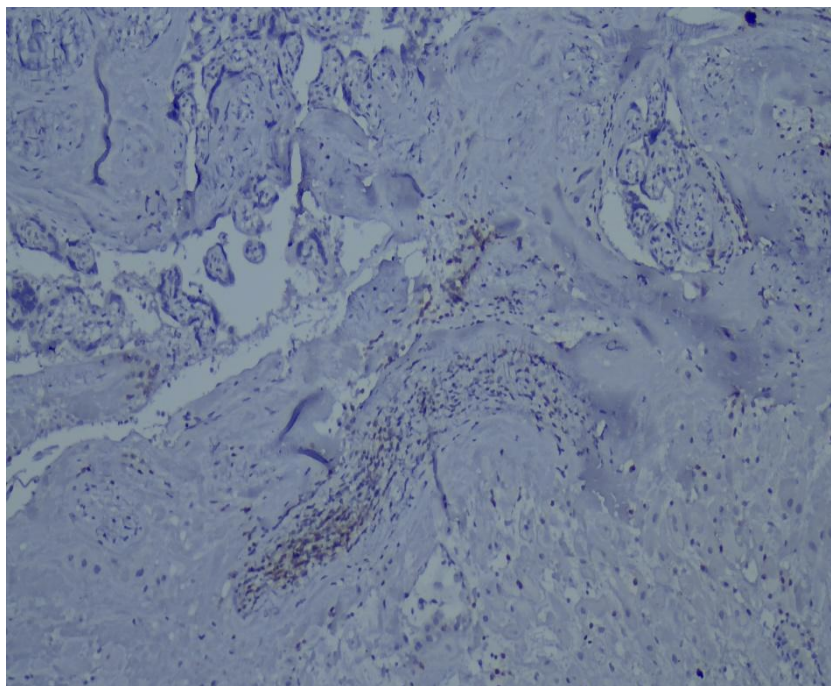


Рис.11.2.12. CD3⁺-клітини (1) у ворсинчастому хоріоні, міжворсинчастому просторі та децидуальній оболонці у групі 4. Імуногістохімічна реакція з МКА до CD3, $\times 100$.

Отже, проведене імуногістохімічне дослідження в плацентах у жінок з ожирінням, гестаційним цукровим діабетом та їх поєднанням виявило порушення місцевих імунних реакцій. Останні характеризувалися, *по-перше*, збільшенням кількості CD68⁺-макрофагів; *по-друге*, зменшенням кількості M2 макрофагів та збільшенням кількості M1 макрофагів з відповідним порушенням балансу між ними у плодовій та материнській частинах плацент. Виявлений макрофагальний дисбаланс у плацентах був мінімально вираженим при гестаційному цукровому діабеті, помірно вираженим при ожирінні у матері та максимально вираженим при поєднанні ожиріння і гестаційного цукрового діабету. *По-друге*, збільшенням кількості CD3⁺- та CD20⁺-клітин, ступінь вираженості яких зростав у напрямку від групи 2 до групи 4.

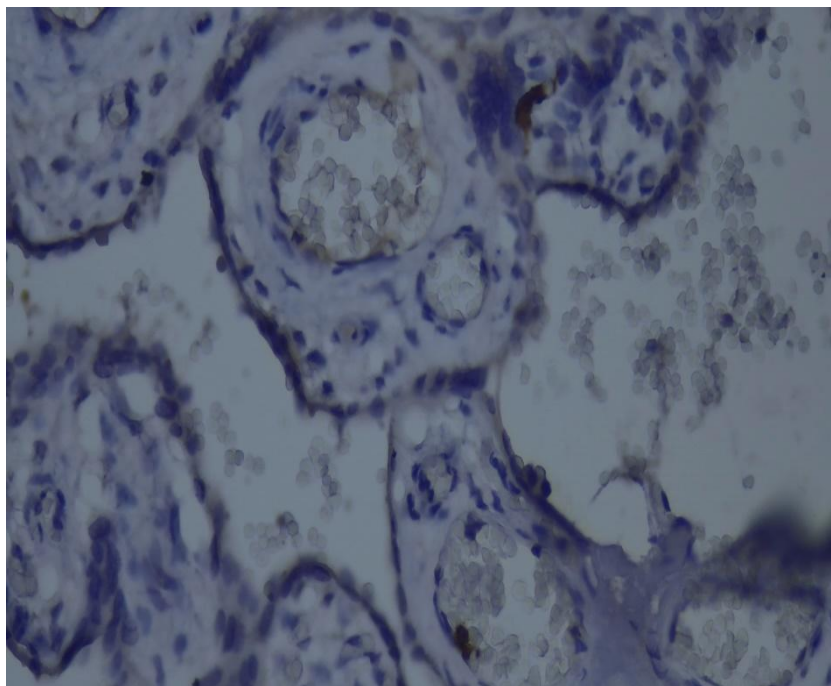


Рис.11.2.13. CD20⁺-клітини (1) у ворсинчастому хоріоні, міжворсинчастому просторі у групі 1. Імуногістохімічна реакція з МКА до CD20, ×400

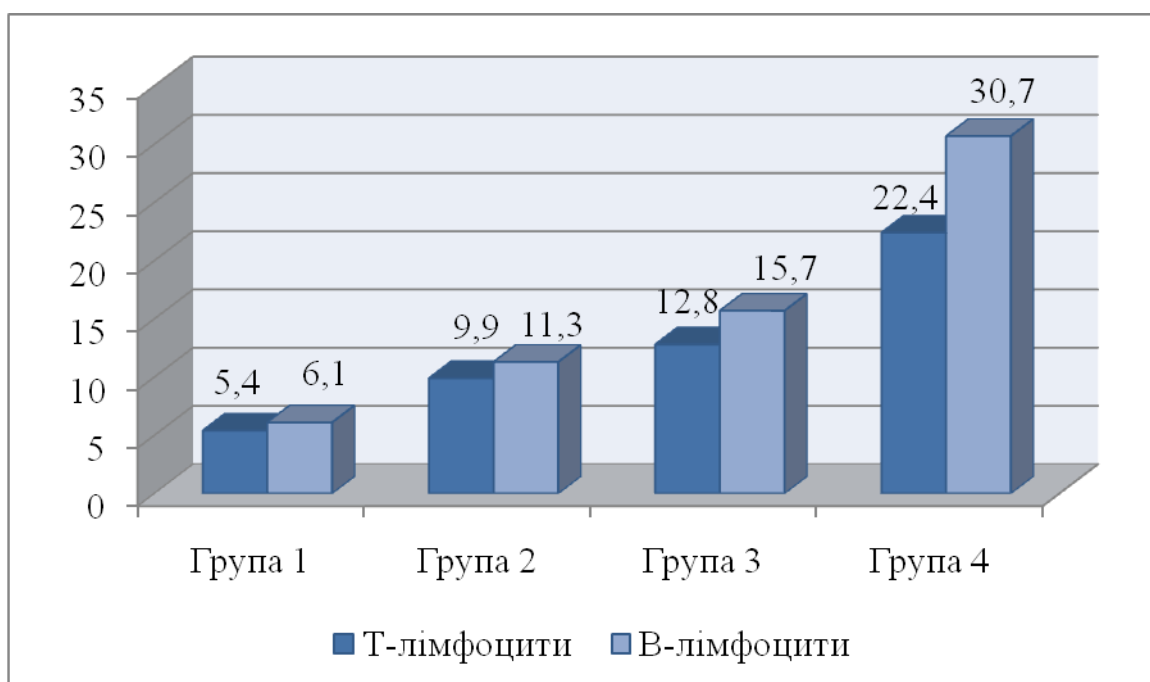


Рис.11.2.14. Середні значення абсолютної кількості Т-лімфоцитів (CD3⁺-клітин) та В-лімфоцитів (CD20⁺-клітин) у плацентах у групах 1-4.

Отже, під час проведеного комплексного морфологічного дослідження плацент жінок, вагітність яких мала перебіг на тлі ожиріння, або ускладнилася гестаційним цукровим діабетом, або мала перебіг на тлі ожиріння з одночасним розвитком гестаційного цукрового діабету (коморбідний стан), були виявлені різні морфо-функціональні зміни, які лежать в основі розвитку плацентарної дисфункції у цієї категорії вагітних.

Зміни в плацентах, що були мінімально вираженими при гестаційному цукровому діабеті, помірно вираженими при ожирінні, максимально вираженими при поєднанні цих патологічних станів, характеризувалися

- 1) інволютивно-дистрофічними і склеротичними змінами;

- 2) гемодинамічними порушеннями;

- 3) кількісними змінами в хоріальному дереві, що маніфестували компенсаторним збільшенням кількості ворсин при гестаційному цукровому діабеті та зменшенням кількості ворсин при ожирінні, поєднанні ожиріння і гестаційного цукрового діабету;

- 4) незрілістю ворсинчастого дерева у вигляді дисоційованого дозрівання ворсин, що проявлялося зменшенням кількості термінальних ворсинок, збільшенням кількості проміжних ворсинок;

- 5) порушеннями в судинах ворсинчастого дерева, що маніфестувало змінами розташування в них судин, компенсаторним збільшенням кількості судин у термінальних ворсинках при гестаційному цукровому діабеті; зменшенням кількості судин у термінальних ворсинках при ожирінні, поєднанні ожиріння і гестаційного цукрового діабету;

- 6) порушеннями місцевих імунних реакцій, що маніфестували збільшенням вмісту Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів та порушенням балансу між М1 та М2 макрофагами (зменшенням кількості М2 макрофагів та збільшенням кількості М1 макрофагів).

Плацентарна дисфункція при материнському ожирінні, поєднанні ожиріння матері з гестаційним цукровим діабетом більш виражена порівняно з гестаційним цукровим діабетом, про що свідчить відсутність у плаценті

компенсаторно-приспосувальних процесів. Останні при гестаційному цукровому діабеті характеризувалися збільшенням кількості синцитіокапілярних мембран у частині термінальних ворсин; збільшенням кількості ворсинок у хоріальному дереві; гіперплазією капілярів у ворсинчастому дереві.

Резюме. Морфологічне та імуногістохімічне дослідження плацент жінок з ГЦД та ожирінням демонструє інволютивно-дистрофічні та склеротичні процеси; порушення гемодинаміки; зменшення абсолютної кількості ворсин в 1,3 рази; незрілість ворсинчастого дерева у вигляді дисоційованого дозрівання ворсин; зменшення кількості судин у термінальних ворсинах в 1,6 рази; порушення місцевих імунних реакцій (збільшення вмісту CD68⁺ клітин до 127,6±3,03, що майже в 4 рази вище, ніж у контрольній групі; макрофагальна інфільтрація та дисбаланс між абсолютною кількістю M1 (збільшення CD 86⁺) та M2 (зменшення CD 163⁺) макрофагами в плодовій та материнській частинах плаценти.

Матеріали дослідження представлені в статті:

1.Лазуренко В.В., Железняков О.Ю., Мирошніченко М.С., Железнякова Е.Ю. Імуногістохімічні особливості макрофагів у плацентах жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Експериментальна та клінічна медицина. 2024;93(4):16-23.

Розділ 12

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

За останні роки поширеність ожиріння серед жінок репродуктивного віку досягає масштабів епідемії. На сьогоднішній день як у всьому світі, так і в Україні велика увага приділяється вивченню перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, які відносяться до групи високого ризику щодо акушерської та перинатальної патології. Під час вагітності та пологів ожиріння може спричинити низку потенційних небезпек як для матері, так і для плода, а також дитини. Ожиріння збільшує ймовірність гіпертензивних розладів, прееклампсії, провокує ризик тромбозу у вагітних, що може призвести до тромбоемболії та смерті матері та плода. Паралельно з епідемією ожиріння, зростає поширеність гестаційного цукрового діабету (ГЦД). Ожиріння та ГЦД часто є коморбідними захворюваннями, ризик розвитку ГЦД у вагітних із ожирінням збільшується втричі порівняно з жінками з нормальним індексом маси тіла (ІМТ).

Відомо, що ГЦД може призвести до ускладнень не тільки для матері, а й для плода, включаючи аномалії його розвитку, діабетичну фетопатію, макросомію, гіпоглікемію, збільшуючи ризик розвитку цукрового діабету 2 типу, серцево-судинних захворювань у дитини в майбутньому. ГЦД на тлі ожиріння може ускладнювати процес пологів, викликаючи труднощі під час народження плода (дистоція плечиків, пологовий травматизм, дистрес плода та інші), підвищувати ризик розродження за допомогою кесарева розтину. Тому оптимізація ведення вагітності, підготовки до пологів та розродження вагітних з ГЦД на тлі ожиріння з урахуванням стану матері та плода є актуальною проблемою сучасного акушерства.

Метою даного етапу дослідження стало створення алгоритму ведення вагітності у жінок з ожирінням, своєчасної діагностики ГЦД, всебічного обстеження з урахуванням психоемоційного стану, метаболічних розладів,

стану плода, оптимальної підготовки до пологів та розродження, удосконалення кесарева розтину, всебічного обстеження новонародженого, ведення післяпологового періоду з долученням суміжних фахівців, контроль катамнезу та рекомендації щодо подальшого життя, поведінки для профілактики ускладнень.

Алгоритм був створений за результатами обстеження 244 вагітних, з яких 142 (58,2%) мали ожиріння, а в 76 (майже у кожній другій) з них під час спостереження був діагностований ГЦД, 72 (29,5%) вагітних з виявленням під час вагітності ГЦД та 30 (12,3%) - з фізіологічним перебігом вагітності.

Впершенароджуючими були 143 (58,6%) вагітні, повторнонароджуючими - 101 (41,4%). Серед впершенароджуючих було 78 (54,6%) вагітних з ожирінням, з яких майже у кожній другій (46,2%) пізніше виявлений ГЦД, у 45 (31,5%) жінок з нормальною масою тіла ГЦД був виявлений під час вагітності.

64 (63,4%) повторнонароджуючі мали ожиріння на початку вагітності, у більшій половини з яких розвинувся ГЦД (62,5%), 27 (42,2%) вагітних без ожиріння також мали ГЦД.

Антропометричні показники (маса, зріст, ІМТ) обстежених жінок свідчили, що у вагітних з ожирінням (142 жінки) ІМТ до вагітності був вище 30 кг/м^2 , при цьому ожиріння I ступеня (ІМТ - $30\text{-}34,9$) відмічено у 35 (24,7%) вагітних, II ступеня (ІМТ - $35\text{-}39,9$) - у 63 (44,4%), III ступеня (ІМТ-більше 40) - у 44 (30,9%). Необхідно відзначити, що перевага ожиріння II-III ступеня відмічалася у жінок з ожирінням, в яких пізніше розвився ГЦД. У вагітних без ознак ожиріння на початку вагітності, але в яких виник ГЦД, відмічалася підвищена маса тіла (преожиріння) - ІМТ коливався від 25 до $29,9 \text{ кг/м}^2$, середнє значення - $28,2 \pm 1,1 \text{ кг/м}^2$. У контрольній групі маса тіла жінок до вагітності становила $18,5\text{-}24,9 \text{ кг/м}^2$, середній показник - $22,7 \pm 2,3 \text{ кг/м}^2$. За період вагітності жінки набрали масу від 10 до 30 кг, у контрольній групі - $10,8 \pm 2,1 \text{ кг}$, у групі з ГЦД $17,6 \pm 1,5 \text{ кг}$, у групі з ожирінням - $14,3 \pm 3,2 \text{ кг}$, з

ожирінням і ГЦД - $21,2 \pm 2,4$ кг Звертає на себе увагу достовірне збільшення набору маси у жінок з ГЦД, особливо на тлі ожиріння ($p < 0,05$).

Таким чином, при постановці на облік вагітної з надмірною масою тіла (бажано до 12 тижнів) необхідно: визначити ступінь ожиріння у вагітної за даними ІМТ відповідно до класифікації ВООЗ (1997); попередити про обмежений набір маси за весь період вагітності. Віднести вагітних до групи високого ризику щодо акушерських та перинатальних ускладнень при наборі маси за вагітність за даними ІМТ більше ніж 5 кг/м^2

Також вкрай важливо зібрати дані щодо сімейного анамнезу (діабет, ожиріння у родичів), виявити дієтичні звички, фізичну активність, наявність харчових розладів, генетичні фактори, вживання ліків, ендокринні розлади, психологічні фактори, хронічний стрес, розлади сну, паління, вживання алкогольних напоїв, наркотиків; наявність екстрагенітальної патології, яка супроводжує ожиріння (діабет, гіпертензія, дисліпідемія, кардіоваскулярні, респіраторні розлади, захворювання суглобів, інші).

Обстеження вагітної, крім загальноклінічних аналізів, повинно включати визначення глікемічного профілю (глюкози натще, глікованого гемоглобіну (HbA1c), інсуліну, індексу інсулінорезистентності - HOMA-IR) С-реактивного протеїну; показників ліпідного профілю (загальний холестерин, тригліцериди, холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності, холестерин ліпопротеїдів високої щільності, холестерин ліпопротеїдів низької щільності).

Наразі не існує однозначної та єдиної моделі ведення пацієнток з ГЦД та ожирінням для досягнення акушерських результатів, подібних до популяції здорових жінок. Найбільший вплив на зниження кількості акушерських ускладнень досягається при поєднанні дієтичного лікування з фізичними вправами [20, 374]. Дієтичні рекомендації базуються на індивідуальному плані харчування матері з розрахунку енергетичних потреб і пропорції макроелементів, а також з урахуванням харчових уподобань вагітної, що допомагають досягти нормоглікемії, оптимальної маси тіла та нормалізації

метаболізму організму [1]. Тому необхідно рекомендувати жінкам з ожирінням позбавитись харчових розладів, дотримуватись збалансованої дієти з урахуванням харчових уподобань, за необхідності консультацію нутриціолога, а набір маси за весь період вагітності обмежити до 6-8 кг.

За відсутності протипоказань можливі щоденні помірні фізичні навантаження (ходьба, плавання, пілатес та фітнес-вправи низької інтенсивності). Безпечно продовжувати (але не починати) після консультації з акушером такі активності: йога, біг, теніс, бадмінтон і силові вправи. Вагітним слід уникати контактних видів спорту, верхової їзди, серфінгу, катання на лижах і дайвінгу [59].

Вагітні, які не можуть досягти цільових показників глікемії за допомогою правильно збалансованої дієти та фізичних вправ, повинні лікуватися фармакологічно, необхідна консультація ендокринолога з призначенням відповідної терапії. За даними літератури, найбільш безпечною формою лікування є інсулінотерапія. Лікування пероральними гіпоглікемічними препаратами (метформін, глібенкламід) слід розглядати лише у випадку відсутності згоди пацієнтки на інсулінотерапію або її недоступність [19, 66, 67, 309].

Ожиріння та ГЦД супроводжуються запальними та ендокринними змінами в організмі жінки під час вагітності, включаючи порушення регуляції секреції адипокінів, окислювальний стрес, запалення та дисфункцію плаценти. Як відомо, жирова тканина є не тільки депо ліпідів, але також є активним ендокринним органом, що виділяє фактори, котрі можуть як підвищувати, так і знижувати чутливість тканин до інсуліну. У той час як збільшення шару підшкірної жирової тканини за гіноїдним типом, не становить великого метаболічного ризику, накопичення вісцеральної жирової тканини в черевній порожнині пов'язане з більшим ризиком розвитку інсулінорезистентності та порушення інсулінового сигнального каскаду. Дисфункція жирової тканини зрештою призводить до локального субклінічного запалення, яке ще більше погіршує передачу сигналів [62]. За

результатами нашого дослідження, ультразвукове вимірювання вісцерального та абдомінального жиру та їх співвідношення ($VЖТ/АЖТ > 1,0$) свідчить про вісцеральний тип ожиріння, який викликає низку патологічних станів, зокрема розвиток ГЦД.

Дисфункція жирової тканини при ожирінні сприяє нерегульованому виробленню адипокінів, таких як лептин, адипонектин і резистин, які модулюють чутливість різних тканин до інсуліну [65]. За результатами наших досліджень, визначення рівнів гормонів жирової тканини (лептин, адипонектин) у вагітних з ГЦД індекс лептин/адипонектин перевищує контрольні показники більше ніж утричі, при ожирінні в 4,5 рази, а при ГЦД на тлі ожиріння в 7,5 рази, що свідчить про його важливий діагностичний характер. Зворотнє відношення адипонектин/лептин у вагітних з ГЦД вдвічі нижче, ніж у контролі, при ожирінні - у 4 рази нижче, а при ГЦД на тлі ожиріння - зменшений у 7 разів, що також дозволяє використовувати цей показник як предиктор акушерських та перинатальних ускладнень. При дослідженні гормонів підшлункової залози: максимальна концентрація інсуліну виявлена у вагітних з ожирінням, яка майже втричі перевищує нормальні показники. Своєю чергою С-реактивний пептид у вагітних з ожирінням вищий за норму в 2,4 рази.

Під час вагітності жінки з ожирінням продемонстрували підвищені циркулюючі рівні прозапальних цитокінів, включаючи фактор некрозу пухлини альфа ($TNF\alpha$) та інтерлейкін 6 ($IL-6$). Показники $IL-1\alpha$, $IL-6$ та $IL-10$, $IL-17$ значно зростають у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, своєю чергою $IL-6$ та $IL-10$ вірогідно відрізняється від контрольних показників тільки у вагітних з ГЦД. Отже, зазначені цитокіни можуть впливати на виникнення ГЦД у жінок з ожирінням та їх необхідно враховувати при плануванні ведення вагітності та пологів.

Нещодавні дослідження продемонстрували, що гліковані еритроцити більш схильні до ериптозу - унікальної регульованої клітинної загибелі, яка спостерігається лише у зрілих еритроцитах. ГЦД, асоційований з ожирінням

матері, супроводжується прискореним АФК-залежним ериптозом. Посилений ериптоз може виступати додатковим фактором, що сприяє тромбоутворенню та ендотеліальній дисфункції у вагітних з ожирінням та ГЦД. Тому у вагітних з ожирінням та ГЦД необхідно контролювати рівень гемоглобіну, а наявність анемії розцінювати з урахуванням процесів ериптозу.

Відомо, що нормальний (фізіологічний) сон виконує антистресову функцію та забезпечує адаптаційну активність людини та повноцінне існування організму в період неспання. Неспання вночі (інсомнія) часто є результатом стресу, у результаті складається порочне коло: викликані стресом порушення сну стають провокуючим фактором, який збільшує стрес. Адаптаційна інсомнія розглядається як найбільш часта форма порушень сну, особливо це важливо для вагітних жінок та розвитку їх плодів. Основні функції епіфізу, які здійснюються за участю мелатоніну, - це регуляція циклу сон-неспання, формування добових та сезонних біоритмів, регуляція активності гіпоталамуса, гіпофіза, інших ендокринних залоз, вегетативної нервової системи, зниження артеріального тиску вночі, терморегуляція, контроль рівня глікемії та ліпідів крові. Таким чином, зміни процесів сна та рівня кортизолу в крові вагітної можна розцінити патогенетичні механізми розвитку ГЦД у жінок з ожирінням, можливо як результат порушення ментального здоров'я. При вивченні результатів дослідження крові вагітних було виявлено, що вміст кортизолу ($774,4 \pm 17,2$ нмоль/л) та вазопресину ($3,1 \pm 0,7$ пг/мл) був найбільш підвищеним у жінок з ГЦД на тлі ожиріння порівняно з контрольними показниками ($244,5 \pm 32,7$ нмоль/л та $1,1 \pm 0,2$ пг/мл) відповідно ($p < 0,05$). Отже, оптимізація сну та контроль рівня кортизолу як гормону стреса разом з консультацією сомнолога та психіатра є важливим заходом та необхідністю для нормалізації ментального здоров'я та профілактики стресу. Також серед жінок з ожирінням та ГЦД при обстеженні ще під час вагітності виявляли дефіцит вітаміну D (менше 20 нг/мл), який не завжди ефективно корегувався. Потреба у вітаміні D у вагітних та жінок-годувальниць становить 37-50 мкг/добу (1500-2000 МО). Відомо, що вітамін

Д сприяє покращенню настрою та сну, зниженню рівня тривожності. Тому увага до його дефіциту має велике значення для профілактики ППД.

Вкрай важливе визначення психоемоційного стану за удосконаленим нами опитувальником тривожності. У вагітних з ГЦД та ожирінням були наявні всі ознаки тривожних розладів, серед яких переважали роздратування (93,4%), хвилювання (85,5%), неможливість розслабитися (80,3%), порушення сну (89,5%), швидку втомлюваність (72,4%), зміни апетиту (90,7%).

В умовах воєнного стану у вагітних з гестаційним діабетом на тлі ожиріння виявлено високий рівень тривоги, який вірогідно відрізняється від відповідних показників у жінок з фізіологічним перебігом вагітності ($p < 0,05$).

Оцінювання тривожних розладів у вагітних з гестаційним діабетом та ожирінням за допомогою шкали GAD-7 дозволяє своєчасно виявляти порушення, навіть у дистанційному режимі, направляти на консультацію до спеціалістів (психологів, психотерапевтів, психіатрів) та призначати необхідну терапію.

Проведені вагітним з ожирінням та ГЦД заходи сприяли зниженню тривоги та нормалізації психоемоційного стану. Після лікування у вагітних з коморбідною патологією визначено зниження наступних ознак тривожних розладів: роздратування (з 95,9% до 33,8%), зміни апетиту (з 91,9% до 56,8%), порушення сну (з 89,1% до 24,3%), хвилювання (з 82,4% до 33,8%), неможливість розслабитися (з 79,7% до 25,7%), швидка втомлюваність (з 72,9% до 32,4%). Таким чином, проведені вагітним з ожирінням та ГЦД заходи сприяли зниженню тривоги та нормалізації психоемоційного стану, а отримані результати продемонстрували їх ефективність у вагітних з високим рівнем психоемоційного напруження та тривоги.

Незважаючи на те, що в умовах Школи відповідального батьківства в КНП ХОР «ОКЛ» у вигляді 6-8 семінарів з психологом, занять з медитації, йоги, виконання дихальних вправ, яких навчав лікар-реабілітолог, порад дієтолога, підтримки вагітних в соцмережах (Instagram, Facebook),

застосування телемедицини, вживання MgB6 та вітаміну D (за необхідності) рівень тривожності зберігався, що обумовлено військовим станом та проживанням в прифронтовій зоні, що й могло бути передумовою на тлі соматичної та акушерської патології, високої вірогідності розвитку післяпологової депресії у 18,4% породіль з ожирінням та ГЦД. Тому рекомендували консультацію психолога породіллям, в яких сума балів, за результатами опитування згідно з Единбурзькою шкалою, перевищувала 7 балів і була ознакою післяпологової депресії та корекції тривожного стану із залученням психолога, психіатра (за необхідності), із застосуванням телемедицини. Також консультація психіатра, психологічна підтримка чоловікові та іншим родичам вагітної.

Визначення клініко-патогенетичної ролі метаболічних показників та комплексного вивчення ротової піхвової кишкової мікрофлори є необхідним для подальшого підвищення ефективності лікування та профілактики гестаційного цукрового діабету у вагітних з ожирінням. При змінах в мікробному складовому кишківника показана консультація гастроентеролога з призначенням пробіотиків. При змінах у вагінальному секреті необхідно використання протизапальних місцевих супозиторіїв, з подальшим відновленням вагінальної флори. При бактеріальному ураженні порожнини рота, носа та зівя консультація стоматолога та ЛОР-лікаря із санацією відповідних джерел запалення.

Бажано раніше ніж у 28 тижнів виявляти ГЦД для своєчасного лікування та для недопущення розвитку діабетичної фетопатії та дострокового розродження. Термін розродження планувати залежно від перебігу ГЦД, стану плода, як правило, до 37 тижнів для профілактики антенатальної загибелі плода. Діагностику плацентарної дисфункції проводити за доплерометричними показниками та ендотеліальними показниками. Отримані нами дані свідчать про вплив ГЦД на зміни ендотеліальних факторів як у жінок без ожиріння, так із ожирінням. Необхідно відзначити, що у вагітних з ожирінням та ГЦД ендотеліальна дисфункція більше

виражена, що може бути використано для ранньої діагностики порушень у фетоплацентарному комплексі з використанням КТГ, STV та доплерометричного дослідження плода. Тому зміни ендотеліальних факторів у крові вагітних з ГЦД на тлі ожиріння (VEGF, ET-1, eNOS) можуть слугувати ранніми маркерами розвитку плацентарної дисфункції, що потребує негайного обстеження плода та своєчасного розродження з використанням за необхідності індукції пологової діяльності для покращення материнських та перинатальних наслідків.

Для покращення закінчення пологів та зниження оперативного розродження необхідно враховувати стан шийки, і крім шкали Бішопа, використовувати ультразвукову цервікометрію та еластографію, які сприяють отриманню більш об'єктивної інформації про зрілість шийки матки.

Підготовку шийки матки до пологів та ефективну преіндукцію краще проводити з використанням механічного методу (інтрацервікальної балонної дилатації) в порівнянні з вагінальним введенням ПГЕ2.

Індукція пологів у вагітних з ожирінням та ГЦД виконується з використанням епідуральної анестезії після амніотомії та внутрішньовенною інфузією половинної (2,5 ОД) дози окситоцину. Під час пологів необхідно стежити за просуванням голівки з використанням інтранатального УЗД, слідкуючи за кутом між лоном і голівкою плода (AoP), при його значенні більше ніж 120 градусів виключити клінічно вузький таз або виконати кесарів розтин.

У вагітних з ожирінням та ГЦД, особливо повторнонароджуючих з рубцем на матці, виконувати запропонований нами удосконалений кесарів розтин з використанням спінальної анестезії без застосування наркотичних препаратів під час операції та в післяопераційному періоді.

При оцінюванні стану новонародженого крім шкали Апгар обов'язково досліджувати рівень глюкози в крові для попередження гіпоглікемії, проводити визначення кислотно-лужного стану пуповинної крові новонародженого, огляд новонародженого невропатологом.

У післяпологовому періоді визначення або виключення післяпологової депресії через 42 доби або раніше за наявності скарг, але не в перший тиждень (стан «baby blues»).

Довести до свідомості матерів із ожирінням та ГЦД, що їх нащадки схильні до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань, мають вищий ризик вроджених аномалій розвитку, макросомії, діабетичної фетопатії. Окрім того, самі жінки з ожирінням та ГЦД також мають підвищений ризик метаболічних і серцево-судинних ускладнень у подальшому житті. Разом із сімейним лікарем та педіатром слідкувати за катамнезом матері та новонародженого на предмет розвитку метаболічних, ендокринних, серцево-судинних захворювань.

Отже, гестаційний діабет і ожиріння у вагітної жінки є складними станами, які вимагають комплексної стратегії лікування від мультифактової команди, включаючи лікарів акушерів-гінекологів, ендокринологів, окулістів, невропатологів, неонатологів, лаборантів, фармацевтів, що, як правило, є тільки в умовах обласних клінічних лікарень, для досягнення оптимальних результатів лікування і запобігання подальшим ускладненням.

Лікування гестаційного діабету та ожиріння під час вагітності передбачає мультидисциплінарний підхід. Корекція дієти, зосереджена на збалансованому харчуванні з обмеженим споживанням вуглеводів, має вирішальне значення для контролю рівня цукру в крові. Регулярна фізична активність, адаптована до індивідуальних потреб, також допомагає покращити чутливість до інсуліну. Деяким жінкам з гестаційним діабетом може знадобитися інсулінотерапія або інша медикаментозна терапія для ефективного контролю рівня глюкози в крові. Стратегії профілактики та лікування гестаційного діабету та ожиріння включають прегравідарну підготовку, наголошуючи на зміні здорового способу життя ще до настання вагітності для оптимізації здоров'я матері. Ранній скринінг і діагностика гестаційного діабету є важливими для своєчасного втручання та зниження ризиків як для матері, так і для дитини. Необхідність створення в закладах

охорони здоров'я всіх умов для надання «діабетичної освіти» вагітним жінкам є вкрай важливою. Навчання щодо відповідних змін дієти, фізичних вправ і модифікації способу життя є необхідним, оскільки допомагає покращити результати лікування.

Окрім того, ця практика зменшує навантаження на лікаря акушера-гінеколога, знижує витрати на охорону здоров'я та допомагає надавати оптимальну допомогу тим, хто її потребує. У КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня» м. Харкова при «Школі відповідального батьківства» регулярно проводяться лекції для вагітних про правильне харчування та фізичні навантаження під час вагітності, а співробітники жіночої консультації та відділення патології вагітності проходять тренінги щодо ведення вагітності у жінок з порушеннями вуглеводного обміну. післяпологове спостереження також має вирішальне значення для оцінювання довгострокового метаболічного стану та зниження в майбутньому ризику розвитку цукрового діабету другого типу у матері.

Нами запропонований алгоритм обстеження, спостереження та ведення вагітності та пологів у жінок з ГЦД на тлі ожиріння, представлений на малюнку 12.1.

АЛГОРИТМ ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ У ЖІНОК ІЗ ГЕСТАЦІЙНИМ ДІАБЕТОМ ТА ОЖИРІННЯМ

	Обстеження	Консультації	Рекомендації
I-й тримістр	Фактори ризику: вік, анамнез, вага, діагностика ожиріння (IMT>30кг/м2) та його ступеню Метаболічний стан: глюкоза, HbA1C, ліпідний профіль, інсулін, індекс НОМА; вітамін D, кишкова та піхвова мікробіота, вітамін К; лептин/адипонектин; С-РП	Консультація терапевта, за необхідністю - кардіолога При підвищенні глюкози, позитивному ПТТГ - консультація ендокринолога	Набрати за вагітність не більше 6-8 кг Вітамін D (при його недостатності) Нормалізація кишкової та піхвової мікробіоти Ведення вагітної з ГЦД згідно Наказам МОЗУта клінічним протоколам
	Ультразвукове дослідження: перший скринінг УЗД жирової тканини (ВЖТ/АЖТ>1)	Консультація акушера-гінеколога Консультації дієтолога, гастроентеролога	Постановка на облік в жіночій консультації Дієта, контроль та нормалізація ваги
	Психоемоційний стан: визначення тривожного стану за удосконаленим опитувальником (GAD-7+ PES-7), За наявності - вміст гормонів (кортизолу, вазопресину) в крові	Консультація психолога Консультація психіатра (за необхідності)	Психологічна реабілітація «Школа відповідального батьківства» Рослинні заспокійливі, медитація, йога
II-й тримістр	Контроль набору ваги	Консультація дієтолога	Дієта, контроль та нормалізація ваги
	Обстеження метаболічного стану	Консультація гастроентеролога	
	Стан кишкової та піхвової мікробіоти, вітамін К, якщо не було обстеження в I триместрі	Консультація акушера-гінеколога Консультація гастроентеролога	Нормалізація кишкової та піхвової мікробіоти Рослинна їжа з вітаміном К
	Другий скринінг, доплерометрія	При визначенні порушень в ФПК — консіліум лікарів УЗД та акушерів-гінекологів	Ведення вагітності згідно Наказам МОЗУ та клінічним протоколам
	Діагностика ГЦД (згідно Наказу МОЗ)	консультація ендокринолога	Лікування згідно Наказам та клінічним протоколам
	Психоемоційний стан	Консультація психолога	Медитація, йога, психологічна реабілітація
III-й тримістр	Набір ваги (підвищені IMT >на 5 кг/м2): Обстеження метаболічного стану, лептин/адипонектин; С-РП, АФК-сриптоз, ендотеліальні фактори та прозапальні цитокіни (VEGF,ET-1,eNOS, IL-1β, IL-6, I IL-17, ФНП-α), рівень вітаміну D	Консультація акушера-гінеколога Консультація гастроентеролога Консультація ендокринолога Консультація дієтолога	Визначення обтяження ГЦД, ризику розвитку діабетичної фетопатії Розробити подальший план ведення вагітності та пологів Призначення вітаміну D
	Стан кишкової та піхвової мікробіоти, вітамін К	Консультація акушера-гінеколога Консультація гастроентеролога	Нормалізація кишкової та піхвової мікробіоти Вітамін К з рослинною їжею
	Третій скринінг, доплерометрія, біофізичний профіль плода , кардіотокографія	При порушеннях в ФПК, плацентарній дисфункції, діабетичній фетопатії - консіліум лікарів УЗД та акушерів-гінекологів	Вирішення питання щодо терміну розродження
	Ознаки ГЦД	консультація ендокринолога	Вибір методу лікування згідно Наказам МОЗУ (дієта, фізичні навантаження, інсулінотерапія)
	Психоемоційний стан, тривожність, стрес-залежні гормони (кортизол, вазопресин)	Консультація психолога	Психологічна реабілітація «Школа відповідального батьківства», підтримка співробітниками перинатальної служби (телемедицина, соціальні мережі), медитація, йога, дихальні вправи
	Готовність пологових шляхів: шкала Бішопа, ультразвукова цервікометрія, ультразвукова еластографія	Підготовка пологових шляхів: катетер Фолея,ПГЕ2	Через 24 години переглянути подальший план ведення вагітної

Пологи	Відсутність пологової діяльності	Індукція (2,5 МО окситоціна на 500 мл фіз.розчину)	Пологи під епідуральною анестезією при наявності болювих перейм за бажанням роділлі
	Інтрапартальне УЗД	Ознаки клінічно вузького таза	Удосконалений кесарів розтин
	Слабкість пологової діяльності	Посилення шляхом в/в введення 5 МО окситоцина на 500 мл фізрозчину	При неефективності — удосконалений кесарів розтин
	Дистрес плода Дистоція плечиків	Зупинити введення окситоцину Надання ручної допомоги	При неефективності — удосконалений кесарів розтин
Стан новонародженого	Наявність асфіксії (шкала Апгар, КЛС пуповинної крові), РДС, гіпоглікемії, уражень ЦНС	Огляд неонатолога, невропатолога, УЗД новонародженого	Лікування Рекомендації батькам щодо подальшого спостереження, катамнезу
Плацента	Огляд, бактеріологічне, морфологічне, імуногістохімічне дослідження	Патанатомічне відділення	За результатами — обстеження, рекомендації щодо лікування новонародженого та породіллі
Післяпологовий період Через 1 місяць	Визначити рівень тривожності (за удосконаленою шкалою)	Консультація психолога,	Підтримка сім'ї, рекомендації психолога
	Наявність післяпологової депресії (опитування за Едінбурзькою шкалою)	Консультація психіатра	Рекомендації психіатра
	Визначення кортизолу, вазопресину	Консультація психолога	Призначення заспокійливих
	Дослідження метаболічного профілю, стану серцево-судинної системи	Консультація ендокринолога, кардіолога за необхідності	Рекомендації ендокринолога, кардіолога за необхідності
	Стан кишкової мікробіоти вітамін К	Консультація гастроентеролога	Дієта, рекомендації гастроентеролога
	Наявність вагінальної, ротової інфекції	Огляд гінеколога, стоматолога	Відповідне лікування
	Катамнез матері та дитини	Консультація ендокринолога, терапевта, кардіолога, гастроентеролога	Спостереження матері та дитини у відповідних спеціалістів

Матеріали представлені в статті

1.Лазуренко В. В., Железняков О. Ю., Шарашидзе А. Г., Лященко О. А., Овчаренко О. Б. Проблема гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням під час війни в Харківській області. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(1):18-26.

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

Незважаючи на воєнний час в Україні зростає кількість жінок репродуктивного віку з ожирінням, що може бути обумовлено нераціональним харчуванням, незбалансованою їжею, прийомом великої кількості вуглеводів, солодких напоїв, “заїданням” стресів [61]. Ожиріння у вагітних жінок призводить до цілої низки ускладнень вагітності та пологів, до яких належать гіпертензивні розлади, гестаційний цукровий діабет, аномалії пологової діяльності, макросомія, фетопатія плода та новонародженого [415]. У світі більше 1 млн. дітей народжуються від матерів з ожирінням, у них в подальшому формуються порушення вуглеводного обміну, цукровий діабет, інсулінорезистентність, ожиріння [59].

Одне з серйозних ускладнень вагітності - гестаційний цукровий діабет (ГЦД) найчастіше розвивається у жінок з ожирінням [67, 168]. ГЦД негативно впливає на стан матері та плода, що потребує в низці випадків призначення інсулінотерапії, а у зв'язку з розвитком діабетичної фетопатії, вимушені проводити дострокове розродження шляхом індукції пологової діяльності, або кесаревого розтину через макросомію для виключення травматичних ускладнень в пологах, таких як дистоція плечиків плода [2, 316]. Отже, дослідження проблеми ГЦД у жінок з ожирінням під час військової агресії в Україні на прикладі Харківської області і порівняння отриманих даних з довоєнним часом є актуальною проблемою сучасного акушерства.

Мета дослідження - зниження акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням в умовах військової агресії шляхом визначення нових ланок патогенезу, оптимізації ведення вагітності та розродження, удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення поставленої мети сформульовані наступні завдання дослідження:

1. Провести порівняльний клініко-статистичний аналіз перебігу вагітності

та пологів, стану плода і новонародженого у жінок з ГЦД та ожирінням в довоєнний час та під час військової агресії.

2. За результатами клініко-інструментального обстеження вагітних виявити основні фактори ризику акушерських та перинатальних ускладнень у жінок з ГЦД та ожирінням.
3. Визначити особливості метаболічного, вуглеводного та ліпідного обміну у вагітних з ГЦД залежно від ступеня ожиріння.
4. Дослідити вміст гормонів жирової тканини у вагітних при поєднанні ГЦД та ожиріння.
5. Порівняти результати ультразвукових параметрів вісцеральної та абдомінальної жирової тканини у вагітних з ГЦД, ожирінням та коморбідним станом.
6. Вивчити стан ендотелію та імунозапальних процесів за вмістом про- та протизапальних цитокінів та С—реактивного протеїну у вагітних з ГЦД та ожирінням.
7. Дослідити процеси ериптозу у вагітних із коморбідністю ГЦД та ожиріння.
8. Вивчити стан мікробного навантаження кишківника, піхви, ротової порожнини, плаценти у вагітних з ГЦД та ожирінням.
9. Визначити психоемоційний стан жінок з ГЦД та ожирінням під час вагітності та в післяпологовому періоді з урахуванням гормонів стресу
10. Дослідити перебіг вагітності та пологів, стан плода та новонародженого у вагітних з ГЦД та ожирінням, удосконалити підготовку до пологів та методи розродження.
11. Провести морфологічне та імуногістохімічне дослідження плаценти від жінок з ГЦД та ожирінням
12. На підставі отриманих результатів дослідження розробити алгоритм ведення вагітності та пологів у жінок з ГЦД та ожирінням для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Об'єкт дослідження: гестаційний цукровий діабет у вагітних з ожирінням під час військової агресії.

Предмет дослідження: стан вагітної, плода та новонародженого, показники ультразвукового та доплерометричного досліджень фетоплацентарного комплексу, цервікометрії, еластографії шийки матки, вісцеральної та абдомінальної жирової тканини, вміст гормонів, цитокінів, показників ендотеліальної функції, факторів ериптозу в крові, стан мікробного навантаження, психоемоційний статус вагітних та породіль, уточнення етіопатогенезу, розробка діагностичних та лікувально-профілактичних підходів, удосконалення методів розродження.

Методи дослідження: клінічні, біохімічні, імуноферментні, ультразвукові, доплерометричні, морфологічні, імуногістохімічні, опитування, статистичні.

Науковою базою дослідження став Харківський національний медичний університет, клінічною базою стали відділення патології вагітності, пологовий блок з індивідуальними залами та операційними, післяпологове відділення КНП ХОР «Обласна клінічна лікарня». Дослідження проведено в декілька етапів.

На першому етапі дослідження для визначення частоти та факторів ризику гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням, впливу воєнних дій у Харківській області на допомогу в пологах проведений аналіз епідеміологічних даних медичної документації вагітних з ожирінням, хворих на ГЦД, які спостерігалися та були розроджені в Харківській обласній клінічній лікарні (КНП ХОР «ОКЛ») за 2020-2023 роки. У результаті визначено, що за 4 роки в КНП ХОР «ОКЛ» було проліковано та розроджено 6303 вагітних, з них 4102 (65,1%) у довоєнний період та 2201 (34,9%) - під час воєнного стану, коли в 1,9 разів зменшилась кількість пологів. Найменша кількість пролікованих вагітних відмічалася в 2022 році (13,4%), що обумовлено як військовими діями, так і прифронтовим розташуванням Харківської області.

У відділенні патології вагітності КНП ХОР «ОКЛ» протягом 2020-2023 рр. перебували на лікуванні 5424 (86,1%) вагітних з екстрагенітальною

патологією, з них 3286 жінок до війни та 2138 вагітних під час воєнного стану.

Відмічалось значне підвищення частоти екстрагенітальної патології під час війни - 97,2%, серед якої провідне місце посідали захворювання ендокринної системи, коливаючись щорічно від 20 до 30%. Серед ендокринної патології у вагітних найчастіше зустрічалось ожиріння, а серед ускладнень перебігу вагітності на тлі ожиріння- ГЦД: Ожиріння мало місце в 18,6% жінок до воєнних дій і у 22,7% - під час війни (збільшилось в 1,2 рази), ГЦД — у 22,3% до війни і у 33,5% під час війни (збільшилось в 1,5 рази).

Під час воєнного стану кількість пологів в ОКЛ скоротилась в 1,9 рази (з 4102 до початку військових дій до 2201 пологів під час війни), що може бути обумовлено тим, що Харківська область належить до прифронтової зони. Своєю чергою пологи у вагітних із ожирінням збільшилися в 1,3 рази (з 3,8% до 4,9%), а з ГЦД - в 1,6 рази (з 4,9% до 7,2%). При проведенні аналізу перебігу вагітності та пологів у жінок із ожирінням, в яких під час вагітності був визначений ГЦД, виявлено 112 (2,73%) випадків за період 2020-2021 рр. та 89 (4,04%) за період 2022-2023 р.р., що є ознакою зростання частоти вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в 1,5 рази. Також вік народжуючих жінок з ГЦД та ожирінням старше 30 років збільшився під час війни в 1,7 рази. Отримані дані збігаються з даними інших дослідників, які свідчать, що найвищий ризик розвитку як ГЦД, так і ожиріння припадає на вік 35–39 років порівняно з молодшими вагітними [215].

Серед іншої екстрагенітальної патології у вагітних з ожирінням та ГЦД до початку воєнних дій переважали захворювання щитоподібної залози (30,4%), серцево-судинної (25%) та сечовидільної (17%) систем. Під час воєнного стану підвищилась частота гіпертонічної хвороби (39,3%), патології щитоподібної залози (40,4%), анемії (20,2%), патології зору (19,1%).

Під час війни зросла акушерська патологія, яка в довоєнний час зустрічалася у 81,7% вагітних, у воєнний час — у 93,6%, в 1,6 рази збільшилася загроза передчасних пологів (з 11,5% до 17,8%), оперативного

розродження (40%). Діабетична фетопатія діагностована в 32,1% випадках до війни і в 36% під час воєнних дій. У стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 41,1% новонароджених до війни і 48,3% під час війни.

Таким чином, отримані дані дозволяють краще зрозуміти вплив ГЦД у жінок з ожирінням на акушерські та перинатальні ускладнення і їх відмінності в довоєнний час і під час воєнної агресії, що частково збігається з даними інших авторів [267].

Наступним етапом стало проспективне дослідження 244 вагітних жінок, з яких були сформовані 4 клінічні групи: I група - 66 (27,1%) вагітних з ожирінням, II група - 72 (29,5%) вагітні з ГЦД, III група – 76 (31,1%) жінок з поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння. Для отримання референтних значень сформована контрольна група, до якої увійшли 30 (12,3%) практично здорових вагітних у відповідному гестаційному терміні.

Середній вік у групі з ожирінням складав $30,4 \pm 5,1$ роки, у групі ГЦД - $31,5 \pm 6,2$ років, старше за віком були вагітні з ожирінням та ГЦД - $33,2 \pm 5,8$ роки, що збігається з даними епідеміологічних досліджень, представлених вище, про підвищення віку у вагітних з коморбідною патологією, наймолодшими були вагітні з фізіологічним перебігом гестації - $28,1 \pm 4,9$ років.

За даними літератури, частота порушень вуглеводного та ліпідного обмінів під час вагітності зростає з віком. Найвищий ризик розвитку як ГЦД, так і ожиріння припадає на вік 35–39 років порівняно з молодшими вагітними [61, 168]. Згідно з даними Міжнародної діабетичної федерації, найвищий відсоток вагітностей, ускладнених ГЦД досягає 37% у віці 45–49 років.

У жінок з ІМТ більше 30 кг/м^2 частота ГЦД становить 12,3 %. ГЦД під час попередньої вагітності також підвищує більше ніж у 6 разів ризик рецидиву цього захворювання [64]. Жінки, які до вагітності лікувалися від синдрому полікістозних яєчників (СПКЯ), мали удвічі більший відсоток вагітностей, ускладнених ГЦД [284]. Крім того, описано 50% збільшення

захворюваності на ГЦД під час вагітності в результаті екстракорпорального запліднення [357].

Більшість обстежених жінок (63,9%) проживали в селищах або були внутрішньо переміщеними особами (ВПО), які раніше проживали в містах і селах Харківської області.

81,6% з усіх обстежених жінок були домогосподарками, що в більшості випадків обумовлено воєнним станом та перебуванням в прифронтовій зоні.

Порушення менструальної функції виявлено у 22,7% жінок із ожирінням та у 17,1% жінок з коморбідною патологією, статеве життя до 18 років розпочали більше половини жінок (58,2%) з ГЦД та ожирінням.

Щодо кількості пологів, можна відзначити, що впершенароджуючими були 143 (58,6%) вагітні, за групами – 63,6% з ожирінням, 62,5% - з ГЦД, 47,4% - з ГЦД на тлі ожиріння та 66,7% жінок з контрольної групи, відповідно, 52,6% вагітних з коморбідною патологією мали повторні пологи, з них 15,8% народжували 3 рази та більше.

Захворювання серцево-судинної системи виявлено у 48,5% жінок із ожирінням, у 25% - з ГЦД та 21,1% - з коморбідною патологією. Серед гінекологічних захворювань найчастіше виявлена лейоміома матки (18,9%).

На початку та наприкінці вагітності в обстежених жінок визначалися маса тіла, зріст, ІМТ, ступінь ожиріння. Середня маса на початку вагітності у групі ожиріння дорівнювала $103,9 \pm 9,3$ кг, у жінок групи ожиріння та ГЦД - $109,7 \pm 10,9$ кг; у групі ГЦД та контрольній групі - $70,9 \pm 7,6$ кг та $59,7 \pm 8,8$, відповідно. Показник ІМТ був найвищим у групах ожиріння та ожиріння з ГЦД - $37,8 \pm 5,6$ та $38,3 \pm 5,4$ кг/м², відповідно, у групі з ГЦД відмічалася надлишкова маса ($26,4 \pm 2,6$ кг/м²), у групі контролю - $22,7 \pm 2,5$ кг/м².

Найбільшу масу за період гестації набрали вагітні з ГЦД на тлі ожиріння ($24,8 \pm 6,4$ кг), різниця в ІМТ на початку вагітності та наприкінці становила $8,2 \pm 2,3$ кг/м²; та вагітні з ожирінням ($22,3 \pm 5,1$ кг), різниця в ІМТ — $7,1 \pm 2,2$ кг/м². Вагітні з ГЦД набрали $15,1 \pm 4,5$ кг, різниця ІМТ — $5,3 \pm 1,9$ кг/м², що також відрізнялося від контрольних показників ($10,9 \pm 2,6$ кг та $3,6 \pm 1,4$ кг/м²).

Таким чином, можна вважати показник різниці ІМТ на початку вагітності та наприкінці (>5) важливим предиктором акушерських та перинатальних ускладнень.

При аналізі структури інцидентності ступенів ожиріння за класифікацією ВООЗ у вагітних з ізольованим ожирінням І-й ступінь виявлено у 60,5% жінок, II-й ступінь — у 24,3%, III-й ступінь — у 15,2%; у групі поєданого перебігу ожиріння та ГЦД дані параметри становили — 25,0%, 40,8% та 34,2% відповідно. Звертає на себе увагу той факт, що II-й та III-й ступінь ожиріння переважав у жінок з ГЦД на тлі ожиріння, складаючи разом 75% .

Відомо, що нащадки матерів із ожирінням та ГЦД мають вищий ризик вроджених аномалій розвитку, макросомії, схильні до розвитку ожиріння, метаболічного синдрому, цукрового діабету 2 типу та серцево-судинних захворювань [18, 202]. Окрім того, самі жінки з ожирінням та ГЦД також мають підвищений ризик метаболічних і серцево-судинних ускладнень у подальшому житті [189, 314].

Однією з детермінант «репродуктивного успіху» є адаптивні метаболічні зміни у організмі матері під час вагітності. Провідну роль при цьому відіграє прогресуюче, тимчасове підвищення резистентності до інсуліну, яке досягає піку в третьому триместрі вагітності, коли енергетичні потреби плода є найвищими. Основними ефектами інсулінорезистентності під час вагітності є стимуляція гліюконеогенезу у печінці, посилення ліполізу у жировій тканині та зменшення споживання глюкози скелетними м'язами та жировою тканиною. Результатом цих процесів є розщеплення жирів для забезпечення енергетичних потреб матері, тоді як глюкоза сприяє розвитку плода. Тобто материнська інсулінорезистентність призводить до більшого використання жирів, ніж вуглеводів для отримання енергії матір'ю і зберігає вуглеводи для плода. Таким чином, розвиток інсулінорезистентності під час вагітності з одного боку служить фізіологічною адаптацією для адекватного забезпечення вуглеводами плода, який швидко зростає, але у вагітних з

розладами глікометаболічного профілю спостерігаються значні патологічні зміни [382].

Девіації вуглеводного обміну закономірно знаходили віддзеркалення при розрахунку індексу НОМА-IR: При ізольованому ожирінні показник достовірно перевищував у 2,5 ($p < 0,001$) рази показники контрольній групи; при коморбідності ГЦД та ожиріння – у 2,7 ($p < 0,001$) рази відповідно.

Переважає більшість параметрів ліпідного профілю (загальний холестерин, тригліцериди, ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ) вагітних з коморбідною патологією мали статистично значущі відмінності у порівнянні з такими групи контролю, за винятком ХС ЛПДНЩ.

Максимальна концентрація інсуліну виявлена у вагітних з ожирінням, яка майже втричі перевищує референтні значення. С-реактивний пептид (С-РП) у вагітних з ожирінням вищий за норму в 2,4 рази. Медіана вмісту С-РП у вагітних з ГЦД та ожирінням становила 8,12 (95% ДІ 7,76-8,56) мг/л, у пацієнток з ожирінням – 6,95 (95% ДІ 6,59-7,41) мг/л, у вагітних з ГЦД – 4,47 (95% ДІ 4,16-4,75) мг/л. Ці результати перевищували контрольні значення – 2,67 (95% ДІ 2,43-2,84) мг/л - у 3,04 ($p < 0,001$), 2,6 ($p < 0,001$) та 1,7 ($p < 0,001$) рази відповідно.

Таким чином, було виявлено суттєві відмінності вмісту С-РП у жінок з ГЦД та пацієнток з ожирінням ($p < 0,001$), поєднання патологій спричинювали активацію запальних реакцій, що проявлялося значущим збільшенням концентрації С-РП при порівнянні з ізольованим ГЦД ($p < 0,001$) та ожирінням ($p < 0,001$).

За даними літератури, підвищення рівня інсуліну в крові свідчить про інсулінорезистентність хворих на ГЦД, особливо за наявності ожиріння. Відомо, що С-пептид відображає рівень ендогенної секреції інсуліну, тому що він утворюється при розпаді проінсуліну, як фрагмент його молекули при відокремленні якого утворюється інсулін. С-пептид дозволяє дати оцінку функціональної активності β -клітин підшлункової залози. Він підвищується при ожирінні за андроїдним типом, цукровому діабеті 2-го типу, прийомі

гіпоглікемічних препаратів, знижується при цукровому діабеті 1-го типу, у відповідь на введення інсуліну, існує кореляція між С-пептидом та гіперліпопротеїнемією та гіпертензією [87].

Отже, наявність статистично більш виразних девіацій як вуглеводного, так і ліпідного обміну у жінок з коморбідністю свідчить про домінантну роль ожиріння у формуванні аберантного метаболічного профілю під час вагітності. Зазначена теза підтверджувалася при визначенні вмісту гормонів жирової тканини – лептину та адипонектину, достовірні зміни у концентрації яких реєструвалися у жінок всіх досліджуваних груп. При цьому статистично більше виражені зміни лептину 34,8 пг/мл (95% ДІ 29,6; 41,6) та адипонектину 9,3 пг/мл (95% ДІ 6,7; 14,2) спостерігалися при поєднаному перебігу ГЦД та ожиріння, що відрізняються майже в 3 рази від контрольних показників.

При дослідженні співвідношення гормонів жирової тканини у вагітних з ГЦД індекс Л/А перевищує контрольні показники більше ніж в 3 рази, при ожирінні в 4,5 рази, а при ГЦД на тлі ожиріння в 7,5 рази, що свідчить про його важливий діагностичний характер. Зворотнє відношення А/Л у вагітних з ГЦД вдвічі нижче, ніж у контролі, при ожирінні- в 4 рази нижче, а при ГЦД на тлі ожиріння — зменшено в 7 разів, що також дозволяє використовувати цей показник як предиктор ускладнень. Таким чином, визначений діагностичний потенціал та значна патофізіологічна роль адипокінів (лептину та адипонектину) у формуванні глюкометаболічних порушень у жінок з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням.

При аналізі кореляційних зв'язків у групі вагітних з ожирінням були визначені зворотні кореляції рівня адипонектину та ЗХС ($r=-0,73$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,69$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,81$, $p<0,05$), глюкози ($r=-0,59$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=-0,51$, $p<0,05$), HbA1c ($r=-0,47$, $p<0,05$), інсуліну ($r=-0,56$, $p<0,05$) та прямі кореляційні зв'язки між концентрацією лептину та ЗХС ($r=0,65$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,74$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,84$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,55$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=0,78$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,67$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,64$, $p<0,05$).

У вагітних з ГЦД вміст адипонектину негативно корелював з показниками ТГ ($r=-0,49$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,73$, $p<0,05$), глюкози ($r=-0,81$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=-0,76$, $p<0,05$), НbA1c ($r=-0,78$, $p<0,05$), інсуліну ($r=-0,72$, $p<0,05$); вміст лептину мав прямі кореляційні зв'язки з рівнями ЗХС ($r=0,69$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,68$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,71$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,68$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=0,82$, $p<0,05$), НbA1c ($r=0,78$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,75$, $p<0,05$).

При коморбідному перебігу ГЦД та ожиріння кореляційний аналіз продемонстрував наявність зворотніх зв'язків рівнів адипонектину із ЗХС ($r=-0,79$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,82$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,85$, $p<0,05$), глюкозою ($r=-0,76$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=-0,81$, $p<0,05$), НbA1c ($r=-0,79$, $p<0,05$), інсуліном ($r=-0,77$, $p<0,05$) та прямих кореляційних зв'язків між вмістом лептину та ЗХС ($r=0,76$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,84$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,87$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,79$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=0,83$, $p<0,05$), НbA1c ($r=0,75$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,75$, $p<0,05$). Слід зазначити значне збільшення сили кореляційних зв'язків у вагітних з коморбідною патологією.

Представлене дослідження виявило значну патофізіологічну роль адипокінів – лептину та адипонектину – у формуванні глюкометаболічних порушень у жінок з ГЦД та ожирінням, отримані результати перекликаються з даними інших дослідників. Так, результати когортного дослідження Thagaard I. et al. [378], до якого було залучено 2590 вагітних жінок як з нормальною масою тіла, так і різними ступенями ожиріння, продемонстрували зв'язок гіпоадипонектинемії з ГЦД у всіх жінок, незалежно від ІМТ, однак асоціації були більш значними при $\text{ІМТ}<35 \text{ кг/м}^2$. Водночас, лептин мав зворотній кореляційний зв'язок з ГЦД у пацієток із тяжким ступенем ожиріння ($p=0,033$), але зв'язку у жінок з $\text{ІМТ}<35 \text{ кг/м}^2$ виявлено не було. Девіації співвідношення адипонектин/лептин у вагітних з $\text{ІМТ}<35 \text{ кг/м}^2$ асоціювалися з ГЦД, але не у жінок із тяжким ожирінням ($p=0,79$). Щодо прогностичного значення адипокінів, то материнські характеристики в поєднанні з адипонектином окремо, адипонектином і лептином та співвідношенням

адипонектин/лептин мали найсильніший зв'язок у вагітних з ІМТ<35 кг/м². Моделі прогнозування з урахуванням цих факторів, які були сформовані в дослідженні мали специфічність 77,3%–80,3%.

За даними літератури відомо, що різноманітні пептидні гормони (грелін, вісфатин, адипонектин, резистин та інші) регулюють потребу організму в їжі через гіпоталамо-гіпофізарні відділи мозку та корегують харчову поведінку, і найбільш вивченим з них є лептин (гормон насичення), який вважають головним регулятором жиру в організмі людини. Концентрація лептину в крові знижується при голодуванні, при недосипанні (підвищений апетит вночі), при підвищенні катехоламінів та андрогенів в крові. Прозапальні цитокіни (TNF α , IL-1 α , IL-6) сприяють викиду лептину (зменшення апетиту при вірусних інфекціях), подібний ефект мають інсулін, глюкокортикоїди, естрогени. При ожирінні знижується чутливість до лептину, тому не визначається почуття ситості, незважаючи на високий рівень лептину в крові [94, 269].

Рівень тестостерону, стрес, порушення сну, обмеження калорій, кількість жирової тканини в організмі також впливають на рівень лептину. Лептин - це проангіогенний, прозапальний та мітогенний фактор, дія якого посилюється за рахунок взаємодії з прозапальними цитокінами. Хоча лептин зменшує апетит в нормі, але при ожирінні спостерігається вища концентрація лептину, ніж у людей із нормальною масою, через більший відсоток жиру в організмі, наявна резистентність до лептину, при цьому його підвищений рівень не може контролювати почуття голоду та модулювати масу тіла [226].

Вважається, що основна роль лептину виступати як сигнал голоду, коли його рівень низький, щоб підтримувати жирові запаси, а не для сигналу насичення для попередження переїдання. Резистентність до лептину з'являється, коли є доступ до висококалорійних продуктів і зникає на низькокалорійній дієті [109].

Адипонектин - гормон, який секретується вісцеральними адипоцитами білої жирової тканини та стимульований інсуліном. Адипонектин покращує

чутливість до інсуліну, має позитивну кореляцію з ЛПВЩ, негативну-з індексом атерогенності, рівнем тиреоїдного гормону. Він регулює гомеостаз, має антиатерогенний та протизапальний ефект, інгібує запальні процеси, пригнічує експресію цитокінів і молекул адгезії в клітинах судинного ендотелію і макрофагах. Рівень адипонектину зменшується при ожирінні, зниження його експресії корелює з інсулінорезистентністю. Адипонектин захищає від гіперглікемії, інсулінорезистентності, атеросклерозу, модулює чутливість до інсуліну та гомеостаз глюкози. Низький рівень адипонектину в крові прогнозує цукровий діабет 2-го типу (ЦД2), захворювання серцево-судинної системи. Чим вище рівень адипонектину в крові, тим нижче ризик ЦД2 незалежно від ІМТ, тому вважається одним з найбільш достовірних біохімічних предикторів ЦД2. Водночас адипонектин має зворотню кореляцію з вісцеральним жиром та щільністю кісток, попереджає інфаркт міокарда, протидіє накопиченню жиру в стінках артерій, зменшує ймовірність утворення тромбів. Стрес є причиною зниження рівня адипонектину [94].

Під час вагітності вміст лептину підвищується: плацента виробляє лептин, він експресується в оболонках плода та матки. У вагітних гіперлептинемія свідчить про ризик розвитку ГЦД, гіперінсулінемія ще більше стимулює вироблення лептину. Виявлено, що плацента секретує лептин, резистин, має рецептори до адипонектину. Доведений вплив лептину на ангиогенез і причетність адипонектину до формування нових плацентарних судин. У жінок з ожирінням до вагітності під час гестації визначається значно вища концентрація лептину, ніж у жінок без ожиріння [232, 277].

Як відомо, жирова тканина є не тільки депо ліпідів, але також є активним ендокринним органом, що виділяє фактори, що можуть як підвищувати, так і знижувати чутливість тканин до інсуліну. Тим часом, як збільшення шару підшкірної жирової тканини за гіноїдним типом не становить великого метаболічного ризику, накопичення вісцеральної жирової тканини в черевній порожнині пов'язане з більшим ризиком розвитку

інсулінорезистентності та порушення інсулінового сигнального каскаду. Дисфункція жирової тканини зрештою призводить до локального субклінічного запалення, яке ще більше погіршує передачу сигналів. Тому у вагітних жінок з ГЦД та ожирінням для прогнозування акушерських ускладнень та розробки ефективних лікувально-профілактичних заходів є доречним проведення ультразвукового дослідження для вимірювання абдомінальної та вісцеральної жирової тканини за допомогою УЗД.

У результаті проведених досліджень достовірні відмінності від контрольної групи мали показники ВЖТ, АЖТ/ВЖТ та ВЖТ/АЖТ у жінок із ГЦД як без ожиріння, так і з ожирінням. При цьому ВЖТ у вагітних з ГЦД та ожирінням, як правило, перевищувало 30 мм. Звертає на себе увагу співвідношення ВЖТ/АЖТ, яке за наявності ГЦД перевищувало контрольні показники більше ніж удвічі. Своєю чергою АЖТ/ВЖТ було також удвічі нижче норми ($p < 0,05$). Отже, ультразвукове вимірювання АЖТ та ВЖТ у жінок з ожирінням за наявності коморбідної патології має велике значення, тому що дозволяє прогнозувати подальший негативний розвиток захворювання (при $\text{ВЖТ/АЖТ} > 1$) і визначати шляхи його лікування. Таким чином, ультразвукові показники абдомінального та вісцерального жиру можуть сприяти прогнозуванню виникнення ГЦД у вагітних жінок з ожирінням, що буде сприяти своєчасній діагностиці та розробці подальшої тактики лікування.

Ультразвукове дослідження абдомінальної та вісцеральної жирової тканини у вагітних з ГЦД та ожирінням є ефективним, швидким і економічно вигідним методом, що дозволяє визначати особливості перебігу вагітності та прогнозувати подальший розвиток деяких патологічних станів (ГЦД) і може бути застосований у широкій акушерській практиці.

Ожиріння є основним фактором ризику виникнення ГЦД через гіперпродукцію прозапальних цитокінів із адипоцитів, що призводить до хронічного запалення, у результаті якого відбувається активна секреція фактора некрозу пухлини, прозапальних інтерлейкінів, лептину, вісфатину та

адипокінів. Секреція інсуліну та його чутливість, контроль метаболічної енергії та запалення контролюються адипокінами. Взаємодія між прозапальними та протизапальними цитокінами підтримує метаболізм нормальних процесів між матір'ю та плодом під час здорової вагітності. Вагітні з ожирінням вивільняють більше прозапальних цитокінів, що призводить до метаболічного дисбалансу, наприклад, резистентність до інсуліну в крові матері та плода [269].

За нашими даними, інтенсифікація процесів запалення у жінок з ГЦД та ожирінням підтверджувалася й за результатами вивчення активності прозапальних цитокінів - IL-1 β , IL-6, IL-17 та TNF- α , достовірна гіперекспресія яких спостерігалася у всіх досліджуваних групах. При цьому слід зазначити, що девіації мали достовірно більш виразний характер у жінок з коморбідним перебігом ГЦД та ожиріння.

Кореляційний аналіз вмісту запальних маркерів та експресивності показників глюкометаболічного профілю виявив прямі кореляційні зв'язки, які спостерігалися майже за всіма параметрами, однак звертало на себе увагу значне зростання сили кореляцій у жінок з поєднаним перебігом ГЦД та ожиріння. Крім того, виявлено сильні позитивні кореляції між рівнями IMT та IL-17 ($r=0,91$, $p<0,01$), IL-6 ($r=0,89$, $p<0,01$), IL-1 β ($r=0,94$, $p<0,01$) TNF- α ($r=0,88$, $p<0,01$) та С-РП ($r=0,86$, $p<0,01$), що також є свідченням критичної ролі ожиріння у формуванні та прогресуванні хронічного метаболічного запалення низького ступеня у жінок з ГЦД за умов наявності супутнього ожиріння.

Таким чином, беручи до уваги домінантну патофізіологічну роль ожиріння в ескалації глюкометаболічних порушень, вагітні жінки з надмірною масою або ожирінням повинні отримувати відповідні рекомендації та вживати заходи щодо превенції розвитку та прогресування ГЦД та інших перинатальних ускладнень.

Ожиріння вважається фактором ризику розвитку гестаційного цукрового діабету (ГЦД), який характеризується гіперглікемією у вагітних.

Однак не до кінця зрозуміло, які саме фактори можуть сприяти виникненню ГЦД у вагітних з ожирінням. Нещодавні дослідження продемонстрували, що гліковані еритроцити більш схильні до ериптозу - унікальної регульованої клітинної загибелі, яка спостерігається лише у зрілих еритроцитах. У вагітних з ГЦД та ожирінням спостерігався вищий ступінь АФК-залежного ериптозу порівняно зі здоровими вагітними без ожиріння. Статистично значущої різниці ($p > 0,05$) в ериптозі циркулюючих еритроцитів між вагітними без ожиріння з ГЦД та вагітними з ожирінням без ГЦД не виявлено. Однак відсоток фосфатидилсериндисперсних еритроцитів в ериптозі був статистично значуще вищим у вагітних з ожирінням з ГЦД порівняно з вагітними з ГЦД на тлі нормальної маси тіла або з вагітними без ГЦД, які страждають на ожиріння. Аналогічно, рівень АФК був статистично достовірно підвищеним у циркулюючих еритроцитах вагітних з ГЦД, які страждали на ожиріння, порівняно з групами, що представляли ожиріння у матерів без ГЦД та без ожиріння у пацієнток з ГЦД.

Отже, нами були оцінені параметри ериптозу у вагітних з ожирінням без ГЦД, вагітних без ожиріння з ГЦД та вагітних з ГЦД на тлі ожиріння. Ми припустили, що ериптоз може бути фактором, який впливає на патогенез ГЦД. Загалом, ериптоз - це контрольована загибель еритроцитів, яка зазвичай відбувається в пошкоджених або стресованих клітинах для забезпечення їх неімуногенного очищення фагоцитуючими клітинами в процесі, який називається ефероцитозом. Морфологічні зміни, характерні для ериптозу, можна порівняти з тими, що спостерігаються при апоптозі і включають скорочення клітин і здуття мембран. [78]. Однак існують клітинно-специфічні сигнальні шляхи, що призводять до його порівняння з апоптозом [385]. Ключову роль в ериптозі відіграє Ca^{2+} сигнал, що опосередковує структурні зміни, характерні для цієї клітинної смерті та екстерналізацію фосфатидилсерину, критичного сигналу для макрофагів, який опосередковує кліренс ериптотичних еритроцитів [384]. У нашому дослідженні екстерналізація фосфатидилсерину використовувалася як маркер ериптозу, і

його аналіз показав, що у вагітних з ожирінням, які страждають на ГЦД, рівень ериптозу був підвищеним порівняно з іншими групами вагітних, обстежених у цьому дослідженні.

Слід зазначити, що ериптоз може посилюватися при накопиченні АФК, утворенні цераміду в клітинах сфінгомієліназами або при надмірному виробленні простагландину E2 [78]. Як виявилось, екстерналізація фосфатидилсерину у вагітних із ГЦД та ожирінням відбувається паралельно з накопиченням АФК, що дозволяє припустити, що ериптоз при цьому стані є АФК-залежним.

Більше того, екстерналізація фосфатидилсерину, виявлена в нашому дослідженні, може сприяти виникненню патологічних станів, пов'язаних з ГЦД при ожирінні у матерів. Фосфатидилсерин-експресуючі еритроцити взаємодіють з тромбоцитами та ендотеліальними клітинами у фосфатидилсерин-залежний спосіб, що призводить до активації агрегації тромбоцитів, підвищення згортання крові та розвитку ендотеліальної дисфункції відповідно [339]. Примітно, що як ожиріння, так і ГЦД підвищують ризик тромбоемболічних ускладнень під час вагітності [416]. Аналогічно, ендотеліальна дисфункція є спільною для материнського ожиріння та ГЦД [261]. Таким чином, наше дослідження проливає світло на новий механізм, який може бути залучений до розвитку тромбозу та ендотеліальної дисфункції при ГЦД, що розвинулася на тлі ожиріння матері. Отже, можна припустити, що ериптоз може бути пригнічений терапевтично у вагітних з ожирінням, які страждають на ГЦД. Посилений ериптоз може виступати додатковим фактором, що сприяє тромбоутворенню та ендотеліальній дисфункції у вагітних з ожирінням та ГЦД [385].

Хоча етіопатогенетичні механізми, що лежать в основі несприятливих подій, пов'язаних з ожирінням у матерів, залишаються нез'ясованими, часто повідомляють про порушення функції ендотелію, високий кров'яний тиск та підвищене запалення [401].

Дослідження ролі ендотеліальних факторів у генезі перинатальних ускладнень у вагітних протягом тривалого часу залишається актуальною проблемою. Нами було виявлене достовірне зниження сироваткового вмісту VEGF у вагітних з ГЦД та ожирінням ($61,5 \pm 2,7$ пг/мл), у вагітних з ГЦД ($73,1 \pm 3,2$ пг/мл), у вагітних з ожирінням ($74,7 \pm 3,9$ пг/мл) у порівнянні з контрольними показниками ($97,3 \pm 4,1$ пг/мл) ($p < 0,001$). Також виявлене підвищення показників ET-1 у вагітних з ГЦД ($1,59 \pm 0,16$ пг/мл), з ожирінням ($1,82 \pm 0,11$ пг/мл), з ГЦД та ожирінням ($2,95 \pm 0,18$ пг/мл) порівняно з жінками контрольної групи ($0,92 \pm 0,05$ пг/мл) ($p < 0,001$). При дослідженні виявлено зниження показника eNOS при ГЦД та ожирінні ($54,7 \pm 1,9$ пг/мл), у вагітних з ГЦД ($63,8 \pm 1,7$ пг/мл), з ожирінням ($72,3 \pm 2,6$ пг/мл) в порівнянні з показниками контрольної групи - $87,6 \pm 2,3$ пг/мл. Необхідно відзначити зміни ендотеліальних показників у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння, тільки ожиріння та тільки ГЦД, які достовірно відрізнялися від показників контрольної групи вагітних ($p < 0,001$), що може свідчити про можливість розвитку плацентарної дисфункції у вагітних під впливом гестаційного цукрового діабету та ожиріння.

Зіставляючи отримані нами дані з даними літератури необхідно відзначити, що в останні роки нерозгалужений плацентарний ангиогенез був визнаний причиною незадовільного стану судин серед вагітних з ожирінням [167].

Особливо ожиріння небезпечно для вагітних, в яких на тлі згаданого захворювання часто розвиваються гіпертензивні розлади, прееклампсія, гестаційний діабет, кольпіти, хоріоамніоніти, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) плода. Останні обумовлені наявністю інфекційних збудників в материнському організмі, які можуть вражати фетоплацентарний комплекс (ФПК) [152].

Тому нами проведено вивчення мікробного навантаження кишківника, рота, носа, піхви та плодової поверхні плаценти у вагітних з ГЦД на тлі

ожиріння для подальшого підвищення ефективності лікування та профілактики перинатальних ускладнень.

При порівнянні мікрофлори кишківника в обстежених жінок виявлено зниження вмісту *Bifidobacterium bifidum* з 10^9 у вагітних контрольної групи до 10^7 при ГЦД і до 10^5 при ожирінні та ГЦД на тлі ожиріння ($p < 0,05$). Також відмічалось зниження *Lactobacillus* sp з 10^7 в контролі до 10^5 – у вагітних з ГЦД та ожирінням ($p < 0,05$). Звертало на себе увагу зниження кількості *E.coli* з нормальною ферментативною активністю з 10^8 у здорових вагітних до 10^4 – у вагітних з ГЦД та 10^6 - при ожирінні та, відповідно, коморбідному стані ($p < 0,05$). Достовірно підвищувалася лактозонегативна активність *E.coli* з 10^5 у контролі до 10^9 при ГЦД та 10^7 - при ГЦД на тлі ожиріння ($p < 0,05$). Відмічалось підвищення *Enterococcus faecalis* з 10^6 у контролі в 30-60 разів при ГЦД, у 200-250 разів при ожирінні та при поєднанні ГЦД та ожиріння ($p < 0,05$). Також підвищувався вміст *Staphylococcus epidermidis* та *Staphylococcus aureus* в 20-30 разів при поєднанні у вагітних ГЦД та ожиріння. Коагулонегативний філотип (*Staphylococcus saprophyticus*) збільшувався у жінок з ГЦД та ГЦД на тлі ожиріння в 100-110 разів.

У групі вагітних з ГЦД на тлі ожиріння в зіві виявлено - *Streptococcus vestibularis* 10x6 КУО, у носі - підвищений *Staphylococcus epidermidis* 10x4 КУО, *Staphylococcus aureus* 10x6.

У вагітних з ГЦД та ожирінням при дослідженні мікрофлори піхви виявлені *Lactobacillus* spp 5x10x3 КУО, *K.pneumonia* 10x4, *Enterococcus faecalis* 10x5, СГВ — негативний. Також у цих жінок з'являлася інша умовнопатогенна флора - *Klebsiella pneumoniae* у кількості 10^5 , гриби *Candida*.

Часто аномальні процеси в мікробному складі піхви мають місце при вагінальній інфекції [111], відмічається зниження лактобацил, підвищення кандиди, фекального ентерококка, що викликає кольпіти, хоріамніоніти, передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО), внутрішньоутробне інфікування (ВУІ), що збігається з думкою інших дослідників [148,423, 433].

Тому було вирішено провести аналіз мікрофлори піхви у 1794 вагітних, що дозволило виявити 627 (34,9%) випадків *Enterococcus Faecalis*, 510 випадків *Candida albicans* (28,4%), 288 (16,1%) *Escherichia coli*, 68 (3,8%) *Staphylococcus aureus*, 53 (2,95%) *Klebsiella pneumoniae*, 51 (2,8%) *Staphylococcus epidermidis*, 46 (2,6%) *Streptococcus agalactis*, 41 (2,3%) *Staphylococcus haemolyticus*. Частота всіх інших бактерій становила менше 1%. Частіше зустрічаються в мікрофлорі піхви у вагітних *Enterococcus faecalis* (34,9%), *Candida albicans* (28,4%), *Escherichia coli* (16,1%), які можуть впливати на стан організму матері, плода, виникнення акушерських та перинатальних ускладнень.

У мікробному навантаженні плаценти від 37 роділь з ГЦД та ожирінням найчастіше зустрічався *Enterococcus faecalis* (32,4%), *Escherichia coli* (27,2%), *Burkholderia cepacia* (13,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%), *Candida albicans* (2,7%), *Enterobacter cloacae* (2,7%), *Staphylococcus epidermidis* (2,7%), *Streptococcus agalactia* (2,7%), *Streptococcus parasanguinis* (2,7%)

При порівнянні вагінальної та плацентарної мікрофлори визначено, що найчастіше, але майже з однаковою частотою зустрічалися *Enterococcus faecalis* (34,9% та 32,4% відповідно); *Candida albicans* переважала у піхві (28,4%) в порівнянні з плацентою (2,7%); своєю чергою *Escherichia coli* в плаценті (27,2%) перевищувала в 1,7 рази відповідні показники в піхвовій мікробіоті (16,1%). Також у плацентарній мікробіоті значно перевищували показники *Burkholderia cepacia* (13,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%) у порівнянні з вагінальним. Звертає на себе увагу, що в плацентарному мікробіомі додатково був визначений *Burkholderia cepacia* - грамнегативний збудник інфекційних респіраторних інфекцій, який може істотно впливати на захворюваність плода та новонародженого.

Таким чином, девіації у видовому складі мікрофлори кишківника можуть бути домінантним фактором програмування метаболічних порушень при материнському ожирінні [72], що у разі наявності ГЦД призводить до

значної інтенсифікації ризику розвитку метаболічних ускладнень як у матері, так і у нащадків [176]. Аналогічні процеси відбуваються в ротовій, носовій, вагінальній порожнинах [111], де відмічається зниження кількості лактобацил, підвищення кандиди, фекального ентерокока, що викликає кольпіти, періодонтіти, захворювання рото- та носоглотки [148,423, 433]. Зміни плацентарної мікрофлори у вагітних з ГЦД та ожирінням відображає ступінь ураження плодових оболонок та поверхні плаценти, що відіграє провідну роль у розумінні патогенезу інфекційних ускладнень у вагітних з ЦД та ожирінням та їх нащадків.

Отже, визначення клініко-патогенетичної ролі ротового, піхвового, кишкового мікробного навантаження та мікрофлори плаценти у жінок з ГЦД та ожирінням необхідно для подальшого підвищення ефективності лікування та профілактики акушерських та перинатальних ускладнень.

ДОВВизначення психоемоційного стану вагітних та породіль з ГЦД та ожирінням під час воєнного стану в прифронтовій зоні складалося з 4 етапів: на 1-му етапі проведено визначення загального рівня тривоги у вагітних з ГЦД, ожирінням, коморбідним станом (ГЦД на тлі ожиріння) за допомогою шкали GAD-7; на 2-му етапі здійснені опитування вагітних з урахуванням психоемоційного стану жінок та особливостей соматичного стану, які перебувають у прифронтовій зоні (за допомогою запропонованої нами шкали PES-7); оцінка результатів комбінованого опитування за допомогою поєднання шкал GAD-7 і PES-7; визначення стресозалежних гормонів (кортизол, вазопресин); на 3-му етапі виконано обстеження психоемоційного стану вагітних з ГЦД на тлі ожиріння та визначення рівня стресозалежних гормонів до проведення лікувально-профілактичних заходів та після їх застосування; 4-й етап включав обстеження психоемоційного стану породіль (через 42 дні після пологів) за допомогою удосконаленого нами опитувальника та ризику виникнення післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою. Усі ці дослідження були спрямовані на покращення

лікувально-профілактичних заходів для вагітних та породіль, які перебувають у прифронтовій зоні.

Серед обстежених вагітних більшість вагітних відмічали втомлюваність навіть при незначному навантаженні, зниження настрою, що було зумовлено перебуванням вагітних на території ведення бойових дій, постійних повітряних тривог, загрозою їх життю. У групі з ГЦД на тлі ожиріння 93,4% вагітних були роздратовані, 85,5% знаходилися в постійному хвилюванні, 80,3% не могли розслабитися, кожна друга жінка очікувала на щось жахливе. Середній бал тривожності у жінок з ГЦД та ожирінням перевищував контрольні показники в 6,5 разів, у жінок з ожирінням — в 4,1 разів, у вагітних з ГЦД — в 2,8 рази, що свідчить про значний ступінь тривожності у вагітних з ожирінням, які проживають в прифронтовій зоні.

Отримані нами результати обстеження вагітних збігаються з результатами дослідження Знаменської Т. [26], де вказано, що 75% вагітних жінок, які перебували в зоні воєнного конфлікту, мали підвищений рівень тривожності (помірний та високий), який мав вплив на їхній фізичний та психічний стан за рахунок безсоння, головних болей, м'язової напруги, втомлюваності, зниженої концентрації уваги.

У світі існує багато шкал оцінювання психічного стану людини. Для оцінювання когнітивної функції використовують коротке дослідження психічного стану (MMSE), шкалу соматичних симптомів (SSS-8), для діагностики соматизації психічних порушень - шкалу депресії PHQ-9 [96, 184, 282]. Обраний нами тест GAD-7 коротше, ніж шкала Бека, яка має 21 запитання і включає переважно соматичні розлади, які у молодих жінок зрідка можна зустріти, або вони можуть проявлятися під впливом вагітності на організм жінки, а не бути результатом тривоги.

Отже, тест GAD-7 можна вважати ефективним, а головне - швидким засобом для оцінювання тривожних розладів, представлена коротка форма опитувальника може бути проведена навіть у телефонному режимі, результати швидко обробляються, і за необхідності вагітна може бути

направлена до психолога або психіатра для встановлення діагнозу та надання кваліфікованої допомоги. Останнім часом провідними методами стають спілкування в телефонному режимі з сімейними лікарями, засоби телемедицини, телефонні опитування, перевага яких в умовах воєнного часу безсумнівна [21].

За даними Гусевої А. Є. (2023) [15, 16], яка провела психометричне тестування у вагітних для визначення зв'язку між психоемоційними (стресовими) реакціями та вагітністю за допомогою трьох різних шкал: шкала Спілбергера-Ханіна, шкала психологічного стресу (PSM-25), шкала оцінювання впливу травматичної події (ES-R). За шкалою Спілбергера-Ханіна 34% жінок мали високий рівень реактивної тривожності, 52% - помірний, 14% - низький. За шкалою психологічного стресу (PSM-25) високий рівень стресу мали 1% вагітних, середній — 22%, низький — 77%. За шкалою оцінювання впливу травматичної події (ES-R) високий рівень мали 46%, підвищений — 15%, середній — 23%, низький -16%. Авторка робить висновок, що більшість жінок мали високий рівень тривожності під час вагітності (їх ставлення до вагітності, пологів, материнства), що найчастіше спостерігається у жінок віком 31-40 років.

Звертають на себе увагу значні відмінності результатів опитування за різними шкалами оцінювання, відсутність враховування соматичної патології, що потребує удосконалення опитувальників для вагітних жінок. Виходячи з вищевказаного нами було запропоновано визначення психоемоційного стану вагітних з урахуванням скарг, які мають вагітні з ожирінням знаходячись в прифронтовій території. Опитувальник PES-7 включав 7 запитань, що стосуються порушень сну, апетиту, відсутності ентузіазму, відчуття апатії, самотності, зниження впевненості в собі.

За результатами удосконаленого нами комплексного опитувальника (PES-7) серед жінок з ГЦД та ожирінням 89,5% вагітних відмічали порушення сну (переривчастий сон, безсоння), 72,4% швидко втомлювалися, 90,9% жінок відмічали підвищення апетиту (бажання їсти вночі, вживання

жирних та солодких продуктів), 82,9% - відсутність ентузіазму, кожна друга - апатію, 75% - відчуття самотності, 65,8% - зниження впевненості в собі. Звертало на себе увагу, що вагітні без соматичної та акушерської патології також мали низку психоемоційних порушень, але в значно меншій кількості, ніж жінки з ГЦД та ожирінням, що вірогідно обумовлено воєнною агресією.

Після проведених в умовах «Школи відповідального батьківства» в КНП ХОР «ОКЛ» 6-8 семінарів з психологом, занять з медитації, виконання дихальних вправ, яких навчав лікар-реабілітолог, дотримування порад дієтолога, підтримки в соцмережах (Instagram, Facebook) співробітниками перинатальної служби, вживання MgB6 за необхідності, було проведене повторне опитування вагітних з ГЦД та ожирінням (GAD-7+PES-7). За результатами якого визначено, що майже в 3 рази знизилась кількість жінок, які мали роздратування, хвилювання — у 2,4 рази; більше половини вагітних навчилися розслаблятися та припинили очікувати жахливі події. Хоча відчуття тривоги знизилося всього на 20%, ураховуючи перебування на прифронтовій території з постійними обстрілами, водночас значно зменшилися порушення сну та розлади апетиту. Майже всі обстежені вагітні переймалися очікуванням пологів, хвилювалися за свою безпеку та безпеку новонародженого. На жаль, партнерські пологи не завжди можливі під час воєнного стану (чоловік на фронті, мати не може залишити старшу дитину та інші), також не всі чоловіки вагітних могли відвідувати Школу відповідального батьківства.

Також було проведено вимірювання вмісту стресозалежних гормонів (кортизолу та вазопресину). Звертає на себе увагу підвищення кортизолу в 3,2 рази та вазопресину в 2,8 рази у вагітних з ГЦД та ожирінням, що може бути обумовлено психоемоційною реакцією на військову агресію та перебуванням пацієнток у прифронтовій зоні. Після застосування лікувально-профілактичних заходів у вагітних з ГЦД та ожирінням рівні кортизолу і вазопресину знизилися в 1,4 — 1,5 разів відповідно.

Опитування 214 породіль продемонструвало покращення їх психоемоційного стану за рахунок народження дитини, зникло відчуття самотності, збільшилась впевненість у собі, з'явився ентузіазм, нормалізувався апетит. Але симптоми тривожності майже не змінилися, залишилися втома, розлади сну, роздратування, хвилювання, напруженість, неможливість розслабитися, що було обумовлено хвилюванням за стан дитини і відповідальність за неї особливо під час воєнних дій. Вміст кортизолу ($656,9 \pm 11,5$ нмоль/л) та вазопресину ($2,7 \pm 0,2$ пг/мл) залишався після пологів підвищеним у жінок з ГЦД на тлі ожиріння в порівнянні з контрольними показниками ($254,6 \pm 36,1$ нмоль/л та $1,2 \pm 0,1$ пг/мл) відповідно ($p < 0,05$).

Для визначення наявності ознак післяпологової депресії за Единбурзькою шкалою було обстежено породіль, серед яких переважають скарги на почуття смутку, пригнічення, нездатність насолоджуватися тим, що раніше приносило задоволення, втома, втрата уваги, невпевненість в собі, низька самооцінка, порушення сну, зміни апетиту, часті зміни настрою та зниження лібідо. У групі жінок з ГЦД на тлі ожиріння — жінки відмічали, що не можуть так веселитися та сміятися, як раніше, немає задоволення від очікуваних подій, звинувачували себе якщо щось піде не так, також часто хвилювалися, були засмученими, часто плакали. Отримавши результати опитування породіль з ГЦД та ожирінням, які проживають в прифронтових областях (висока вірогідність ППД у 18,4% породіль), неможливо точно сказати що викликало ППД - перенесені пологи або небезпека для життя жінки та її дитини, пов'язана з воєнною агресією, тому що хвилювання, паніка та дратування були провідними скаргами у всіх груп жінок. Після проведеного опитування було рекомендовано консультацію психолога породіллям, в яких сума балів за Единбурзькою шкалою перевищувала 7 балів.

За даними Oliveira TA [317] 19,7% породіль відповіли за Единбурзьким опитувальником більше ніж на 12 балів, що є ознакою перинатальної

депресії. Депресивні симптоми частіше мали місце у повторнонароджуючих (87%), мали депресії раніше 41%, задоволені вагітністю 88%, хотіли аборт 16%, погані відносини з партнером 30%, підтримка партнера 83-87%, фізична агресія 5%, психологічна агресія - 23%, негативний досвід під час пологів 19%.

Отже, необхідно вивчати психологічний стан вагітних за Единбурзькою шкалою, щоб розуміти в кого з них очікувати ППД. Також їм запропоновано здати аналіз на вітамін D та провести лікування за наявності його дефіциту, якщо цього не зроблено під час вагітності.

Серед жінок з ожирінням та ГЦД при обстеженні ще під час вагітності часто виявляється дефіцит вітаміну D (менше 20 нг/мл), який не завжди ефективно корегується. Потреба в ньому у вагітних та жінок-годувальниць становить 37-50мкг/добу (1500-2000МО). Відомо, що вітамін D сприяє покращенню настрою та сну, зниженню тривожності. Тому увага до його дефіциту має велике значення для профілактики ППД.

Наступним етапом дослідження стала оцінка особливостей перебігу вагітності, удосконалення методів підготовки до пологів та способів розродження для зниження акушерських та перинатальних ускладнень, визначення стану плодів та новонароджених від жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.

Для діагностики перинатальних ускладнень у плода ультразвукове дослідження фетоплацентарного комплексу у вагітних з ожирінням та ГЦД дозволяє визначити основні ультразвукові ознаки діабетичної фетопатії, плацентарної дисфункції, порушень плодового, плодово-плацентарного та матково-плодового кровоплину. Так, макросомія зустрічалась у 34,3% вагітних з коморбідною патологією, діабетична фетопатія виявлена у 28,6% вагітних з ожирінням та ГЦД, що свідчить про негативний вплив ГЦД на тлі ожиріння на розвиток у плода діабетичної фетопатії, підвищуючи її ризик в 3,6 рази. Багатоводдя та маловоддя у вагітних визначається за даними амніотичного індексу (AI), який достовірно відрізнявся від показників

контрольної групи ($p < 0,05$). АІ був вищим у жінок з коморбідною патологією (33,3%) порівняно з жінками з ГЦД (21,1%), а у вагітних з ожирінням (18,2%) відмічалось маловоддя.

Допплерометричне дослідження гемодинаміки фетоплацентарного комплексу у вагітних дозволило виявити ознаки порушень матково-плацентарного та фето-плацентарного кровообігу у 15,5% вагітних з ожирінням, у 22,9% жінок з поєднаною патологією (ГЦД на тлі ожиріння), у 10,5% жінок з ГЦД, що було розцінено як плацентарна дисфункція. Також були виявлені порушення кровопостачання мозку плода в середній мозковій артерії за рахунок діабетичної фетопатії ($p < 0,05$).

Своєчасне розродження вагітних із загрозою перинатальних ускладнень залежить від стану плода, який краще визначати за допомогою КТГ з STV контролю, та стану шийки матки, який контролюється ультразвуковою цервікометрією та еластографією.

Проведення УЗД цервікометрії сприяє об'єктивізації вимірювання довжини шийки матки, але не характеризує її щільність, яка має важливе значення для результатів закінчення пологів. Для об'єктивного визначення щільності шийки матки вагітним була проведена ультразвукова еластографія та еластометрія. У кожній групі була проведена якісна та кількісна оцінка щільності шийки матки до та після преіндукції різними методами за допомогою ультразвукової еластографії. До преіндукції вся шийка матки або її частина була забарвлена в синій колір, за даними кольорового картування, що свідчило про її щільність, після ефективної преіндукції вона змінювала колір на зелений, що свідчило про її еластичність.

Соноеластографічне дослідження шийки матки в поєднанні з ультразвуковим вимірюванням довжини шийки матки, забезпечує клінічно достовірну та об'єктивну інформацію в прогнозуванні результатів підготовки до пологів у вагітних з ГЦД та ожирінням. Хоча цервікометрія більш достовірно визначає положення шийки матки, її довжину та розкриття цервікального каналу, еластографія свідчить про ступінь щільності тканин

шийки матки, а разом зазначені методи дозволяють об'єктивно визначити зрілість, недостатню зрілість або незрілість шийки матки напередодні пологів порівняно зі шкалою Бішопа, що може бути обумовлено як суб'єктивізацією дослідження, так і ожирінням, яке утруднює вагінальне обстеження.

Необхідно відзначити, що після використання ПГЕ2 відбувалося позеленіння тканин, однак синє забарвлення було наявним, що свідчило про щільність шийки матки та незадовільний ефект підготовки до пологів. Після застосування механічного методу (балонна дилатація) шийка матки мала майже однорідний зелений колір, що підтверджувалося кількісними показниками еластометрії.

Таким чином, цервікометрію в поєднанні з еластографією можна вважати більш надійним та об'єктивним методом оцінки зрілості шийки матки напередодні пологів, особливо у вагітних з ожирінням. Використання комплексного методу із застосуванням балонної дилатації значно покращує стан шийки матки порівняно з застосуванням тільки ПГЕ2.

Ефективність підготовки до пологів у вагітних з ГЦД та ожирінням за допомогою ПГЕ2 не завжди підтверджена, подальша індукція пологів з використанням окситоцину (5 ОД) часто викликає дистрес плода, що свідчить про необхідність оптимізації розродження через природні пологові шляхи за рахунок розробки ефективних засобів підготовки вагітних до пологів з використанням механічного методу (балонна дилатація), що викликає самостійну пологову діяльність і не потребує подальшої індукції або проведення індукції з використанням меншої дози окситоцину (2,5 МО) на тлі епідуральної анестезії, які сприяють зниженню ускладнень пологів, таких як дистрес плода, аномалії пологової діяльності, частоти кесарева розтину, що своєю чергою зменшує кількість перинатальних ускладнень.

Для визначення особливостей підготовки до пологів та розродження жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом, оптимізації надання їм акушерської допомоги, для зниження перинатальних ускладнень, ураховуючи відмінності в механізмі розкриття шийки матки у впершенароджуючих та

повторнонароджуючих 244 вагітні були розподілені на 2 групи —143 (58,6%) впершенароджуючі та 101 (41,4%) повторнонароджуюча.

У 32,8% впершенароджуючих в результаті проведеної підготовки до пологів за допомогою ПГЕ2 пологова діяльність самостійно розпочалась упродовж 24 годин від моменту застосування методу, а в результаті преіндукції за допомогою балонної дилатації спонтанна пологова діяльність розпочалась у 58,1%, що майже вдвічі ефективніше, ніж використання ПГ Е2.

У 53,9% повторнонароджуючих у результаті проведеної підготовки до пологів за допомогою ПГЕ2 пологова діяльність самостійно розпочалась упродовж 24 годин від моменту застосування методу, а в результаті преіндукції механічним методом (балонна дилатація) спонтанна пологова діяльність розпочалася у 82,5%, що в 1,5 рази ефективніше, ніж використання ПГ Е2.

Якщо пологова діяльність не розпочалася самостійно, проводили індукцію пологів, після якої самостійно народили 44,3% впершенароджуючих жінок, яким використано ПГ Е2 та 27,4% після механічного методу. Серед повторнонароджуючих після проведеної індукції самостійно народили 46,1% жінок, яким використано ПГ Е2 та 17,5% після балонної дилатації.

Кесарів розтин проведено 22,9% впершенароджуючим після підготовки ПГЕ2 та індукції переважно через слабкість пологової діяльності (5 випадків), клінічно вузький таз (2 випадки), дистрес плода (7 випадків) та 14,5% після застосування балонної дилатації переважно через макросомію (4 випадки), дистрес плода (3 випадки). Кесарів розтин проведено 12,8% повторнонароджуючим після підготовки ПГЕ2 та 5% вагітним після застосування механічного методу, в яких причиною кесарева розтину був клінічно вузький таз, переважно через макросомію, обумовлену діабетичною фетопатією, ще 12 вагітним проведено операцію КР у зв'язку з наявністю рубця на матці після попереднього КР та відмовою від спроби вагінальних пологів

Враховуючи той факт, що майже у 35% вагітних виявлена макросомія, для ефективного розродження та зниження пологового травматизму у роділь необхідно використовувати інтранатальне УЗД для визначення кута АоР для діагностики клінічно вузького тазу і вирішення питання для вибору метода пологорозродження — через природні пологові шляхи або кесарева розтину.

Необхідно відзначити, що для контролю просування плода в пологах, вставлення голівки та своєчасної діагностики клінічно вузького тазу з метою попередження ускладнень для матері і плода використовували інтрапартальне УЗД [206]. При ультразвуковому вимірюванні кута між довгою віссю лонної кістки та лінією від нижнього краю лона, проведеною дотично до найглибшої кісткової частини черепа плода (АоР) та його значенні більше 120° пологи закінчувалися самостійно, якщо цей показник був менше 120° і голівка плода не опускалася, визначався клінічно вузький таз, що слугувало показанням до кесарева розтину.

Усього від впершенароджуючих жінок народилось 143 новонароджених, 48,3% хлопчиків і 51,7% дівчаток. Маса новонароджених у 33,3% жінок з ГЦД та ожирінням перевищувала 4000 г, складаючи в середньому 4170 ± 325 г. Дистоція плечиків плода в пологах виявлена у 5 впершенароджуючих, яка була обумовлена макросомією плода.

Всього у повторнонароджуючих народилось 101 немовля, з них 48,5% хлопчиків і 51,5% дівчаток. Маса новонароджених у 22,5% жінок з ГЦД та ожирінням перевищувала 4000 г, дорівнюючи у середньому 4230 ± 250 г. Отже у повторнонароджуючих макросомія зустрічалась частіше, ніж у впершенароджуючих.

Оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар у впершенароджуючих, необхідно відзначити, що у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 11,2%. Серед вагітних після преіндукції ПГЕ2 асфіксія новонароджених відмічалася у 18%, після комплексної підготовки — у 8,1%, переважно в жінок з ГЦД та ожирінням, що було в 2,2 рази рідше. Стан асфіксії підтверджувався даними КЛС пуповинної крові.

Оцінюючи стан новонароджених за шкалою Апгар у повторнонароджуючих, необхідно відзначити, що у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилося 10,9% дітей.

Ускладнення стану новонароджених від впершенароджуючих вагітних з ГЦД на тлі ожиріння найчастіше обумовлені діабетичною фетопатією, яка діагностована у 11,4% немовлят. Серед інших перинатальних ускладнень у новонароджених зустрічалися гіпоглікемія (9,8%), ураження ЦНС (8,9 %), респіраторний дистрес синдром (8,1%), жовтяниця (5,7%). Ускладнення стану новонародженого від повторнонароджуючих з ГЦД на тлі ожиріння найчастіше обумовлено діабетичною фетопатією, яка діагностована у 16,8% новонароджених. Серед інших перинатальних ускладнень у новонароджених зустрічалися гіпоглікемія (14,9%), ураження ЦНС (8,9%), респіраторний дистрес синдром (6,9%), жовтяниця (5,9%). Характер ускладнень майже не відрізнявся у вперше- і повторнонароджуючих, проте діабетична фетопатія та гіпоглікемія зустрічались частіше у повторнонароджуючих жінок.

Перебіг гестаційного цукрового діабету (ГЦД) на тлі ожиріння у вагітних, як правило, асоціюється з материнськими та перинатальними ускладненнями. У жінок з ожирінням можливе формування макросомії плода, що часто спричиняє таке ускладнення в пологах, як дистоція плечиків, пологовий травматизм [61]. Враховуючи негативний вплив ГЦД та ожиріння на стан матері і плода (діабетична фетопатія та інші) пологи у таких вагітних нерідко закінчуються оперативним шляхом — кесаревим розтином [13,34].

Упродовж останніх десятиліть частота КР в Україні постійно зростає. Так, відмічалось його збільшення з 18,5% у 2015 році до 25,1% у 2020 році [58]. Враховуючи той факт, що ГЦД супроводжується макросомією, слабкістю пологової діяльності, дистресом плода, частота КР при зазначеній патології збільшується, як і кількість ускладнень для матері та плода в післяпологовому періоді [34, 319, 372]. Тому актуальність дослідження обумовлена необхідністю пошуку оптимальних показань та технічних

аспектів проведення КР у жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння, що може сприяти покращенню якості медичної допомоги та оптимізації результатів як для матері, так і для новонародженого.

ДОВиходячи з того, що частота кесарева розтину у світі постійно зростає, що збільшує ризик материнської та перинатальної захворюваності та смертності [316]. В Україні динаміка показника кесарева розтину вважається негативною. Лише за період 2015-2020 рр. відбулося його зростання в 1,4 рази: з 18,5% до 25,1% [58]. КР збільшує ризик ускладнень при наступній вагітності та пологах, що стає показанням для повторного КР у більшості випадків [259]. Крім того, частота інтраопераційних ускладнень під час повторного КР у 5 разів перевищує аналогічну при першому КР [304].

Тому нами був проведений аналіз частоти, показань, техніки операцій кесарева розтину, їх удосконалення у жінок з ГЦД та ожирінням для профілактики ускладнень з боку матері та новонародженого.

Як вже було вказано вище при проведенні аналізу медичної документації за 2020-2023 роки КНП ХОР «ОКЛ» було виявлено, що кількість вагітних з ожирінням підвищилася майже вдвічі з 16,5% в 2021 році до 31% в 2022 році, на що міг вплинути початок війни, стреси, знаходження вагітних у зоні бойових дій, психоемоційні фактори, порушення харчової поведінки. Кількість хворих на ГЦД також змінилася в бік підвищення частоти з 30,7% в 2021 році до 37,8% - у 2023 році, не останню роль у цьому процесі могло відіграти ожиріння. Якщо в мирний час частота КР становила 37,5% та 39,2% відповідно, то в 2022 та в 2023 році частка КР дорівнювала 40,5 та 43,7%, що може бути обумовлено як збільшенням екстрагенітальної патології (з 70,7% до 80,6%), так і стресовими факторами через воєнні дії. У довоєний період співвідношення плановий КР/ургентний КР становило 74,7%/25,3%, під час воєнного стану відповідне співвідношення змінилося на 66%/34%.

Серед показань до КР перше місце посідали захворювання ендокринної системи, зокрема цукровий діабет та ожиріння. Серед жінок, які отримали

оперативне розродження, відмічалось в 2,5 рази підвищення кількості вагітних з ГЦД з 4,3% до 11,8% та з ожирінням II-III ступеня (з 2,3% до 5,8%). Водночас частота фетопатії, як показання до КР, підвищилася від 2,6% (2021 р) до 4,9% (2023 р).

Незважаючи на існуючі міжнародні стандарти і клінічні протоколи, показання до проведення КР та його техніка можуть варіювати залежно від країни та її медичної системи [319]. Тому нами було проаналізовано уніфікований клінічний протокол «Кесарів розтин» МОЗ України від 5 січня 2022 року та клінічний протокол Великої Британії NICE GUIDELINE «Caesarean birth» в останній редакції від 6 вересня 2023 року [49, 304].

Порівняльні статистичні дані частоти КР в Україні та Великій Британії (ВБ) показали, що в 1950-х роках лише 3% пологів у ВБ відбувалися за допомогою КР. Наприкінці 1980-х років цей показник підвищився до 10%, а в 1990-х роках почалося стрімке зростання від 12% у 1990 р. до 21% у 2001 р. Протягом останніх 20 років частота КР у ВБ зросла ще більше, сягаючи 31%, з них 15% КР виконуються в ургентному порядку [388]. В Україні за період 2015-2020 рр. відбулося його зростання з 18,5% до 25,1%. [58]. Необхідно враховувати також той факт, що досягнення останніх років зробили кесарів розтин більше безпечним як для матері, так і для плода.

До причин, які сприяють зростанню кількості КР у Великій Британії, належать медичні фактори: тазове передлежання; вік матері 35 років та вище; використання ДРТ, багатоплідні вагітності, преференції лікарів щодо ведення ускладнених пологів. До немедичних факторів можна віднести вибір матері (28% жінок ВБ у віці 25-34 років вибирали кесарів розтин); культурний вплив - після вибору кількох знаменитостей КР, засоби масової інформації поширили ідею, що ці жінки «занадто важливі для того, щоб народжувати природним шляхом»; позови до суду (страх медиків перед судовими справами через акушерські травми).

В Україні частота КР також зросла до 25%, за рахунок зростання кількості вагітних з екстрагенітальною патологією, зокрема цукровим

діабетом, рубцем на матці після попередніх пологів або гінекологічних операцій (консервативна міомектомія).

При проведенні порівняльного аналізу протоколів операції кесарева розтину в Україні та ВБ були виявлені відмінності української медичної системи та NHS Британії, що полягає переважно в питаннях контролю прийому наркотичних анальгетиків, тривалості післяопераційного періоду та врахування бажання жінки щодо методу розродження [344].

Отже, необхідність пошуку оптимальних показань та удосконалення технічних аспектів проведення кесарева розтину, адаптованих під конкретні умови кожної країни, використання напрацювань закордонних колег у питаннях показань до КР у вагітних з екстрагенітальною патологією, психологічний супровід, урахування інтересів матері, знеболення в післяпологовому періоді є досить цікавими та перспективними питаннями для української акушерської практики [76, 106, 424].

У нашому дослідженні показаннями до планового кесарева розтину були макросомія у 16,7% та фетопатія у 12,2% вагітних з ГЦД та ожирінням.

Серед показань до ургентного кесарева розтину у вагітних з ГЦД та ожирінням найчастіше визначали дистрес плода (10%) у першому періоді пологів), обструктивні пологи через неправильне положення плода після злиття навколоплідних вод (задній асинклітизм, розгинальне передлежання або вставлення голівки, клінічно вузький таз) — 25,6%, що може бути обумовлено макросомією, аномаліями пологової діяльності, що не корегуються медикаментозно (11,1%), невдала спроба індукції пологів при фетопатії або переношуванні вагітності (16,7%). Звертає на себе увагу, що у вагітних з ожирінням без ознак ГЦД найчастішим показанням до КР була слабкість пологової діяльності (25%), клінічно вузький таз (21,4%), або неефективність індукції пологів (14,4%). Співвідношення планового та ургентного КР становило 41,8%/58,2%.

Згідно з Наказом МОЗ України «Кесарів розтин» та клінічними протоколами в Україні затверджений протокол операції кесарева розтину, що

рекомендовано виконувати всім жінкам, які народжують шляхом КР в українських лікарнях [49]. Але виконання КР у жінок з екстрагенітальною патологією, такою як ожиріння, цукровий діабет та інші захворювання технічно утруднене та може мати низку ускладнень під час операції та в післяопераційному періоді [304]. Тому пошук нових підходів до профілактики ускладнень КР у жінок з ГЦД та ожирінням є актуальним завданням сучасного акушерства.

Запропоноване нами удосконалення операції кесарева розтину у жінок з цукровим діабетом та ожирінням полягає в обробці операційного поля хлоргексидином та піхви бетадіном, подовженні розрізу шкіри до 20 см, фіксація верхнього краю розрізу, контролі розрізу очеревини, використання вказівного пальця для формування отвору в матці, ушивання розрізу на матці без рутинної екстеріоризації, введення анальгетиків та кортикостероїдів в черевну порожнину, введення карбетоцину в/в, ушивання очеревини разом з м'язами, шов Ревердена на апоневроз, використання гачків Фарабефа при ушиванні передньої черевної стінки, вузлові або дворядний безперервний щов на клітковину, пов'язка з димексидом, за необхідністю - ректально 800 мг мізопростолу. Інтра- та післяопераційних ускладнень не спостерігалось.

Серед інтраопераційних ускладнень, які відмічаються виключно в групі, де проведено КР згідно з Клінічним протоколом, були утруднення вилучення плода - 2 (10%), утруднення вилучення матки для її ушивання - 3 (15%), край розрізу на матці продовжився до лівого ребра матки (судинного пучка) - 1 (5%). Післяопераційні ускладнення включали підапоневротичну гематому з проникненням у черевну порожнину - 1 (5%), гіперемію, інфільтрацію, розходження країв операційної рани - 3 (15%), ніша післяопераційного рубця на матці - 1 (5%).

Таким чином, удосконалення техніки оперативного розродження у вагітних з ожирінням та цукровим діабетом дозволяє знизити низку ускладнень, які можуть виникнути під час виконання кесарева розтину або в ранньому та пізньому післяопераційному періоді.

За результатами представленого нами клінічного випадку розродження вагітної 30 років (маса 153 кг, ІМТ- 46 кг/м²) з ГЦД на тлі ожиріння можна зробити висновок, що гестаційний цукровий діабет - часте ускладнення вагітності у жінок з ожирінням, розродження яких частіше виконується шляхом кесарева розтину через макросомію, фетопатію, іншу акушерську або соматичну патологію. Серед післяпологових ускладнень нерідко зустрічається перехід гестаційного цукрового діабету в цукровий діабет 2-го типу, а також проблеми з первинним заживленням післяопераційних ран, для профілактики яких необхідно дотримуватися нормоглікемії та удосконалити техніку кесарева розтину, особливо техніку ушивання передньої черевної стінки у жінок з цукровим діабетом та ожирінням.

Жінки з ожирінням часто мають під час вагітності ускладнення у вигляді гестаційного цукрового діабету, який спричинює діабетичну фетопатію, плацентарну дисфункцію, розродження шляхом кесарева розтину через дистрес плода або макросомію, що потребує пильної уваги за плодом та новонародженим для профілактики перинатальних ускладнень.

Пологи у жінок з ожирінням та ГЦД супроводжуються низкою акушерських ускладнень, зокрема, ПРПО, слабкістю пологової діяльності, дистресом плода, клінічно вузьким тазом, неефективністю пологозбудження, що обумовило високий відсоток КР та перинатальної захворюваності (асфіксія новонародженого, діабетична фетопатія, гіпоглікемія, порушення ЦНС). Ефективне завершення вагітності та пологів без ускладнень з боку матері та новонародженого у жінок з ГЦД на тлі ожиріння залежить переважно від стану шийки матки напередодні пологів, оцінку якого проводять різними методами (шкала Бішопа, цервікометрія, оптимально- з використанням еластографії). Підготовку до пологів краще проводити за допомогою механічного методу з використанням балонної дилатації, а індукцію - половинною дозою окситоцину в комплексі з епідуральною анестезією, що в результаті знижує відсоток кесарева розтину та перинатальних ускладнень з боку матері та плода.

Як відомо, морфофункціональний стан плаценти залежить від процесів ангиогенезу та васкулогенезу, які характеризуються пластичністю та динамічністю. Під васкулогенезом розуміють процес утворення судин *de novo* з ендотеліальних клітин-попередників або ангиобластів, тим часом, як ангиогенез є процесом утворення судин з уже існуючої судинної мережі. У першому триместрі вагітності реєструється розгалужений ангиогенез, а в третьому триместрі – нерозгалужений [323, 402]. З метою оцінки стану судин у хоріальному дереві плацент був використаний імуногістохімічний маркер CD34, що експресується ендотеліоцитами судин та корелює з процесами васкулогенезу [370, 371]. При оглядовій мікроскопії клітинної інфільтрації при імуногістохімічному дослідженні плацент були виявлені CD68⁺-, CD163⁺-, CD86⁺-, CD3⁺-, CD20⁺-клітини.

Метаболічні порушення, такі як гестаційний цукровий діабет та ожиріння, тісно пов'язані з системним запаленням, у тому числі і в плаценті [376, 420]. На сьогодні механізми, що індукують запальні зміни при ожирінні та гестаційному цукровому діабеті, є дискусійними та потребують подальшого вивчення. Доведено, що гіперглікемія при гестаційному цукровому діабеті стимулює TLR (toll like receptors) -залежні запальні шляхи, включаючи TLR2, TLR4, що призводить до надмірної продукції прозапальних цитокінів макрофагами [376]. IL-1 β шлях також має значення в індукції запальних змін у плаценті при гестаційному цукровому діабеті. У жінок з гестаційним цукровим діабетом доведено збільшення вмісту в плаценті таких прозапальних цитокінів, як TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-8 та IL-15 [420].

У жінок з ожирінням у жировій тканині збільшується вміст імунних клітин, які характеризуються гіперпродукцією прозапальних цитокінів. Останні призводять до розвитку системного хронічного слабо вираженого запалення, яке маніфестує, у тому числі, запальними змінами і в плаценті. Деякі одиничні дослідження довели, що запальні зміни в плаценті максимально виражені при гестаційному цукровому діабеті порівняно з ожирінням [320]. Однак у проведеному нами дослідженні було виявлено

більш виражену макрофагальну інфільтрацію в плаценті при ожирінні порівняно з гестаційним цукровим діабетом.

Отже, проведене імуногістохімічне дослідження в плацентах у жінок з ожирінням, гестаційним цукровим діабетом та їх поєднанням виявило порушення місцевих імунних реакцій. Останні характеризувалися, по-перше, збільшенням кількості CD68⁺-макрофагів; по-друге, зменшенням кількості CD163⁺ (M2 макрофагів) та збільшенням кількості CD86⁺ (M1 макрофагів) з відповідним порушенням балансу між ними у плодовій та материнській частинах плацент. Виявлений макрофагальний дисбаланс у плацентах був мінімально вираженим при гестаційному цукровому діабеті, помірно вираженим при ожирінні у матері та максимально вираженим при поєднанні ожиріння і гестаційного цукрового діабету. По-друге, збільшенням кількості CD3⁺- та CD20⁺-клітин, ступінь вираженості яких зростав при наявності коморбідної патології (ГЦД на тлі ожиріння).

Під час проведеного комплексного морфологічного дослідження плацент жінок, вагітність яких мала перебіг на тлі ожиріння, ускладнилася гестаційним цукровим діабетом, або мала перебіг на тлі ожиріння з одночасним розвитком гестаційного цукрового діабету, були виявлені різні морфо-функціональні зміни, які лежать в основі розвитку плацентарної дисфункції у цієї категорії вагітних.

Зміни в плацентах, що були мінімально вираженими при гестаційному цукровому діабеті, помірно вираженими при ожирінні, максимально вираженими при поєднанні цих патологічних станів, характеризувалися інволютивно-дистрофічними і склеротичними змінами; гемодинамічними порушеннями; кількісними змінами в хоріальному дереві, що маніфестували компенсаторним збільшенням кількості ворсин при гестаційному цукровому діабеті та зменшенням кількості ворсин при ожирінні, поєднанні ожиріння і гестаційного цукрового діабету; незрілістю ворсинчастого дерева у вигляді дисоційованого дозрівання ворсин, що проявляється зменшенням кількості термінальних ворсинок, збільшенням кількості проміжних ворсинок;

порушеннями в судинах ворсинчастого дерева, що маніфестувало змінами розташування в них судин, компенсаторним збільшенням кількості судин у термінальних ворсинках при гестаційному цукровому діабеті; зменшенням кількості судин у термінальних ворсинках при ожирінні, поєднанні ожиріння і гестаційного цукрового діабету; порушеннями місцевих імунних реакцій, що маніфестували збільшенням вмісту Т-лімфоцитів, В-лімфоцитів, макрофагів та порушенням балансу між M1 та M2 макрофагами (зменшенням кількості M2 макрофагів та збільшенням кількості M1 макрофагів).

Плацентарна дисфункція при материнському ожирінні, поєднанні ожиріння матері з гестаційним цукровим діабетом більш виражена порівняно з гестаційним цукровим діабетом, про що свідчить відсутність у плаценті компенсаторно-приспосувальних процесів. Останні при гестаційному цукровому діабеті характеризувалися збільшенням кількості синцитіокапілярних мембран у частині термінальних ворсин; збільшенням кількості ворсинок у хоріальному дереві; гіперплазією капілярів у ворсинчастому дереві.

На основі проведеного дослідження були виявлені фактори ризику акушерських та перинатальних ускладнень та створений алгоритм ведення вагітності у жінок з ожирінням, своєчасної діагностики ГЦД, всебічного обстеження з урахуванням психоемоційного стану, метаболічних розладів, стану плода, оптимальної підготовки до пологів та індукції за необхідності, удосконалення кесарева розтину, всебічного обстеження новонародженого, ведення післяпологового періоду з залученням суміжних спеціалістів, контроль катамнезу та рекомендації щодо подальшого життя, поведінки для профілактики ускладнень.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі представлено теоретичне обґрунтування і практичне вирішення наукової проблеми сучасного акушерства щодо зниження акушерських та перинатальних ускладнень шляхом визначення нових ланок патогенезу, оптимізації ведення вагітності та розродження жінок з ГЦД та ожирінням в умовах військової агресії, удосконалення алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

1. За результатами ретроспективного аналізу під час воєнного стану в порівнянні з довоєнним часом кількість вагітних з екстрагенітальною патологією зросла з 70,6% до 97,2%, серед яких провідне місце посідає ожиріння, частота якого зросла до 31%, а число вагітних з ГЦД на тлі ожиріння збільшилось в 1,5 рази. Кількість діабетичних фетопатій зросла до 36%, збільшилась частота розродження шляхом кесарева розтину, у стані асфіксії різного ступеня тяжкості народилось 48,3% новонароджених.

2. На основі активного клініко-інструментального скринінгу встановлено фактори ризику розвитку ГЦД: вік вагітної (>30 років), обтяжений гінекологічний анамнез (порушення менструальної функції у 22,1%, лейоміома матки — у 19,7%, патологія шийки матки — у 11,8%), патологія щитоподібної залози (40,1%), захворювання серцево-судинної системи (30,8%), анемія (20,7%). Показники ІМТ на початку вагітності в жінок з ожирінням та ГЦД складали $38,3 \pm 5,4$ кг/м², з переважанням II та III ступеню ожиріння (75%).

3. Аналіз вуглеводного та ліпідного обмінів виявив метаболічні порушення у вигляді підвищення в 2,7 рази індексу інсулінорезистентності, концентрації імунореактивного інсуліну та С-реактивного пептиду в 3 рази, що свідчить про активацію запальних реакцій.

4. Для вагітних із ГЦД та ожирінням характерними є зміни концентрації гормонів жирової тканини, зокрема лептину 34,8 пг/мл (95% ДІ 29,6; 41,6) та адипонектину 9,3 пг/мл (95% ДІ 6,7; 14,2), а їх співвідношення

лептин/адипонектин перевищує контрольні показники в 7,5 рази, що слугує ознакою його високого діагностичного потенціалу. При коморбідному перебігу ГЦД та ожиріння виявлено зворотні кореляційні зв'язки рівнів адипонектину з ЗХС ($r=-0,79$, $p<0,05$), ТГ ($r=-0,82$, $p<0,05$), ІМТ ($r=-0,85$, $p<0,05$), глюкози ($r=-0,76$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=-0,81$, $p<0,05$), HbA1c ($r=-0,79$, $p<0,05$), інсуліну ($r=-0,77$, $p<0,05$) та прямі кореляційні зв'язки між вмістом лептину та ЗХС ($r=0,76$, $p<0,05$), ТГ ($r=0,84$, $p<0,05$), ІМТ ($r=0,87$, $p<0,05$), глюкози ($r=0,79$, $p<0,05$), НОМА-ІР ($r=0,83$, $p<0,05$), HbA1c ($r=0,75$, $p<0,05$), інсуліну ($r=0,75$, $p<0,05$), що свідчить про значну патофізіологічну роль адипокінів у формуванні глюкометаболічних порушень.

5. Ультразвукове вимірювання абдомінальної та вісцеральної жирової тканини у жінок із ожирінням та визначення їх співвідношення дозволяє прогнозувати подальший розвиток ГЦД (при ВЖТ/АЖТ >1), що буде сприяти його своєчасній діагностиці та розробці подальшої тактики ведення вагітності та пологів.

6. Ступінь ендотеліальної дисфункції у вагітних з ГЦД та ожирінням визначено на основі підвищення рівня ендотеліна-1 (ЕТ-1) в 3,2 рази ($2,94\pm0,17$ пг/мл), зниження показника ендотеліальної синтази (eNOS) в 1,6 разів ($54,7\pm1,8$ пг/мл), та зниження сироваткового вмісту судиноендотеліального фактору росту (VEGF) в 1,58 разів ($61,5\pm2,7$ пг/мл) у порівнянні з контрольними показниками, що корелює зі змінами глюкометаболічного профілю: між величиною ІМТ та ІЛ-17 ($r=0,91$, $p<0,01$), ІЛ-6 ($r=0,89$, $p<0,01$), ІЛ-1 β ($r=0,94$, $p<0,01$) TNF- α ($r=0,88$, $p<0,01$) та С-РП ($r=0,86$, $p<0,01$) та свідчить про критичну роль ожиріння у формуванні та прогресуванні хронічного метаболічного запалення у жінок з ГЦД за умов наявності супутнього ожиріння.

7. Дослідження процесів ериптозу у вагітних із ожирінням та ГЦД виявило посилення АФК-залежного ериптозу, особливо вираженого у разі коморбідного стану, що доводить припущення про потенціювання процесів. Посилений ериптоз може виступати додатковим фактором, що сприяє

підвищенню загального коагуляційного потенціалу крові та ендотеліальній дисфункції у вагітних з ожирінням та ГЦД.

8. При дослідженні мікрофлори кишківника у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння виявлено зниження кількості *Bifidobacterium bifidum* та *Lactobacillus* sp до 10^5 КУО/г; *E.coli* із нормальною ферментативною активністю до 10^4 КУО/г з одночасним підвищенням лактозонегативної активності *E.coli* до 10^9 КУО/г. При порівнянні вагінальної та плацентарної мікрофлори визначено, що у вагітних з ГЦД на тлі ожиріння найбільш часто зустрічалися *Enterococcus faecalis* (34,9% та 32,4%); *Candida albicans* (28,4% та 2,7%); *Escherichia coli* (16,1% та 27,2%). У плаценті переважали *Burkholderia cepacia* (13,7%), *Staphylococcus aureus* (8,1%), *Klebsiella pneumoniae* (5,4%), *Staphylococcus haemolyticus* (5,4%) у порівнянні з вагінальною мікрофлорою. Також у вагітних з ожирінням та ГЦД визначено зниження вітаміну К в 2 рази (95% ДІ 17,9-26,4), що може бути обумовлено змінами мікрофлори кишківника матері та відповідно формування мікрофлори у новонародженого.

9. У вагітних з гестаційним діабетом на тлі ожиріння в умовах воєнного стану виявлені ознаки тривожних розладів: роздратування (93,4%), хвилювання (85,5%), неможливість розслабитися (80,3%), порушення сну (89,5%), швидка втомлюваність (72,4%), зміни апетиту (90,9%). Вміст кортизолу (в 3,2 рази) та вазопресину (в 2,8 рази) перевищував контрольні показники, що може бути обумовлено психоемоційною реакцією на воєнну агресію та перебуванням пацієнток у прифронтовій зоні. Через 42 доби після пологів у 18,4% породіль з гестаційним діабетом на тлі ожиріння виявлена висока вірогідність розвитку післяпологової депресії.

10. Найбільш частими ускладненнями вагітності у жінок із ожирінням та ГЦД визнано макросомію (35,5%), полігідрамніон (34,2%), діабетичну фетопатію (27,6%), плацентарну дисфункцію (26,3%). Пологи супроводжувались акушерськими та перинатальними ускладненнями: слабкістю пологової діяльності (10,5%), дистресом плода (15,8%), клінічно

вузьким тазом (14,5%), розродженням шляхом операції кесарева розтину (36,8%), асфіксією новонародженого (12,6%), діабетичною фетопатією (14,5%), гіпоглікемією (12,2%), порушеннями з боку ЦНС (9,4%). Удосконалення техніки кесарева розтину у вагітних з цукровим діабетом та ожирінням сприяло зниженню інтра- та післяопераційних ускладнень.

11. Формування плацент на тлі ГЦД та ожиріння відбувається з порушенням процесів ангиогенезу, демонструє інволютивно-дистрофічні та склеротичні процеси; порушення гемодинаміки; зменшення абсолютної кількості ворсин в 1,3 рази; незрілість ворсинчастого дерева у вигляді дисоційованого дозрівання ворсин; зменшення кількості судин у термінальних ворсинах в 1,6 рази; збільшення в 4 рази вмісту CD68+клітин; макрофагальну інфільтрацію та дисбаланс між абсолютною кількістю CD86+- та CD163+-клітин в плодовій та материнській частинах плаценти.

12. Запропонований патогенетично обґрунтований алгоритм ведення вагітності у жінок із ожирінням, своєчасної діагностики ГЦД, всебічного обстеження з урахуванням психоемоційного стану, метаболічних розладів, стану плода, оптимальної підготовки до пологів та індукції за необхідності, удосконалення кесарева розтину, обстеження новонародженого, ведення післяпологового періоду, долучення суміжних спеціалістів, контроль катамнезу та рекомендації щодо подальшого життя, поведінки для профілактики ускладнень. Ефективність і безпечність розробленого алгоритму підтверджено зниженням значної кількості акушерських та перинатальних ускладнень як у впершенароджуючих, так і повторнородячих жінок із ГЦД та ожирінням, особливо відсотку кесарева розтину - у 2,6 рази, слабкості пологової діяльності та дистресу плода - майже втричі, асфіксії новонароджених — у 2,2 рази.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. У вагітних з ожирінням необхідно визначати фактори ризику розвитку ГЦД, до яких належить вік вагітної старше 30 років, сімейна історія ЦД або ГЦД, підвищений рівень глікозильованого гемоглобіну, рівня тригліцеридів, загального холестеролу, ЛПНЩ, інсуліну, індексу НОМА, СРБ, психоемоційні навантаження.
2. На початку вагітності необхідно визначати ІМТ та встановлювати ступінь ожиріння. Набір ваги під час вагітності більше 5 кг/м^2 за даними ІМТ у жінок з ожирінням, свідчить про значний ризик розвитку ГЦД та інших акушерських та перинатальних ускладнень.
3. Ультразвукове дослідження абдомінальної та вісцеральної жирової тканини у вагітних з ГЦД та ожирінням є ефективним, швидким і економічно вигідним методом, що дозволяє визначати особливості перебігу вагітності та прогнозувати подальший розвиток деяких патологічних станів (ГЦД) і може бути застосований у широкій акушерській практиці. Потовщення підшкірного (абдомінального) та вісцерального жиру, за даними УЗД, особливо співвідношення ВЖТ/АЖТ >1 , можуть бути ефективними предикторами ГЦД.
4. Вагітним з ожирінням важливо проводити визначення гормонів жирової тканини. Якщо індекс лептин/адипонектин перевищує контрольні показники більше ніж в 3 рази, це є ознакою високої вірогідності розвитку ГЦД під час вагітності, що триває.
5. Підвищення VEGF, ET-1, та зниження eNOS у вагітних з ожирінням та ГЦД можна вважати ранніми маркерами розвитку плацентарної дисфункції, що потребує негайного дообстеження плода за допомогою доплерометрії, кКТГ, визначення біофізичного профілю плода для вибору терміну оптимального розродження для покращення материнських та перинатальних наслідків.
6. Дослідження низки цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-17, TNF- α) у вагітних з ожирінням разом з показниками гліюкометаболічного профілю свідчить

про погіршення перебігу ГЦД та потребує вибору адекватного алгоритму ведення вагітності та визначення перинатальних уражень, а за необхідності, індукції пологової діяльності для зниження акушерських та перинатальних ускладнень.

7. Ожиріння у вагітної та наявність ГЦД асоціюється з посиленням АФК-залежного еритроцитозу, який може виступати додатковим фактором, що сприяє анемії, тромбоутворенню та ендотеліальної дисфункції у вагітних з ожирінням та ГЦД.
8. Зміни в піхвовій та кишковій мікробіоті можуть впливати на стан організму матері, плода, виникнення ГЦД та інших акушерських та перинатальних ускладнень. Тому дослідження бактеріального навантаження в піхві, зеві, носі, кишковику важливо проводити вагітним з ожирінням. Зниження рівня вітаміну К менше 20 мкг/мл може вказувати на дисбактеріоз у матері та відповідно порушення формування мікробіоти у новонародженого.
9. Удосконалений тест GAD-7 - швидкий та ефективний засіб для оцінки тривожних розладів у вагітних з ожирінням, опитування може бути проведено в телефонному режимі, перевага якого в умовах військового часу безсумнівна, результати швидко обробляються, і за необхідності вагітна може бути направлена до психолога або психіатра для встановлення діагнозу та надання кваліфікованої допомоги. Заняття, у тому числі дистанційні, у Школі відповідального батьківства, 6-8 семінарів з психологом, навчання медитації, йоги, виконання дихальних вправ під керівництвом лікаря-реабілітолога, виконання порад дієтолога, підтримки в соцмережах (Instagram, Facebook) співробітниками перинатальної служби, дозволяє знизити напруженість та тривогу у вагітних під час воєнного стану, нормалізувати психоемоційний стан вагітних з ГЦД на тлі ожиріння.
10. Дослідження стресозалежних гормонів (кортизол, вазопресин) у вагітних з ожирінням та ГЦД, які проживають у прифронтовій зоні в

умовах воєнної агресії, свідчать про їх значне підвищення, що потребує детального обстеження таких хворих щодо можливості розвитку післяпологової депресії.

11. Для зниження акушерських та перинатальних ускладнень, напередодні пологів в жінок з ожирінням проводити оцінку стану шийки матки за допомогою ультразвукової цервікометрії та еластографії. За необхідності проведення індукції пологової діяльності вагітним з ожирінням та ГЦД підготовку до неї проводити за допомогою механічного метода (балонна дилатація), а індукцію - половинною дозою окситоцину в комплексі з епідуральною анестезією, а за її неефективності – удосконалений кесарів розтин.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ, Говсєєв ДО, Явір ВС. Гестаційний діабет: профілактика під час вагітності, скринінг і діагностика захворювання. Здоров'я жінки. 2021;1:26-32. doi 10.15574/HW.2021.157.26.
2. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ, Викова ЛМ. Гестаційний діабет: надання медичної допомоги під час вагітності. Методичні рекомендації для акушерів-гінекологів, сімейних лікарів, терапевтів та ендокринологів. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2019;6:5-13.
3. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ. Гестаційний цукровий діабет: профілактика захворювання під час вагітності. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2022;1/2:8-14.
4. Авраменко ТВ, Мелліна ІМ. Гестаційний цукровий діабет: час діяти. Медичні аспекти здоров'я жінки. 2022;1/2:5-7.
5. Артьоменко В, Мніх Л, Домакова Н. Мікробіом жінки та акушерські і перинатальні ризики: що спільного? Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;6:37-45. doi: 10.30841/2708-8731.6.2023.289995.
6. Бацилєва О, Астахов В, Пузь І. Особливості психологічного супроводу вагітних жінок, які мешкають у зоні конфлікту. Вісник Київського національного університету імені Тараса Шевченка. Військово-спеціальні науки, 2019;1(38):14-8. doi: 10.17721/1728-2217.2018.38.14-18.
7. Берегуляк СО, Якимчук ЮБ, Берегуляк, ОО. Вплив стресу на вагітність і пологи в умовах сьогодення. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології, 2022;2: 97–101. doi: 10.11603/24116-4944.2022.2.13458.
8. Березовська О. Гестаційний діабет: діагностика, лікування, суперечності. Слово о здоров'ї. 2018;2:12-4.

9. Буднік ТО, Бойчук АВ, Якимчук ЮБ. Вплив рівня вітаміну D у сироватці крові на ризик розвитку гестаційного цукрового діабету. *Clinical endocrinology and endocrine surgery*. 2022;4:20-5. doi: 10.30978/CEES-2022-4-20.
10. Ващенко ВЛ, Ліхачова ВК, Акімов ОС, Тарановська ОО. Фактори диференціації децидуальних макрофагальних субпопуляцій M1 та M2 у вагітних з преєклампсією, порушення їх співвідношення та пошуки шляхів корекції. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2020;20(3):14-9. doi: 10.31718/2077-1096.20.3.14.
11. Ващенко ВЛ. Кесарів розтин – особливості сучасних підходів на третьому рівні надання перинатальної допомоги. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2023;2(82):3-8. doi: 10.31718/2077-1096.23.2.1.3
12. Гончаренко Н. І. Особливості стану мікроциркуляції та ендотеліальної функції мікросудин у вагітних із гестаційним діабетом. *Перинатология и педиатрия*. 2015;4:15-8. doi 10.15574/PP.2015.64.15.
13. Грищенко ВІ, Щербина МО, редактори. *Акушерство і гінекологія: у 2 книгах. Книга 1. Акушерство*. 4-е вид. Київ: ВСВ «Медицина»; 2020. 424 с.
14. Грищенко ОВ, Коровай СМ, Мамедова СШ. Кесарів розтин в умовах перинатального центру III рівня – показання та фактори ризику. *ScienceRise: Medical Science*. 2020;4(37):4-8. doi: 10.15587/2519-4798.2020.208987.
15. Гусєва АЄ. Вивчення показників тривожності психоемоційного напруження і стресу у вагітних жінок в умовах воєнного стану. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2023;23(4):24-9. doi: 10.31718/2077-1096.23.4.24.

16. Гусєва А. Вагітність і психоемоційні стресорні реакції. Фактор віку. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;4:35–43. doi: 10.30841/2708-8731.4.2023.285762.
17. Джуряк ВС, Міхєєв АО, Сидорчук ЛІ, Паньків ІВ. Стан мікробіому товстої кишки в жінок при гестаційному діабеті. Міжнародний ендокринологічний журнал. 2023;19(4):284-9. doi: 10.22141/2224-0721.19.4.2023.1287.
18. Дністрянська АП, Мусієнко ОС, Яремчук ЛВ. Порівняльна характеристика стану фетоплацентарного комплексу у жінок з цукровим діабетом 1 типу та у вагітних з гестаційним діабетом. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2019;23(4):652-8. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2019-23(4)-16.
19. Дубоссарська ЗМ. Характеристика показників вуглеводного обміну у вагітних з ожирінням. Здоров'є женщины. 2014;9:113-5.
20. Дубоссарська З.М., Нагорнюк В.Т. Цукровий діабет і вагітність. Клінічна лекція. Медичні аспекти здоров'я жінки 2019;4-5:125-6.
21. Жабченко І, Корнієць Н, Коваленко Т, Тертична-Телюк С, Ліщенко І, Бондаренко О. Війна, стрес, вагітність: як узгодити проблемні питання? Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;(1):21-8.
22. Жабченко І, Корнієць Н, Тертична-Телюк С, Коваленко Т. Особливості психоемоційного стану вагітних жінок-переміщених осіб. Вісник Вінницького національного медичного університету. 2018;22(1): 99-103. doi: 10.31393/reports-vnmedical-2018-22(1)-19.
23. Железняков ОЮ, Кудін ІД, Лазуренко ВВ, Новікова ІВ, Кризьська ОВ. Вагінальний та плацентарний мікробіом у вагітних та роділь з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;4:85-90. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.85>

24. Жук СІ, Щуревська ОД. Нейроімунологія стресової вагітності. Здоров'я жінки. 2020;5-6:58-62. doi 10.15574/HW.2020.151-152.58.
25. Журавльова ЛВ, Сокольнікова НВ, Рогачова Т А. Молекулярні механізми інсулінорезистентності при нормальній вагітності та гестаційному діабеті. Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини. 2021;1:22-30. doi: 10.15407/internalmed2021.01.022.
26. Знаменська Т, Зброжик Є, Воробйова О, Нікуліна Л, Голота Т. Вплив психоемоційного стресу у вагітних та породіль на стан новонароджених під час військової агресії. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2023;13(4(50)):5-11. doi: 10.24061/2413-4260.XIII.4.50.2023.1.
27. Камінський АВ, Харун ІЛ. Обґрунтування взаємозв'язку та «ефекту замкненого циклу» між посттравматичним стресовим розладом та звичним невиношуванням вагітності. Репродуктивне здоров'я жінки. 2023;3:18-23. doi: 10.30841/2708-8731.3.2023.283319.
28. Караченцев Ю. Стан вуглеводного обміну та адаптаційної реактивності у нащадків жінок із гестаційним діабетом. Журнал Національної академії медичних наук України. 2016;22(3/4):352-8.
29. Кирилюк МЛ, Руських ЛВ. Доплерографічні показники стану фетоплацентарного бар'єру у жінок із гестаційним діабетом. Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. 2012;4:79.
30. Климчук Ю. Ю. Частота та ризики виникнення несприятливих наслідків, асоційованих з гестаційним цукровим діабетом у новонароджених. Актуальні проблеми сучасної медицини. 2019;19(2):30-4. doi 10.31718/2077-1096.19.2.30.
31. Корчинська О, Созанська М, Андращикова С, Жултакова С, Шлоссерова А. Перебіг ранніх термінів вагітності під впливом стресу у жінок – внутрішньопереміщених осіб. Проблеми клінічної педіатрії. 2022;4:26-31. doi: 10.24144/1998-6475.2022.58.26-31.

32. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ, Медведева МО. Плацентарна дисфункція у вагітних з цукровим діабетом. Сучасні підходи до розродження. Міжнародний медичний журнал. 2020; 2(26):25-8.
33. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Кондратова ІЮ, Овчаренко ОБ, Сафонов РА, Пасієшвілі НМ, Карпенко ВГ. Особливості ендотеліальних факторів у вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Проблеми ендокринної патології. 2020;3:47-53 doi: 10.21856/j-PER.2020.3.06.
34. Лазуренко ВВ, Тертишник ДЮ, Борзенко ІБ, Остапенко ВР, Тіщенко ОМ. Перебіг вагітності та пологів у жінок із цукровим діабетом та плацентарною дисфункцією. Міжнародний медичний журнал. 2022;1(109):29-3. doi: 10.37436/2308-5274-2022-1-6.
35. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.23>
36. Лазуренко В, Железняков О, Алхімов С, Овчаренко О, Сафонов Р, Тертишник Д. Кесарів розтин в Україні та Великої Британії: збіги та відмінності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;3(53):143-150. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.20>
37. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Новікова ІВ, Кризьська ОВ, Сафонов РА, Лященко ОА. Клініко-патогенетичне значення мікробіоти організму жінки в розвитку гестаційного цукрового діабета у вагітних з ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2024;4:45-51.<https://doi.org/10.21856/j-PER.2024.4.05>
38. Лазуренко ВВ., Железняков ОЮ. Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми

<http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820870>

39. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, Пархоменко ІК. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503>
40. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Тertiшник ДЮ. Особливості оперативного розродження жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(2):5-14. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-03.2-01>
41. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Шарашидзе АГ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ. Проблема гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням під час війни в Харківській області. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(1):18-26. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-03.1-02>
42. Лук'янова ІС, Медведенко ГФ, Жадан ОД, Авраменко ТВ, Головченко ОВ. Гемодинамічні предиктори перинатальних ускладнень у вагітних із гестаційним діабетом (за даними ультразвукових досліджень). Акушерство. Гінекологія. Генетика. 2016;1:34-8.
43. Магулін ОП. Хроматографічний метод визначення концентрації вітаміну К. Фармацевтичний часопис. 2007;1(11):101-3.
44. Маланчук ЛМ, Маланчк СЛ, Небесько ТА. Вагінальна мікробіота: як відновити баланс при дисбіозі. Здоров'я жінки. 2016;2:107-11.
45. Медведь ВІ. Цукровий діабет і вагітність. Медична газета «Здоров'я України»; 2015. Доступно: <https://health-ua.com/article/18338-tcukrovij-dabet-ta-vagtnist>

46. Москвяк-Лесняк ДЄ, Красівська АВ, Жигаляк І Т. Вивчення факторів, які впливають на зростання рівня кесаревого розтину, за період 2017–2018 рр. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України 2019;3:25-9. doi: 10.11603/1681-2786.2019.3.10587
47. Моцюк Ю.Б. Кесарів розтин у сучасному акушерстві – необхідність чи модна тенденція? (Огляд літератури). Репродуктивне здоров'я жінки. 2021;7-8:52-3. doi: 10.30841/2708-8731.7-8.2021.250839
48. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» [Інтернет]. [оновлено 2021 Тра 5; цитовано 2024 Лип 26] Доступно: https://zakononline.com.ua/documents/show/52139___676510.
49. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 05.01.2022р. №8 «Про затвердження Уніфікованого клінічного протоколу первинної, вторинної (спеціалізованої) та третинної (високоспеціалізованої) медичної допомоги «Кесарів розтин» [Інтернет]. [цитовано 2024 Гру 26] Доступно: https://moz.gov.ua/uploads/7/35438-dn_8_05_01_2022_dod.pdf.
50. Міністерство охорони здоров'я України. Наказ МОЗ України від 09.08.2022 № 1437 "Про затвердження Стандартів медичної допомоги «Нормальна вагітність»" [Інтернет]. [цитовано 2024 Гру 26] Доступно: <https://moz.gov.ua/uk/decrees/nakaz-moz-ukraini-vid-09082022--1437-pro-zatverdzhennja-standartiv-medichnoi-dopomogi-normalna-vagitnist>
51. Пелех ІВ. Особливості переживання вагітності у час війни. Наукові перспективи. 2024;1(35):638-47. doi: 10.52058/2786-4952-2024-1(35)-638-647.
52. Поладич ІВ, Костенко ОЮ. Сучасне уявлення про вплив стресу на імунну систему вагітної. Здоров'я жінки. 2024;1:79-86. doi: 10.15574/HW.2024.170.79.

53. Рожковська НМ, Надворна ОМ, Железов ДМ. Дисфункція плаценти у вагітних із посттравматичним стресовим розладом. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2023;1:44-7. doi: 10.11603/24116-4944.2023.1.13939.
54. Семенченко ОІ, Жданович ОІ, Коломійченко ТВ. Стан регуляції вегетативної нервової системи вагітних із посттравматичним стресовим розладом. Здоров'я жінки. 2023;6:39-44. doi 10.15574/HW.2023.169.39.
55. Слюсарєва АВ. Асоціації між метаболічними факторами ризику в матері та передчасним народженням завеликої до гестаційного віку. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2021;21(2):82-6. doi: 10.31718/2077-1096.21.2.82.
56. Стандарти медичної допомоги пацієнтам з цукровим діабетом, Американська діабетологічна асоціація (ADA) 2019. Розділ 14. Ведення цукрового діабету в період вагітності. Діабет. Ожиріння. Метаболічний синдром. 2019;5:30-9.
57. Сюсюка ВГ, Комарова ОВ, Пейчева ОВ, Аверченко ЄГ, Кочетова ІМ. Рівень гормонів стрес-лімітуючої системи у вагітних із психо-емоційними порушеннями, зумовленими тривожністю. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;1:112-7. doi: 10.11603/24116-4944.2018.1.8624.
58. Тарасенко КВ, Громова АМ, Шафарчук ВМ, Нестеренко ЛА. Зростання частоти кесаревого розтину як проблема сучасного акушерства. Укр. журн. мед. біол. та спорт. 2019;5(21):197-201. doi: 10.26693/jmbs04.05.197.
59. Теренда НО, Подільська ТІ, Котяш НО, Денефіль О В. Фактори ризику та профілактика гестаційного цукрового діабету. Вісник соціальної гігієни та організації охорони здоров'я України. 2022;3:68-74. doi: 10.11603/1681-2786.2022.3.13440.

60. Тертишник ДЮ, Прокопюк ОС, Прокопюк ВЮ, Лазуренко ВВ, Борзенкова ІВ, Черняк ОЛ. Морфологічні особливості плаценти від вагітних з плацентарною дисфункцією, обумовленою цукровим діабетом. Український журнал медицини, біології та спорту. 2022;1(35):79-85. doi: 10.26693/jmbs07.01.079.
61. Тишко К, Гнатко О. Особливості перебігу пологів у вагітних з ожирінням. USMYJ. 2020;115(1):9-17. doi: 10.32345/USMYJ.1(115).2020.9-17.
62. Ткаченко В. І. Ожиріння та вагітність: ведення пацієнток та профілактика факторів ризику (лекція дистанційного навчання). Сімейна медицина. 2020;4(90):6-11.
63. Токар ПЮ. Морфометричні параметри зрілості хоріальних ворсинок плаценти при передчасних пологах. Буковинський медичний вісник. 2024; 28 (1/109):80-7. doi: 10.24061/2413-0737.28.1.109.2024.13.
64. Хиць А.Р. Гестаційний цукровий діабет: суперечки щодо лікування тривають. Укр. мед. часопис. [Інтернет]. 2020 Лют [цитовано 2024 Сер 20]. Доступно з: <https://umj.com.ua/uk/novyna-170893-gestatsijnij-tsukrovij-diabet-superechki-shhodo-likuvannya-trivayut>
65. Хиць А.Р. Цукровий діабет та ожиріння - що спільного між ними? Укр. мед. часопис. [Інтернет]. 2020 Вер [цитовано 2024 Лип 16]. Доступно з: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/09/Diabet.pdf>.
66. Хиць А.Р. Цукровий діабет і вагітність: рекомендації ADA 2020. Укр. мед. часопис. [Інтернет]. 2020 [цитовано 2024 Лип 16]. Доступно з: <https://api.umj.com.ua/wp/wp-content/uploads/2020/02/Diabet.pdf>
67. Явір ВС, Мелліна ІМ. Надання медичної допомоги жінкам із гестаційним діабетом: визначення захворювання, поширеність, фактори ризику та наслідки захворювання. Здоров'я жінки. 2022. 6(163): 38-42; doi: 10.15574/HW.2022.163.38.

68. Янюта ОС, Янюта ГС. Перебіг пологів, стан плода та новонародженого у жінок з гестаційним діабетом. *Здоров'я жінки*. 2014;1:88-91.
69. Яремчук ТП. Порушення ангиогенезу плаценти при сифілісі. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2018;2:105-9. doi: 10.11603/24116-4944.2018.2.8748.
70. Яроцька ЮО, Загородня ОС. Морфологія плаценти – від теорії до практики. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2021; 9-10 (54-55):67-72. doi: 10.30841/2708-8731.9-10.2021.252595.
71. Abbasi A, Aghebati-Maleki A, Yousefi M, Aghebati-Maleki L. Probiotic intervention as a potential therapeutic for managing gestational disorders and improving pregnancy outcomes. *J Reprod Immunol*. 2021;143:103244. doi: 10.1016/j.jri.2020.103244.
72. Abdullah B, Daud S, Aazmi MS, Idorus MY, Mahamooth MIJ. Gut microbiota in pregnant Malaysian women: a comparison between trimesters, body mass index and gestational diabetes status. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2022;22(1):152. doi: 10.1186/s12884-022-04472-x.
73. Accortt EE, Wong MS. It Is Time for Routine Screening for Perinatal Mood and Anxiety Disorders in Obstetrics and Gynecology Settings. *Obstet Gynecol Surv*. 2017;72(9):553-68. doi: 10.1097/OGX.0000000000000477.
74. Ahmed B, Sultana R, Greene MW. Adipose tissue and insulin resistance in obese. *Biomed Pharmacother*. 2021;137:111315. doi: 10.1016/j.biopha.2021.111315.
75. Aizpeolea San Miguel ML, Piedra Leon M, Batanero Maguregui R. Efficacy of a novel telematic program for the management of gestional diabetes. *Revista Rol De Enfermeria*. 2020;43(4):41-9.
76. Alanis MC, Villers MS, Law TL, Steadman EM, Robinson CJ. Complications of cesarean delivery in the massively obese parturient. *Am J Obstet Gynecol*. 2010;203(3):271.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2010.06.049.

77. Alfadhli EM. Maternal obesity influences Birth Weight more than gestational Diabetes author. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2021;21(1):111. doi: 10.1186/s12884-021-03571-5.
78. Alghareeb SA, Alfahli MA, Fatima S. Molecular Mechanisms and Pathophysiological Significance of Eryptosis. *Int J Mol Sci*. 2023;24(6):5079. doi: 10.3390/ijms24065079.
79. Ali MM, Zafar M, Memon RS. Gestational diabetes mellitus and periodontal diseases: a newly well-established association. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(2):443-4. doi: 10.1007/s00404-018-4813-6.
80. Alsaedi SA, Altalhi AA, Nabrawi MF, Aldainy AA, Wali RM. Prevalence and risk factors of gestational diabetes mellitus among pregnant patients visiting National Guard primary health care centers in Saudi Arabia. *Saudi Med J*. 2020;41(2):144-50. doi: 10.15537/smj.2020.2.24842.
81. AlSharief M, Alabdurubalnabi E. Periodontal Pathogens and Adverse Pregnancy Outcomes: A Narrative Review. *Life (Basel)*. 2023;13(7):1559. doi: 10.3390/life13071559.
82. Alves FCR, Moreira A, Moutinho O. Maternal and long-term offspring outcomes of obesity during pregnancy. *Arch Gynecol Obstet*. 2024;309(6):2315-21. doi: 10.1007/s00404-023-07349-2.
83. American Diabetes Association. 14. Management of Diabetes in Pregnancy: Standards of Medical Care in Diabetes-2021. *Diabetes Care*. 2021;44(Suppl 1):S200-10. doi: 10.2337/dc21-S014.
84. Ammoura O, Sehouli J, Kurmeyer C, Richter R, Kutschke N, Henrich W, et al. Perinatal Data of Refugee Women from the Gynaecology Department of Charité University Hospital Berlin Compared with German Federal Analysis. *Geburtshilfe Frauenheilkd*. 2021;81(11):1238-46. doi: 10.1055/a-1397-6888.
85. Ancheva I, Morozova K. Post-traumatic Stress Disorder amongst Internally Displaced Pregnant Females. *J. Appl. Life Sci. Int. [Internet]*. 2016 Nov. 4

[cited 2024 Aug. 10];9(1):1-8. Available from: <https://journaljalsi.com/index.php/JALSI/article/view/192>

86. Andrews C, Monthé-Drèze C, Sacks DA, Ma RCW, Tam WH, McIntyre HD, Lowe J, Catalano P, Sen S. Role of maternal glucose metabolism in the association between maternal BMI and neonatal size and adiposity. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(3):515-24. doi: 10.1038/s41366-020-00705-1.
87. Andrikopoulou M, Panigrahi SK, Jaconia GD, Gyamfi-Bannerman C, Smiley RM, Page-Wilson G. Pregnancy-specific Adaptations in Leptin and Melanocortin Neuropeptides in Early Human Gestation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2021;106(12):e5156-64. doi: 10.1210/clinem/dgab510.
88. Armellini F, Zamboni M, Rigo L, Todesco T, Bergamo-Andreis IA, Procacci C, Bosello O. The contribution of sonography to the measurement of intra-abdominal fat. *J Clin Ultrasound*. 1990 Sep;18(7):563-7. doi: 10.1002/jcu.1870180707
89. Arnetz B, Drutchas A, Sokol R, Kruger M, Jamil H. 1991 Gulf War exposures and adverse birth outcomes. *US Army Med Dep J*. 2013 Apr-Jun;58-65.
90. Asgharian H, Homayouni-Rad A, Mirghafourvand M, Mohammad-Alizadeh-Charandabi S. Effect of probiotic yoghurt on plasma glucose in overweight and obese pregnant women: a randomized controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2020; 59(1):205-15. doi: 10.1007/s00394-019-01900-1.
91. Aslfalah H, Jamilian M, Khosrowbeygi A. Elevation of the adiponectin/leptin ratio in women with gestational diabetes mellitus after supplementation with alpha-lipoic acid. *Gynecol Endocrinol*. 2019;35(3):271-75. doi: 10.1080/09513590.2018.
92. Aslfalah H, Jamilian M, Rafiei F, Khosrowbeygi A. Reduction in maternal serum values of glucose and gamma-glutamyltransferase after supplementation with alpha-lipoic acid in women with gestational diabetes mellitus. *J Obstet Gynaecol Res*. 2019;45(2):313-7. doi: 10.1111/jog.13842.

93. Australasian Diabetes in Pregnancy Society. Diagnostic testing for gestational diabetes mellitus (GDM) during the COVID 19 pandemic. Antenatal and postnatal testing advice; 2020. *Available from:* <https://www.adips.org/documents/COVID-19GDMDiagnosis030420ADIPSADSADDEADAforWebsite.pdf>
94. Aye IL, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Adiponectin supplementation in pregnant mice prevents the adverse effects of maternal obesity on placental function and fetal growth. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2015;112(41):12858-63. doi: 10.1073/pnas.1515484112.
95. Aye ILMH, Rosario FJ, Kramer A, Kristiansen O, Michelsen TM, Powell TL, et al. Insulin Increases Adipose Adiponectin in Pregnancy by Inhibiting Ubiquitination and Degradation: Impact of Obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022;107(1):53-66. doi: 10.1210/clinem/dgab680.
96. Ayroun RA, Kookash MH, Kalalib Al Ashabi K, Safiah MH, Latifeh Y. Exploring prenatal depression and postpartum depression: Findings from a prospective cohort study at University Hospital Obstetrics in Damascus. *Medicine (Baltimore)*. 2024;103(20):e38170. doi: 10.1097/MD.00000000000038170.
97. Barbour LA, McCurdy CE, Hernandez TL, Kirwan JP, Catalano PMFJE. Cellular mechanisms for insulin resistance in normal pregnancy and gestational diabetes. *Diabetes Care*. 2012;30(Suppl):2. doi: 10.2337/dc07-s202.
98. Barker DJP. Mothers Babies and Diseases in Later Life. *BMJ*; 1994.
99. Barrea L, Muscogiuri G, Pugliese G, de Alteriis G, Colao A, Savastano S. Metabolically Healthy Obesity (MHO) vs. Metabolically Unhealthy Obesity (MUO) Phenotypes in PCOS: Association with Endocrine-Metabolic Profile, Adherence to the Mediterranean Diet, and Body Composition. *Nutrients*. 2021;13(11):3925. doi: 10.3390/nu13113925.

100. Barrett HL, Gomez-Arango LF, Wilkinson SA, McIntyre HD, Callaway LK, Morrison M, et al. A Vegetarian Diet Is a Major Determinant of Gut Microbiota Composition in Early Pregnancy. *Nutrients*. 2018;10(7):890. doi: 10.3390/nu10070890.
101. Barzilay R, Lawrence GM, Berliner A, Gur RE, Leventer-Roberts M, Weizman A, et al. Association between prenatal exposure to a 1-month period of repeated rocket attacks and neuropsychiatric outcomes up through age 9: a retrospective cohort study. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2020;29(8):1135-42. doi: 10.1007/s00787-019-01426-1.
102. Beh S. Is metabolically healthy obesity a useful concept? *Diabet Med*. 2019;36(5):539-45. doi: 10.1111/dme.13869.
103. Behboudi-Gandevani S, Amiri M, Bidhendi Yarandi R, Ramezani Tehrani F. The impact of diagnostic criteria for gestational diabetes on its prevalence: a systematic review and meta-analysis. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:11. doi: 10.1186/s13098-019-0406-1.
104. Beijers R, Buitelaar JK, de Weerth C. Mechanisms underlying the effects of prenatal psychosocial stress on child outcomes: beyond the HPA axis. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2014;23(10):943-56. doi: 10.1007/s00787-014-0566-3.
105. Beijers R, Scher A, Ohana H, Maayan-Metzger A, Leshem M. Exposure to War Prior to Conception: Maternal Emotional Distress Forecasts Sex-Specific Child Behavior Problems. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(7):3802. doi: 10.3390/ijerph19073802.
106. Bell J, Bell S, Vahratian A, Awonuga AO. Abdominal surgical incisions and perioperative morbidity among morbidly obese women undergoing cesarean delivery. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2011;154(1):16-9. doi: 10.1016/j.ejogrb.2010.07.043.
107. Bennewitz H. De Diabete Mellito, Gravidatatis Symptomate. MD thesis, University of Berlin; 1824.

108. Berglind D, Müller P, Willmer M, Sinha I, Tynelius P, Näslund E, et al. Differential methylation in inflammation and type 2 diabetes genes in siblings born before and after maternal bariatric surgery. *Obesity*. 2016;24:250–61. doi: 10.1002/oby.21340.
109. Bernea EG, Uyy E, Mihai DA, Ceausu I, Ionescu-Tirgoviste C, Suica VI, et al. New born macrosomia in gestational diabetes mellitus. *Exp Ther Med*. 2022;24(6):710. doi: 10.3892/etm.2022.
110. Beta J, Khan N, Khalil A, Fiolna M, Ramadan G, Akolekar R. Maternal and neonatal complications of fetal macrosomia: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2019;54(3):308-18. doi: 10.1002/uog.20279.
111. Blomberg L, Backman K, Kirjavainen PV, Karvonen AM, Harju M, Keski-Nisula L. Vulvovaginal yeast infections, gestational diabetes and pregnancy outcome. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2023;23(1):70. doi: 10.1186/s12884-023-05391-1.
112. Bolhuis E, Scher A, Ohana H, Ad-Epsztein R, Leshem M, Beijers R. War exposure prior to conception: Longitudinal associations between maternal emotional distress and child sleep 10 years later. *Int J Behav Develop*. 2024;48(3):191-9. DOI:10.1177/01650254231215063.
113. Bombač L, Premru-Sršen T, Lučovnik M, Lipovec Čebren U. Perinatal outcomes of pregnant refugees/asylum seekers in Slovenia during the 2015-2016 humanitarian corridor. *Gynaecol Perinatol* 2018;27(3-4):53-8.
114. Boyle CN, Le Foll C. Amylin and Leptin interaction: Role During Pregnancy, Lactation and Neonatal Development. *Neuroscience*. 2020;447:136-47. doi: 10.1016/j.neuroscience.2019.11.034.
115. Bray GA, Bellanger T. Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome. *Endocrine*. 2006;29:109-17. doi: 10.1385/ENDO:29:1:109.

116. Broughton DE, Moley KH. Obesity and female infertility: potential mediators of obesity's impact. *Fertil Steril*. 2017;107(4):840-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2017.01.017.
117. Buggio L, Somigliana E, Borghi A, Vercellini P. Probiotics and vaginal microecology: fact or fancy? *BMC Womens Health*. 2019;19(1):25. doi: 10.1186/s12905-019-0723-4.
118. Burton GJ, Redman CW, Roberts JM, Moffett A. Pre-eclampsia: pathophysiology and clinical implications. *BMJ*. 2019;366:l2381. doi: 10.1136/bmj.l2381.
119. Caballero B. Humans against Obesity: Who Will Win? *Adv Nutr*. 2019;10(suppl_1):S4-9. doi: 10.1093/advances/nmy055.
120. Calderón-Salinas JV, Muñoz-Reyes EG, Guerrero-Romero JF, Rodríguez-Morán M, Bracho-Riquelme RL, Carrera-Gracia MA, et al. Erythropoiesis and oxidative damage in type 2 diabetic mellitus patients with chronic kidney disease. *Mol Cell Biochem*. 2011;357(1-2):171-9. doi: 10.1007/s11010-011-0887-1.
121. Campbell RK, Curtin P, Bosquet Enlow M, Brunst KJ, Wright RO, Wright RJ. Disentangling Associations Among Maternal Lifetime and Prenatal Stress, Psychological Functioning During Pregnancy, Maternal Race/Ethnicity, and Infant Negative Affectivity at Age 6 Months: A Mixtures Approach. *Health Equity*. 2020;4(1):489-99. doi: 10.1089/heq.2020.0032.
122. Carpenter MW, Coustan DR. Criteria for screening tests for gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol*. 1982;144:768-73. doi: 10.1016/0002-9378(82)90349-0.
123. Cavalcante LFP, Carvalho CA, Padilha LL, Viola PCAF, Silva AAMD, Simões VMF. Cesarean section and body mass index in children: is there a causal effect? *Cad Saude Publica*. 2022;38(4):e00344020. doi: 10.1590/0102-311X00344020.

124. Centre for Public Health Excellence at NICE (UK); National Collaborating Centre for Primary Care (UK). Obesity: The Prevention, Identification, Assessment and Management of Overweight and Obesity in Adults and Children [Internet]. London: National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); 2006 Dec.
125. Chaemsaitong P, Leung TY, Sahota D, Cheng YKY, Leung WC, Lo TK, et al. Body mass index at 11-13 weeks' gestation and pregnancy complications in a Southern Chinese population: a retrospective cohort study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2019;32(12):2056-68. doi: 10.1080/14767058.2018.1424824.
126. Chang WH, Liu CH, Wang PH. Cesarean wound healing. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(5):911-2. doi: 10.1016/j.tjog.2022.05.017.
127. Chang WH, Yang ST, Wang PH. Trial of labor after cesarean section. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(5):739-40. doi: 10.1016/j.tjog.2022.05.011.
128. Chao WT, Ke HH, Shen SH, Yeh CC, Wang PH, Ho CM, et al. A theoretical analysis of prophylactic common iliac arterial occlusion for potential massive bleeding during cesarean delivery: Decision-making considerations - A 2-year retrospective study. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61(2):282-9. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.016.
129. Chen C, Xu X, Yan Y. Estimated global overweight and obesity burden in pregnant women based on panel data model. *PLoS One.* 2018;13:e0202183. doi: 10.1371/journal.pone.0202183.
130. Chen HM, Wu CF, Hsieh CJ, Kuo FC, Sun CW, Wang SL, et al. Relationship of maternal body weight and gestational diabetes mellitus with large-for-gestational-age babies at birth in Taiwan: The TMICS cohort. *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61:234-42. doi: 10.1016/j.tjog.2022.02.010.
131. Chen J, Yang Y, Yu N, Sun W, Yang Y, Zhao M. Relationship between gut microbiome characteristics and the effect of nutritional therapy on glycemic

- control in pregnant women with gestational diabetes mellitus. *Plos One*. 2022;17(4). doi: 10.1371/journal.pone.0267045.
132. Chen Y, Lu J, Wickens K, Stanley T, Maude R, Stone P, et al. Effect of *Lactobacillus rhamnosus* Probiotic in Early Pregnancy on Plasma Conjugated Bile Acids in a Randomised Controlled Trial. *Nutrients*. 2021;13(1):209. doi: 10.3390/nu13010209.
 133. Chen YH, Chen WY, Chang CY, Cho CY, Tang YH, Yeh CC, et al. Association between maternal factors and fetal macrosomia in full-term singleton births. *J Chin Med Assoc*. 2023;86(3):324-9. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000871.
 134. Chiavarini M, De Socio B, Giacchetta I, Fabiani R. Overweight and Obesity in Adult Birth by Cesarean Section: A Systematic Review With Meta-analysis. *J Public Health Manag Pract*. 2023;29(2):128-41. doi: 10.1097/PHH.0000000000001687
 135. Choi MJ, Choi J, Chung CW. Risk and Risk Factors for Postpartum Type 2 Diabetes Mellitus in Women with Gestational Diabetes: A Korean Nationwide Cohort Study. *Endocrinol Metab (Seoul)*. 2022;37(1):112-23. doi: 10.3803/EnM.2021.1276.
 136. Choo S, de Vrijer B, Regnault TRH, Brown HK, Stitt L, Richardson BS. The impact of maternal diabetes on birth to placental weight ratio and umbilical cord oxygen values with implications for fetal-placental development. *Placenta*. 2023;136:18-24. doi: 10.1016/j.placenta.2023.02.008.
 137. Chopra A, Radhakrishnan R, Sharma M. *Porphyromonas gingivalis* and adverse pregnancy outcomes: a review on its intricate pathogenic mechanisms. *Crit Rev Microbiol*. 2020;46(2):213-36. doi: 10.1080/1040841X.2020.1747392.
 138. Choudhury AA, Devi Rajeswari V. Gestational diabetes mellitus - A metabolic and reproductive disorder. *Biomed Pharmacother*. 2021;143:112183. doi: 10.1016/j.biopha.2021.112183.

139. Choudhury P, Rao R, Prabhu S, Srirangarajan S, Rudresh V. Microorganisms of maternal periodontitis cause adverse pregnancy outcomes in gestational diabetic individuals: a preliminary observational report. *Quintessence Int.* 2022;53(10):850-7. doi: 10.3290/j.qi.b3418267.
140. Chrzan-Detko M, Rodriguez-Munoz MF, Krupelnyska L, Morozova-Larina O, Vavilova A, Lopez HG, et al. Good Practices in Perinatal Mental Health for Women during Wars and Migrations: A Narrative Synthesis from the COST Action Riseup-PPD in the Context of the War in Ukraine. *Clinica Y Salud.* 2022;33(3):127-35. doi: 10.5093/clysa2022a14.
141. Chrzan-Dętkoś M, Murawska NE. "We are in this together" - Polish midwives' reflections on perinatal care for Ukrainian women after the outbreak of war. *Health Psychol Rep.* 2023;11(3):177-87. doi: 10.5114/hpr/161996.
142. Codina M, Corcoy R, Goya MM; en representación del GEDE Consenso del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE); GEDE Consenso del Grupo Español de Diabetes y Embarazo (GEDE). Update of the hyperglycemia Gestational diagnosis during the COVID-19 pandemic. *Endocrinol Diabetes Nutr (Engl Ed).* 2020;67(8):545-52. doi: 10.1016/j.endinu.2020.05.002.
143. Collier A, Abraham EC, Armstrong J, Godwin J, Monteath K, Lindsay R. Reported prevalence of gestational diabetes in Scotland: The relationship with obesity, age, socioeconomic status, smoking and macrosomia, and how many are we missing? *J Diabetes Investig.* 2017;8(2):161-7. doi: 10.1111/jdi.12552.
144. Collins JM, Keane JM, Deady C, Khashan AS, McCarthy FP, O'Keeffe GW, et al. Prenatal stress impacts foetal neurodevelopment: Temporal windows of gestational vulnerability. *Neurosci Biobehav Rev.* 2024;164:105793. doi: 10.1016/j.neubiorev.2024.105793.

145. Cong J, Fan T, Yang X, Squires JW, Cheng G, Zhang L, et al. Structural and functional changes in maternal left ventricle during pregnancy: a three-dimensional speckle-tracking echocardiography study. *Cardiovasc Ultrasound*. 2015;13:6. doi: 10.1186/1476-7120-13-6.
146. Conole ELS, Vaher K, Cabez MB, Sullivan G, Stevenson AJ, Hall J, et al. Immuno-epigenetic signature derived in saliva associates with the encephalopathy of prematurity and perinatal inflammatory disorders. *Brain Behav Immun*. 2023;110:322-38. doi: 10.1016/j.bbi.2023.03.011.
147. Cook N, Ayers S, Horsch A. Maternal posttraumatic stress disorder during the perinatal period and child outcomes: A systematic review. *J Affect Disord*. 2018;225:18-31. doi: 10.1016/j.jad.2017.07.045.
148. Cortez RV, Taddei CR, Sparvoli LG, Ângelo AGS, Padilha M, Mattar R, et al. Microbiome and its relation to gestational diabetes. *Endocrine*. 2019;64(2):254-64. doi: 10.1007/s12020-018-1813-z.
149. Coscia A, Bardanzellu F, Caboni E, Fanos V, Peroni DG. When a Neonate Is Born, So Is a Microbiota. *Life (Basel)*. 2021;11(2):148. doi: 10.3390/life11020148.
150. Coustan DR. Gestational diabetes. In: Harris MI, Cowie CC, Stern MP, Boyko EJ, Reiber GE, Bennett PH, eds. *Diabetes in America*. National Institute of Health; 1995.703-17.
151. Crane J, Barthow C, Kang J, Hood F, Stanley T, Wickens K. Probiotics for humans: hoax, hype, hope, or help. *J Royal Society of New Zealand*. 2020;50(3):456-69. doi: 10.1080/03036758.2019.1692364.
152. Creanga AA, Catalano PM, Bateman BT. Obesity in Pregnancy. *New England Journal of Medicine*. 2022;387(3):248-59.
153. Crosby DA, Ahmed S, Razley A, Morrison JJ. Obstetric and neonatal characteristics of pregnancy and delivery for infant birthweight ≥ 5.0 kg. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2017;30(24):2961-5. doi: 10.1080/14767058.2016.1269318.

154. Crowther CA, Hiller JE, Moss JR, McPhee AJ, Jeffries WS, Robinson JS, et al. Effect of treatment of gestational diabetes mellitus on pregnancy outcomes. *N Engl J Med*. 2005;352:2477–86. doi: 10.1056/NEJMoa042973.
155. Crusell MKW, Brink LR, Nielsen T, Allin KH, Hansen T, Damm P, et al. Gestational diabetes and the human salivary microbiota: a longitudinal study during pregnancy and postpartum. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):69. doi: 10.1186/s12884-020-2764-y.
156. Crusell MKW, Hansen TH, Nielsen T, Allin KH, Rühlemann MC, Damm P, et al. Gestational diabetes is associated with change in the gut microbiota composition in third trimester of pregnancy and postpartum. *Microbiome*. 2018;6(1):89. doi: 10.1186/s40168-018-0472-x.
157. Cubro H, Kashyap S, Nath MC, Ackerman AW, Garovic VD. The Role of Interleukin-10 in the Pathophysiology of Preeclampsia. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(4):36. doi: 10.1007/s11906-018-0833-7.
158. Cunningham F, Leveno KJ, Bloom SL, Dashe JS, Hoffman BL, Casey BM, et al. *Williams obstetrics*. 25th ed. New York: McGraw Hill; 2018.
159. Dadouch R, Hall C, Du Mont J, D'Souza R. Obesity in Pregnancy - Patient-Reported Outcomes in Qualitative Research: A Systematic Review. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020;42(8):1001-11. doi: 10.1016/j.jogc.2019.09.011.
160. Dalbye R, Gunnes N, Blix E, Zhang J, Eggebø T, Nistov Tokheim et al. Maternal body mass index and risk of obstetric, maternal and neonatal outcomes: A cohort study of nulliparous women with spontaneous onset of labor. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2021;100(3):521-30. doi: 10.1111/aogs.14017.
161. Dallanora S, Medeiros de Souza Y, Deon RG, Tracey CA, Freitas-Vilela AA, Wurdig Roesch LF, et al. Do probiotics effectively ameliorate glycemic control during gestational diabetes? A systematic review. *Arch Gynecol Obstet*. 2018;298(3):477-85. doi: 10.1007/s00404-018-4809-2.

162. de Brito Alves JL, de Oliveira Y, Carvalho NNC, Cavalcante RGS, Pereira Lira MM, Nascimento LCPD, et al. Gut microbiota and probiotic intervention as a promising therapeutic for pregnant women with cardiometabolic disorders: Present and future directions. *Pharmacol Res.* 2019;145:104252. doi: 10.1016/j.phrs.2019.104252.
163. de Knecht VE, Hedley PL, Kanters JK, Thagaard IN, Krebs L, Christiansen M, et al. The Role of Leptin in Fetal Growth during Pre-Eclampsia. *Int J Mol Sci.* 2021;22(9):4569. doi: 10.3390/ijms22094569.
164. De Siena M, Laterza L, Matteo MV, Mignini I, Schepis T, Rizzatti G, et al. Gut and Reproductive Tract Microbiota Adaptation during Pregnancy: New Insights for Pregnancy-Related Complications and Therapy. *Microorganisms.* 2021;9(3). doi: 10.3390/microorganisms9030473.
165. Delhaes F, Giza SA, Koreman T, Eastabrook G, McKenzie CA, Bedell S, et al. Altered maternal and placental lipid metabolism and fetal fat development in obesity: Current knowledge and advances in non-invasive assessment. *Placenta.* 2018;69:118-24. doi: 10.1016/j.placenta.2018.05.011.
166. Dimitriadis E, Rolnik DL, Zhou W, Estrada-Gutierrez G, Koga K, Francisco RPV, et al. Pre-eclampsia. *Nat Rev Dis Primers.* 2023;9(1):8. doi: 10.1038/s41572-023-00417-6.
167. Diniz MS, Hiden U, Falcão-Pires I, Oliveira PJ, Sobrevia L, Pereira SP. Fetoplacental endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus and maternal obesity: A potential threat for programming cardiovascular disease. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis.* 2023;1869(8):166834. doi: 10.1016/j.bbadis.2023.166834.
168. Dłuski DF, Ruszała M, Rudziński G, Pożarowska K, Brzuszkiewicz K, Leszczyńska-Gorzelak B. Evolution of Gestational Diabetes Mellitus across Continents in 21st Century. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(23):15804. doi: 10.3390/ijerph192315804.

169. Doi L, Williams AJ, Marryat L, Frank J. Cohort study of high maternal body mass index and the risk of adverse pregnancy and delivery outcomes in Scotland. *BMJ Open*. 2020;10:e026168. doi: 10.1136/bmjopen-2018-026168.
170. Dolatkhah N, Hajifaraji M, Abbasalizadeh F, Aghamohammadzadeh N, Mehrabi Y, Abbasi MM. Is there a value for probiotic supplements in gestational diabetes mellitus? A randomized clinical trial. *J Health Popul Nutr*. 2015;33:25. doi: 10.1186/s41043-015-0034-9.
171. Drynda R, Peters CJ, Jones PM, Bowe JE. The role of non-placental signals in the adaptation of islets to pregnancy. *Horm Metab Res*. 2015;47:64-71. doi: 10.1055/s-0034-1395691.
172. Dualib PM, Ogassavara J, Mattar R, da Silva EMK, Dib SA, Pititto BdA. Gut microbiota and gestational Diabetes Mellitus: A systematic review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2021 Oct;180:109078. doi: 10.1016/j.diabres.2021.109078.
173. Dualib PM, Taddei CR, Fernandes G, Carvalho CRS, Sparvoli LG, Silva IT, et al. Gut Microbiota across Normal Gestation and Gestational Diabetes Mellitus: A Cohort Analysis. *Metabolites*. 2022;12(9):796. doi: 10.3390/metabo12090796.
174. Duncan J. On puerperal diabetes. *Trans Obstet Soc Lond*. 1882;24:256-85.
175. Duo Y, Song S, Zhang Y, et al. Predictability of HOMA-IR for Gestational Diabetes Mellitus in Early Pregnancy Based on Different First Trimester BMI Values. *J Pers Med*. 2022;13(1):60. Published 2022 Dec 28. doi:10.3390/jpm13010060
176. Dupont HL, Salge MMH. The Importance of a Healthy Microbiome in Pregnancy and Infancy and Microbiota Treatment to Reverse Dysbiosis for Improved Health. *Antibiotics (Basel)*. 2023 Nov 11;12(11):1617. doi: 10.3390/antibiotics12111617.

177. Dziurkowska E, Wesolowski M. Cortisol as a biomarker of mental disorder severity. *J Clin Med*. 2021 Nov 8;10(21):5204. doi: 10.3390/jcm10215204.
178. Edwards P, Wright G. Obesity in pregnancy. *Obstet Gynaecol Reprod Med*. 2020;10(30):315-20.
179. Egan AM, Vellinga A, Harreiter J, Simmons D, Desoye G, Corcoy R. Epidemiology of gestational diabetes mellitus according to IADPSG/WHO 2013 criteria among obese pregnant women in Europe. *Diabetologia*. 2017;60(10):1913-21. doi: 10.1007/s00125-017-4353-9.
180. El Dahan KS, Bejjani J, Nasrallah AA, Youssef L, Mladenovic A, Dosch L, et al. Probiotics Properties: A Focus on Pregnancy Outcomes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2022;272:16-23. doi: 10.1016/j.ejogrb.2022.03.008.
181. Ellerbrock J, Spaanderman B, Drongelen JV, Mulder E, Lopes van Balen V, Schiffer V, et al. Role of Beta Cell Function and Insulin Resistance in the Development of Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2022;14(12):2444. doi: 10.3390/nu14122444.
182. Elliott HR, Sharp GC, Relton CL, Lawlor DA. Epigenetics and gestational diabetes: a review of epigenetic epidemiology studies and their use to explore epigenetic mediation and improve prediction. *Diabetologia*. 2019;62(12):2171-8. doi: 10.1007/s00125-019-05011-8.
183. Esteves Lima RP, Cyrino RM, de Carvalho Dutra B, Oliveira da Silveira J, Martins CC, Miranda Cota LO, et al. Association Between Periodontitis and Gestational Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Periodontol*. 2016;87(1):48-57. doi: 10.1902/jop.2015.150311.
184. Falah-Hassani K, Shiri R, Vigod S, Dennis CL. Prevalence of postpartum depression among immigrant women: A systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. 2015;70:67-82. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.08.010.
185. Farhat S, Hemmatabadi M, Ejtahed HS, Shirzad N, Larijani B. Microbiome alterations in women with gestational diabetes mellitus and their offspring: A

- systematic review. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1060488. doi: 10.3389/fendo.2022.1060488.
186. Fatusić Z, Kurjak A, Grgić G, Tulumović A. The influence of the war on perinatal and maternal mortality in Bosnia and Herzegovina. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2005;18(4):259-63. doi: 10.1080/147670500198501.
 187. Fawcett EJ, Fairbrother N, Cox ML, White IR, Fawcett JM. The Prevalence of Anxiety Disorders During Pregnancy and the Postpartum Period: A Multivariate Bayesian Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry*. 2019;80(4):18r12527. doi: 10.4088/JCP.18r12527.
 188. Feduniw S, Modzelewski J, Kajdy A, Sys D, Kwiatkowski S, Makomaska-Szaroszyk E, et al. Anxiety of pregnant women in time of catastrophic events, including COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2022;43(4):400-10. doi: 10.1080/0167482X.2021.
 189. Feduniw S, Stawarz B, Raba G. Pregnant refugees during the first days of Russian invasion of Ukraine. *J Epidemiol Community Health*. 2022;76(12):1034. doi: 10.1136/jech-2022-219704.
 190. Ferencova N, Visnovcova Z, Ondrejka I, Funakova D, Hrtanek I, Kelcikova S, et al. Evaluation of Inflammatory Response System (IRS) and Compensatory Immune Response System (CIRS) in Adolescent Major Depression. *J Inflamm Res*. 2022;15:5959-76. doi: 10.2147/JIR.S387588.
 191. Frühbeck G, Sbraccia P, Nisoli E, Woodward E, Yumuk V, Farpour-Lambert NJ, Halford JG, Toplak H, Carruba MO. 2015 Milan Declaration: A Call to Action on Obesity - an EASO Position Statement on the Occasion of the 2015 EXPO. *Obes Facts*. 2016;9(4):296-8. doi: 10.1159/000448234.
 192. Galazis N, Docheva N, Simillis C, Nicolaides KH. Maternal and neonatal outcomes in women undergoing bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2014;181:45-53. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.07.015.

193. Giannakou K, Evangelou E, Yiallourous P, Christophi CA, Middleton N, Papatheodorou E, et al. Risk factors for gestational diabetes: An umbrella review of meta-analyses of observational studies. *PLoS One*. 2019;14(4):e0215372. doi: 10.1371/journal.pone.0215372.
194. Global Guideline on Pregnancy and Diabetes/International Diabetes Federation. Brussels: International Diabetes Federation; 2009. 1–36.
195. Global report on diabetes /WHO. Geneva: WHO; 2018. 88 p.
196. Glover V, O'Donnell KJ, O'Connor TG, Fisher J. Prenatal maternal stress, fetal programming, and mechanisms underlying later psychopathology-A global perspective. *Dev Psychopathol*. 2018;30(3):843-54. doi: 10.1017/S095457941800038X.
197. Glueck CJ, Goldenberg N. Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: Etiology, treatment, and genetics. *Metabolism*. 2019;92:108-20. doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.002.
198. Gogeneni H, Buduneli N, Ceyhan-Öztürk B, Gümüş P, Akcali A, Zeller I, et al. Increased infection with key periodontal pathogens during gestational diabetes mellitus. *J Clin Periodontol*. 2015;42(6):506-12. doi: 10.1111/jcpe.12418.
199. Goldsammer M, Merhi Z, Buyuk E. Role of hormonal and inflammatory alterations in obesity-related reproductive dysfunction at the level of the hypothalamic-pituitary-ovarian axis. *Reprod Biol Endocrinol*. 2018;16(1):45. doi: 10.1186/s12958-018-0366-6.
200. Goldstein RF, Abell SK, Ranasinha S, Misso M, Boyle JA, Black MH. Association of Gestational Weight Gain With Maternal and Infant Outcomes: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2017;317(21):2207-25. doi: 10.1001/jama.2017.3635.
201. Goossens GH. The Metabolic Phenotype in Obesity: Fat Mass, Body Fat Distribution, and Adipose Tissue Function. *Obes Facts*. 2017;10(3):207-15. doi: 10.1159/000471488.

202. Gaignic-Philippe R, Dayan J, Chokron S, Jacquet AY, Tordjman S. Effects of prenatal stress on fetal and child development: a critical literature review. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014;43:137-62. doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.03.022.
203. Guimarães VHD, Marinho BM, Motta-Santos D, Mendes GDRL, Santos SHS. Nutritional implications in the mechanistic link between the intestinal microbiome, renin-angiotensin system, and the development of obesity and metabolic syndrome. *J Nutr Biochem.* 2023;113:109252. doi: 10.1016/j.jnutbio.2022.
204. Gunderson EP, Sun B, Catov JM, Carnethon M, Lewis CE, Allen NB, et al. Gestational Diabetes History and Glucose Tolerance After Pregnancy Associated With Coronary Artery Calcium in Women During Midlife: The CARDIA Study. *Circulation.* 2021;143(10):974-87. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.120.047320.
205. Gusak N, Kendall S, Nizalova O. Understanding of perinatal mental health and its psychosocial determinants through Ukrainian women's experience. *Eur J Midwifery.* 2024;8. doi: 10.18332/ejm/188194.
206. Hanacek J, Vojtech J, Urbankova I, Krcmar M, Křepelka P, Feyereisl J, et al. Ultrasound cesarean scar assessment one year postpartum in relation to one- or two-layer uterine suture closure. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2020;99(1):69-78. doi: 10.1111/aogs.13714.
207. Harakuni SU, Somannavar MS, Ghanchi NK, Ahmed I, Zafar A, Kim J, et al. Pathogens identified in the internal tissues and placentas of stillbirths: results from the prospective, observational PURPOSE study. *BJOG.* 2023;130(10):1238-46. doi: 10.1111/1471-0528.17479.
208. Harvey L, van Elburg R, van der Beek EM. Macrosomia and large for gestational age in Asia: One size does not fit all. *J Obstet Gynaecol Res.* 2021;47(6):1929-45. doi: 10.1111/jog.14787.

209. Hasain Z, Mokhtar NM, Kamaruddin NA, Mohamed Ismail NA, Razalli NH, Gnanou JV, et al. Gut Microbiota and Gestational Diabetes Mellitus: A Review of Host-Gut Microbiota Interactions and Their Therapeutic Potential. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:188. doi: 10.3389/fcimb.2020.00188.
210. Hasain Z, Raja Ali RA, Ahmad HF, Abdul Rauf UF, Oon SF, Mokhtar NM. The Roles of Probiotics in the Gut Microbiota Composition and Metabolic Outcomes in Asymptomatic Post-Gestational Diabetes Women: A Randomized Controlled Trial. *Nutrients.* 2022;14(18):3878. doi: 10.3390/nu14183878.
211. Hasan Azeez S. Influence of IL-10, IL-6 and TNF- α gene polymorphism on obesity. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand).* 2023;69(15):277-82. doi: 10.14715/cmb/2023.69.15.46.
212. Heerema-McKenney A. Defense and infection of the human placenta. *APMIS.* 2018;126(7):570-88. doi: 10.1111/apm.12847.
213. Hieronimus B, Ensenaer R. Influence of maternal and paternal pre-conception overweight/obesity on offspring outcomes and strategies for prevention. *Eur J Clin Nutr.* 2021;75(12):1735-44. doi: 10.1038/s41430-021-00920-7.
214. Hietalati S, Pham D, Arora H, Mochizuki M, Santiago G, Vaught J, et al. Placental pathology and fetal growth outcomes in pregnancies complicated by maternal obesity. *Int J Obes (Lond).* 2024;48(9):1248-57. doi: 10.1038/s41366-024-01546-y.
215. Hillier TA, Pedula KL, Ogasawara KK, Vesco KK, Oshiro CES, Lubarsky SL, et al. A Pragmatic, Randomized Clinical Trial of Gestational Diabetes Screening. *N Engl J Med.* 2021;384(10):895-904. doi: 10.1056/NEJMoa2026028.
216. Hod M, Kapur A, Sacks DA, Hadar E, Agarwal M, Di Renzo GC, et al. The International Federation of Gynecology and Obstetrics (FIGO) Initiative on

- gestational diabetes mellitus: A pragmatic guide for diagnosis, management, and care. *Int J Gynaecol Obstet.* 2015;131(Suppl 3):S173-211. doi: 10.1016/S0020-7292(15)30033-3.
217. Hoppen TH, Priebe S, Vetter I, Morina N. Global burden of post-traumatic stress disorder and major depression in countries affected by war between 1989 and 2019: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Glob Health.* 2021;6(7):e006303. doi: 10.1136/bmjgh-2021-006303.
 218. Horng HC, Huang BS, Lu YF, Chang WH, Chiou JS, Chang PL, et al. Avoiding excessive pregnancy weight gain to obtain better pregnancy outcomes in Taiwan. *Medicine (Baltimore).* 2018;97:e9711. doi: 10.1097/MD.00000000000009711.
 219. Horng HC, Lee WL, Wang PH. Maternal weight gain and birth weight. *J Chin Med Assoc.* 2021;84:741-2. doi: 10.1097/JCMA.0000000000000563.
 220. Houttu N, Benchakra C, Lotankar M, Muhli E, Niinikoski H, Lahti L, et al. Gut microbiota composition and function in pregnancy as determinants of prediabetes at two-year postpartum. *Acta Diabetol.* 2023;60(8):1045-54. doi: 10.1007/s00592-023-02064-5.
 221. Hsiao CJ, Quinn EB, Maisha FM, Nevell LD, Mulligan CJ. Associations of maternal stress, gene expression, and newborn birthweight in the Democratic Republic of Congo. *Am J Biol Anthropol.* 2024;183(4):e24862. doi: 10.1002/ajpa.24862.
 222. Hu J, Ge Z, Xu Q, Shen S, Wang Y, Zhu D, et al. Influence of fetal sex on perinatal outcomes in women with gestational diabetes mellitus. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(3):e3245. doi: 10.1002/dmrr.3245.
 223. Huang L, Sililas P, Thonusin C, Luewan S, Chattipakorn SC. Early gut dysbiosis could be an indicator of unsuccessful diet control in gestational diabetes mellitus. *J Diabetes.* 2021;13(12):1054-8. doi: 10.1111/1753-0407.

224. Huang L, Thonusin C, Chattipakorn N, Chattipakorn SC. Impacts of gut microbiota on gestational diabetes mellitus: a comprehensive review. *Eur J Nutr*. 2021;60(5):2343-60. doi: 10.1007/s00394-021-02483-6.
225. Huang X, Yang Z. Resistin's, obesity and insulin resistance: the continuing disconnect between rodents and humans. *J Endocrinol Invest*. 2016;39(6):607-15. doi: 10.1007/s40618-015-0408-2.
226. Iikuni N, Lam QL, Lu L, Matarese G, La Cava A. Leptin and inflammation. *Curr Immunol Rev*. 2008;4:70-9. doi: 10.2174/157339508784325046.
227. International Association of Diabetes and Pregnancy Study Groups Consensus Panel; Metzger BE, Gabbe SG, Persson B, Buchanan TA, Catalano PA, et al. International association of diabetes and pregnancy study groups recommendations on the diagnosis and classification of hyperglycemia in pregnancy. *Diabetes Care*. 2010 ;33(3):676-82. doi: 10.2337/dc09-1848.
228. International Society of Ultrasound in Obstetrics and Gynaecology (ISUOG). How to measure cervical length? [Internet]. 2015 [cited 2024 Nov 10]. Available from: <https://www.isuog.org/resource/how-to-measure-cervical-length.html>
229. Jain A, Jain I. ET-traps: Potential therapeutics for preeclampsia. *Drug Discov Today*. 2023;28(11):103787. doi: 10.1016/j.drudis.2023.103787.
230. Jain A, Olovsson M, Burton GJ, Yung HW. Endothelin-1 induces endoplasmic reticulum stress by activating the PLC-IP(3) pathway: implications for placental pathophysiology in preeclampsia. *Am J Pathol*. 2012;180(6):2309-20. doi: 10.1016/j.ajpath.2012.03.005.
231. Jancsura MK, Schmella MJ, Helsabeck N, Gillespie SL, Roberts JM, Conley YP, et al. Inflammatory markers are elevated in early pregnancy, but not late pregnancy, in women with overweight and obesity that later develop preeclampsia. *Am J Reprod Immunol*. 2023;90(3):e13763. doi: 10.1111/aji.13763.

232. Jansson N, Nilsfelt A, Gellerstedt M, Wennergren M, Rossander-Hulthén L, Powell TL, et al. Maternal hormones linking maternal body mass index and dietary intake to birth weight. *Am J Clin Nutr.* 2008;87(6):1743-9. doi: 10.1093/ajcn/87.6.1743.
233. Johnsson IW, Haglund B, Ahlsson F, Gustafsson J. A high birth weight is associated with increased risk of type 2 diabetes and obesity. *Pediatr Obes.* 2015;10(2):77-83. doi: 10.1111/ijpo.230.
234. Joyce BT, Liu H, Wang L, Wang J, Zheng Y, Nannini D, et al. Novel epigenetic link between gestational diabetes mellitus and macrosomia. *Epigenomics.* 2021;13(15):1221-30. doi: 10.2217/epi-2021-0096.
235. Jung E, Romero R, Yeo L, Gomez-Lopez N, Chaemsaitong P, Jaovisidha A, et al. The etiology of preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol.* 2022;226(2S):S844-66. doi: 10.1016/j.ajog.2021.11.1356.
236. Kamel A, El-Mazny A, Salah E, Ramadan W, Hussein AM, Hany A. Manual removal versus spontaneous delivery of the placenta at cesarean section in developing countries: a randomized controlled trial and review of literature. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2018;31(24):3308-13. doi: 10.1080/14767058.2017.1369522.
237. Kapur A, Mahmood T, Hod M. FIGO's response to the global challenge of hyperglycemia in pregnancy - toward a global consensus. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34(1):1-3. doi: 10.1080/09513590.2017.1381682.
238. Karakus S, Bozoklu Akkar O, Yildiz C, Sancakdar E, Cetin M, Cetin A. Serum levels of ET-1, M30, and angiopoietins-1 and -2 in HELLP syndrome and preeclampsia compared to controls. *Arch Gynecol Obstet.* 2016;293(2):351-9. doi: 10.1007/s00404-015-3803-1.
239. Kasuga Y, Saisho Y, Ikenoue S, Ochiai D, Tanaka M. A new diagnostic strategy for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic for the Japanese population. *Diabetes Metab Res Rev.* 2020;36(8):e3351. doi: 10.1002/dmrr.3351.

240. Kaufmann C, Zehetmair C, Jahn R, Marungu R, Cranz A, Kindermann D, et al. Maternal mental healthcare needs of refugee women in a State Registration and Reception Centre in Germany: A descriptive study. *Health Soc Care Community*. 2022;30(4):1608-17. doi: 10.1111/hsc.13508.
241. Kc K, Shakya S, Zhang H. Gestational diabetes mellitus and macrosomia: a literature review. *Ann Nutr Metab*. 2015;66 Suppl 2:14-20. doi: 10.1159/000371628.
242. Keasley J, Blickwedel J, Quenby S. Adverse effects of exposure to armed conflict on pregnancy: a systematic review. *BMJ Glob Health*. 2017;2(4):e000377. doi: 10.1136/bmjgh-2017-000377.
243. Keenan K, Hipwell AE, Class QA, Mbayiwa K. Extending the developmental origins of disease model: Impact of preconception stress exposure on offspring neurodevelopment. *Dev Psychobiol*. 2018;60(7):753-64. doi: 10.1002/dev.21773.
244. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 2020;134(8):961-84. doi: 10.1042/CS20190266.
245. Kerbage Y, Senat MV, Drumez E, Subtil D, Vayssiere C, Deruelle P. Risk factors for failed induction of labor among pregnant women with Class III obesity. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99:637-43. doi: 10.1111/aogs.13794.
246. Keren M, Keren N, Eden A, Tsangen S, Weizman A, Zalsman G. The complex impact of five years of stress related to life-threatening events on pregnancy outcomes: a preliminary retrospective study. *Eur Psychiatry*. 2015;30(2):317-21. doi: 10.1016/j.eurpsy.2014.10.004.
247. Kesika P, Sivamaruthi BS, Chaiyasut C. Do Probiotics Improve the Health Status of Individuals with Diabetes Mellitus? A Review on Outcomes of Clinical Trials. *Biomed Res Int*. 2019;2019:1531567. doi: 10.1155/2019/1531567.

248. Khant Aung Z, Grattan DR, Ladyman SR. Pregnancy-induced adaptation of central sensitivity to leptin and insulin. *Mol Cell Endocrinol.* 2020;516:110933. doi: 10.1016/j.mce.2020.110933.
249. Kijmanawat A, Panburana P, Reutrakul S, Tangshewinsirikul C. Effects of probiotic supplements on insulin resistance in gestational diabetes mellitus: A double-blind randomized controlled trial. *J Diabetes Investig.* 2019;10(1):163-70. doi: 10.1111/jdi.12863.
250. Kim C. Management of cardiovascular risk in perimenopausal women with diabetes. *Diabetes Metab J.* 2021;45:492–501. doi: 10.4093/dmj.2020.0262.
251. Klas J, Grzywacz A, Korga M, Kluz N, Kulszo K, Samardakiewicz M. Psychosocial problems of healthcare for pregnant refugees - a systematic review. *Psychiatr Psychol Klin* 2023;23(3):201-20. doi:10.15557/PiPK.2023.0025
252. Kopylov AT, Papysheva O, Gribova I, Kaysheva AL, Kotaysch G, Kharitonova L, et al. Severe types of fetopathy are associated with changes in the serological proteome of diabetic mothers. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(45):e27829. doi: 10.1097/MD.00000000000027829.
253. Kouiti M, Hernández-Muñiz C, Youlyouz-Marfak I, Salcedo-Bellido I, Mozas-Moreno J, Jiménez-Moleón JJ. Preventing Gestational Diabetes Mellitus by Improving Healthy Diet and/or Physical Activity during Pregnancy: An Umbrella Review. *Nutrients.* 2022;14:66. doi: 10.3390/nu14102066.
254. Krupelnytska L, Morozova-Larina O. Perinatal experiences of Ukrainian women at the beginning of the war. *J Reprod Infant Psychol.* 2025;43(2):532-49. doi: 10.1080/02646838.2023.2240827.
255. Kuczmarski RJ, Carroll MD, Flegal KM, Troiano RP. Varying body mass index cutoff points to describe overweight prevalence among U.S. adults: NHANES III (1988 to 1994). *Obes Res.* 1997;5(6):542-8. doi: 10.1002/j.1550-8528.1997.tb00575.x.

256. Kuczmarski RJ, Flegal KM. Criteria for definition of overweight in transition: background and recommendations for the United States. *Am J Clin Nutr.* 2000;72(5):1074-81. doi: 10.1093/ajcn/72.5.1074.
257. Kuo CH, Chen SC, Fang CT, Nien FJ, Wu ET, Lin SY, et al. Screening gestational diabetes mellitus: The role of maternal age. *PLoS One.* 2017;12(3):e0173049. doi: 10.1371/journal.pone.0173049.
258. Kuo SC, Lee WL, Wang PH. The effects of maternal body weight and gestational diabetes mellitus on the risk of the delivery of large-for-gestational age babies: synergistic or additive? *Taiwan J Obstet Gynecol.* 2022;61:413–4. doi: 10.1016/j.tjog.2022.03.004.
259. Laganà AS, Cromi A, Tozzi R, Franchi M, Lukanović D, Ghezzi F. Uterine scar healing after cesarean section: Managing an old surgery in an evidence-based environment. *J Invest Surg.* 2019;32(8):770–2. doi: 10.1080/08941939.2018.1465145
260. Lakhno I. The Insight into Obstetric Care near the Front Line in Kharkiv. *Acta Medica Lituanica.* 2022;29(2):187-95. doi: 10.15388/Amed.2022.29.2.10.
261. Lan Q, Zhou Y, Zhang J, Qi L, Dong Y, Zhou H, et al. Vascular endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Steroids.* 2022;184:108993. doi: 10.1016/j.steroids.2022.108993.
262. Landon MB, Spong CY, Thom E, Carpenter MW, Ramin SM, Casey B, et al. A multicenter, randomized trial of treatment for mild gestational diabetes. *N Engl J Med.* 2009;361:1339-48. doi: 10.1056/NEJMoa0902430.
263. Langley-Evans SC, Pearce J, Ellis S. Overweight, obesity and excessive weight gain in pregnancy as risk factors for adverse pregnancy outcomes: A narrative review. *J Hum Nutr Diet.* 2022;35(2):250-64. doi: 10.1111/jhn.12999.
264. Lau DC, Douketis JD, Morrison KM, Hramiak IM, Sharma AM, Ur E; et al. 2006 Canadian clinical practice guidelines on the management and

- prevention of obesity in adults and children [summary]. *CMAJ*. 2007;176(8):S1-13. doi: 10.1503/cmaj.061409.
265. Lauth C, Huet J, Dolley P, Thibon P, Dreyfus M. Maternal obesity in prolonged pregnancy: labor, mode of delivery, maternal and fetal outcomes. *J Gynecol Obstet Hum Reprod*. 2021;50:101909. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.101909.
 266. Lavery JA, Friedman AM, Keyes KM, Wright JD, Ananth CV. Gestational diabetes in the United States: temporal changes in prevalence rates between 1979 and 2010. *BJOG*. 2017;124(5):804-13. doi: 10.1111/1471-0528.14236.
 267. Lee FK, Liu CH, Wang PH. Timing for induction of labor (IOL). *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(6):925-6. doi: 10.1016/j.tjog.2022.08.001.
 268. Lee FK, Yang ST, Wang PH. No-fault compensation systems of childbirth accidents in Taiwan. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(3):409-10. doi: 10.1016/j.tjog.2022.03.002.
 269. Lekva T, Roland MCP, Michelsen AE, Friis CM, Aukrust P, Bollerslev J, et al. Large Reduction in Adiponectin During Pregnancy Is Associated With Large-for-Gestational-Age Newborns. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017;102(7):2552-9. doi: 10.1210/jc.2017-00289.
 270. Li HY, Zhou DD, Gan RY, Huang SY, Zhao CN, Shang A, et al. Effects and Mechanisms of Probiotics, Prebiotics, Synbiotics, and Postbiotics on Metabolic Diseases Targeting Gut Microbiota: A Narrative Review. *Nutrients*. 2021;13(9):3211. doi: 10.3390/nu13093211.
 271. Li YT, Chang WH, Wang PH. Postpartum hemorrhage. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2022;61(1):5-7. doi: 10.1016/j.tjog.2021.11.003.
 272. Liczbińska G, Králík M. Body size at birth in babies born during World War II: The evidence from Poland. *Am J Hum Biol*. 2020;32(6):e23421. doi: 10.1002/ajhb.23421.
 273. Lieberman D, Harel S. Anxiety during pregnancy at the time of the Gulf War: comparison of anxiety of Israeli women with normal pregnancies and

- those with "at-risk" pregnancies. *Psychol Rep.* 1993;72(2):600-2. doi: 10.2466/pr0.1993.72.2.600.
274. Lin J, Gu W, Huang H. Effects of Paternal Obesity on Fetal Development and Pregnancy Complications: A Prospective Clinical Cohort Study. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2022;13:826665. doi: 10.3389/fendo.2022.826665.
 275. Liu C, Urquia M, Cnattingius S, Hjern A. Migration and preterm birth in war refugees: a Swedish cohort study. *Eur J Epidemiol.* 2014;29(2):141-3. doi: 10.1007/s10654-013-9877-9.
 276. Lowe WL, Jr, Lowe LP, Kuang A, Catalano PM, Nodzenski M, Talbot O, et al. Maternal glucose levels during pregnancy and childhood adiposity in the Hyperglycemia and Adverse Pregnancy Outcome Follow-up Study. *Diabetologia.* 2019;62:598-610. doi: 10.1007/s00125-018-4809-6.
 277. Luo ZC, Nuyt AM, Delvin E, Fraser WD, Julien P, Audibert F, et al. Maternal and fetal leptin, adiponectin levels and associations with fetal insulin sensitivity. *Obesity (Silver Spring).* 2013;21(1):210-6. doi: 10.1002/oby.20250.
 278. Lv Y , Yan Z , Zhao X , Gang X , He G , Sun L , et al . The effects of gut microbiota on metabolic outcomes in pregnant women and their offspring. *Food Funct.* 2018;9(9):4537-47. doi: 10.1039/c8fo00601f.
 279. Ma RCW, Popkin BM. Intergenerational diabetes and obesity-A cycle to break? *PLoS Med.* 2017;14(10):e1002415. doi: 10.1371/journal.pmed.1002415.
 280. Macrosomia: ACOG Practice Bulletin, Number 216. *Obstet Gynecol.* 2020;135(1):e18-35. doi: 10.1097/AOG.0000000000003606.
 281. Maggio L. Medications for Pregnant Women With Obesity: Special Considerations. *Clin Obstet Gynecol.* 2021;64(1):214-25. doi: 10.1097/GRF.0000000000000584.
 282. Marcos-Nájera R, Rodríguez-Muñoz MF, Soto Balbuena C, Olivares Crespo ME, Izquierdo Méndez N, Le HN, et al. The Prevalence and Risk Factors for

- Antenatal Depression Among Pregnant Immigrant and Native Women in Spain. *J Transcult Nurs.* 2020;31(6):564-75. doi: 10.1177/1043659619891234.
283. Marinelli S, Napoletano G, Straccamore M, Basile G. Female obesity and infertility: outcomes and regulatory guidance. *Acta Biomed.* 2022;93(4):e2022278. doi: 10.23750/abm.v93i4.13466.
 284. Markin L, Korutko O, Fartushok T, Fartushok N, Fedevych Y, Dzhililova E. et al. Association of polycystic ovary syndrome with multiple health factors and adverse pregnancy outcomes. *Int J Endocrinol.* 2023;19(2): 137-42. <https://doi.org/10.22141/2224-0721.19.2.2023.1259>.
 285. Maslin K, Douek I, Greenslade B, Shawe J. Nutritional and perinatal outcomes of pregnant women with a history of bariatric surgery: a case series from a UK centre. *J Hum Nutr Diet.* 2020;33(3):386-95. doi: 10.1111/jhn.12718.
 286. Maxwell C, Gaudet L, Cassir G, Nowik C, McLeod NL, Jacob CÉ, et al. Guideline No. 392-Pregnancy and Maternal Obesity Part 2: Team Planning for Delivery and Postpartum Care. *J Obstet Gynaecol Can.* 2019;41(11):1660-75. doi: 10.1016/j.jogc.2019.03.027.
 287. McIntyre HD, Gibbons KS, Ma RCW, Tam WH, Sacks DA, Lowe J, et al. Testing for gestational diabetes during the COVID-19 pandemic. An evaluation of proposed protocols for the United Kingdom, Canada and Australia. *Diabetes Res Clin Pract.* 2020;167:108353. doi: 10.1016/j.diabres.2020.108353.
 288. McLean M, Hines R, Polinkovsky M, Stuebe A, Thorp J, Strauss R. Type of skin incision and wound complications in the obese parturient. *Am J Perinatol.* 2012;29(4):301-6. doi: 10.1055/s-0031-1295637.
 289. McQuaid Harbell JM. Motherhood and Migration: Comprehensive Maternal Care for Refugees and Asylum Seekers in the United States [Dissertation/Thesis] 2022.

290. Mendez-Figueroa H, Truong VTT, Pedroza C, Chauhan SP. Large for Gestational Age Infants and Adverse Outcomes among Uncomplicated Pregnancies at Term. *Am J Perinatol*. 2017;34(7):655-62. doi: 10.1055/s-0036-1597325.
291. Miller HC. The effect of diabetic and prediabetic pregnancies on the fetus and newborn infant. *J Pediatr*. 1946;29(4):455-61. doi: 10.1016/s0022-3476(46)80164-1.
292. Moholdt T. Diet, Exercise and Gestational Diabetes Mellitus. *Nutrients*. 2023;15(10):2251. doi: 10.3390/nu15102251.
293. Moholdt T, Hayman M, Shorakae S, Brown WJ, Harrison CL. The Role of Lifestyle Intervention in the Prevention and Treatment of Gestational Diabetes. *Semin Reprod Med*. 2021;38:398-406. doi: 10.1055/s-0040-1722208.
294. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):3-14. doi: 10.4093/dmj.2021.0335.
295. Moon JH, Jang HC. Gestational Diabetes Mellitus: Diagnostic Approaches and Maternal-Offspring Complications. *Diabetes Metab J*. 2022;46(1):3-14. doi: 10.4093/dmj.2021.0335.
296. Moore N, Abouhala S, Maleki P, Kheyfets A, Carvalho K, Amutah-Onukagha N. The Efficacy of Provider-Based Prenatal Interventions to Reduce Maternal Stress: A Systematic Review. *Womens Health Issues*. 2023;33(3):300-11. doi: 10.1016/j.whi.2023.02.003.
297. Most J, Marlatt KL, Altazan AD, Redman LM. Advances in assessing body composition during pregnancy. *Eur J Clin Nutr*. 2018;72(5):645-56. doi: 10.1038/s41430-018-0152-8.
298. Moumne O, Hampe ME, Montoya-Williams D, Carson TL, Neu J, Francois M, et al. Implications of the vaginal microbiome and potential restorative

- strategies on maternal health: a narrative review. *J Perinat Med*. 202;49(4):402-11. doi: 10.1515/jpm-2020-0367.
299. Muir R, Liu G, Khan R, Shmygol A, Quenby S, Gibson RA, et al. Maternal obesity-induced decreases in plasma, hepatic and uterine polyunsaturated fatty acids during labour is reversed through improved nutrition at conception. *Sci Rep*. 2018;8:3389. doi: 10.1038/s41598-018-21809-9.
 300. Musa E, Salazar-Petres E, Arowolo A, Levitt N, Matjila M, Sferruzzi-Perri AN. Obesity and gestational diabetes independently and collectively induce specific effects on placental structure, inflammation and endocrine function in a cohort of South African women. *J Physiol*. 2023;601(7):1287-1306. doi: 10.1113/JP284139.
 301. Musial B, Fernandez-Twinn DS, Vaughan OR, Ozanne SE, Voshol P, Sferruzzi-Perri AN, et al. Proximity to delivery alters insulin sensitivity and glucose metabolism in pregnant mice. *Diabetes*. 2016;65:851-60. doi: 10.2337/db15-1531.
 302. Mussa J, Meltzer S, Bond R, Garfield N, Dasgupta K. Trends in National Canadian Guideline Recommendations for the Screening and Diagnosis of Gestational Diabetes Mellitus over the Years: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(4):1454. doi: 10.3390/ijerph18041454.
 303. Nath MC, Cubro H, McCormick DJ, Milic NM, Garovic VD. Preeclamptic women have decreased circulating IL-10 (Interleukin-10) values at the time of preeclampsia diagnosis: systematic review and meta-analysis. *Hypertension*. 2020;76(6):1817–1827. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15870.
 304. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Caesarean birth. NICE guideline (NG 192) [Internet]. 2021 Mar 31 [updated 2024 Jan 30; cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng192/chapter/recommendations>

305. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Preterm labour and birth. NICE guideline (NG 25) [Internet]. 2015 Nov 20 [updated 2022 Jun 10; cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng25>
306. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Surgical site infections: prevention and treatment. NICE guideline (NG 125) [Internet]. 2019 Apr 11 [updated 2020 Aug 19; cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng125>
307. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Twin and triplet pregnancy. NICE guideline (NG 137) [Internet]. 2019 Sep 04 [updated 2024 Apr 09; cited 2024 Jun 25]. Available from: [**https://www.nice.org.uk/guidance/ng137**](https://www.nice.org.uk/guidance/ng137)
308. Nenko I, Baranowska B, Szlendak B, Sahraoui N, Węgrzynowska M. "We were left to our own devices": Midwives' experiences of providing maternity care to Ukrainian women in Poland after the outbreak of the full-scale war in Ukraine. *Women Birth.* 2024;37(4):101629. doi: 10.1016/j.wombi.2024.101629.
309. Neuwahl SJ, Sharma AJ, Zhang P, Hoerger TJ. Postdelivery Intervention to Prevent Type 2 Diabetes and the Cost-Effectiveness of Screening Criteria for Gestational Diabetes. *Prev Chronic Dis.* 2022;19:E89. doi: 10.5888/pcd19.220055.
310. NHLBI Obesity education initiative expert panel on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adultsFthe evidence report. *Obes Res* 1998;6:51S–209.
311. Nigro E, Scudiero O, Monaco ML, Palmieri A, Mazzarella G, Costagliola C, et al. New insight into adiponectin role in obesity and obesity-related diseases. *Biomed Res Int.* 2014;2014:658913. doi: 10.1155/2014/658913.

312. O'Brien CM, Louise J, Deussen A, Grivell R, Dodd JM. The Effect of Maternal Obesity on Fetal Biometry, Body Composition, and Growth Velocity. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2020;33(13):2216–26. doi: 10.1080/14767058.2018.1543658.
313. O'Sullivan JB, Mahan CM. Criteria for the oral glucose tolerance test in pregnancy. *Diabetes*. 1964;13:278-85.
314. Obradovic M, Sudar-Milovanovic E, Soskic S, Essack M, Arya S, Stewart AJ, et al. Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:585887. doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
315. Ökdemir D, Hatipoğlu N, Kurtoğlu S, Siraz ÜG, Akar HH, Muhtaroglu S, et al. The Role of Irisin, Insulin and Leptin in Maternal and Fetal Interaction. *J Clin Res Pediatr Endocrinol*. 2018;10(4):307-15. doi: 10.4274/jcrpe.0096.
316. Olyaeemanesh A, Bavandpour E, Mobinizadeh M, Ashrafinia M, Bavandpour M, Nouhi M. Comparison of the Joel-Cohen-based technique and the transverse Pfannenstiel for caesarean section for safety and effectiveness: A systematic review and meta-analysis. *Med J Islam Repub Iran*. 2017;31(1):313–8. doi: 10.14196/mjiri.31.54.
317. Oliveira TA, Luzetti GGCM, Rosalém MMA, Mariani Neto C. Screening of Perinatal Depression Using the Edinburgh Postpartum Depression Scale. *Rev Bras Ginecol Obstet*. 2022;44(5):452-457. doi: 10.1055/s-0042-1743095.
318. Parikh NI, Gonzalez JM, Anderson CA, Judd SE, Rexrode KM, Hlatky MA, et al. Adverse pregnancy outcomes and cardiovascular disease risk: unique opportunities for cardiovascular disease prevention in women: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2021;143:e902–16. doi: 10.1161/CIR.0000000000000961.
319. Parliamentary Office of Science and Technology of the UK Parliament (POST). POST (2002) Caesarean Sections. POST-Note No. 184. [Internet].

2002 Oct [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.parliament.uk/globalassets/documents/post/pn184.pdf>

320. Parris KM, Amabebe E, Cohen MC, Anumba DO. Placental microbial-metabolite profiles and inflammatory mechanisms associated with preterm birth. *J Clin Pathol*. 2021;74(1):10-8. doi: 10.1136/jclinpath-2020-206536.
321. Paulsen ME, Rosario FJ, Wesolowski SR, Powell TL, Jansson T. Normalizing adiponectin levels in obese pregnant mice prevents adverse metabolic outcomes in offspring. *FASEB J*. 2019;33(2):2899-909. doi: 10.1096/fj.201801015R.
322. Peaceman AM, Clifton RG, Phelan S, Gallagher D, Evans M, Redman LM, et al. Lifestyle Interventions Limit Gestational Weight Gain in Women with Overweight or Obesity: LIFE-Moms Prospective Meta-Analysis. *Obesity (Silver Spring)*. 2018;26(9):1396-404. doi: 10.1002/oby.22250.
323. Peng H, Wei M, Huang L, Yan Y, Li Q, Li S, et al. Maternal obesity inhibits placental angiogenesis by down-regulating the SIRT1/PGC-1 α pathway. *Ann Transl Med*. 2022;10(8):446. doi: 10.21037/atm-22-1221.
324. Pétursdóttir Maack H, Larsson A, Axelsson O, Olovsson M, Wikström AK, Sundström Poromaa I. Pregnancy in metabolic healthy and unhealthy obese women. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2020;99(12):1640-8. doi: 10.1111/aogs.13929.
325. Pillai L, Srivastava S, Ajin A, Rana SS, Mathkor DM, Haque S, et al. Etiology and incidence of postpartum depression among birthing women in the scenario of pandemics, geopolitical conflicts and natural disasters: a systematic review. *J Psychosom Obstet Gynaecol*. 2023;44(1):2278016. doi: 10.1080/0167482X.2023.2278016.
326. Pintaudi B, Fresa R, Dalfrà M, Dodesini AR, Vitacolonna E, Tumminia A, et al. The risk stratification of adverse neonatal outcomes in women with gestational diabetes (STRONG) study. *Acta Diabetol*. 2018;55(12):1261-73. doi: 10.1007/s00592-018-1208-x.

327. Plitman Mayo R, Abbas Y, Charnock-Jones DS, Burton GJ, Marom G. Three-dimensional morphological analysis of placental terminal villi. *Interface Focus*. 2019;9(5):20190037. doi: 10.1098/rsfs.2019.0037.
328. Plows JF, Stanley JL, Baker PN, Reynolds CM, Vickers MH. The Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Int J Mol Sci*. 2018;19(11):3342. doi: 10.3390/ijms19113342.
329. Polsky S, Ellis SL. Obesity, insulin resistance, and type 1 diabetes mellitus. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*. 2015;22(4):277-82. doi: 10.1097/MED.0000000000000170.
330. Punamäki RL, Diab SY, Isosävi S, Kuittinen S, Qouta SR. Maternal pre- and postnatal mental health and infant development in war conditions: The Gaza Infant Study. *Psychol Trauma*. 2018;10(2):144-53. doi: 10.1037/tra0000275.
331. Qiao L, Watzet JS, Lee S, Guo Z, Schaack J, Hay WW Jr, et al. Knockout maternal adiponectin increases fetal growth in mice: potential role for trophoblast IGFBP-1. *Diabetologia*. 2016;59(11):2417-25. doi: 10.1007/s00125-016-4061-x.
332. Qiao L, Watzet JS, Lee S, Nguyen A, Schaack J, Hay WW Jr, et al. Adiponectin Deficiency Impairs Maternal Metabolic Adaptation to Pregnancy in Mice. *Diabetes*. 2017;66(5):1126-35. doi: 10.2337/db16-1096.
333. Qouta SR, Vänskä M, Diab SY, Punamäki RL. War trauma and infant motor, cognitive, and socioemotional development: Maternal mental health and dyadic interaction as explanatory processes. *Infant Behav Dev*. 2021;63:101532. doi: 10.1016/j.infbeh.2021.101532.
334. Quintanilla Rodriguez BS, Vadakekut ES, Mahdy H. Gestational Diabetes. 2024 Jul 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-.
335. Quotah OF, Nishku G, Hunt J, Seed PT, Gill C, Brockbank A, et al. Prevention of gestational diabetes in pregnant women with obesity: protocol

- for a pilot randomised controlled trial. *Pilot Feasibility Stud.* 2022;8(1):70. doi: 10.1186/s40814-022-01021-3.
336. Rahman MM, Abe SK, Kanda M, Narita S, Rahman MS, Bilano V, et al. Maternal body mass index and risk of birth and maternal health outcomes in low- and middle-income countries: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2015;16(9):758-70. doi: 10.1111/obr.12293.
 337. Rahman S, Kwee B, Li M, Chidambaram M, He X, Bryant M, et al. Evaluation of a microphysiological human placental barrier model for studying placental drug transfer. *Reprod Toxicol.* 2024 Jan;123:108523. doi: 10.1016/j.reprotox.2023.108523.
 338. Ray GW, Zeng Q, Kusi P, Zhang H, Shao T, Yang T, et al. Genetic and inflammatory factors underlying gestational diabetes mellitus: a review. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2024;15:1399694. doi: 10.3389/fendo.2024.1399694.
 339. Restivo I, Attanzio A, Giardina IC, Di Gaudio F, Tesoriere L, Allegra M. Cigarette Smoke Extract Induces p38 MAPK-Initiated, Fas-Mediated Eruptosis. *Int J Mol Sci.* 2022;23(23):14730. doi: 10.3390/ijms232314730.
 340. Restivo I, Attanzio A, Tesoriere L, Allegra M. Suicidal Erythrocyte Death in Metabolic Syndrome. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(2):154. doi: 10.3390/antiox10020154.
 341. Reuschel E, Toelge M, Haeusler S, Deml L, Seelbach-Goebel B, Solano ME. Perinatal Gram-Positive Bacteria Exposure Elicits Distinct Cytokine Responses In Vitro. *Int J Mol Sci.* 2020;22(1):332. doi: 10.3390/ijms22010332.
 342. Richardson AC, Carpenter MW. Inflammatory mediators in gestational diabetes mellitus. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34:213-24. doi: 10.1016/j.ogc.2007.04.001.

343. Rieck S, Kaestner KH. Expansion of beta-cell mass in response to pregnancy. *Trends Endocrinol Metab.* 2010;21:151–8. doi: 10.1016/j.tem.2009.11.001.
344. Roberge S, Demers S, Berghella V, Chaillet N, Moore L, Bujold E. Impact of single- vs double-layer closure on adverse outcomes and uterine scar defect: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(5):453-60. doi: 10.1016/j.ajog.2014.06.014.
345. Rodríguez-Muñoz MF, Chrzan-Dętkoś M, Uka A, García-López HS, Krupelnytska L, Morozova-Larina O, et al. The impact of the war in Ukraine on the perinatal period: Perinatal mental health for refugee women (pmh-rw) protocol. *Front Psychol.* 2023;14:1152478. doi: 10.3389/fpsyg.2023.1152478.
346. Rosenstein MG, Cheng YW, Snowden JM, Nicholson JM, Doss AE, Caughey AB. The risk of stillbirth and infant death stratified by gestational age in women with gestational diabetes. *Am J Obstet Gynecol.* 2012;206(4):309.e1-7. doi: 10.1016/j.ajog.2012.01.014.
347. Roumieh M, Bashour H, Kharouf M, Chaikha S. Prevalence and risk factors for postpartum depression among women seen at Primary Health Care Centres in Damascus. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019;19(1):519. doi: 10.1186/s12884-019-2685-9.
348. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Guidance for maternal medicine services in the evolving coronavirus (COVID-19) pandemic; 2020. <https://www.rcog.org.uk/globalassets/documents/guidelines/2020-05-13-guidance-for-maternal-medicine-services-in-the-evolving-coronavirus-covid-19-pandemic.pdf> [accessed 21 May 2020].
349. Saab BR, Stevenson K, Chahrouri M, Rukbi G, Usta J, Reynolds RM, et al. Psychological Distress among Syrian Refugee Women and a Control Group in an Urban Settlement in Beirut- a Pilot Study. *Psychiatr Q.* 2020;91(3):915-9. doi: 10.1007/s11126-020-09749-y.

350. Sacchi C. Protection of perinatal mental health during the war in Ukraine. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;15:100362. doi: 10.1016/j.lanepe.2022.100362.
351. Schäfer-Graf UM, Gembruch U, Kainer F, Groten T, Hummel S, Hösli I, et al. Gestational Diabetes Mellitus (GDM) - Diagnosis, Treatment and Follow-Up. Guideline of the DDG and DGGG (S3 Level, AWMF Registry Number 057/008, February 2018). *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2018;78(12):1219-31. doi: 10.1055/a-0659-2596.
352. Schanton M, Maymó JL, Pérez-Pérez A, Sánchez-Margalet V, Varone CL. Involvement of leptin in the molecular physiology of the placenta. *Reproduction.* 2018;155:R1–12. doi: 10.1530/REP-17-0512.
353. Scott H, Grynspan D, Anderson LN, Connor KL. Maternal Underweight and Obesity Are Associated with Placental Pathologies in Human Pregnancy. *Reprod Sci.* 2022;29(12):3425-48. doi: 10.1007/s43032-022-00983-2.
354. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Obesity in Scotland. Integrating prevention with weight management. A national clinical guideline recommended for use in Scotland. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Edinburgh, Scotland. Pilot edn. 1996.
355. Seidi PA, Abas NQ, Jaff D, Dunstan R, Soltan L, Brumwell A, et al. Assessment of Perinatal Depression Risk among internally displaced Yazidi Women in Iraq: a descriptive cross-sectional study. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2022 25;22(1):359. doi: 10.1186/s12884-022-04658-3.
356. Sendler M, van den Brandt C, Glaubitz J, Wilden A, Golchert J, Weiss FU, et al. NLRP3 Inflammasome Regulates Development of Systemic Inflammatory Response and Compensatory Anti-Inflammatory Response Syndromes in Mice With Acute Pancreatitis. *Gastroenterology.* 2020;158(1):253-69.e14. doi: 10.1053/j.gastro.2019.09.040.
357. Sesti G, Perego L, Cardellini M, Andreozzi F, Ricasoli C, Vedani P, et al. Impact of common polymorphisms in candidate genes for insulin resistance

- and obesity on weight loss of morbidly obese subjects after laparoscopic adjustable gastric banding and hypocaloric diet. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90:5064–9. doi: 10.1210/jc.2005-0404.
358. Sharma AK, Singh S, Singh H, Mahajan D, Kolli P, Mandadapu G, Kumar B, Kumar D, Kumar S, Jena MK. Deep Insight of the Pathophysiology of Gestational Diabetes Mellitus. *Cells.* 2022;11(17):2672. doi: 10.3390/cells11172672.
 359. Sharp GC, Salas LA, Monnereau C, Allard C, Yousefi P, Everson TM, et al. Maternal BMI at the start of pregnancy and offspring epigenome-wide DNA methylation: findings from the pregnancy and childhood epigenetics (PACE) consortium. *Hum Mol Genet.* 2017;26(20):4067-85. doi: 10.1093/hmg/ddx290.
 360. Shuldiner AR. Obesity genes and gene-environment-behavior interactions: recommendations for a way forward. *Obesity (Silver Spring)* 2008;16(Suppl 3):S79–81. doi: 10.1038/oby.2008.523.
 361. Singh H, Almahboub FA, Alshaikhli HSI, Hassan MJM, Daud S, Othman R, et al. Leptin in reproduction and hypertension in pregnancy. *Reprod Fertil Dev.* 2024;36:RD24060. doi: 10.1071/RD24060.
 362. Sisino G, Bouckenoghe T, Aurientis S, Fontaine P, Storme L, Vambergue A. Diabetes during pregnancy influences Hofbauer cells, a subtype of placental macrophages, to acquire a pro-inflammatory phenotype. *Biochim Biophys Acta.* 2013;1832(12):1959-68. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.07.009.
 363. Skórzyńska-Dzidusko KE, Kimber-Trojnar Ż, Patro-Małysza J, Olszewska A, Zaborowski T, Małecka-Massalska T. An Interplay between Obesity and Inflammation in Gestational Diabetes Mellitus. *Curr Pharm Biotechnol.* 2016;17(7):603-13. doi: 10.2174/1389201017666160127105926.
 364. Smith J, Cianflone K, Biron S, Hould FS, Lebel S, Marceau S, et al. Effects of maternal surgical weight loss in mothers on intergenerational transmission

- of obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(11):4275-83. doi: 10.1210/jc.2009-0709.
365. Snow G, Melvin GA, Boyle JA, Gibson-Helm M, East CE, McBride J, et al. Perinatal psychosocial assessment of women of refugee background. *Women Birth.* 2021;34(3):e302-8. doi: 10.1016/j.wombi.2020.05.009.
 366. Soma-Pillay P, Nelson-Piercy C, Tolppanen H, Mebazaa A. Physiological changes in pregnancy. *Cardiovasc J Afr.* 2016;27:89-94. doi: 10.5830/CVJA-2016-021.
 367. Spence T, Allsopp PJ, Yeates AJ, Mulhern MS, Strain JJ, McSorley EM. Maternal Serum Cytokine Concentrations in Healthy Pregnancy and Preeclampsia. *J Pregnancy.* 2021;2021:6649608. doi: 10.1155/2021/6649608.
 368. Srinivasan AP, Omprakash BO, Lavanya K, Subbulakshmi Murugesan P, Kandaswamy S. A prospective study of villous capillary lesions in complicated pregnancies. *J Pregnancy.* 2014;2014:193925. doi: 10.1155/2014/193925.
 369. Stacey T, Tennant P, McCowan L, Mitchell EA, Budd J, Li M, et al. Gestational diabetes and the risk of late stillbirth: a case-control study from England, UK. *BJOG.* 2019;126(8):973-82. doi: 10.1111/1471-0528.15659.
 370. Stanek J, Abdaljaleel M. CD34 immunostain increases the sensitivity of placental diagnosis of fetal vascular malperfusion in stillbirth. *Placenta.* 2019;77:30-8. doi: 10.1016/j.placenta.2019.02.001.
 371. Stanek J, Drach A. Placental CD34 immunohistochemistry in fetal vascular malperfusion in stillbirth. *J Obstet Gynaecol Res.* 2022;48(3):719-28. doi: 10.1111/jog.15169.
 372. Stirrat LI, Milne A, Paul A, Denison FC. Suprapannus transverse caesarean section incision in morbidly obese women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2015;186:110-1. doi: 10.1016/j.ejogrb.2014.12.014.

373. Sun Y, Shen Z, Zhan Y, Wang Y, Ma S, Zhang S, et al. Effects of pre-pregnancy body mass index and gestational weight gain on maternal and infant complications. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2020;20(1):390. doi: 10.1186/s12884-020-03071-y.
374. Sweeting A, Wong J, Murphy HR, Ross GP. A Clinical Update on Gestational Diabetes Mellitus. *Endocr Rev*. 2022;43(5):763-93. doi: 10.1210/endrev/bnac003.
375. Tarry-Adkins JL, Aiken CE, Ozanne SE. Neonatal, infant, and childhood growth following metformin versus insulin treatment for gestational diabetes: A systematic review and meta-analysis. *PLoS Med*. 2019;16(8):e1002848. doi: 10.1371/journal.pmed.1002848.
376. Tauber Z, Burianova A, Koubova K, Mrstik M, Jirkovska M, Cizkova K. The interplay of inflammation and placenta in maternal diabetes: insights into Hofbauer cell expression patterns. *Front Immunol*. 2024;15:1386528. doi: 10.3389/fimmu.2024.1386528.
377. Tessier DR, Ferraro ZM, Gruslin A. Role of leptin in pregnancy: consequences of maternal obesity. *Placenta*. 2013;34(3):205-11. doi: 10.1016/j.placenta.2012.11.035.
378. Thagaard IN, Krebs L, Holm JC, Lange T, Larsen T, Christiansen M. Adiponectin and leptin as first trimester markers for gestational diabetes mellitus: A cohort study. *Clin Chem Lab Med*. 2017;55:1805-12. doi: 10.1515/cclm-2017-0427.
379. Thangaratinam S, Cooray SD, Sukumar N, Huda MSB, Devlieger R, Benhalima K. Endocrinology in the time of covid-19: Diagnosis and management of gestational diabetes mellitus. *Europ J Endocrinol*. *Europ Federat Endocrine Soc*. 2020;183:G49-56. doi: 10.1530/eje-20-0401.
380. Thayer SM, Lo JO, Caughey AB. Gestational Diabetes: Importance of Follow-up Screening for the Benefit of Long-term Health. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 2020;47(3):383-96. doi: 10.1016/j.ogc.2020.04.002.

381. The Fetal Medicine Foundation. FMF Certification. Cervical assessment [Internet]. [cited 2024 Nov 10]. Available from: **<https://fetalmedicine.org/cervical-assessment-1>**.
382. Thilak S, Rajendra A, Ganesh V. Association of obesity and insulin resistance to gestational diabetes mellitus. *Bioinformation*. 2023;19(2):211-214.. doi:10.6026/97320630019211
383. Titov AV, Senchuk AY, Titova VG, Daskoch IA, Chermak VI. Features of lipid peroxidation processes and antioxidant protection system in pregnant women with type I diabetes mellitus and their newborns *Perinatology and reproductology:from research to practice*. 2021; 3:43-53. doi: 10.52705/2788-6190-2021-3-5
384. Tkachenko A, Onishchenko A. Casein kinase 1 α mediates eryptosis: a review. *Apoptosis*. 2023;28(1-2):1-19. doi: 10.1007/s10495-022-01776-3.
385. Tkachenko A. Apoptosis and eryptosis: similarities and differences. *Apoptosis*. 2024;29(3-4):482-502. doi: 10.1007/s10495-023-01915-4.
386. Turkmen S, Johansson S, Dahmoun M. Foetal Macrosomia and Foetal-Maternal Outcomes at Birth. *J Pregnancy*. 2018;2018:4790136. doi: 10.1155/2018/4790136.
387. Turpin C, Catan A, Guerin-Dubourg A, Debussche X, Bravo SB, Álvarez E, et al. Enhanced oxidative stress and damage in glycated erythrocytes. *PLoS One*. 2020;15(7):e0235335. doi: 10.1371/journal.pone.0235335.
388. UK C-Section Rates 2023: Stats, Perspectives & Guidance 2023. [Internet]. 2024 Mar [cited 2024 Jun 25]. Available from: <https://www.chrissieyu.com/c-section-rates-statistics-uk-global/>
389. Upadhyay J, Farr O, Perakakis N, Ghaly W, Mantzoros C. Obesity as a Disease. *Med Clin North Am*. 2018;102(1):13-33. doi: 10.1016/j.mcna.2017.08.004.
390. Urushiyama D, Ohnishi E, Suda W, Kurakazu M, Kiyoshima C, Hirakawa T, et al. Vaginal microbiome as a tool for prediction of chorioamnionitis in

- preterm labor: a pilot study. *Sci Rep.* 2021;11(1):18971. doi: 10.1038/s41598-021-98587-4.
391. Vaiserman AM. Birth weight predicts aging trajectory: A hypothesis. *Mech Ageing Dev.* 2018;173:61-70. doi: 10.1016/j.mad.2018.04.003.
 392. Valero P, Cornejo M, Fuentes G, Wehinger S, Toledo F, van der Beek EM, et al. Platelets and endothelial dysfunction in gestational diabetes mellitus. *Acta Physiol (Oxf).* 2023;237(4):e13940. doi: 10.1111/apha.13940.
 393. Vambergue A, Jacqueminet S, Lamotte MF, Lamiche-Lorenzini F, Brunet C, Deruelle P, et al. Three alternative ways to screen for hyperglycaemia in pregnancy during the COVID-19 pandemic. *Diabetes Metab.* 2020;46(6):507-10. doi: 10.1016/j.diabet.2020.04.003.
 394. Van De Maele K, Gies I, Devlieger R. Effect of bariatric surgery before pregnancy on the vascular function in the offspring: protocol of a cross-sectional follow-up study. *BMJ Paediatr Open.* 2019;3(1):e000405. doi: 10.1136/bmjpo-2018-000405.
 395. Vaughan OR, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Normalisation of circulating adiponectin levels in obese pregnant mice prevents cardiac dysfunction in adult offspring. *Int J Obes (Lond).* 2020;44(2):488-99. doi: 10.1038/s41366-019-0374-4.
 396. Vaughan OR, Rosario FJ, Powell TL, Jansson T. Regulation of Placental Amino Acid Transport and Fetal Growth. *Prog Mol Biol Transl Sci.* 2017;145:217-51. doi: 10.1016/bs.pmbts.2016.12.008.
 397. Vince K, Brkić M, Poljićanin T, Matijević R. Prevalence and impact of pre-pregnancy body mass index on pregnancy outcome: a cross-sectional study in Croatia. *J Obstet Gynaecol.* 2021;41(1):55-9. doi: 10.1080/01443615.2019.1706157.
 398. Visconti F, Quaresima P, Rania E, Palumbo AR, Micieli M, Zullo F, et al. Difficult caesarean section: A literature review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2020;246:72-8. doi: 10.1016/j.ejogrb.2019.12.026.

399. Vitoratos N, Salamalekis E, Kassanos D, Loghis C, Panayotopoulos N, Kouskouni E, et al. Maternal plasma leptin levels and their relationship to insulin and glucose in gestational-onset diabetes. *Gynecol Obstet Invest.* 2001;51:17-21. doi: 10.1159/000052884.
400. Vounzoulaki E, Khunti K, Abner SC, Tan BK, Davies MJ, Gillies CL. Progression to type 2 diabetes in women with a known history of gestational diabetes: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2020;369:m1361. doi: 10.1136/bmj.m1361.
401. Wang JJ, Wang X, Li Q, Huang H, Zheng QL, Yao Q, et al. Feto-placental endothelial dysfunction in Gestational Diabetes Mellitus under dietary or insulin therapy. *BMC Endocr Disord.* 2023;23(1):48. doi: 10.1186/s12902-023-01305-6.
402. Weckman AM, Ngai M, Wright J, McDonald CR, Kain KC. The Impact of Infection in Pregnancy on Placental Vascular Development and Adverse Birth Outcomes. *Front Microbiol.* 2019;10:1924. doi: 10.3389/fmicb.2019.01924.
403. Wickens KL, Barthow CA, Murphy R, Abels PR, Maude RM, Stone PR, et al. Early pregnancy probiotic supplementation with *Lactobacillus rhamnosus* HN001 may reduce the prevalence of gestational diabetes mellitus: a randomised controlled trial. *Br J Nutr.* 2017;117(6):804-13. doi: 10.1017/S0007114517000289.
404. Willey SM, Gibson ME, Blackmore R, Goonetilleke L, McBride J, Highet N, et al. Perinatal mental health screening for women of refugee background: Addressing a major gap in pregnancy care. *Birth.* 2024;51(1):229-41. doi: 10.1111/birt.12782.
405. Williams J. The clinical significance of glycosuria in pregnant women. *Am J Med Sci.* 1909;137:1-26.
406. Wong YP, Cheah FC, Wong KK, Shah SA, Phon SE, Ng BK, et al. *Gardnerella vaginalis* infection in pregnancy: Effects on placental

- development and neonatal outcomes. *Placenta*. 2022;120:79-87. doi: 10.1016/j.placenta.2022.02.018.
407. World Health Organization. Obesity and overweight. 2024. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 408. World Health Organization. Report of a WHO consultation on obesity. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization: Geneva, 1998.
 409. Wu Y, Liu B, Sun Y, Du Y, Santillan MK, Santillan DA, et al. Association of Maternal Prepregnancy Diabetes and Gestational Diabetes Mellitus With Congenital Anomalies of the Newborn. *Diabetes Care*. 2020;43(12):2983-90. doi: 10.2337/dc20-0261.
 410. Xie W, Wang Y, Xiao S, Qiu L, Yu Y, Zhang Z. Association of gestational diabetes mellitus with overall and type specific cardiovascular and cerebrovascular diseases: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;378:e070244. doi: 10.1136/bmj-2022-070244.
 411. Yamamoto JM, Donovan LE, Feig DS, Berger H. Temporary Alternative Screening Strategy for Gestational Diabetes Screening During the COVID-19 Pandemic-The Need for a Middle Ground. *Can J Diabetes*. 2022;46(2):204-6. doi: 10.1016/j.jcjd.2021.08.008.
 412. Yamamoto JM, Kallas-Koeman MM, Butalia S, Lodha AK, Donovan LE. Large-for-gestational-age (LGA) neonate predicts a 2.5-fold increased odds of neonatal hypoglycaemia in women with type 1 diabetes. *Diabetes Metab Res Rev*. 2017;33(1). doi: 10.1002/dmrr.2824.
 413. Ye W, Luo C, Huang J, Li C, Liu Z, Liu F. Gestational diabetes mellitus and adverse pregnancy outcomes: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2022;377:e067946. doi: 10.1136/bmj-2021-067946.
 414. Yefet E, Bar L, Izhaki I, Iskander R, Massalha M, Younis JS, et al. Effects of Probiotics on Glycemic Control and Metabolic Parameters in Gestational

- Diabetes Mellitus: Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(7):1633. doi: 10.3390/nu15071633.
415. Yen IW, Lee CN, Lin MW, Fan KC, Wei JN, Chen KY, et al Overweight and obesity are associated with clustering of metabolic risk factors in early pregnancy and the risk of GDM. *PLoS One*. 2019;14(12):e0225978. doi: 10.1371/journal.pone.0225978.
 416. Yogev Y, Visser GH. Obesity, gestational diabetes and pregnancy outcome. *Semin Fetal Neonatal Med*. 2009;14(2):77-84. doi: 10.1016/j.siny.2008.09.002.
 417. Yu ZB, Han SP, Zhu GZ, Zhu C, Wang XJ, Cao XG, et al. Birth weight and subsequent risk of obesity: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev*. 2011;12(7):525-42. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00867.x.
 418. Zaki MN, Wing DA, McNulty JA. Comparison of staples vs subcuticular suture in class III obese women undergoing cesarean: a randomized controlled trial. *Am J Obstet Gynecol*. 2018;218(4):451.e1-8. doi: 10.1016/j.ajog.2018.02.011.
 419. Zehravi M, Maqbool M, Ara I. Correlation between obesity, gestational diabetes mellitus, and pregnancy outcomes: an overview. *Int J Adolesc Med Health*. 2021;33(6):339-45. doi: 10.1515/ijamh-2021-0058.
 420. Zgutka K, Tkacz M, Tomasiak P, Piotrowska K, Ustianowski P, Pawlik A, et al. Gestational Diabetes Mellitus-Induced Inflammation in the Placenta via IL-1 β and Toll-like Receptor Pathways. *Int J Mol Sci*. 2024;25(21):11409. doi: 10.3390/ijms252111409.
 421. Zhabchenko IA, Lushchenko IS, Kovalenko TN, Vinska AA. Early preeclampsia as a cause of severe neurological disorders in onset: a review of the literature and a clinical case. *Rep Med*. 2022;52(3):87-95.
 422. Zhang M, Zhou Y, Zhong J, Wang K, Ding Y, Li L. Current guidelines on the management of gestational diabetes mellitus: a content analysis and

- appraisal. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2019;19(1):200. doi: 10.1186/s12884-019-2343-2.
423. Zhang X, Liao Q, Wang F, Li D. Association of gestational diabetes mellitus and abnormal vaginal flora with adverse pregnancy outcomes. *Medicine (Baltimore)*. 2018;97(34):e11891. doi: 10.1097/MD.00000000000011891.
 424. Zhao RF, Zhang WY, Zhou L. Relationship between the risk of emergency cesarean section for nullipara with the prepregnancy body mass index or gestational weight gain. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2017;52(11):757-64. doi: 10.3760/cma.j.issn.0529-567X.2017.11.008.
 425. Zheng J, Xiao X, Zhang Q, Mao L, Yu M, Xu J, et al. The Placental Microbiota Is Altered among Subjects with Gestational Diabetes Mellitus: A Pilot Study. *Front Physiol*. 2017;8:675. doi: 10.3389/fphys.2017.00675.
 426. Zheng QX, Jiang XM, Wang HW, Ge L, Lai YT, Jiang XY, et al. Probiotic supplements alleviate gestational diabetes mellitus by restoring the diversity of gut microbiota: a study based on 16S rRNA sequencing. *J Microbiol*. 2021;59(9):827-39. doi: 10.1007/s12275-021-1094-8.
 427. Zheng QX, Wang HW, Jiang XM, Ge L, Lai YT, Jiang XY, et al Changes in the Gut Metabolic Profile of Gestational Diabetes Mellitus Rats Following Probiotic Supplementation. *Front Microbiol*. 2022;13:779314. doi: 10.3389/fmicb.2022.779314.
 428. Zheng T, Chen H. Resveratrol ameliorates the glucose uptake and lipid metabolism in gestational diabetes mellitus mice and insulin-resistant adipocytes via miR-23a-3p/NOV axis. *Mol Immunol*. 2021;137:163-73. doi: 10.1016/j.molimm.2021.06.011.
 429. Zheng W, Xu Q, Huang W, Yan Q, Chen Y, Zhang L, et al. Gestational Diabetes Mellitus Is Associated with Reduced Dynamics of Gut Microbiota during the First Half of Pregnancy. *mSystems*. 2020;5(2):e00109-20. doi: 10.1128/mSystems.00109-20.

430. Zhou L, Xiao X, Li M, Zhang Q, Yu M, Zheng J, et al. Maternal Exercise Improves High-Fat Diet-Induced Metabolic Abnormalities and Gut Microbiota Profiles in Mouse Dams and Offspring. *Front Cell Infect Microbiol.* 2020;10:292. doi: 10.3389/fcimb.2020.00292.
431. Zhou L, Xiao X. The role of gut microbiota in the effects of maternal obesity during pregnancy on offspring metabolism. *Biosci Rep.* 2018;38(2):BSR20171234. doi: 10.1042/BSR20171234.
432. Zhu Q, Yang X, Zhang Y, Shan C, Shi Z. Role of the Gut Microbiota in the Increased Infant Body Mass Index Induced by Gestational Diabetes Mellitus. *mSystems.* 2022;7(5):e0046522. doi: 10.1128/msystems.00465-22.
433. Ziętek M, Celewicz Z, Szczuko M. Short-Chain Fatty Acids, Maternal Microbiota and Metabolism in Pregnancy. *Nutrients.* 2021;13(4):1244. doi: 10.3390/nu13041244.

СПИСОК ПРАЦЬ, ОПУБЛІКОВАНИХ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Видання, у яких опубліковані основні наукові результати дисертації

1. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Шарашидзе АГ, Лященко ОА, Овчаренко ОБ. Проблема гестаційного цукрового діабету у жінок з ожирінням під час війни в Харківській області. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(1):18-26. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-03.1-02> (Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку).
2. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Тertiшник ДЮ. Особливості оперативного розродження жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;3(2):5-14. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-03.2-01> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).
3. Гаркавенко КВ, Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Горбач ТВ, Лященко ОА., Афанасьєв ІВ. Роль вітаміну К у виникненні аномальних маткових кровотеч у жінок із метаболічним синдромом. Вісник морської медицини. 2024;2(103):96-105. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.12688149> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
4. Kudin I, Lazurenko V, Prokopiuk V, Zhelezniakov O, Panasovskyi M. Eryptosis as a link between bacterial reproductive tract infection and anemia in pregnant women. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;2(52):70-77. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.xiv.2.52.2024.11> (Дисертантом особисто проаналізовано сучасні діагностичні методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
5. Лазуренко В, Железняков О, Алхімов С, Овчаренко О, Сафонов Р, Тertiшник Д. Кесарів розтин в Україні та Великої Британії: збіги та відмінності. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;3(53):143-150. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.3.53.2024.20> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).
6. Железняков ОЮ, Лазуренко ВВ, Васильєва ІА, Дмітрієва СА, Пелих ІМ. Клінічний випадок розродження вагітної з гестаційним цукровим

діабетом на тлі ожиріння. Вісник морської медицини. 2024;3(104):82-9. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13889173> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).

7. Железняков ОЮ, Лазуренко ВВ. Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;3(77):72-9. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.13820870> (Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої лікувальної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).

8. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.3.23> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

9. Железняков ОЮ, Лазуренко ВВ, Кравченко ОІ. Психоемоційний стан вагітних з ожирінням та гестаційним діабетом в умовах військової агресії. Вісник проблем біології та медицини. 2024;3:133-140. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-3-174-133-140> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

10. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Тertiшник ДЮ. Ендотеліальні розлади у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Експериментальна та клінічна медицина. 2024;93(3):12-20. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.3.lzt> (Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)

11. Железняков ОЮ, Железнякова НМ. Ожиріння як фактор реалізації метаболічних порушень при гестаційному цукровому діабеті. Український терапевтичний журнал. 2024;4:26-32. <http://doi.org/10.30978/UTJ2024-4-26> (Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).

12. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Новікова ІВ, Кризьська ОВ, Сафонов РА, Лященко ОА. Клініко-патогенетичне значення мікробіоти організму жінки в розвитку гестаційного цукрового діабета у вагітних з ожирінням. Проблеми ендокринної патології. 2024;4:45-51. <https://doi.org/10.21856/j-PEP.2024.4.05> (Дисертантом особисто

проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).

13. Железняков О, Лазуренко В, Васильєва І, Фролова Т, Сафонов Р, Лященко О, Овчаренко О. Перинатальні аспекти розродження жінок з ожирінням та гестаційним діабетом. Неонатологія, хірургія та перинатальна медицина. 2024;4(54): 100-109. <https://doi.org/10.24061/2413-4260.XIV.4.54.2024.14> *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті).*

14. Железняков ОЮ. Порівняльний аналіз перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом в довоєнний час та під час військової агресії. Буковинський медичний вісник. 2024;4:42-46. <http://doi.org/10.24061/24130737.28.4.112.2024.7>

15. Железняков ОЮ, Тищенко ОМ. Депресивні стани у породіль з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом, які проживають в прифронтовій зоні. Вісник морської медицини. 2024;4(105):72-79. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14567343> *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)*

16. Железняков ОЮ, Кудін ІД, Лазуренко ВВ, Новікова ІВ, Кризьська ОВ. Вагінальний та плацентарний мікробіом у вагітних та роділь з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;4:85-90. <https://doi.org/10.31718/2077-1096.24.4.85> *(Дисертантом особисто проаналізовано літературні джерела, виконано клінічне дослідження та підготовлено текст статті)*

17. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Сафонов РА, Гаркавенко КВ, Васильєва ІА, Зуб ОВ, Пархоменко ІК. Ультразвукова діагностика вісцерального ожиріння у жінок з акушерсько-гінекологічною патологією. Український радіологічний та онкологічний журнал. 2024;32(4):491-503. <https://doi.org/10.46879/ukroj.4.2024.491-503> *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)*

18. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Пархоменко ІК, Зуб ОВ, Гаркавенко КВ. Особливості гормонального статусу у жінок з ожирінням та акушерсько-гінекологічною патологією. Вісник проблем біології та медицини. 2024;4(175):388-397. <http://doi.org/10.29254/2077-4214-2024-4-175-388-397> *(Дисертантом здійснено набір клінічного матеріалу, проаналізовані отримані результати, оформлено статтю до друку)*

19. Lazurenko VV, Zhelezniakov OYu, Prokopiuk VYu. Eryptosis contributes to gestational diabetes mellitus in maternal obesity. Inter Collegas. 2024;11(3):23-28. <https://doi.org/10.35339/ic.11.3.lzp> *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*

20. Железняков ОЮ. Біомаркерний потенціал адипокінів при формуванні девіантного метаболічного профілю у вагітних з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;4(78):170-178. <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.14544443>

21. Kaverinska AI, Lazurenko VV, Zhelezniakov OYu, Prokopiuk VYu. Anti-apoptotic Effect of Umbilical Cord Cryoextract and Lyophilized Form on L929 Cells. Regulatory Mechanisms in Biosystems. 2024;15(4):980-984. <https://doi.org/10.15421/0224144> *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*

22. Железняков ОЮ. Стан плода та новонародженого від матерів з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4(1):7-16. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-04.1-01>

23. Лазуренко ВВ, Железняков ОЮ, Мирошніченко МС, Железнякова ЕЮ. Імуногістохімічні особливості макрофагів у плацентах жінок з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Експериментальна та клінічна медицина. 2024;94(4):8. <https://doi.org/10.35339/ekm.2024.93.4.lzm> *(Дисертантом особисто проаналізовано ефективність застосованої діагностичної методики, систематизовано отримані результати, написані основні розділи статті).*

24. Железняков ОЮ. Психологічні особливості вагітних жінок з гестаційним цукровим діабетом на тлі ожиріння. Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики. 2024;4(2):7-15. <http://doi.org/10.52705/2788-6190-2024-04.2-01>

Видання, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації

1. Железняков О.Ю. Психо-емоційний стан вагітних Харківської області в умовах війни. В: Мат. Міжнародної наукової конференції «Розвиток наук в умовах нової реальності: проблеми та перспективи» (04.10.2024; м. Ужгород, Україна). С.227-231.

2. Железняков О. Ю., Лазуренко В. В. Особливості стану плода та

новонародженого від вагітних з гестаційним діабетом на тлі ожиріння. В: Світ наукових досліджень. Випуск 34: матеріали Міжнародної мультидисциплінарної наукової інтернет-конференції (м. Тернопіль, Україна, м. Ополе, Польща, 22-23 жовтня 2024 р.) / за ред. : О. Патряк та ін. ГО “Наукова спільнота”, WSZIA w Opolu. Тернопіль: ФО-П Шпак В.Б. 2024. 133-137.

3. Железняков О. Ю., Лазуренко В. В. Зміни мікробіоти кишківника у жінок з гестаційним цукровим діабетом та ожирінням. В: Мат. VIII Міжнародної науково-практичної конференції «Globalization of scientific knowledge: international cooperation and integration of sciences» (29.11.2024; Вінниця, Україна - Відень, Австрія),- 956-960.

4. Железняков О. Ю. Вплив ожиріння та гестаційного цукрового діабету на ендотеліальні та гормональні показники у вагітних. «Проблеми, пріоритети та перспективи розвитку науки, освіти та суспільства в ХХІ столітті»: збірник тез доповідей міжнародної науково-практичної конференції (Рівне, 23 січня 2025 р.): у 2 ч. Рівне: ЦФЕНД, 2025. Ч. 2. 66-68.

Акти про впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ

Директор

КНП ХМР "Міський перинатальний центр",
заслужений лікар України Коровай С.М.

20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП ХМР "Міський перинатальний центр" – в практичну діяльність відділення патології вагітності.
5. **Результати застосування методу**
За період 01.2024 р. – 01.2025 р. впроваджено в роботу відділення екстрагенітальної патології КНП ХМР "Міський перинатальний центр"
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**
Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом шляхом додавання 7 запитань до існуючого опитувальника GAD-7, які відображають та дозволяють краще зрозуміти психоемоційний стан вагітної в умовах військової агресії, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження:
зав відділенням КНП
"Міський перинатальний центр" ХМР

Беспала А. М.

«__» _____ 20__ р.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
комунального некомерційного
підприємства Харківської обласної ради
"ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ
ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР"
д.мед.н., професор Н.М.Пасішвілі

«__» _____ 20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Железняков О.Ю., Лазуренко В.В. Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024;3(77):72-79.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП ХОР "ОКПЦ" – в практичну діяльність відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології.
5. **Результати застосування методу**
За період 01.2024 р. – 01.2025 р. впроваджено в роботу відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології КНП ХОР "ОКПЦ"
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**
Удосконалення техніки операції кесарева розтину у вагітних з ожирінням та цукровим діабетом дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, знизити кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, покращити перинатальні показники.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
зав відділенням КНП ХОР "ОКПЦ"
«__» _____ 20__ р.



Т.В.Устименко

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор
комунального некомерційного
підприємства Харківської обласної ради
"ОБЛАСНИЙ КЛІНІЧНИЙ
ПЕРИНАТАЛЬНИЙ ЦЕНТР"
д. мед. н., професор Н.М.Пасієшвілі

« » 20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28..
4. **Де і коли введено:** КНП ХОР "ОКПЦ" – в практичну діяльність відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології.
5. **Результати застосування методу**
За період 01.2024 р. – 01.2025 р. введено в роботу відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології КНП ХОР "ОКПЦ"
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.**
Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом шляхом додання 7 запитань до існуючого опитувальника GAD-7, які відображають та дозволяють краще зрозуміти психоемоційний стан вагітної в умовах військової агресії, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
зав відділенням КНП ХОР "ОКПЦ"

« » 20__ р.



Т.В.Устименко

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП ЛОР Львівський
 обласний клінічний перинатальний
 центр»
 Марія МАЛАХІНСЬКА
 «__» _____ 20__ р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, у 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Железняков О.Ю., Лазуренко В.В. Удосконалення операції кесарів розтин у жінок з цукровим діабетом та ожирінням. Актуальні проблеми транспортної медицини. 2024; 3(77): 72-79.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр» – в практичну діяльність відділення екстрагенітальних захворювань та акушерської патології.
5. **Результати застосування методу:** за період 01.2024 р. – 01.2025 р. впроваджено в роботу відділення екстрагенітальних захворювань та акушерської патології КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр».
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.** Удосконалення техніки операції кесарева розтину у вагітних з ожирінням та цукровим діабетом дозволяє оптимізувати виконання оперативного втручання, знизити кількість інтра- та післяопераційних ускладнень, покращити перинатальні показники.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
 Завідувач відділення екстрагенітальних
 захворювань та акушерської патології
 акушерства, гінекології

«__» _____ 20__ р.



Степанчак М.Й.

ЗАТВЕРДЖУЮ
Директор КНП ЛОР Львівський
обласний клінічний перинатальний
центр»

Марія МАЛАЧИНСЬКА
«__» _____ 20__ р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, у 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024; 3: 23-28.
4. **Де і коли впроваджено:** КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр» – в практичну діяльність відділення екстрагенітальних захворювань та акушерської патології.
5. **Результати застосування методу:** за період 01.2024 р. – 01.2025 р. впроваджено в роботу відділення екстрагенітальних захворювань та акушерської патології КНП ЛОР «Львівський обласний клінічний перинатальний центр».
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації.** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом шляхом додання 7 запитань до існуючого опитувальника GAD-7, які відображають та дозволяють краще зрозуміти психоемоційний стан вагітної в умовах військової агресії, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає.

Відповідальний за впровадження
Завідувач відділення екстрагенітальних
захворювань та акушерської патології
акушерства, гінекології



Степанчак М.Й.

«__» _____ 20__ р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора



ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України"

Заступник професор В.А.Пітько

22.01.2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28.
4. **Де і коли впроваджено:** ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України" – в практичну діяльність спеціалізованого консультативно-діагностичного гінекологічного відділення з допоміжними репродуктивними технологіями, акушерськими ліжками, палатами інтенсивної терапії та жіночою консультацією.
5. **Результати застосування методу:** За період 01.2024 р. – 01.2025 р. впроваджено в роботу спеціалізованого консультативно-діагностичного гінекологічного відділення з допоміжними репродуктивними технологіями, акушерськими ліжками, палатами інтенсивної терапії та жіночою консультацією ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України".
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом шляхом додання 7 запитань до існуючого опитувальника GAD-7, які відображають та дозволяють краще зрозуміти психоемоційний стан вагітної в умовах військової агресії, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає

Відповідальний за впровадження

завідувач відділенням

ДНП "Український медичний центр

акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України"

О.Г. Скрипнік

«2» 01 2025 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора



Медичний професор В.А.Пітько

22.01.2025 р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.
2. **Ким і коли запропонований:** Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, 2024 р.
3. **Джерело інформації:** Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. 2024;3:23-28.
4. **Де і коли введено:** ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України" – в практичну діяльність спеціалізованого консультативно-діагностичного гінекологічного відділення з допоміжними репродуктивними технологіями, акушерськими ліжками, палатами інтенсивної терапії та жіночою консультацією.
5. **Результати застосування методу:** За період 01.2024 р. – 01.2025 р. введено в роботу спеціалізованого консультативно-діагностичного гінекологічного відділення з допоміжними репродуктивними технологіями, акушерськими ліжками, палатами інтенсивної терапії та жіночою консультацією ДНП "Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України".
6. **Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації:** Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом шляхом додання 7 запитань до існуючого опитувальника GAD-7, які відображають та дозволяють краще зрозуміти психоемоційний стан вагітної в умовах військової агресії, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.
7. **Зауваження, пропозиції** – зауважень немає

Відповідальний за впровадження
завідувач відділенням

ДНП "Український медичний центр
акушерства, гінекології та репродуктології МОЗ України"

С.Г. О.Г. Скрипнік

«22» 01 2025 р.

ЗАТВЕРДЖУЮ

Генеральний директор

КНП «1 територіальне медичне об'єднання м.
Львова»

Самчук О.О. «

2025р.



АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом.
2. Ким і коли запропонований: Железняковим Олександром Юрійовичем, доцентом кафедри акушерства та гінекології №3 Харківського національного медичного університету, 2024 р.
3. Джерело інформації: Лазуренко В.В., Железняков О.Ю. Тривожний синдром у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вістік Української медичної стоматологічної академії. 23-28.03.2024
4. Де і коли впроваджено: ДЗ «Український медичний центр акушерства, гінекології та репродуктології» МОЗ України — в практичну діяльність відділення патології вагітності.
5. Результати застосування методу за період 2024 р. — 2025 р. впроваджено в роботу акушерсько-гінекологічної служби КНП «1 територіальне медичне об'єднання міста Львова».
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації. Удосконалення опитувальника для визначення тривожного синдрому у вагітних з ожирінням та гестаційним цукровим діабетом шляхом додання 7 запитань до існуючого опитувальника GAD-7, які відображають та дозволяють краще зрозуміти психоемоційний стан вагітної в умовах військової агресії, для попередження акушерських та перинатальних ускладнень.
7. Зауваження, пропозиції — зауважень немає.

Відповідальний за впровадження КНП «1 територіальне медичне об'єднання м. Львова»
Борисова Л.О.