

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ТИШКО КАТЕРИНА МИКОЛАЇВНА
УДК 618.4-036:618.146-08-084-036.8:616-056.52

ДИСЕРТАЦІЯ
ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ПРЕІНДУКЦІЇ ТА ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ
У ЖІНОК З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОЖИРІННЯ

22 «Охорона здоров'я»

222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних дослідження. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело
К.М.Тишко

Науковий керівник:
Гнатко Олена Петрівна
доктор медичних наук, професор

Київ – 2020

Анотація

Тишко К.М. Прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів у жінок з різними типами ожиріння.- Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття ступеня доктора філософії з галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2020.

Дана дисертаційна робота присвячена питанням оптимізації підходів до проведення ефективної преіндукції та індукції пологів в аспекті поліпшення акушерських та перинатальних результатів у жінок з різними типами ожиріння.

Наявність ожиріння під час вагітності асоційована з розвитком серйозних ускладнень для матері та плода. Попри значні досягнення у вивченні впливу ожиріння на гестаційний процес, залишаються не з'ясовані особливості гормонально-метаболических змін, які притаманні вагітним з різними типами ожиріння напередодні пологів і, які можуть вплинути на готовність організму матері до пологів, своєчасність їх настання та характер завершення. На сьогодні відсутні дані щодо визначення готовності організму вагітної до пологів в залежності від типу ожиріння. Прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів у жінок з різними типами ожиріння дасть можливість поліпшити акушерські та перинатальні наслідки.

Мета дослідження: поліпшення акушерських та перинатальних наслідків у вагітних з різними типами ожиріння шляхом прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів в залежності від особливостей гормонального балансу, метаболічного профілю та стану плодово-плацентарного комплексу.

Задачі дослідження:

1. Оцінити характер та частоту акушерських і перинатальних наслідків у жінок з ожирінням за даними ретроспективного аналізу.

2. Вивчити особливості гормонального балансу, метаболічного профілю та стану плодово-плацентарного комплексу при доношеній вагітності у жінок з різними типами ожиріння.

3. Дослідити ступінь готовності організму матері до пологів у вагітних з різними типами ожиріння.

4. Оцінити перебіг та наслідки пологів після преіндукції та індукції у вагітних з різними типами ожиріння.

5. Визначити прогностичні критерії ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності.

6. Оцінити ефективність прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності для поліпшення акушерських та перинатальних наслідків.

Відповідно до поставленої мети на першому етапі дослідження було проведено ретроспективний аналіз гінекологічного, репродуктивного та соматичного анамнезу і визначено особливості перебігу вагітності та пологів у вагітних з ожирінням і стан новонароджених.

Ретроспективний клініко-статистичний аналіз проводився за результатами оцінки медичної документації 200 вагітних жінок, які були розподілені на дві групи: основну групу склали 100 вагітних з ожирінням та групу порівняння - 100 вагітних з фізіологічною масою тіла.

На другому етапі проведено проспективне дослідження 119 вагітних з ожирінням. Вагітні були розподілені на дві групи в залежності від типу ожиріння (співвідношення ОТ/ОС $>0,85$ - андроїдний тип ожиріння, $<0,80$ – гіноїдний тип ожиріння). 1 групу становили 61 жінка з андроїдним типом ожиріння та 2 групу - 58 вагітних з гіноїдним типом ожиріння. Контрольну групу склали 57 жінок з ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м².

Для оцінки ефективності преіндукції та індукції пологів на етапі проспективного дослідження обстежено і проаналізовано перебіг пологів та стан новонароджених у 75 вагітних з ожирінням різного типу. 3 групу склали 40 вагітних з андроїдним типом та 4 групу - 35 жінок з гіноїдним типом ожирінням.

Дослідження затверджено Комісією з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень при Національному медичному університеті імені

О.О. Богомольця. Усі учасники підписали поінформовану згоду на участь в дослідженні та лікуванні.

Використані наступні методи дослідження: клініко-анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні та статистичні методи для обробки отриманих даних статистичний пакет EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria і SPSS 11.0, MedStat).

Середній вік вагітних в основній групі був $30,0 \pm 2,1$ року та $28,2 \pm 4,5$ року у групі порівняння ($p < 0,05$). Гінекологічні захворювання, такі як порушення менструального циклу (ПМЦ), захворювання шийки матки та втручання на ній, СПКЯ і лейоміома матки, в 3 рази частіше зустрічались у жінок з ожирінням, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). Запальні захворювання геніталій у 2,4 рази частіше відмічались у вагітних з ожирінням, ніж у групі порівняння ($p = 0,01$). Серед екстрагенітальної патології у жінок основної групи слід зазначити високу частоту захворювань ССС (28,0%), ШКТ (25,0%), щитоподібної залози (29,0%) та варикозного розширення вен нижніх кінцівок (22,0%), $p < 0,05$.

Аналіз акушерських ускладнень показав високу частоту в I триместрі загрози переривання вагітності (25,0%), в II триместрі - гіпертензивних розладів (31,0 %) та безсимптомної бактеріурії (22,0%), в III – дисфункції плаценти (18,0%), загрози передчасних пологів (21,0%), гестаційної гіпертензії (17,0%) та преєклампсії (32,0%) у жінок з ожирінням ($p < 0,05$).

В основній групі «незрілу» або недостатньо «зрілу» шийку матки мали 30,0% жінок, що в 5 разів більше, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), що призвело до збільшення кількості вагітних з пролонгованою (24,0%) та перенесеною вагітністю (8,0%). Вагітні з ожирінням мали зростання у 2 рази ($p < 0,05$) частоти несамотійного початку пологів до терміну гестації 41 тижня у порівнянні з вагітними з нормальним ІМТ.

Оцінка ефективності преіндукції пологів показала, що простагландин E2 виявився більш ефективним для підготовки пологових шляхів до пологів, оскільки спонтанна пологова діяльність наступила у 94,1% випадків, тоді як

введення ламінарій призвело до очікуваного позитивного результату в 46,7% випадків ($p < 0,05$).

При проведенні аналізу щодо своєчасності настання пологів, виявлено наявність тенденції до зниження частоти своєчасних пологів у вагітних ожиріння ($p = 0,003$). У жінок основної групи пологи у 80,0% були своєчасними, у 12,0% - передчасні та у 8,0% - запізнілі, тоді як в групі порівняння - 91,0%, 7,0% та 2,0% відповідно.

Оперативні пологи були в 1,3 рази частіше у вагітних з ожирінням, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$). У жінок з ожирінням дистрес плода був в 1,4 рази, клінічно вузький таз у 2,5 рази, аномалії пологової діяльності в 3,6 рази частіше, ніж у групі порівняння. Пологовизивання без ефекту спостерігалось тільки у вагітних з ожирінням у 6,0%.

Низькі показники, що відповідали 5-6 балам і менше на першій хвилині за шкалою Апгар, спостерігались в 1,7 разів частіше у новонароджених основної групи, ніж у групі порівняння. Бали (6-7) за шкалою Апгар на п'ятій хвилині визначались у дітей вагітних з ожиріння в 1,5 разів частіше в порівнянні з новонародженими жінок групи порівняння. Маса новонароджених у жінок з ожирінням була вищою у порівнянні з вагітними без ожиріння, так в основній групі було 12,0% новонароджених з масою тіла $\geq 4000,0$ г, в групі порівняння - 3,0%.

В результаті проведеного проспективного дослідження встановлено, що для жінок з ожирінням була характерна підвищена частота доброякісних пухлин статевих органів для 21,3% - з андройдним типом та 20,7% - з гіноїдним у порівнянні з контрольною групою. Гінекологічний анамнез у жінок з андройдним ожирінням був обтяжений ПМЦ (14,8%) та СПКЯ (13,1%) у порівнянні з 2 та контрольною групами, $p < 0,05$. Серед соматичної патології у жінок з андройдним ожирінням слід зазначити частоту захворювань ССС (13,1%), а саме артеріальну гіпертензію (6,6%), $p = 0,016$. У вагітних з ожирінням обох типів була висока частота захворювань щитоподібної залози (21,3% та 24,1%), тоді як у жінок з

андроїдним типом переважав автоімунний тиреоїдит (6,6%), а з гіноїдним – вузловий зоб (17,2%).

При аналізі ускладнень вагітності виявлено більшу частоту гіпертензивних розладів (39,3%), $p < 0,001$, плацентарної дисфункції (11,5%) у жінок з андроїдним ожирінням та запальних захворювань геніталій (37,9%) і багатоводдя (22,4%), $p = 0,027$ у вагітних з гіноїдним ожирінням.

Аналізуючи рівні статевих гормонів сироватки крові виявлено підвищення концентрації прогестерону (П) (41,15 (34,6–48) нг/мл) та естрадіолу (Е3) (24925,3(20206,6–30400,5) пг/мл) у жінок з гіноїдним ожирінням у порівнянні з вагітними контрольної групи та жінками, що мали андроїдне ожиріння ($p < 0,05$).

У вагітних з андроїдним ожирінням визначались вищі рівні тестостерону (Т) у 2,4 рази, кортизолу у 2,7 рази, ДГЕА-сульфату у 2,4 рази, інсуліну у 2 рази та індексу НОМА у 2,1 рази у порівнянні з вагітними, що мали гіноїдне ожиріння, $p < 0,001$.

У жінок 1 групи у порівнянні з вагітними контрольної групи, спостерігалось зниження рівня естріолу (Е2) в 1,1 рази ($p = 0,001$) та Е3 в 1,2 рази, ($p < 0,001$). У вагітних з гіноїдним ожирінням виявлено зниження рівнів: Е2 в 1,1 рази ($p = 0,001$), кортизолу в 1,7 рази ($p < 0,001$) та Т в 1,9 рази ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі.

За даними кореляційного аналізу було встановлено, що у вагітних з андроїдним типом ожиріння П зворотно корелював з Е2 та Е3 ($r = -0,453$; $p < 0,05$ та $r = -0,356$; $p = 0,04$), тоді як у жінок з гіноїдним ожирінням аналогічні зв'язки мали пряму кореляцію, що свідчить про те, що надлишок вісцеральної жирової тканини сприяє розвитку дисбалансу гормонів репродуктивної системи та негативно впливає готовність організму до пологів.

Дослідження метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння виявило розвиток компенсаторної гіперінсулінемії у жінок з андроїдним типом, нащо вказує прямий кореляційний зв'язок рівня інсуліна з глюкозою ($r = 0,433$; $p = 0,01$) та кортизолом ($r = 0,42$; $p < 0,05$). Окрім того, для даної групи вагітних характерний високий показник індексу резистентності (15,36

(7,06–21,65)) та прямий кореляційний зв'язок кортизолу з індексом НОМА ($r=0,375$; $p=0,02$), що свідчить про патологічну інсулінорезистентність, оскільки вона значно перевищує рівні відповідних показників інсулінорезистентності у жінок з гіноїдним типом ожиріння (6,54(4,65–8,01)) та контрольної групи (7,215 (5,67–9,5)), $p<0,05$.

В терміні вагітності 39,6-40,6 тижня вагітні 1 групи мали у 2,3 рази нижчі ($p<0,05$) бали за шкалою Бішопа у порівняння з вагітними 2 та контрольної груп і в 1,4 рази довшу шийку матки, ніж у 2 групі та в 1,7 рази, ніж у контрольній групі ($p<0,05$), визначеній за ТВУЗД.

Виявлено, що 77,0% вагітних з андроїдним ожирінням мали пролонговану вагітність, що було в 1,4 рази частіше у порівнянні з жінками 2 групи та в 3,1 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи ($p<0,05$). При порівнянні ступеня зрілості шийки матки у двох термінах (39,6-40,6 та 41>42 тижні) встановлено, що у вагітних з андроїдним ожирінням у порівнянні з вагітними з гіноїдним ожирінням спостерігались нижчі ($p<0,05$) бали за шкалою Бішопа в обох термінах вагітності: в 1,7 рази в 39,6-40,6 тижня та в 1,8 рази в 41>42 тижні.

При аналізі довжини шийки матки, яка визначалась ТВУЗД у вагітних з пролонгованою вагітністю, встановлено у жінок 1 групи в 1,5 рази довшу шийку матки в 39,6-40,6 тижня та в 1,7 разів – в 40>42 тижні у порівнянні з 2 та контрольною групами ($p<0,05$).

В результаті застосування двох методів преіндукції пологів (простагландин E2 та ламінарії) у жінок з ожирінням визначено, що ефективнішим методом преіндукції пологів є простагландин E2. Виявлено, що у вагітних з андроїдним ожирінням спонтанна пологова діяльність наступала у 2,4 рази частіше після преіндукції простагландинами E2 у порівнянні з паличками ламінарій ($p<0,05$). Час до настання пологової діяльності від початку преіндукції ламінаріями склав 22 ± 2 години та $12\pm 1,2$ години після застосування простагландину E2 ($p<0,05$). При гіноїдному ожирінні після преіндукції пологів паличками ламінарій спонтанна пологова діяльність розвивалась у 3 рази рідше, ніж після простагландинів E2 ($p<0,05$). В середньому пологова діяльність

виникала після преіндукції ламінаріями через $18 \pm 1,8$ години та після простагладину E2 через $10 \pm 1,2$ годин.

У жінок 1 групи індукцію пологів проводили в 1,6 рази частіше, ніж у 2 групі та в 3,9 рази у порівнянні з вагітними контрольної групи ($p < 0,05$). Частота спонтанної пологової діяльності після амніотомії була у 2,1 рази вища у жінок з гіноїдним ожирінням, ніж з андроїдним ($p < 0,05$). Внутрішньовенне крапельне введення окситоцину потребували в 1,8 разів частіше жінки 1 групи у порівнянні з 2 групою.

При аналізі методу розродження після індукції пологів виявлено, що жінки з андроїдним типом ожиріння мали високу частоту кесарського розтину (48,6%) у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням (20,0%) ($p < 0,05$), в яких більшість пологів відбулись через природні пологові шляхи (80,0%).

Аналізуючи клінічний перебіг пологів в залежності від типу ожиріння, виявили у жінок з андроїдним ожирінням високу частоту передчасного розриву плодових оболонок (14,8%), аномалій пологової діяльності (слабкість потуг - 8,2%), застосування вакуум-екстракції та вихідних акушерських щипців (8,2%), розривів промежини I, II та III ступеня (29,0%) і проведення ручної ревізії стінок порожнини матки (9,8%) та кесарського розтину (41,0%). Слід зазначити, що жінки з гіноїдним ожирінням частіше мали пологи через природні пологові шляхи (77,6%), розриви шийки матки (12,1%) та піхви (15,5%) і рідше кесарів розтин (22,4%).

Виявлено, що діти жінок 1 групи народжувались у 2,8 разів частіше в стані помірної асфіксії у порівнянні з новонародженими жінок 2 групи. Транзиторні респіраторні розлади зустрічались у дітей матерів 1 групи у 2,6 разів частіше, ніж у дітей від матерів 2 групи та в 7,2 рази частіше у порівнянні з дітьми жінок контрольної групи ($p < 0,05$).

В ранньому неонатальному періоді у дітей від жінок з андроїдним типом ожиріння жовтяниця зустрічалась у 3,9 рази частіше у порівнянні з дітьми жінок 2 групи та контрольної групи ($p < 0,05$). Частота гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС в групах жінок з ожирінням були однорідна, але вищою у порівнянні з

дітьми контрольної групи. Пологові травми у 2,3 рази частіше мали місце у дітей 1 групи у порівнянні з дітьми матерів 2 групи та у 3,3 рази частіше, ніж в контрольній групі.

Для прогнозування ефективності преіндукції пологів у вагітних з ожирінням розроблено математичну модель на основі чотирьох значущих ознак. Встановлено, що при наявності у вагітних пологів в анамнезі, балів за шкалою Бішопа ≤ 5 та зниження рівня ДГЕА-сульфату, ризик не настання спонтанної пологової діяльності після застосування ламінарії зростає ($p=0,001$), ВШ = 122,2 (95% ВІ 6,5 – 2300) у порівнянні з вагітними, яким проводили преіндукцію пологів простагландином E2. Модель характеризується високою чутливістю (75,8%) та специфічністю (81,2%).

При проведенні багатофакторного аналізу прогнозування ефективності індукції пологів у жінок з ожирінням було виділено 2 значущі ознаки: пологи в анамнезі (ВШ = 0,04 (95% ВІ 0,01–0,45) ($p=0,009$)) та довжина шийки матки за ТВУЗД (ВШ = 1,7 (95% ВІ 1,2 – 2,3) ($p=0,001$)). Про високу прогностичну цінність свідчить чутливість (82,2%) та специфічність (93,0%) даної моделі.

Встановлено, що застосування прогностичних критеріїв для оцінки ефективності преіндукції та індукції пологів позитивно впливає на акушерські та перинатальні наслідки у жінок з різними типами ожиріння. Так, виявлено вірогідне зниження акушерських ускладнень в 1,4 рази (з 86,9% до 62,5%) у жінок з андройдним ожирінням і в 1,7 разів (з 67,2% до 42,9%) – з гіноїдним ожирінням та перинатальних ускладнень у 2,2 рази у жінок з ожирінням обох типів. Використання прогностичних критеріїв сприяло зниженню частоти індукції пологів у жінок з андройдним ожирінням в 1,4 рази (з 57,3 до 40,0%) та з гіноїдним - в 1,3 рази (з 34,5% до 25,7%) та зростанню кількості пологів через природні пологові шляхи в 1,2 разів (з 59,0% до 72,5) та зниженню частоти оперативних пологів в 1,5 разів (з 41,0% до 27,5%) у жінок з андройдним ожирінням та відповідно - в 1,1 разів (з 77,6% до 85,7%) та в 1,6 разів (з 22,4% до 14,3%) при ожирінні гіноїдного типу.

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено за даними клініко-статистичного аналізу характер акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням, які пов'язані із частотою пролонгованої вагітності, передчасних та запізнілих пологів, необхідністю проведення преіндукції та індукції пологів, оперативного розродження.

На основі багатофакторної моделі факторів ризику прогнозування несвоєчасної зрілості шийки матки та необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних з ожирінням.

Визначено, що у жінок з різними типами ожиріння перебіг вагітності характеризується особливостями гормонально-метаболічного балансу, який при доношеній вагітності супроводжується змінами рівнів та співвідношень статевих гормонів, інсулінорезистентністю, гіперглікемією, що розширило наявні дані про патогенез пролонгування вагітності.

На підставі комплексного обстеження жінок з ожирінням доведено наявність взаємозв'язку між типом ожиріння, біологічною готовністю організму до пологів, частотою пролонгованої вагітності та зниженням ефективності преіндукції та індукції пологів.

Вперше обгрунтована доцільність використання прогностичних критеріїв ефективності проведення преіндукції та індукції пологів у жінок з різними типами ожирінням, що дозволяє поліпшити акушерські та перинатальні наслідки

Практичне значення отриманих результатів:

Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів, на основі проведеного клініко-статистичного аналізу перебігу вагітності та пологів, розроблено математичну багатофакторну модель прогнозування готовності шийки матки до пологів у жінок з ожирінням, що диктує необхідність включення їх до групи диспансерного спостереження для зменшення частоти пролонгування та переносування вагітності.

Обгрунтовано доцільність розширення спектру біохімічних, ендокринологічних та інструментальних досліджень у жінок з ожирінням та включення даних методів до алгоритму обстеження на прегравідарному етапі,

впродовж вагітності, пологів, післяпологового періоду для раннього виявлення порушень гомеостазу та зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Запропоновано критерії оцінки та розроблено бальну шкалу прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з ожирінням, що сприяє зниженню кількості ускладнень в пологах і післяпологовому періоді, покращує стан плода і новонародженого.

Висновки:

1. Клініко-статистичний аналіз акушерських та перинатальних наслідків у вагітних з ожирінням показав, що провідне місце серед ускладнень вагітності становили: в I триместрі - загроза переривання вагітності (25,0%), в II триместрі – гіпертензивні розлади (22,0%), в III триместрі - загроза передчасних пологів (21,0%), гіпертензивні розлади (49,0%) та плацентарна дисфункція (18,0%). Серед пологів відмічено зростання частоти передчасних (12,0%) та запізнілих (8,0%) пологів, пролонгованої вагітності (24,0%), проведення преіндукції (30,0%) та індукції (10,0%) пологів, оперативного розродження (36,6%).

2. Гормональний профіль у жінок з різними типами ожиріння при доношеній вагітності має відмінності, які характеризуються при гіноїдному типі підвищенням рівня прогестерону в 1,2 рази ($p=0,002$) та естрадіолу в 1,4 рази ($p<0,001$) у порівнянні з андроїдним типом ожиріння, для якого характерно підвищення рівнів: тестостерону у 2,4 рази ($p<0,001$), кортизолу у 2,7 рази ($p<0,001$) та ДГЕА-сульфату у 2,4 рази ($p<0,001$) у порівнянні з гіноїдним ожирінням.

3. Метаболічний профіль у вагітних з андроїдним типом ожиріння у порівнянні з гіноїдним напередодні пологів характеризується високим рівнем інсуліну 67 (40–94,5) мкМО/мл та підвищенням індексу НОМА 15,36(7,06–21,65); встановлений прямий кореляційний зв'язок кортизолу з інсуліном ($r=0,421$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=0,375$; $p=0,02$) доводить наявність інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії.

4. Вагітні з андроїдним типом ожиріння у порівнянні з гіноїдним при доношеній вагітності в 3,3 рази частіше ($p < 0,05$) мають неготовність пологових шляхів, про що свідчать оцінка за шкалою Бішопа -3 (2-7) бали та довжина шийки матки за ТВУЗД -27(20-30)мм на відміну від жінок з гіноїдним типом ожиріння (відповідно 7(5-8) балів та 19(13-20) мм), що обумовлює високу частоту (77,0%) пролонгованої вагітності серед жінок з ожирінням андроїдного типу.

5. Проведення преіндукції пологів медикаментозним (простагландин E2) у порівнянні з механічним (ламінарії) методом сприяє розвитку спонтанної пологової діяльності у 2,4 рази частіше з проміжком часу до її настання ($12,0 \pm 1,2$ год) у вагітних з андроїдним ожирінням на відміну від жінок з гіноїдним типом, у яких спонтанні пологи починаються в 3 рази частіше через $10,0 \pm 1,2$ год. Після індукції пологів з використанням амніотомії спонтанна пологова діяльність у 2,1 рази частіше розвивалась у жінок з гіноїдним ожирінням, ніж з андроїдним ($p < 0,05$). Жінки з андроїдним типом ожиріння після індукції пологів мали розродження шляхом кесаревого розтину у 2,4 рази частіше у порівнянні з вагітними гіноїдного типу ожиріння ($p < 0,05$), у яких більшість пологів відбулась через природні пологові шляхи (80,0%).

6. Для своєчасного визначення несприятливих наслідків пологів та оптимізації тактики їх ведення розроблено логістичні регресійні моделі прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів у жінок з ожирінням, які включають пріоритетні факторні ознаки: для преіндукції (бали за шкалою Бішопа OR= 0,19, рівень ДГЕА-сульфату OR=2,7, наявність пологів в анамнезі OR=15,5 і метод преіндукції OR=122,2) та індукції пологів (наявність пологів в анамнезі OR=0,04 та довжина шийки матки за ТВУЗД OR=1,7). Дані моделі характеризуються високою прогностичною цінністю, про що свідчить чутливість (75,8%) та (82,2%) відповідно і специфічність (81,2%) та (93,0%) відповідно.

7. Прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів сприяло поліпшенню акушерських та перинатальних наслідків у жінок з різними типами ожиріння. Застосування розроблених прогностичних критеріїв поліпшило показник акушерських ускладнень у вагітних з андроїдним типом в 1,4 рази, з

гіноїдним ожирінням - в 1,7 рази; перинатальних - у жінок з (ожирінням обох типів у 2,2 рази; знизило частоту індукції пологів у жінок з андроїдним в 1,4 рази та з гіноїдним ожирінням в 1,3 рази, підвищило кількість пологів через природні пологові шляхи (в 1,2 рази при андроїдному та в 1,1- гіноїдному ожирінні) і знизило частоту оперативних пологів (в 1,5 рази при андроїдному та в 1,6 рази-гіноїдному ожирінні).

Ключові слова: андроїдний тип ожиріння, гіноїдний тип ожиріння, вагітність, преіндукції пологів та індукція пологів.

Annotation

Tyshko K. Predicting the effectiveness of preinduction and induction of labor in women with different types of obesity.- Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

Dissertation for the degree of Doctor of Philosophy in the field of knowledge 22 "Health" in the specialty 222 "Medicine". - Bogomolets National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2020.

This dissertation is devoted to the optimization of approaches to effective preinduction and induction of labor in terms of improving obstetric and perinatal outcomes in women with different types of obesity.

The presence of obesity during pregnancy is associated with the development of serious complications for the mother and fetus. Despite significant advances in the study of the effects of obesity on gestation, the features of hormonal and metabolic changes inherent in pregnant women with various types of obesity before childbirth and which may affect the readiness of the mother for childbirth, their timeliness and nature of completion remain unclear. To date, there are no data to determine the readiness of the pregnant woman for childbirth depending on the type of obesity. Predicting the effectiveness of preinduction and induction of labor in women with different types of obesity will improve obstetric and perinatal outcomes.

The aim of the study: to improve obstetric and perinatal outcomes in pregnant women with different types of obesity by predicting the choice of

preinduction and induction of labor depending on the characteristics of hormonal balance, metabolic profile and the state of the fetal-placental complex.

Research objectives:

1. Assess the nature and frequency of obstetric and perinatal consequences in obese women according to retrospective analysis.
2. To study the features of hormonal balance, metabolic profile and the state of the fetal-placental complex during full-term pregnancy in women with different types of obesity.
3. To investigate the degree of readiness of the mother's body for childbirth in pregnant women with different types of obesity.
4. Assess the course and consequences of childbirth after preinduction and induction in pregnant women with different types of obesity.
5. To determine the prognostic criteria for the effectiveness of preinduction and induction of labor in pregnant women with different types of obesity in full-term pregnancy.
6. Evaluate the effectiveness of the predicted choice of preinduction and induction of labor in pregnant women with different types of obesity in full-term pregnancy to improve obstetric and perinatal consequences.

In accordance with the goal at the first stage of the study was a retrospective analysis of gynecological, reproductive and somatic history and studied the features of pregnancy and childbirth in obese pregnant women and the condition of newborns.

Retrospective clinical and statistical analysis was performed based on the evaluation of medical records of 200 pregnant women, which were divided into two groups: the main group consisted of 100 obese pregnant women and a comparison group - 100 pregnant women with physiological body weight.

In the second stage, a prospective study of 119 obese pregnant women was conducted. Pregnant women were divided into two groups depending on the type of obesity (OT / OS ratio > 0.85 - android type of obesity, <0.80 - gynoid type of obesity). Group 1 consisted of 61 women with android type of obesity and group 2 - 58 pregnant

women with gynoid type of obesity. The control group consisted of 57 women with a BMI of 18.5 - 24.9 kg / m².

To assess the effectiveness of preinduction and induction of labor at the stage of a prospective study, the course of labor and the condition of newborns in 75 pregnant women with various types of obesity were examined and analyzed. Group 3 consisted of 40 pregnant women with android type and group 4 - 35 women with gynoid type obesity.

The study was approved by the Commission on Bioethical Expertise and Ethics of Scientific Research at the National Medical University named after OO Worshipers. All participants signed a voluntary informed consent to participate in the study and treatment.

The following research methods were used: clinical-anamnestic, general clinical, laboratory, instrumental and statistical methods for processing the obtained data (statistical package EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria and SPSS 11.0, MedStat).

The mean age of pregnant women in the main group was 30.0 ± 2.1 years and 28.2 ± 4.5 years in the comparison group ($p < 0.05$). Gynecological diseases, such as menstrual disorders (PMC), cervical disease and interventions, PCOS and uterine leiomyoma, were 3 times more common in obese women than in the control group ($p < 0.05$). Inflammatory diseases of the genitals were 2.4 times more common in obese pregnant women ($p = 0.01$). Among the extragenital pathology in women of the main group should be noted the high incidence of CCC (28.0%), gastrointestinal tract (25.0%), thyroid gland (29.0%) and varicose veins of the lower extremities (22.0%), $p < 0.05$.

Analysis of obstetric complications showed a high frequency in the first trimester of the threat of abortion (25.0%), in the second trimester - hypertensive disorders (31.0%) and asymptomatic bacteriuria (22.0%), in the third - placental dysfunction (18.0 %), the threat of premature birth (21.0%), gestational hypertension (17.0%) and preeclampsia (32.0%) in obese women ($p < 0.05$).

In the main group of "immature" or insufficiently "mature" cervix had 30.0% of women, which is 5 times more than in the comparison group ($p < 0.05$), which led to an increase in the number of pregnant women with a tendency to carry , 0%) and delayed pregnancy (8.0%). Pregnant women with obesity had a 2-fold ($p < 0.05$) increase in the frequency of non-independent onset of labor before gestational age of 41 weeks compared with pregnant women with normal BMI.

Evaluation of the effectiveness of preinduction of childbirth showed that prostaglandin E2 was more effective in preparing the birth canal for childbirth, as spontaneous labor occurred in 94.1% of cases, while the introduction of kelp led to the expected positive result in 46.7% of cases ($p < 0, 05$).

The analysis of the timeliness of childbirth revealed a tendency to reduce the frequency of timely childbirth in obese pregnant women ($p = 0.003$). In women of the main group, childbirth in 80.0% was timely, in 12.0% - premature and in 8.0% - late, while in the comparison group -91.0%, 7.0% and 2.0%, respectively .

Operative childbirth was 1.3 times more common in obese pregnant women than in the control group ($p < 0.05$). In obese women, fetal distress was 1.4 times, clinically narrow pelvis 2.5 times, birth defects 3.6 times more often than in the comparison group. Effective labor was observed only in pregnant women with obesity of 6.0%.

Low scores, corresponding to 5-6 points or less in the first minute on the Apgar scale, were observed 1.7 times more often in newborns of the main group than in the comparison group. Apgar scores (6-7) at the fifth minute were found in obese pregnant women 1.5 times more often than in newborns in the comparison group. The weight of newborns in obese women was higher compared to pregnant women without obesity, so in the main group there were 12.0% of newborns with body weight ≥ 4000.0 g, in the comparison group - 3.0%.

Because of a prospective study, it was found that obese women were characterized by an increased incidence of benign genital tumors (21.3% - with android type and 20.7% with gynoid). Gynecological history in women with android obesity was burdened with PMC and PCOS (14.8% and 13.1%), $p < 0.05$. Among the somatic pathology in women with android obesity should be noted the incidence of CCC

(13.1%), namely hypertension (6.6%), $p = 0.016$. Pregnant women with both types of obesity had a high incidence of thyroid disease (21.3% and 24.1%), while women with android type were dominated by autoimmune thyroiditis (6.6%), and with gynoid - nodular goiter (17, 2%).

The analysis of complications of pregnancy revealed a higher frequency of hypertensive disorders during pregnancy (39.3%) $p < 0.001$, placental dysfunction (11.5%) in women with android obesity and inflammatory diseases of the genitals (37.9%) and polyhydramnios (22, 4%) $p = 0.027$ in pregnant women with gynoid obesity.

Analyzing serum hormones revealed an increase in the level of progesterone (P) (41.15 (34.6–48) ng / ml) and estradiol (E3) (24925.3 (20206.6–30400.5) pg / ml) in women with gynoid obesity compared with pregnant women in the control group and women with android obesity ($p < 0.05$).

Pregnant women with android obesity had higher levels of testosterone (T) 2.4 times, cortisol 2.7 times, DHEA sulfate 2.4 times, insulin 2 times and HOMA index 2.1 times higher than pregnant women with gynoid obesity, $p < 0,001$.

In women of group 1 compared with pregnant women in the control group, there was a decrease in estriol (E2) by 1.1 times ($p = 0.001$) and E3 by 1.2 times ($p < 0.001$). In pregnant women with gynoid, obesity revealed a decrease in levels: E2 1.1 times ($p = 0.001$), cortisol 1.7 times ($p < 0.001$) and T 1.9 times ($p < 0.001$) than in the control group.

According to the correlation analysis, it was found that in pregnant women with android type of obesity P was inversely correlated with E2 and E3 ($r = -0.453$; $p < 0.05$ and $r = -0.356$; $p = 0.04$), while in women with similar connections had a direct correlation with gynoid obesity, which indicates that visceral adipose tissue contributes to the development of imbalance of hormones of the reproductive system and negatively affects the body's readiness for childbirth.

A study of the metabolic profile in pregnant women with different types of obesity has shown the development of compensatory hyperinsulinemia in women with android type, as indicated by a direct correlation between insulin levels with glucose (r

= 0.433; $p = 0.01$) and cortisol ($r = 0.42$; $p < 0.05$). In addition, this group of pregnant women is characterized by a high index of resistance (15.36 (7.06-21.65)) and a direct correlation between cortisol and the HOMA index ($r = 0.375$; $p = 0.02$), which indicates on pathological insulin resistance, as it significantly exceeds the corresponding indicators of insulin resistance in women with gynoid type of obesity (6.54 (4.65-8.01)) and the control group (7.215 (5.67-9.5)), $p < 0.05$.

At 39.6-40.6 weeks of gestation, pregnant women in group 1 had 2.3 times lower ($p < 0.05$) scores on the Bishop scale compared to pregnant women in group 2 and control groups and 1.4 times longer cervix, than in group 2 and 1.7 times than in the control group ($p < 0.05$), determined by TVUZD.

It was found that 77.0% of pregnant women with android obesity had a prolonged pregnancy, which was 1.4 times more often than women in group 2 and 3.1 times more often than pregnant women in the control group ($p < 0.05$). When comparing the degree of maturity of the cervix in two terms (39.6-40.6 and $41 \geq 42$ weeks), it was found that pregnant women with android obesity compared to pregnant women with gynoid obesity had lower ($p < 0.05$) points on the scale Bishop in both stages of pregnancy: 1.7 times at 39.6-40.6 weeks and 1.8 times at $41 \geq 42$ weeks.

In the analysis of the length of the cervix, which was determined by TVUZD in pregnant women with a tendency to carry, found in women of group 1 1.5 times longer cervix at 39.6-40.6 weeks and 1.7 times - at $40 \geq 42$ weeks compared with 2 and control groups ($p < 0.05$).

Because of the use of two methods of childbirth preinduction (prostaglandin E2 and kelp) in obese women, it was determined that the more effective method of childbirth preinduction is prostaglandin E2. It was found that in pregnant women with android obesity spontaneous labor occurred 2.4 times more often after preinduction with prostaglandins E2 compared with kelp sticks ($p < 0.05$). The time to delivery from the beginning of preinduction by kelp was 22 ± 1.2 hours and 12 ± 1.8 hours after the use of prostaglandins E2 ($p < 0.05$). In gynoid obesity after preinduction of labor with kelp sticks, spontaneous labor developed 3 times more natively than after

prostaglandins E2 ($p < 0.05$). On average, labor occurred after preinduction by kelp after 18 ± 1.2 hours and after prostaglandins E2 after 10 ± 2 hours.

In women of group 1, induction of labor was performed 1.6 times more often than in group 2 and 3.9 times compared with pregnant women in the control group ($p < 0.05$). The frequency of spontaneous labor after amniotomy was 2.1 times higher in women with gynoid obesity than with android ($p < 0.05$). Intravenous drip of oxytocin was required 1.8 times more often than women in-group 1 compared with group 2.

When analyzing the method of delivery after induction of labor, it was found that women with android type of obesity had a high frequency of cesarean section (48.6%) compared with women with gynoid obesity (20.0%) ($p < 0.05$), in which the majority births were through the natural birth canal (80.0%).

Analyzing the clinical course of childbirth depending on the type of obesity, found in women with android obesity a high frequency of birth defects (weakness) (8.2%), premature rupture of membranes (14.8%), the use of vacuum extraction and primary obstetrics forceps (8.2%), ruptures of the perineum of I, II and III degree (29.0%) and manual revision of the walls of the uterine cavity (9.8%) and cesarean section (41.0%). It should be noted that women with gynoid obesity were more likely to give birth through the natural birth canal (77.6%), ruptures of the cervix (12.1%) and vagina (15.5%) and less often by cesarean section (22.4%).

It was found that children of women in-group 1 were born 2.8 times more often in a state of moderate asphyxia compared to newborns of group 2. Transient respiratory disorders occurred in children of group 1 2.6 times more often than in children of group 2 and 7.2 times more often than in children of the control group ($p < 0.05$).

In the early neonatal period in infants of group 1 jaundice was 3.9 times more common than in infants of group 2 and control group ($p < 0.05$). The frequency of hypoxic-ischemic CNS lesions in the groups of obese women were homogeneous, but higher compared with children in the control group. Childbirth injuries were 2.3 times more common in infants of group 1 compared with children in-group 2 and 3.3 times more often than in the control group.

To predict the effectiveness of preinduction of childbirth in obese pregnant women, a mathematical model based on four significant features was developed. It was found that in the presence of a history of pregnancy, scores on the Bishop scale ≤ 5 and a decrease in DHEA sulfate, the risk of spontaneous labor after the use of kelp increases ($p = 0.001$), HS = 122.2 (95% VI 6 , 5 - 2300) in comparison with pregnant women who underwent proinduction of prostaglandins E2. The model is characterized by high sensitivity (75.8%) and specificity (81.2%).

During the multifactor analysis of predicting the effectiveness of induction of labor in obese women, 2 significant features were identified: a history of childbirth (HS = 0.04 (95% CI 0.01-0.45) ($p = 0.009$)) and the length of the cervix. TVUZD (VSH = 1,7 (95% VI 1,2 - 2,3) ($p = 0,001$)). The high prognostic value is evidenced by the sensitivity (82.2%) and specificity (93.0%) of this model.

It was found that the use of prognostic criteria for the effectiveness of preinduction and induction of labor has a positive effect on obstetric and perinatal consequences in women with various types of obesity (probable reduction of obstetric complications by 1.4 times) (from 86.9% to 62.5%) in women with android obesity and 1.7 times (from 67.2% to 42.9%) - with gynoid obesity and perinatal complications 2.2 times in women with obesity of both types), contributed to a decrease in the frequency of induction of labor in women with android obesity in 1.4 times (from 57.3 to 40.0%) and with gynoid obesity 1.3 times (from 34.5% to 25.7%), affected the increase in the number of births through the natural birth canal by 1.2 times (from 59.0% to 72.5) and a decrease in the frequency of operative childbirth by 1.5 times (from 41.0% to 27.5%) in women with android obesity and, accordingly, by 1.1 times , 6% to 85.7%) and 1.6 times (from 22.4% to 14.3%) in gynoid type obesity.

Scientific novelty of the obtained results

According to clinical and statistical analysis, the nature of obstetric and perinatal complications in obese pregnant women, which are associated with the frequency of prolonged pregnancy, premature and late delivery, the need for preinduction and induction of childbirth, surgical delivery.

Based on a multifactor model of risk factors for predicting premature maturity of the cervix and the need for preinduction of childbirth in obese pregnant women.

It is determined that in women with different types of obesity the course of pregnancy is characterized by hormonal and metabolic balance, which in full-term pregnancy is accompanied by changes in levels and ratios of sex hormones, insulin resistance, hyperglycemia, which expanded the available data on the pathogenesis of prolongation.

A comprehensive survey of obese women has shown a relationship between the type of obesity, the body's biological readiness for childbirth, the frequency of prolonged pregnancy and the reduced effectiveness of preinduction and induction of labor.

For the first time the expediency of using prognostic criteria for the effectiveness of preinduction and induction of labor in women with different types of obesity, which improves obstetric and perinatal consequences

The practical significance of the results:

For the practical work of obstetricians and gynecologists, based on clinical and statistical analysis of pregnancy and childbirth, developed a mathematical multifactor model for predicting cervical readiness for childbirth in obese women, which dictates the need to include them in the group of dispensary monitoring to reduce the frequency of prolongation and postponement of pregnancy.

The expediency of expanding the range of biochemical, endocrinological and instrumental studies in obese women and the inclusion of these methods in the algorithm of examination at the pre-pregnancy stage, during pregnancy, childbirth, postpartum period for early detection of homeostasis, timely treatment and prophylactic treatment perinatal complications.

Evaluation criteria are proposed and a score scale for predicting the effectiveness of preinduction and induction of labor in pregnant women with obesity, which reduces the number of complications in childbirth and the postpartum period, improves the condition of the fetus and newborn.

Conclusions:

1. Clinical and statistical analysis of obstetric and perinatal consequences in obese pregnant women showed that the leading place among the complications of pregnancy were: in the first trimester - the threat of abortion (25.0%), in the second trimester - hypertensive disorders (22.0%) , in the third trimester - the threat of premature birth (21.0%), hypertensive disorders (49.0%) and placental dysfunction (18.0%). Among the births there was an increase in the frequency of premature (12.0%) and late (8.0%) births, prolonged pregnancy (24.0%), pre-induction (30.0%) and induction (10.0%) births, operative childbirth (36.6%).

2. Hormonal profile in women with different types of obesity in full-term pregnancy has differences that are characterized by the gynoid type increase in progesterone by 1.2 times ($p = 0.002$) and estradiol by 1.4 times ($p < 0.001$) compared with android type of obesity, which is characterized by an increase in levels of testosterone 2.4 times ($p < 0.001$), cortisol 2.7 times ($p < 0.001$) and DHEA sulfate 2.4 times ($p < 0.001$) compared with gynoid obesity.

3. Metabolic profile in pregnant women with android type of obesity in comparison with gynoid on the eve of childbirth is characterized by a high level of insulin 67 (40-94.5) $\mu\text{IU} / \text{ml}$ and an increase in the HOMA index of 15.36 (7.06-21.65); the established direct correlation of cortisol with insulin ($r = 0.421$; $p < 0.05$) and HOMA index ($r = 0.375$; $p = 0.02$) proves the presence of insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia.

4. Pregnant women with android type of obesity in comparison with gynoid in full-term pregnancy 3.3 times more often ($p < 0,05$) have unpreparedness of the birth canal, as evidenced by the score on the Bishop scale -3 (2-7) points and neck length uterus by TVUZD -27 (20-30) mm in contrast to women with gynoid type of obesity (respectively 7 (5-8) points and 19 (13-20) mm), which causes a high frequency (77.0%) of prolonged pregnancy among women with android obesity.

5. Carrying out preinduction of childbirth by medication (prostaglandin E2) in comparison with mechanical (kelp) method promotes the development of spontaneous labor 2.4 times more often with the time before its onset (12.0 ± 1.2 h) in pregnant

women with android obesity in contrast to women with gynoid type, in whom spontaneous labor begins 3 times more often after 10.0 ± 1.2 hours. After induction of labor using amniotomy, spontaneous labor was 2.1 times more likely to develop in women with gynoid obesity than with android ($p < 0.05$). Women with android-type obesity after induction of labor had a cesarean delivery 2.4 times more often than pregnant women of the gynoid type of obesity ($p < 0.05$), in whom most births took place through the natural birth canal (80.0%).

6. To timely determine the adverse effects of childbirth and optimize the tactics of their management developed logistic regression models for predicting the effectiveness of preinduction and induction of childbirth in obese women, which include priority factors: for preinduction (Bishop scale OR = 0.19, DHEA level). sulfate OR = 2.7, the presence of a history of childbirth OR = 15.5 and the method of pre-induction OR = 122.2) and induction of labor (the presence of a history of childbirth OR = 0.04 and cervical length according to TVUZD OR = 1.7) . These models are characterized by high prognostic value, as evidenced by sensitivity (75.8%) and (82.2%), respectively, and specificity (81.2%) and (93.0%), respectively.

7. Predicting the effectiveness of preinduction and induction of labor has improved obstetric and perinatal outcomes in women with various types of obesity. The application of the developed prognostic criteria improved the rate of obstetric complications in pregnant women with android type 1.4 times, with gynoid obesity - 1.7 times; perinatal - in women with (obesity of both types in 2.2 times; reduced the frequency of induction of labor in women with android in 1.4 times and with gynoid obesity in 1.3 times, increased the number of births through the natural birth canal (in 1.2 times in android and in 1.1-gynoid obesity) and reduced the frequency of operative deliveries (1.5 times in android and 1.6-times in gynoid obesity).

Key words: android type of obesity, gynoid type of obesity, pregnancy, preinduction of childbirth and induction of childbirth.

Список публікацій здобувача за темою дисертації:

1. Гнатко О. П. Акушерські та перинатальні наслідки у вагітних з ожирінням / О. П. Гнатко, К. М. Тишко. //Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології.- 2017. №1.-С.- 56-62.
2. Тишко Е.Н. Оценка исходов беременности и родов у женщин с ожирением / Е. Н. Тишко, Е. П. Гнатко. //Сборник научных статей IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием студентов и молодых ученых. - Рэспубліка Беларусь – Гомель.- 2017.- С.-785-787.
3. Тишко К. М. Особливості перебігу пологів у вагітних з ожирінням/К. М. Тишко, О. П. Гнатко //Український науково-медичний молодіжний журнал.-2020.- №1.-С.-9-19.
4. Tyshko K. ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR CERVICALIMMATURITY IN TERM PREGNANCY IN OBESE WOMEN / K. Tyshko, O. Gnatko, V. Gurianov // Slovak international scientific journal.-2020.- №4.-С.-29-37.;
5. Тишко К.М. Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння / К. М. Тишко, О. П. Гнатко // Здоровя Жінки.-2020 .- №4 (150).-С.-67-73.
6. Тишко К.М. Особливості гормонального профілю системи «мати — плацента -плід» при доношеній вагітності в жінок із різними типами ожиріння / К. М. Тишко // Акушерство, гінекологія, генетика.-2020.-№2.-С.38-43.

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	27
ВСТУП.....	29
РОЗДІЛ 1. ВАГІТНІСТЬ ТА ОЖИРІННЯ: АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ.....	36
1.1.Ожиріння як медико-соціальна, акушерська та перинатальна проблема.....	36
1.2. Поняття готовності організму матері до пологів.....	47
1.3. Сучасні можливості преіндукції та індукції пологів.....	50
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	59
2.1.Дизайн дослідження.....	59
2.2.Спеціальні методи дослідження.....	61
2.3. Статистичні методи.....	67
РОЗДІЛ 3. ОЦІНКА АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ (ретроспективний аналіз).....	69
3.1. Ретроспективний аналіз преморбідного фону, перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонароджених у жінок з ожирінням.....	69
3.2.Оцінка факторів ризику незрілості шийки матки у жінок з ожирінням.....	83
3.3. Аналіз факторів ризику необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних з ожирінням.....	88
РОЗДІЛ 4. КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОЖИРІННЯ ПРИ ДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ	95
4.1. Анамнестично-клінічна характеристика обстежених жінок.....	95
4.2. Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння.....	103
4.3.Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності	108
4.4.Оцінка готовності організму до пологів у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності.....	112

4.5. Преіндукція та індукція пологів у вагітних з різним типом ожиріння.....	118
РОЗДІЛ 5. ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ОЦІНКА ПРЕІНДУКЦІЇ ТА ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОЖИРІННЯ ПРИ ДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ.....	130
5.1. Прогнозування ризику пролонгованої вагітності у жінок з різними типами ожиріння	130
5.2 Прогнозування ефективності преіндукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння	136
5.3 Прогнозування ефективності індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння.....	140
5.4 Оцінка ефективності прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння.....	144
РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	154
ВИСНОВКИ.....	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	173
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	174

Перелік умовних скорочень:

АТ- артеріальний тиск

АП-артерії пуповини

ББП- біофізичний профіль плода

ВШ- відношення шансів

ВЖТ – вісцеральна жирова тканина

ВООЗ- Всесвітня організація охорони здоров'я

ДГЕА –сульфат- дегідроепіандростерон-сульфат

ЖТ- жирової тканини

Е2 - естрадіол

Е3- естріол

ІАР- індекс амніотичної рідини

ІМТ- індекс маси тіла

ІР- індекс резистентності

ІР - інсулінорезистентність

ІФР-1- інсуліноподібний білок, що зв'язує фактор росту-1

Кг- кілограми

КТГ – кардіотокографія

МА- маткові артерії

мРНК - матрична рибонуклеїнова кислота

НМТ-надмірна маса тіла

ОНВ- об'єм навколоплідних вол

ОС- окружність стегон

ОТ-окружність талії

ПЖТ – підшкірна жирова тканина

ПД- плацентарна недостатність

ПЛ- плацентарний лактоген

ПМЦ- порушення менструальної функції

П-прогестерон

ПГЕ2-простогландини E2

ПРЕ1- простогландини E1

ПГF2 α - простогландин F2 α

САТ-середній артеріальний тиск

ССС- серцево-судинна система

СМА- середньо мозкова артерія

СПКЯ- синдром полікістозних яєчників

США – сполучені штати америки

Т- тестостерон

ТРГ- тиреотропін-релізинг-гормон

ТТГ- тиреотропний гормон

Т4- тироксин вільний

Т3- трийодтиронін вільний

ТВУЗД- трансвагінальна ультразвукове дослідження

УЗД- ультразвукове дослідження

ФНП-фактор некрозу пухлин

ФФ - фетальний фібронектин

ФПК- фетоплацентарного комплексу

ШКТ- шлунково-кишковий тракт

ACC -American College of Cardiology

АНА- American Heart Association Task Force on Practice Guidelines

ICSI - Institute for Clinical Systems Improvement

TOS -the Obesity Society

ІЛ-1 - інтерлейкін 1

ІЛ-6 – інтерлейкін 6

IGFBP-1- інсуліноподібний білок, який зв'язує фактор росту-1

RHIGFBP-1- нефосфорильований інсуліноподібний білок, який зв'язує фактор росту-1

Індекс НОМА- IR- Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance

Вступ

На сьогодні в структурі генітальної й екстрагенітальної патології особлива роль належить ендокринопатіям, основним варіантом яких є ожиріння, що розглядається як складне багатofакторне захворювання з тяжкими обмінними та функціональними порушеннями всіх органів і систем організму [1,2]. Наявність ожиріння у жінок репродуктивного віку підвищує ризик патологічного перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду і, як наслідок, сприяє перинатальній захворюваності та смертності [2]. Незважаючи на постійне удосконалення системи антенатального спостереження, число вагітних з ожирінням в економічно розвинутих країнах досягає 15-38% і постійно збільшується, у зв'язку з чим актуальність цієї проблеми набуває особливого значення [3,4].

Дані про поширеність ожиріння у вагітних варіюють в різних країнах світу в залежності від рівня достатку. Зокрема, в Польщі ожиріння зустрічається в 7,1% вагітних, що є найнижчим показником в Європі, у Великобританії – в 21% і в США – у 31,8% [2,4]. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу показники ожиріння у жінок репродуктивного віку складають від 1% в Ефіопії до 39,6% в Єгипті [2].

Жирова тканина є активним ендокринним органом, який впливає на метаболічні, судинні та запальні механізми, що відбуваються в багатьох системах організму під час вагітності та тим самим сприяє розвитку акушерських та перинатальних ускладнень [5,6,7]. Ожиріння пов'язано з ризиком розвитку резистентності до інсуліну, що негативно впливає на ріст та функцію плаценти [8].

Гормональну функцію жирових клітин різної локалізації повністю не вивчено, за даними досліджень, вона не є однаковою, але вважається найбільш небезпечним саме вісцеральний жир, який зумовлює виражені патологічні метаболічні та гормональні розлади [9,10,11].

На сьогоднішній день остаточно не визначено механізми реалізації несприятливих наслідків ожиріння на перебіг вагітності та пологів. Підвищений ризик виникнення акушерських та перинатальних ускладнень може бути

пов'язано безпосередньо з ожирінням, а також з наявністю супутніх захворювань. Вважається, що захворювання ССС, а саме артеріальна гіпертензія є небезпечним преморбідним фоном для несприятливого перебігу вагітності та пологів. Особливо є небезпечною артеріальна гіпертензія, що виникла на тлі вже наявного ожиріння [12].

Ожиріння є фактором ризику розвитку гіперглікемії [13,14], гестаційного діабету [15], гіпертензивних розладів під час вагітності, передчасних та запізнілих пологів [16,17,18], аномалій пологової діяльності та акушерських кровотеч [19].

У жінок з ожирінням спонтанна пологова діяльність до 41 тижня вагітності розвивається значно рідше, ніж у вагітних з нормальною масою тіла, що відносить їх до групи ризику пролонгування та переносування вагітності та індукції пологів [17,20,21,22]. Оскільки пологова домінанта у даного контингенту жінок до кінця вагітності повністю не формується, це призводить у 10-15% жінок до переносування вагітності та розвитку слабкості пологової діяльності, внаслідок чого збільшується частота оперативних пологів [23].

Є припущення, що гормональні зміни, які супроводжують ожиріння, перешкоджають перебудові гормонального профілю, який запускає пологовий процес. Ступінь зрілості шийки матки відображує спроможність материнського організму до пологів як при самостійному, так і при індукованому їх початку [24]. Як свідчать наукові дані, існує прямо пропорційна залежність між зрілістю шийки матки та ефективністю індукції пологів [4,25].

Наведені вище дані свідчать про наявність зв'язку між масою тіла матері та патологічним перебігом гестаційного процесу. Сьогодні відсутні чіткі дані щодо визначення готовності організму вагітної до пологів у залежності від типу ожиріння. Важливим залишається вивчення характеру гормонально-метаболічного профілю для визначення факторів, що впливають на готовність організму до пологів, своєчасний їх початок і завершення. Актуальним є вивчення прогностичних критеріїв щодо ефективності преіндукції та індукції

пологів в залежності від типу ожиріння, що дасть можливість поліпшити акушерські та перинатальні наслідки у вагітних з ожирінням.

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

Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінеколої № 2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України «Визначити клінічні та молекулярно-генетичні предиктори реалізації ускладнень вагітності (невиношування, СЗРП, прееклампсія) у жінок, які проживають в зонах підвищеного аерогенного ризику і мають порушення репродуктивного здоров'я» (№ державної реєстрації - 0114U001356), «Оцінити репродуктивний потенціал у жінок фертильного віку, які народились при вагітності з акушерськими та перинатальними ускладненнями та визначити прогностичну значущість їх впливу» (№ державної реєстрації -0118U100434).

Мета дослідження: поліпшення акушерських та перинатальних наслідків у вагітних з різними типами ожиріння шляхом прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів в залежності від особливостей гормонального балансу, метаболічного профілю та стану плодово-плацентарного комплексу.

Задачі дослідження:

1. Оцінити характер та частоту акушерських і перинатальних наслідків у жінок з ожирінням за даними ретроспективного аналізу.

2. Вивчити особливості гормонального балансу, метаболічного профілю та стану плодово-плацентарного комплексу при доношеній вагітності у жінок з різними типами ожиріння.

3. Дослідити ступінь готовності організму матері до пологів у вагітних з різними типами ожиріння.

4. Оцінити перебіг та наслідки пологів після преіндукції та індукції у вагітних з різними типами ожиріння.

5. Визначити прогностичні критерії ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності.

6. Оцінити ефективність прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності для поліпшення акушерських та перинатальних наслідків

Об'єкт дослідження: вагітність, пологи, стан плода та новонародженого у жінок з різними типами ожиріння.

Предмет дослідження: клініко-анамнестичні, антропометричні дані, показники гормонально-метаболічного статусу, стану фетоплацентарного комплексу, особливості готовності організму до пологів, преіндукція та індукція пологів у жінок із ожирінням.

Методи дослідження: клініко-анамнестичні, загальноклінічні, лабораторні, інструментальні і статистичні методи для обробки отриманих даних (статистичний пакет EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria і SPSS 11.0, MedStat).

Наукова новизна одержаних результатів

Встановлено за даними клініко-статистичного аналізу характер акушерських та перинатальних ускладнень у вагітних з ожирінням, які пов'язані із частотою пролонгованої вагітності, передчасних та запізнених пологів, необхідністю проведення преіндукції та індукції пологів, оперативного розродження.

На основі багатофакторної моделі факторів ризику прогнозування несвоєчасної зрілості шийки матки та необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних з ожирінням.

Визначено, що у жінок з різними типами ожиріння перебіг вагітності характеризується особливостями гормонально-метаболічного балансу, який при доношеній вагітності супроводжується змінами рівнів та співвідношень статевих гормонів, інсулінорезистентністю, гіперглікемією, що розширило наявні дані про патогенез пролонгування вагітності.

На підставі комплексного обстеження жінок з ожирінням доведено наявність взаємозв'язку між типом ожиріння, біологічною готовністю організму до пологів, частотою пролонгованої вагітності та зниженням ефективності преіндукції та індукції пологів.

Вперше обґрунтована доцільність використання прогностичних критеріїв ефективності проведення преіндукції та індукції пологів у жінок з різними типами ожирінням, що дозволяє поліпшити акушерські та перинатальні наслідки

Практичне значення отриманих результатів:

Для практичної роботи лікарів акушерів-гінекологів, на основі проведеного клініко-статистичного аналізу перебігу вагітності та пологів, розроблено математичну багатфакторну модель прогнозування готовності шийки матки до пологів у жінок з ожирінням, що диктує необхідність включення їх до групи диспансерного спостереження з метою зменшення частоти пролонгування та переносування вагітності.

Обґрунтовано доцільність розширення спектру біохімічних, ендокринологічних та інструментальних досліджень у жінок з ожирінням та включення даних методів до алгоритму обстеження на прегравідарному етапі, впродовж вагітності, пологів, післяпологового періоду з метою раннього виявлення порушень гомеостазу, своєчасного проведення лікувально-профілактичних заходів для зниження частоти акушерських та перинатальних ускладнень.

Запропоновано критерії оцінки та розроблено бальну шкалу прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з ожирінням, що сприяє зниженню кількості ускладнень в пологах і післяпологовому періоді, покращує стан плода і новонародженого.

Впровадження результатів дослідження в практику: Результати наукового дослідження впроваджено в навчальний процес на кафедрі акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, в роботу відділення патології вагітних комунального некомерційного підприємства «Київський пологовий будинок №6», м. Київ.

Особистий внесок здобувача: дисертаційну роботу виконано на кафедрі акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (завідувач кафедри: д.мед.н., професор Гнатко О.П.). Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, огляд і узагальнення сучасних літературних джерел за темою дисертації, обґрунтовано актуальність

обраної теми, визначено мету і завдання дослідження, методологію його проведення. Здійснено формування груп жінок та їх клініко-фізикальне обстеження й лікування. Дисертантом особисто проведено статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, усі розділи дисертаційної роботи написані самостійно. На основі використання додаткових математичних і статистичних методів розроблено багатфакторну модель прогнозування готовності шийки матки до пологів і пролонгованої вагітності та ефективності преіндукції та індукції пологів.

Разом з науковим керівником сформульовано висновки та розроблено практичні рекомендації, а також самостійно підготовлено до публікації результати наукового дослідження. Здобувачем не використані ідеї та/або розробки, що належать співавторам публікацій. Дисертаційна робота є самостійним науковим дослідженням автора.

Апробація результатів дисертації: основні теоретичні та практичні положення дисертації представлені на ІХ Республіканській науково-практичній конференції з міжнародною участю студентів та молодих вчених «Проблемы и перспективы развития современной медицины» (Білорусь, 2017), II Всеукраїнській науково-практичній конференції студентів, інтернів та молодих науковців «Цікаві випадки у клінічній медицині» (Київ, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Доказові аспекти сучасного акушерства та гінекології» (Київ, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні питання сучасного акушерства» (Тернопіль, 2019), науково-практичній конференції «Сучасні досягнення науки в медичній практиці» (Київ, 2019), науково-практична конференція «Вагітність і пологи високого ризику» (Київ, 2020).

Публікації: Матеріали дисертаційної роботи висвітлені в опублікованих наукових працях. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 6 наукових праць, зокрема 3 статті у наукових спеціалізованих виданнях, що внесені до переліку фахових видань України, що входять до міжнародних наукометричних баз та 1 стаття у періодичному науковому виданні іншої держави, яке входить до

Організації економічного співробітництва та розвитку Європейського Союзу; 1 тези доповіді в матеріалах закордонної науково-практичної конференції.

Обсяг і структура дисертації. Робота викладена на 196 сторінках друкованого тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, та списку літератури. Роботу ілюстровано 48 таблицями та 13 рисунками. Бібліографія включає 222 джерела, в тому числі 48 вітчизняних та 174 зарубіжних.

РОЗДІЛ 1.

ВАГІТНІСТЬ І ОЖИРІННЯ: АКУШЕРСЬКІ ТА ПЕРИНАТАЛЬНІ АСПЕКТИ

1.1. Ожиріння як медико-соціальна, акушерська та перинатальна проблема

Ожиріння - надмірне накопичення жирової тканини в організмі, що характеризується порушенням ліпідного та вуглеводного обміну з подальшими патологічними змінами. Експерти ВООЗ прогнозують збільшення частоти ожиріння до 2025 року у 300 млн осіб [26, 27, 28, 29]. На сьогодні в більшості країн Західної Європи на ожиріння страждає 10 - 25% населення, в США – понад 40% [30]. В Україні, за підрахунками Держстату (2019 р.) ожиріння притаманно 15% населення. Огрядні люди, чий індекс маси тіла (ІМТ) перевищує значення 30 кг/м², переважно проживають у Полтавській, Донецькій, Запорізькій, Херсонській та Миколаївській областях.

Частота ожиріння у світі серед жіночого населення становить 29,7-35,5%, а серед вагітних – 35-38%. Розповсюдженість ожиріння серед вагітних різних країн світу варіює і залежить від рівня достатку, звичок, способу життя і т. ін. Зокрема, в Польщі на ожиріння страждають 7,1% вагітних, що є найнижчим показником в Європі, у Великобританії – 21%, у США - 31,8% [2,4,31]. У країнах з низьким і середнім рівнем доходу показник ожиріння у жінок репродуктивного віку складає від 1% в Ефіопії до 39,6% - у Єгипті [2].

Жирова тканина є не тільки важливим депо енергії, а й своєрідним ендокринним «органом», що продукує цілий ряд активних молекул - адипокінів, які впливають на метаболічні процеси, формування оксидативного стресу, призводять до порушень функцій серцево-судинної та інших систем організму, зокрема, володіють різними локальними, периферійними та центральними ефектами [32,33].

В більшості клінічних рекомендацій професійних товариств для оцінки надлишкової маси тіла і ожиріння використовується класифікація ВООЗ (Ройтберг Г.Е., 2007 р.), що заснована на визначенні ІМТ (індекс Кетеле), який

виражається в $\text{кг}/\text{м}^2$ і розраховується за формулою: $\text{ІМТ} = \text{маса тіла (кг)}/\text{зріст (м}^2\text{)}$. Згідно з представленою класифікацією, $\text{ІМТ} \geq 18,5 \leq 24,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ вважається фізіологічним, а $\geq 40 \text{ кг}/\text{м}^2$ свідчить про "хворобливе (морбідне)" ожиріння. АНА/ACC/TOS (American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Obesity Society), США (2014 р.), також рекомендують класифікувати ожиріння за ІМТ ($25,0\text{-}29,9 \text{ кг}/\text{м}^2$ - надлишкова маса тіла, $\geq 30 \text{ кг}/\text{м}^2$ - ожиріння) [34].

Згідно з сучасними уявленнями, ключовим фактором ожиріння є енергетичний дисбаланс з несприятливими наслідками. Надмірна енергетична насиченість їжі у поєднанні з порушенням режиму харчування та генетично детермінованою зміною співвідношення окисного фосфорилування і вільного окислення, призводять до розвитку даного патологічного процесу. Разом з тим, ожиріння може бути результатом генетично обумовленої трансформації функціональної активності жирових клітин, які є своєрідним банком енергії [35, 36, 37, 38, 39].

Важливим предиктором здоров'я вважається розподіл ЖТ в організмі. На сьогодні виділяють два основних депо білої жирової тканини (ЖТ) - підшкірна та вісцеральна жирова тканина (ПЖТ і ВЖТ) [40,41]. Біля 80% жирової тканини знаходиться в підшкірній жировій клітковині, переважно в ділянках живота, підлопатковій і глутео-феморальній зонах [40]. ВЖТ, яка становить 10-20% від загальної жирової тканини, локалізується в черевній порожнині, зокрема, в сальнику та брижі [42].

Накопичення жиру на тулубі та в черевній порожнині характеризує андроїдний фенотип, маркером якого є співвідношення $\text{ОТ}/\text{ОС} > 0,85$ і гіноїдний – з відкладанням жиру на сідницях і стегнах. Інші назви цього типу ожиріння: периферичне, сіднично-стегнове, нижнє, «грушоподібне», для якого характерна гіперплазія жирових клітин. Водночас андроїдний тип характеризується нерівномірним розподілом жиру з переважним накопиченням в ділянці верхньої половини тулуба, на животі, збільшенням вісцерального жиру (в сальнику, брижі і ретроперитонеальній ділянці), практично повною відсутністю на кінцівках і

сідницях. Інші назви цього типу: абдомінальне, вісцеральне, верхнє, чоловіче, «яблучне» ожиріння, для якого характерна гіпертрофія жирових клітин. Ускладнення виникають частіше при «абдомінальному» ожирінні, яке більшість авторів, не без підстав, називають «злюякісним» [43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50].

Відомо, що характер і важкість ускладнень залежать від розподілу жиру, що є більш значущим, ніж ступінь ожиріння. Відмічено, що при однакових показниках ІМТ, абдомінальне ожиріння супроводжується вищим ризиком розвитку серцево-судинних ускладнень, ніж периферичний його варіант [51].

Вісцеральна жирова тканина тісно пов'язана з ризиком виникнення захворювань, що супрооджуються підвищеною резистентністю до інсуліну. Патолофізіологія захворювань, пов'язаних з центральним ожирінням, включає три механізми: 1) виділення великої кількості вільних жирних кислот у печінці, ініціювання декомпенсації при гіперінсулінемії, дисліпідемії та гіперглікемії; 2) вісцеральні адипоцити, здатні вивільняти варфарин, цитокіни призводять до діабету та серцево-судинних захворювань; 3) вісцеральне ожиріння тісно пов'язано з віссю гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози, що призводить до їх гіперактивності [52].

Виникнення серцево-судинних захворювань у жінок з ожирінням пов'язано з підвищенням активності альдостеронових та мінералокортикоїдних рецепторів, аберативною естрогеновою передачею сигналів і підвищенням рівня андрогенів, що є основними механізми виникнення серцево-судинних захворювань [53].

Дані щодо високої частоти захворювань щитоподібної залози у жінок з ожирінням є досить суперечливими. Існують припущення, що підвищена активність дейодинази, приводить до високої швидкості перетворення Т4 в Т3. Це інтерпретується як захисний механізм організму в пацієнтів з ожирінням, здатний протидіяти накопиченню жиру шляхом збільшення витрати енергії [54]. Іншим імовірним механізмом є компенсаторне збільшення секреції ТТГ і Т3, які сприяють зниженню чутливості тканин до циркулюючих гормонів щитоподібної залози [55]. Високий рівень лептину, що виявляється у людей з ожирінням, є ще

однією потенційною причиною. В дослідженнях було показано, що лептин центрально стимулює транскрипцію тиреотропін-релізінг-гормону (ТРГ). Лептин також посилює активність дейодинази. Додаткове пояснення полягає в тому, що запальні цитокіни, які секретуються з жирової тканини, такі як фактор некрозу пухлини ФНП, інтерлейкін (IL) -1 і IL-6, інгібують експресію мРНК натрій-йодидного симпортера та активність поглинання йоду [55].

Андрюїдний тип ожиріння асоціюється з формуванням аномального метаболічного профілю пацієнтів, що обумовлено порушенням обмінних процесів у вісцеральній жировій тканині, її патологічною гормональною активністю, вираженою васкуляризацією, а також більш високою, в порівнянні з ПЖТ, щільністю липолітичних β -адренорецепторів, глюкокортикоїдних і андрогенних рецепторів [56]. Адипоцити абдомінальної ділянки мають найбільш мобільну систему вивільнення в плазму крові вільних жирних кислот, накопичення яких в портальному і системному кровообігу викликає цілий ряд порушень вуглеводного і жирового обміну, а також зміни системи фібринолізу і функцій ендотелію. До того ж сама жирова тканина секретує лептин і ФНП, тобто речовини, що зменшують чутливість тканин до інсуліну [57,58].

Стать є важливим фактором, який визначає регіональний розподіл жирової тканини в організмі [59]. Хоча механізми, що регулюють статевий диморфізм в перерозподілі жирової тканини, остаточно не вивчені, характерні андрюїдний і гіноїдний типи розподілу жирової тканини формуються вже в період статевого дозрівання, що свідчить про участь статевих гормонів у цьому процесі [60].

Характер розподілу жирової тканини, в основному, визначається гормонами статевих і кори надниркових залоз, причому важливу роль відіграє конверсія андрогенів у естрогени в адипоцитах. Жирова тканина, переважно вісцеральна, має високу щільність клітин з високою гормональною активністю, здатна накопичувати стероїди, такі як тестостерон, андростендіон та кортизол, внаслідок їх розчинності в ліпідах [61,62]. Основний синтез статевих гормонів відбувається в яєчниках, а адипоцити є місцем екстрагонадного синтезу естрогенів з андрогенів шляхом ароматизації та конверсії андростендіону і

тестостерону в естрон, який в подальшому перетворюється в більш активний естроген – естрадіол [63].

Жирова тканина є активним ендокринним органом, при надлишку якої підвищується рівень лептину та знижується рівень адипонектину, що призводить до інсулінорезистентності (ІР). Ожиріння також часто асоціюється з гіперандрогенією [64]. Ці та інші гормональні зміни стають причиною виникнення ановуляторних циклів [65,66] та призводять до зниження частоти настання спонтанної вагітності [67]. Було встановлено, що жінки з більшою окружністю талії частіше страждають на ановуляції, ніж жінки з таким самим ІМТ, у яких переважає периферична жирова тканина [68].

Наявність ожиріння у жінки до вагітності є фактором ризику непліддя, мимовільних викиднів, особливо у ранніх термінах, вроджених вад розвитку плода [69,70]. Проведені дослідження показали, що частота ановуляторного непліддя є вищою у 2 рази у жінок з ожирінням, ніж у пацієток з нормальною масою тіла [71].

Дані літератури свідчать, що для жінок з ожирінням є характерними гіпертестостеронемія та гіперестрогенія, які спричинюють ураження гіпоталамусу і порушують циклічну секрецію гонадоліберину та гонадотропних гормонів, що в свою чергу, призводить до розладів менструальної функції, розвитку синдрому полікістозних яєчників [72]. У 50–80% жінок з ожирінням діагностується склерополікістоз яєчників (СПКЯ), причому більшість авторів відзначає саме андроїдний тип ожиріння та збільшення вісцеральної жирової тканини при даній патології [73,74].

Провідне місце у жінок з ожирінням посідають запальні захворювання додатків матки, переважно сальпінгофорити, хронічні метроендометрити, вагініти та цервіцити. Лейоміому матки виявляють у кожної п'ятої жінки з ожирінням [75]. Vignini et al. (2017 р.) виявили значну позитивну кореляцію між ожирінням андроїдного типу та виникненням лейоміоми матки, оскільки вісцеральний жир є високоактивним ендокринним органом, відповідальним за секрецію прозапальних цитокінів, які призводять до хронічного запалення і

посилення оксидативного стресу, що відіграє ключову роль у патогенезі лейоміоми матки [76].

Ожиріння є фактором ризику невиношування вагітності. В дослідженнях було показано, що коефіцієнт ризику викидня був у 1,23 рази вищий у першовагітних з ожирінням, а шанси повторного викидня при наступній вагітності підвищувались у 3-4 рази [77,78,79].

На сьогодні остаточно не з'ясовані механізми реалізації несприятливих наслідків вагітності та пологів у жінок з ожирінням. Підвищений ризик виникнення акушерських та перинатальних ускладнень може бути пов'язаний як безпосередньо з ожирінням, так і з наявністю супутніх захворювань. Вважається, що захворювання серцево-судинної системи, а саме артеріальна гіпертензія є небезпечним преморбідним фоном для несприятливого перебігу вагітності та пологів. Особливо є небезпечною артеріальна гіпертензія, що виникла на тлі вже існуючого ожиріння [80].

Перша спроба визначення зв'язку між частотою акушерських ускладнень і ожирінням у вагітних була зроблена в 1938 році [81], яка показала, що вагітність і пологи при ожирінні в 75% випадків перебігають з ускладненнями.

Акушерські та перинатальні ускладнення є більш характерними для жінок з андроїдним типом ожиріння, що в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень та призводить до несприятливих клінічних і прогностичних наслідків [13]. Ожиріння є фактором ризику гіперглікемії [13,14], гестаційного діабету [15], гіпертензивних розладів під час вагітності, передчасних та запізнілих пологів [16,17], аномалій пологової діяльності та акушерських кровотеч [19,82]. Такі порушення в подальшому призводять до зниження адаптації новонароджених у постнатальному періоді, що проявляється розвитком тривалої жовтяниці, набряками, транзиторними змінами з боку серцево-судинної системи [83,84].

Численні дослідження в даний час показали збільшення ризику антенатальних втрат серед жінок з ожирінням у будь-якому терміні вагітності [85,86].

Материнське ожиріння може негативно позначитися на подальшому стані здоров'я нащадків у результаті епігенетичних змін, що викликані впливом на плід підвищених рівнів глюкози, інсуліну, ліпідів і запальних цитокінів [87]. Згідно з гіпотезою Баркера (2018 р.), щодо внутрішньоутробного походження теорії хвороб у дорослих, ці внутрішньоутробні ефекти можуть викликати постійні або тимчасові зміни в метаболічних процесах та призводити до несприятливих наслідків для здоров'я в дорослому житті [88].

Наявність андроїдного типу ожиріння до вагітності в більшості випадків асоціюється з розвитком інсулінорезистентності, гіперінсулінемії та проявляється різними порушеннями вуглеводного обміну [89]. Підвищена резистентність до інсуліну, яка є нормальною під час вагітності, може спричинити виникнення раніше існуючої, але субклінічної кардіометаболічної дисфункції у вигляді прееклампсії, гестаційного діабету та обструктивного апное [90]. Метаболізм ліпідів впливає на виникнення інсулінорезистентності під час вагітності, що призводить до подвоєння або потроєння концентрації тригліцеридів і холестерину, особливо на пізніх термінах гестації. Збільшення вільних жирних кислот пов'язано з ослабленням впливу інсуліну на ліполіз [91]. Вісцеральне ожиріння сприяє розвитку резистентності до інсуліну за рахунок зниження ліполізу та підвищення адипогенезу вільних жирних кислот, що призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, яка, в свою чергу, підвищує адипогенез запальних адипокінів, що сприяє підвищенню резистентності рецепторів до інсуліну, зокрема - вісцеральної жирової тканини [92].

Доведена важлива роль запальних змін, пов'язаних з нейрогуморальною активністю ВЖТ у ризику розвитку гестаційної артеріальної гіпертензії та ендотеліальної дисфункції, що відіграють провідну роль у виникненні прееклампсії та плацентарної дисфункції [93].

У жінок з ожирінням спонтанна пологова діяльність до 41 тижня вагітності розвивається значно рідше, ніж у вагітних з нормальною масою тіла, що відносить їх до групи ризику переносування вагітності та індукції пологів [20,21]. Оскільки пологова домінанта у даного контингенту жінок до кінця

вагітності повністю не формується, це призводить у 10-15% респонденток до переносування вагітності та розвитку слабкості пологової діяльності, внаслідок чого збільшується частота оперативного розродження [23].

При ожирінні переносування вагітності спостерігається у 2-3 рази частіше, ніж у жінок з нормальною масою тіла, що пояснюється відсутністю зниження екскреції прогестерону перед пологами внаслідок його кумуляції в жировій тканині [61,62,94], що призводить до порушення співвідношення рівня естрогенів до прогестерону, і як наслідок - зростання частоти пролонгування вагітності [63,95]. Окрім того, у разі переносування вагітності, у порівнянні з доношеною вагітністю, спостерігається зниження у 3-4 рази сумарних естрогенів, тоді як при пролонгованій – їх вміст лише незначно перевищує норму. Естрогени забезпечують ріст елементів м'язової та сполучної тканин міометрію, підвищують чутливість матки до окситоцину, підтримують інтенсивний кровоплин в матці, підвищують синтез простагландинів, беруть безпосередню участь у розвитку пологового акту, сенсibiliзуючи матку до дії окситоцину [95]. Недостатність естрогенів впливає на своєчасну зрілість шийки та нижнього сегмента матки до пологів [96].

Жінки з ожирінням схильні до підвищеного ризику індукції пологів, а також до неефективного проведення цієї індукції [97]. Дослідження, яке вивчало вплив материнського ожиріння на частоту невдалої індукції пологів показало, що збільшення ступеня ожиріння підвищувало ризик невдалої індукції пологів у 29% жінок з ожирінням III ступеня проти 13% - у жінок з нормальною масою тіла. Маса плода і його зріст – вагове співвідношення також відіграють важливу роль у прогнозуванні індукційного результату [98].

Не менш значущим ускладненням вагітності у пацієнток з надмірною масою тіла є високий ризик передчасних пологів. Думки різних дослідників з даного питання розходяться: деякі автори не пов'язують ожиріння з ризиком настання передчасних пологів [99,100], інші ж відзначають пряму кореляційну залежність між цими станами [101,102,103].

Проведений аналіз впливу ожиріння на розвиток та перебіг пологів виявив фактори, що суттєво пов'язані з ожирінням: більша тривалість першого періоду пологів, нижча частота спонтанних вагінальних пологів, більша ймовірність кесаревого розтину та подовження активної фази пологів [104].

Ожиріння в 66,6% випадків поєднується з патологією плаценти (плацентарна дисфункція) і навколоплідних вод (маловоддя, багатоводдя). Серед вагітних з ожирінням при нормальній толерантності до глюкози фетальне ожиріння розвивається у 31,3% жінок, гіперінсулінізм і незрілість ворсин плаценти у 24% вагітних [105, 106, 107].

Частота розвитку плацентарної дисфункції (ПД) при ожирінні, за даними деяких авторів, коливається від 26 до 83%. На думку інших, компенсована форма ПД у вагітних з ожирінням розвивається в 48% випадків, а субкомпенсована – у 36%. У багатонароджуваних жінок з ожирінням ПД розвивається в 1,6 рази частіше, а затримка росту плода (ЗРП) в 1,4 рази частіше, ніж у впершенароджуючих [108, 109, 110].

Згідно з результатами багатоцентрових когортних досліджень, частота переносування вагітності у жінок з ожирінням зростає в 1,7 рази. Однак механізми, що призводять до пролонгації вагітності, в теперішній час не визначені. Можливо, що переносування вагітності пов'язано з порушенням гормонального статусу і продукції простагландинів. Має місце припущення, що на тлі ожиріння розвивається зниження активності всіх рівнів нейрогормональної регуляції пологової діяльності, яке призводить до несвоєчасного формування пологової домінанти та переносування вагітності у 13,9-31,6% випадків [111, 112].

На думку авторів, частота ускладнень в пологах у жінок з ожирінням складає 96,4%, при цьому передчасне вилиття навколоплідних вод спостерігається в 46,8%, перевищуючи аналогічні показники роділь з нормальною масою тіла в 1,5-2 рази. Припускають, що передчасному розриву плідних оболонок можуть сприяти їх морфологічні зміни, які виникають внаслідок метаболічних розладів на тлі ожиріння [113, 114].

Аномалії пологової діяльності у роділь з ожирінням мають місце в 62,1% випадків. За результатами когортних досліджень було виявлено пряму кореляційну залежність швидкості розкриття шийки матки від маси тіла: чим більшою була маса тіла роділлі, тим повільніше у неї відбувалось розкриття шийки матки та тим довше вона знаходилась в пологах. Середня тривалість розкриття шийки матки в активну фазу у пацієток із надлишковою масою тіла, ожирінням і нормальною масою склала 7,5, 7,9 і 6,2 години, відповідно. При цьому сповільнення швидкості розкриття шийки матки не пов'язано з розвитком слабкості пологової діяльності. В дослідженні використовувалась внутрішньоматкова токографія, за допомогою якої було показано, що у жінок з ожирінням не відмічено зниження базального тонуусу міометрію і сили маткових скорочень. Проведене інше дослідження показало, що у жінок з ожирінням в міометрії міститься менше м'язових волокон, ніж у пацієток з нормальною масою, що можливо і призводить до пролонгації пологів. Автори рекомендують приймати за норму більш тривалий перебіг періоду розкриття у роділь з ожирінням і утримуватись від передчасного призначення утеротоніків [115, 116].

У зв'язку з тривалим перебігом періоду розкриття, проведення родозбудження і родостимуляції є досить частою маніпуляцією у жінок з ожирінням, попри те, що частота розвитку ускладнень на її фоні зростає з 1,6 до 2,2 разів [117, 118].

Сучасними дослідженнями підтверджено, що частота операції кесаревого розтину у вагітних з тенденцією до переношування та переношеношуванням на тлі ожиріння була нижчою при індукції пологів в порівнянні з очікувальною тактикою. Кількість новонароджених, які поступили до відділення інтенсивної терапії та мали оцінку за шкалою Апгар на п'ятій хвилині менше як 7 балів, була вищою у жінок з очікувальною тактикою в порівнянні з вагітними, у яких проводили індукцію пологів [119].

Материнське ожиріння безпосередньо впливає на спосіб розродження та частоту і важкість післяпологових захворювань. Збільшення частоти оперативного розродження у вагітних з ожирінням обумовлено дистресом плода

під час вагітності та пологів, клінічно вузьким тазом у зв'язку з макросомією плода, аномаліями пологової діяльності [120,121].

Слабкість в першому періоді пологів у вагітних з ожирінням зустрічається значно частіше, а ризик її розвитку вище у 1,5 - 3 рази у порівнянні з вагітними, що мають нормальну масу тіла [122]. Слабкість пологової діяльності пояснюється порушенням скоротливої здатності міометрію через дефіцит ендогенних естрогенів, зміною матково-плацентарної гемодинаміки, що виявляється уповільненням швидкості кровоплину, дисліпідемією, жировою дистрофією волокон міометрію і м'язів черевного преса. Ці ускладнення є основною причиною розродження таких пацієнток шляхом операції кесаревого розтину.

Оперативне розродження також несе в собі додаткові ризики для жінок з ожирінням і суттєво впливає на післяпологову захворюваність, причому материнське ожиріння є незалежним чинником ризику розвитку післяопераційних інфекційних та тромботичних ускладнень. Частота оперативного розродження у зв'язку з ускладненим перебігом пологів у жінок з ожирінням є вищою у 2-4 рази [123].

Післяпологовий період у жінок з ожирінням значно частіше ускладнюється кровотечею, ендометритом, інфекціями сечовивідних шляхів, депресіями [124,125]. Деякі автори пов'язують підвищену крововтрату у жінок з ожирінням з порушенням скоротливої здатності матки, підтверджуючи свої припущення тим, що у жінок з високою крововтратою в ранньому післяпологовому періоді пологи в більшості випадків ускладнювалися слабкістю пологової діяльності в першому та другому періодах пологів [126].

Враховуючи поєднання ускладнень періоду гестації, пологів і народження великих немовлят у жінок з ожирінням, пологовий травматизм досягає в даній групі 29,1-32,2%. Показано, що перебіг післяпологового періоду у породіль з ожирінням ускладнюється у 2,6 разів частіше, ніж у жінок із нормальною масою тіла. Основними проявами ускладнень є субінволюція матки, порушення лактації у вигляді гіпо- та агалактії, а також гнійно-септичних ускладнень [127, 128, 129].

Результати мета-аналізу, що включав дані 9 контрольованих досліджень, показали, що серед жінок з ожирінням у 2 рази частіше, ніж у популяції відмічається інтра- і антенатальна загибель плода. У пацієток з ожирінням вище, ніж в популяції ризик розвитку гестаційного цукрового діабету та артеріальної гіпертензії. Крім того, підвищена частота мертвонароджуваності може бути пов'язана з більшою частотою передчасних або запізнених пологів у вагітних з ожирінням [130, 131, 132].

1.2. Поняття готовності організму вагітної до пологів

Готовність організму вагітної до пологів є запорукою фізіологічного перебігу гестаційного процесу, оскільки дає змогу певною мірою спрогнозувати виникнення ряду ускладнень, таких як аномалії пологової діяльності, дистрес плода та попередити переносування вагітності [133].

Готовність організму залежить від багатьох чинників, основними з яких є формування пологової домінанти, що характеризується переважанням процесів гальмування в корі головного мозку над підвищенням збудливості підкіркових структур та підвищення концентрації естрадіолу, який призводить до стимуляції функції аденілатциклазної системи через виділення адреналіну, гістаміну і серотоніну, які, в свою чергу, гальмують вплив прогестерону на скоротливу активність міометрію [134,135,136].

До закінчення вагітності в матці відбуваються структурні й функціональні зміни. М'язові пучки гіпертрофуються за допомогою накопичення маси протоплазми і її набряку, також вони гомогенізуються, стають гідрофільними, втрачають свою контурність. Одночасно з гіперплазією та гіпертрофією м'язових і сполучнотканинних елементів структурні зміни відбуваються в кровоносних і лімфатичних судинах матки - збільшується кількість капілярів і прекапілярів, змінюється їх розташування між м'язовими елементами, збільшується зона рецепції [137].

На сьогодні одним з основних факторів оцінки готовності організму вагітної до пологів є визначення ступеня зрілості шийки матки, «зрілість» якої

досягається в результаті складного комплексу змін в організмі жінки, які охоплюють нейрогуморальну, ендокринну та імунну системи як материнського організму, так і фетоплацентарного комплексу. Визначення ступеня готовності організму до пологів має велике практичне значення, тому, що дозволяє спрогнозувати успішність преіндукції та індукції пологів [138].

Найбільш розповсюдженим методом визначення ступеня зрілості шийки матки до пологів є шкала Бішопа (1964), в модифікації J. Burnett (1966) [139], що включає наступні ознаки: консистенція та довжина шийки матки, відкриття зовнішнього вічка, розташування шийки матки по відношенню до провідної вісі тазу та місце знаходження передлеглої частини плода. Зрілою вважається шийка матки з оцінкою за шкалою Бішопа > 6 балів, що є одним із критеріїв для проведення планової амніотомії, а також предиктором самовільного початку пологової діяльності. В деяких дослідженнях продемонстровано, що шкала Бішопа не є надійним предиктором успіху індукції пологів у жінок, які народжують повторно [140].

Ще одним фактором визначення прогностичного успіху преіндукції та індукції пологів є трансвагінальне ультразвукове дослідження (ТВУЗД), що дає змогу провести вимірювання довжини шийки матки [141]. Цей метод використовувався для прогнозування передчасних пологів (Goldberg 1997) і знайшов місце в оцінці предіндуктивного дозрівання шийки матки [142]. Дані літератури щодо порівняльної оцінки зрілості шийки матки за шкалою Бішопа і результатами ТВУЗД в аспекті прогнозування ефективності індукції та преіндукції пологів є досить суперечливими та не дозволяють прийти до єдиних висновків [143]. Так, в дослідженні Prado et al. (2016 р.) оцінка шийки матки за ТВУЗД була вищою, ніж оцінка за шкалою Бішопа [144], тоді як в інших дослідженнях переваг цього методу не було продемонстровано [145].

Іншим фактором, який пов'язаний з ефективністю преіндукції та індукції є паритет пологів [146], гестаційний вік, маса плода [147], зріст, співвідношення ОТ/ОС, ІМТ [148,149], вік жінки та наявність супутніх захворювань [150].

Деякі біохімічні маркери, пов'язані з вагітністю, також були вивчені для прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів. Фетальний фібронектин (ФФ) являє собою глікопротеїн, який у високих концентраціях міститься в амніотичній рідині та в плацентарній тканині, і напередодні пологів виявляється у вагінальному секреті. Фібронектин відіграє важливу роль в імплантації та адгезії плаценти до децидуальної тканини [151]. У своєму дослідженні Ahner and al. (1995 р.) відзначили, що у жінок з позитивним результатом на ФФ у вагінальному секреті більша ймовірність настання пологів протягом 24 годин. Жінки з низькими балами за шкалою Бішопа і негативним тестом на ФФ мали найвищий ризик затяжних пологів і оперативного розродження [152]. В іншому дослідженні порівнювалися бали за шкалою Бішопа і результати тестування на наявність ФФ. Автори прийшли до висновку, що представлені показники були подібними [153,154].

Ще одним біохімічним маркером прогнозування успішної преіндукції та індукції пологів є інсуліноподібний білок, який зв'язує фактор росту-1 (IGFBP-1), що експресується в синцитіотрофобласті, цитотрофобласті та децидуальних клітинах [155]. Білок знаходиться в різних частинах тіла у вигляді ізоформ в залежності від його типу фосфорилування. Амніотична рідина містить в основному нефосфорильовану ізоформу, а в цервікальному секреті визначається фосфорильована ізоформа протеїну-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту [156,157]. Ступінь фосфорилування IGFBP-1 збільшується до терміну пологів як в децидуальній, так і в амніотичній рідині. На пізніх термінах гестації співвідношення фосфорильованого IGFBP-1 (PHIGFBP-1) і нефосфорильованого IGFBP-1 вище в цервікальному секреті, у порівнянні з навколоплідними водами [158].

PHIGFBP-1 має потенційну користь для прогнозування у вагітних ризику виникнення передчасних пологів [159]. Наявність IGFBP-1 у вагінальному секреті використовується для діагностики передчасного розриву плодових оболонок [160]. У жінок зі зрілою шийкою матки середня концентрація IGFBP-1 є в 4 рази вищою, ніж при незрілій шийці [158]. Dogl et al.

(2011 р.) виявили, що позитивний IGFBP-1 є прогностичним предиктором успішної індукції пологів протягом 24 годин, що корелює з показником за шкалою Бішопа ≥ 6 і довжиною шийки матки за даними ТВУЗД < 26 мм. Для прогнозування самовільного початку пологів та пологів протягом 3 діб було встановлено, що тест IGFBP-1 має низьку чутливість і високу специфічність [162]. Тест можна використовувати за умови цілих плодових оболонок для діагностики передчасних пологів або для визначення готовності організму жінки до термінових пологів.

1.3. Сучасні можливості преіндукції та індукції пологів

Преіндукція та індукція пологів є одним з основних методів профілактики акушерських та перинатальних ускладнень, які обумовлені прогресуванням патологічного процесу при збільшенні терміну вагітності. Рівень преіндукції та індукції пологів неухильно зростає, і в промислово розвинених країнах у кожній четвертій вагітній пологи є індукованими.

Останні літературні дані свідчать, що індукція пологів є однією з найбільш частих акушерських втручань у світі. Так, відсоток індукції в Сполучених Штатах наближається до 24,5% [162], в країнах Європи - 6,8 - 33% [163].

Показники індукції пологів є найвищими серед жінок з ожирінням. Застосування індукції пологів у вагітних з ожирінням збільшується прямопропорційно у міру зростання ступеня ожиріння [22,164].

Індукція пологів - це втручання, направлене на ініціювання пологової діяльності з метою досягнення вагінальних пологів, успішність якої залежить, головним чином, від зрілості шийки матки. Преіндукція – це процедура, яка спрямована на прискорення дозрівання шийки матки та збільшення шансів вагінальних пологів, що, в свою чергу, сприяє задовільному стану матері та новонародженого [165].

Розвиток пологової діяльності на тлі біологічної неготовності організму вагітної до пологів призводить до виникнення численних ускладнень. Важлива роль в преіндукції пологів відводиться заходам, які впливають на активацію

механізмів, що сприяють дозріванню шийки матки, оскільки ефективність індукції пологів залежить від ступеня готовності шийки матки [166]. Адекватна підготовка вагітної до пологів сприяє самостійному початку пологової діяльності та надає можливість попередити переносування вагітності, яке асоціюється з акушерськими та перинатальними ускладненнями [167].

Преіндукція та індукція пологів проводиться тільки за медичними показаннями, коли очікуваний позитивний ефект перевищує потенційні ризики. В цілому загально визнано, що преіндукція та індукція пологів проводиться в тому випадку, коли ймовірні результати для матері та плода кращі, ніж при очікувальній тактиці ведення вагітності [168].

Преіндукція та індукція пологів проводиться за умови виникнення патологічних акушерських станів, таких як термін гестації ≥ 41 тиждень, гіпертензивні розлади під час вагітності, затримка росту плода, антенатальна загибель плода, передчасний розрив плідних оболонок, екстрагенітальна патологія [133,165].

До протипоказань преіндукції та індукції пологів належать: поперечне та косе положення плода, розгинальне передлежання голівки при передчасному розриві плідних оболонок, дистрес плода під час вагітності, вади розвитку плода, передлежання плаценти, аномалії розвитку статевих органів та пухлини малого таза, що перешкоджають народженню плода, виражена рубцева деформація та злякисні новоутворення шийки матки, активний генітальний герпес, прееклампсія важкого ступеня та обтяжений перинатальний анамнез. При ознаках хоріонамніоніту не рекомендовано застосування механічних методів преіндукції пологів [169].

На сьогодні існують механічні та медикаментозні методи підготовки шийки матки до пологів. До механічних методів відносять введення в шийку матки балонних катетерів (однобалонного катетера Фолея і двобалонного катетера Cook), паличок ламінарій або гігроскопічних дилататорів. До медикаментозних - застосування аналогів простагландинів E1 та E2 та

антипрогестин за наявності обов'язкової реєстрації цих засобів для використання в акушерській практиці [133,169,170].

Механічні методи дозрівання шийки матки безпечні та економічні, використовуються протягом десятиліть [171], проте вони мають свої переваги та недоліки. На думку більшості авторів, використання механічних методів преіндукції пологів не викликає надмірної стимуляції матки, не збільшує ризик передчасного розриву плідних оболонок та внутрішньоутробного інфікування, не мають несприятливого впливу на стан внутрішньоутробного плода та новонародженого і сприяють зменшенню кількості оперативних втручань під час вагітності та пологів [165,172]. Механічні методи не використовуються при низькому розташуванні плаценти (≥ 2 см), передчасному розриві плідних оболонок, хоріоамніоніті [173]. В дослідженні Jagielska et al. (2013 р.) було показано, що механічні методи преіндукції є настільки ж ефективними, як і медикаментозні з більш низькими показниками гіперстимуляції матки [165].

Методами, що частіше використовуються з метою механічного дозрівання шийки матки є палички ламінарій та катетер Фолея. Принцип дії ламінарій базується на високій гігроскопічності при потраплянні у вологе середовище [174]. Ламінарії використовуються при оцінці ступеня зрілості шийки матки за шкалою Бішопа менше ніж 5 балів, вводять в цервікальний канал від 1 до 5 паличок ламінарій на 24 години, де вони набухають і завдяки збільшенню їх об'єму сприяють механічному розтягненню шийки матки. Надалі проводять оцінку стану шийки матки. Арахідонова кислота, яка міститься в паличках ламінарій, впливає на синтез ендогенних простагландинів, що викликають дозрівання шийки матки [175].

Механічна дилатація шийки матки за допомогою балонного катетера вперше була описана у 1863 році. Механічна дія катетера Фолея полягає в тому, що він чинить тиск на внутрішню поверхню шийки матки, прискорюючи її дозрівання шляхом дилатації, вкорочення та розм'якшення, збільшує локалізовану секрецію простагландинів, створюючи сприятливе тло для подальшого пологозбудження. На додаток до місцевого ефекту, механізми, які

включають нейроендокринні рефлекси (такі як рефлекс Фергюсона), сприяють виникненню скорочень матки [176]. Antonio et al. (2019 р.) порівнюючи ефективність катетера Фолея і паличок ламінарії в преіндукційному дозріванні шийки матки не встановили вірогідної різниці у використанні цих двох методів [177].

Двобалонний катетер Кука додатково, до маткового балона, має вагінальний, який чинить більший тиск на шийку матки, тим самим розтягує шийку та нижній сегмент матки та збільшує місцеву секрецію простагландинів на відміну від однобалонного катетера Фолея [178,179].

Дослідження ефективності механічних методів преіндукції пологів, виконаних за допомогою катетера Фолея і двобалонного катетера Кука, проведені Waleed et al. (2016 р.) показали, що середній бал за шкалою Бішопа був вищий при використанні катетера Кука в порівнянні з катетером Фолея (6 балів проти 5). Час від введення балона до початку пологів і до народження дитини був значно меншим в групі, де застосовувався катетер Фолея в порівнянні з групою, де використовували катетер Кука ($6:19 \pm 2:1$ проти $7:26 \pm 2:25$ год; і $13:50 \pm 4:00$ проти $15:16 \pm 4:30$ год; відповідно [180].

Дослідження, в яких порівнювали ефективність двобалонного катетера з різними формами простагландинів E2 (вагінальний та інтрацервікальний гель), продемонстрували, що частота кесаревого розтину та вагінальних пологів протягом 24 годин була однаковою, але ризики гіперстимуляції матки та необхідності госпіталізації новонароджених у відділення інтенсивної терапії виявились вищими у жінок, яким застосовували для преіндукції пологів простагландини E2 [170,181,182,183].

Гігроскопічний шийковий дилататор, який виготовляється з запатентованого гідрогелю (аквакріл), використовувався в минулому для дозрівання шийки матки при перериванні вагітності ранніх термінів [184]. Механізм дії полягає в тому, що при встановленні гігроскопічних дилататорів в цервікальний канал, відбувається поглинання рідини з клітин шийного каналу, що призводить до зворотної дегідратації та розм'якшення клітинної мембрани.

Крім того, збільшення обсягу дилатора створює механічне розтягнення і призводить до виділення ендогенних простагландинів, які викликають дозрівання шийки матки. Нещодавно в дослідженні було показано, що гігроскопічні дилатори є безпечним і ефективним методом дозрівання шийки матки при доношеній вагітності [185].

До медикаментозних методів преіндукції пологів належать простагландини [186]. Мізопростол є синтетичним аналогом простагландинів E1(ПГЕ1) [187]. Цей препарат був розроблений для лікування і профілактики шлунково-кишкових захворювань, таких як пептичні виразки, пов'язані з прийомом нестероїдних протизапальних препаратів [188]. Мізопростол по-різному впливає на шийку матки, в основному він діє на позаклітинний матрикс. Окрім того, розслаблює гладку мускулатуру шийки матки і сприяє її розширенню шляхом розпаду та розчинення позаклітинного колагену, одночасно сприяючи збільшенню внутрішньоклітинного кальцію і скороченню матки [189]. Представлені механізми забезпечують поступове розм'якшення та розширення шийки матки одночасно з підвищенням активності міометрію, що в більшості випадків забезпечує успішну преіндукцію пологів.

Існує кілька способів введення мізопростолу: пероральний, сублінгвальний і вагінальний [190]. У порівнянні з пероральним або сублінгвальним застосуванням мізопростолу, що створює швидке підвищення концентрації в плазмі крові та використовується частіше при лікуванні післяпологових кровотеч. Одночасно, інтравагінальне введення має більш поступовий початок дії та більшу біодоступність [191].

Застосування оральної форми мізопростолу є більш ефективним та безпечним в порівнянні з вагінальною формою і характеризується зниженням ризику народження дітей з низькою оцінкою за шкалою Апгар і, як наслідок зниженням частоти госпіталізації новонароджених до відділення інтенсивної терапії. Побічними ефектами мізопростолу є гіперстимуляція матки, меконіальні навколоплідні води, дистрес плода і розрив матки [192]. Так, за даними ряду досліджень, при застосуванні мізопростолу з метою підготовки пологових шляхів

до пологів у вагітних в 3 рази більше шансів гіперстимуляції матки в порівнянні зі застосуванням інтравагінальних простагландинів E2 [193].

Загальноновизнано, що простагландини відіграють провідну роль в ініціюванні пологової діяльності через їх вплив на скоротливу здатність матки та дозрівання шийки матки. Основними джерелами простагландинів є плодові оболонки та децидуальна тканина [194].

Простагландини (ПГ) є ліпідними медіаторами, які виробляються в результаті гідролізу клітинних фосфоліпідів. Циклооксигеназа (ЦОГ) каталізує перетворення арахідонової кислоти в ПГН₂, попередник всіх простаноїдів і тромбоксанів. ПГ, які отримані з ЦОГ, регулюють численні взаємодії між матір'ю та плодом під час вагітності. ПГ стимулюють скорочення матки та готують шийку матки до пологів, тоді як у плода забезпечують прохідність артеріальної протоки, яка транспортує насичену киснем плацентарну кров в системний кровообіг [195].

Механізм дії простагландинів полягає в тому, що вони взаємодіють з цитоплазматичними рецепторами та блокують дію β-адренорецепторів. Так, існує чотири підтипи рецепторів простагландинів E2: EP-1, EP-2, EP-3 та EP-4, які впливають на скоротливу активність міометрію [194].

Простагландини чинять вплив на шийку матки, забезпечуючи можливість дозрівання її за допомогою ряду різних механізмів. Простагландини E2 (ПРЕ 2) імітують фізіологічне дозрівання шийки матки, підвищують чутливість міометрію матки до окситоцину та збільшують активність колагенази в шийці матки. Вони викликають підвищення рівнів еластази, глікозаміноглікану, дерматансульфата і гіалуронової кислоти в шийці матки. Розслаблення гладких м'язів шийки матки сприяє її розширенню. Простагландини підвищують рівень внутрішньоклітинного кальцію, викликаючи скорочення м'язів міометрію [194]. ПГ E2 для преіндукції пологів використовується у вигляді інтравагінального та інтрацервікального гелю.

Застосування ПГЕ2 інтрацервікально є недоцільним, оскільки підвищує ризик гіперстимуляції матки, сприяє незавершенню пологів через природні полові шляхи протягом 24 годин та зниженню серцебиття плода [196].

Систематичний огляд Cochrane (2008 р.), який присвячено оцінці ефективності інтравагінального ПГЕ 2 в порівнянні з плацебо показав, що у жінок з «незрілою» шийкою матки інтравагінальний ПГЕ2 вірогідно асоціювався з вагінальними пологами протягом 24 годин та з відсутністю різниці в частоті кесаревого розтину в порівнянні з плацебо [196]. У вагітних, яким застосовували інтрацервікально ПГЕ2, значно частіше не розвивалась пологова діяльність протягом 24 годин в порівнянні з вагітними, яким застосовували ПГЕ2 інтравагінально. У жінок зі зрілою шийкою матки не було виявлено суттєвої різниці між застосуванням інтрацервікального та інтравагінального ПГЕ 2 у частоті операції кесаревого розтину та інструментальних пологів [197].

Міфепристон структурований з 19 норстероїдів, має антигестагенний, антиглюкокортикоїдний та антиандрогенний ефект, також блокує гальмівний вплив прогестерону на експресію гена проколагенази та сприяє вивільненню колагенази [198,199], що обумовлює його ефективність щодо підготовки шийки матки до пологів. Міфепристон призводить до збільшення синтезу ПГФ 2α в децидуальній тканині та не збільшує синтез ПГЕ2 в амніотичній рідині. Крім того, препарат відновлює чутливість міоцитів до окситоцину і підвищує чутливість міометрію до інтерлейкіну-1 β . Фармакокінетика його характеризується швидким всмоктуванням і тривалим періодом напіввиведення (25-30 годин) [200].

У більшості розвинутих країн світу рекомендують використовувати міфепристон в акушерстві та гінекології для переривання вагітності в ранніх термінах, підготовки шийки матки до переривання вагітності в II триместрі та для індукції пологів при антенатальній загибелі плода.

У проведеному рандомізованому дослідженні було продемонстровано, що у жінок з незрілою шийкою матки, які отримували міфепристон пологова діяльність наступала в середньому через 48 - 72 години [201]. Основною метою

застосування міфепростону є підготовка до самостійного початку пологової діяльності або оптимізація індукційного процесу, оскільки Міфепростон, на відміну від мізопростолу та дінопростону, є непрямим індуктором скорочень матки. [202].

В систематичному огляді бази даних Cochrane (2009 р.), присвяченому порівнянню ефективності застосування міфепростону з плацебо, було показано, що вагітні, які отримували міфепростон мали частіше розвиток спонтанної пологової діяльності та зрілу шийку матки протягом 48 годин і нижчу частоту кесаревого розтину в порівнянні з плацебо. На думку інших авторів, у вагітних, які отримували міфетростон, частіше відбувались інструментальні пологи, а також розвивався дистрес плода [203].

Індукція пологової діяльності у жінок з ≥ 41 тижня вагітності призводить до зменшення рівня перинатальної захворюваності та смертності у порівнянні з очікувальною тактикою спонтанної пологової діяльності [204]. Більшість досліджень, в яких порівнювали очікувальну тактику ведення пологів з індукцією пологів, не показали вищий ступінь ризику несприятливих результатів. Деякими авторами було встановлено, що індукція пологів призводить до зниження частоти кесаревого розтину і має більш сприятливі перинатальні наслідки, ніж очікувальна тактика [205,206,207].

Необхідними умовами для успішної індукції пологів є визначення терміну гестації, показань та протипоказань, оцінки зрілості шийки матки, стану матері та плода, а також наявність фахового персоналу та затвердженого алгоритму індукції пологів [168].

При прогресуванні вагітності кількість окситоцинових рецепторів в матці зростає. Окситоцин активує шлях фосфоліпази С-інозитола і підвищує рівень внутрішньоклітинного кальцію, стимулюючи скорочення гладких м'язів міометрію [208]. Численні рандомізовані дослідження були зосереджені на використанні окситоцину в індукції пологів. Виявлено, що схеми як з низькою, так і з високою дозою окситоцину однаково впливають на розвиток скоротливої здатності матки [209].

Кокранівський систематичний огляд (2001 р.), присвячений порівнянню ефективності різних методів індукції пологів показав, що використання амніотомії з окситоцином приводило до меншої кількості роділь з меконіальними навколоплідними водами, ніж в плацебо. В порівнянні з інтравагінальним ПРЕ2 амніотомія з окситоцином асоціювались з великою кількістю післяпологових кровотеч. Вагітні, яким застосовували амніотомію з окситоцином у порівнянні з вагітними, що використовували суто амніотомію мали значно меншу кількість інструментальних вагінальних пологів [210].

Таким чином, аналіз численних літературних джерел показав, що ожиріння чинить негативний вплив як на здоров'я вагітної жінки, так і на здоров'я її майбутнього малюка, що складає не тільки медичні, а й економічні проблеми. Розповсюдженість і небезпечність даної патології у жінок репродуктивного віку диктує необхідність подальшого всебічного і поглибленого вивчення патогенетичних механізмів тенденції до переносування вагітності з оцінкою ризику преіндукції та індукції пологів в залежності від фенотипу ожиріння.

Представлений огляд літератури, присвячений проблемі акушерських і перинатальних ускладнень у жінок з ожирінням, підтвердив наявність вірогідного зв'язку між масою тіла матері та патологічним перебігом гестаційного процесу. Важливим залишається вивчення характеру гормонально-метаболічного профілю, притаманного різному типу ожиріння у вагітних, з'ясування його особливостей напередодні пологів для визначення факторів, які впливають на готовність організму до пологів, своєчасний їх початок і завершення.

На сьогодні відсутні чіткі дані щодо визначення готовності організму вагітної до пологів у залежності від типу ожиріння. Актуальним є вивчення прогностичних критеріїв щодо необхідності проведення преіндукції, що дозволить виділити групу ризику вагітних з ожирінням для оптимізації терміну і методу її проведення. Прогнозування ефективності індукції пологів в залежності від типу ожиріння, на нашу думку, дасть можливість поліпшити акушерські та перинатальні наслідки у вагітних з андроїдним та гіноїдним ожирінням.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Дизайн дослідження

Дана наукова робота проводилась на кафедрі акушерства і гінекології №2 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Клінічні дослідження проведено на базі комунального некомерційного підприємства «Київський міський пологовий будинок №6» (КНП) КМПБ№6).

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської Декларації. Обстеження вагітних було добровільним і виконувалось відповідно до вимог біоетичного комітету (протокол № 106 Комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця від 07.11.2017 р.). Всі вагітні були проінформовані про мету дослідження і підписали поінформовану згоду.

Для вирішення поставленої мети та завдань дослідження проведено в II етапи: I етап - ретроспективне та II - проспективне дослідження.

Ретроспективний клініко-статистичний аналіз здійснено за результатами оцінки архівного матеріалу (індивідуальних карт спостереження вагітної та породіллі, історій пологів, історій розвитку новонародженого) 200 вагітних жінок, які перебували у відділенні патології вагітних та народили у пологовому відділенні КНП «КМПБ № 6» за період з 2015 по 2016 роки.

Всі проаналізовані випадки пологів було розподілено на дві групи: основна - 100 вагітних з ожирінням (48 (48,0%) жінок з I ступенем, 32 (32,0%) - з II ступенем та 20 (20,0%) - з III ступенем ожиріння). В групу порівняння відібрано 100 історій пологів жінок з доношеною одноплідною вагітністю та ІМТ 18,5-24,9 кг/м².

Ретроспективне дослідження мало на меті оцінити особливості перебігу вагітності та пологів у жінок з ожирінням, з'ясувати фактори, що впливають на готовність організму вагітної до пологів і забезпечують їх своєчасне настання, провести аналіз і дати оцінку готовності шийки матки до пологів. На основі проведеного клініко-статистичного аналізу розроблено математичну

багатофакторну модель прогнозування готовності шийки матки до пологів та необхідності преіндукції пологів у вагітних з ожирінням. Отримані результати ретроспективного обстеження вагітних були занесені до статистичної бази даних, після чого проводилось математичне їх обрахування з оцінкою рівня вірогідності та значущості.

Проспективне дослідження, відповідно до поставленої мети та завдань дисертаційної роботи, включало комплексне обстеження 119 вагітних з ожирінням, які при взятті на облік по вагітності в терміні до 12 тижнів мали ІМТ >30 кг/м². З них 1 групу склали 61 жінка з андроїдним типом ожиріння та 2 групу - 58 вагітних з гіноїдним типом ожиріння. Контрольну групу склали 57 жінок з ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м².

Для оцінки ефективності преіндукції та індукції пологів на другому етапі проспективного дослідження обстежено і проаналізовано перебіг пологів та стан новонароджених у 75 вагітних з ожирінням різного типу. З групи склали 40 вагітних з андроїдним типом та 4 групу - 35 жінок з гіноїдним типом ожиріння.

Критерії включення жінок у дослідження: вагітні віком від 18 до 45 років, ІМТ >30 кг/м² (при взятті на облік), головне передлежання плода, одноплідна вагітність, відсутність цукрового діабету, системних захворювань, задовільний стан плода.

Критеріями виключення слугували: наявність цукрового діабету, важка екстрагенітальна патологія, багатоплідна вагітність, рубець на матці, вагітність, що настала в результаті допоміжних репродуктивних технологій, поперечне, косе положення плода, тазове передлежання, наявність вад розвитку плода, прийом медикаментів, що впливають на вуглеводний і жировий обміни, грубі порушення неврологічного статусу, хронічна серцева недостатність, відмова вагітних від участі в дослідженні за будь-яких причин.

Всі обстежені перебували та народжували в пологовому відділенні КНП «КМПБ № 6» в період з 2017 по 2020 роки.

2.2. Спеціальні методи дослідження.

Для проведення даних досліджень нами розроблена спеціальна карта, до якої вносили всі клінічні, функціональні й лабораторні методи дослідження. Надалі, отримані результати оброблено на комп'ютері за допомогою стандартних і спеціально розроблених програм.

Всім жінкам проводили комплекс клініко-лабораторних обстежень відповідно до вимог нормативних документів щодо спостереження за вагітними. При надходженні вагітної до стаціонару проводили оцінку соматичного здоров'я, гінекологічного і репродуктивного анамнезу та вивчали особливості перебігу даної вагітності за параметрами, які були розроблені на основі опитування, аналізу обмінних карт та історій пологів.

Термін вагітності встановлювали на підставі комплексних даних анамнезу, враховуючи перший день останньої менструації, перше ворухіння плода, вказаного жінкою терміну і даних УЗД.

Визначалася маса тіла в кг до 12 тижнів вагітності, при першому візиті, зріст у м. Для оцінки ступеня ожиріння обчислювався індекс маси тіла (індекс Кетеле) за формулою: $IMT = \text{маса тіла (кг)} / \text{зріст (м)}^2$ [211]. Інтерпретація ІМТ проводилась згідно з рекомендаціями ВООЗ (Ройтберг Г.Е., 2007 р.).

При ІМТ - 18,5 – 24,9 кг/м² - фізіологічна маса тіла,

25,0-29,9 кг/м²- надлишкова маса тіла,

30,0 – 34,9 кг/м² - ожиріння I ступеня;

35,0 – 39,9 кг/м² - ожиріння II ступеня,

>40,0 кг/м² - ожиріння III ступеня.

Оцінку окружності талії та стегон проводили сантиметровою стрічкою в положенні жінки стоячи, згідно з загальноприйнятими правилами.

Діагноз аліментарно-конституціонального ожиріння встановлювали шляхом ретельного вивчення анамнезу, огляду ендокринолога, клінічного та лабораторного досліджень, що дозволило виключити жінок з іншими формами ожиріння та тяжкою супутньою патологією. За антропометричними даними та оцінкою розподілу жирової тканини визначали тип ожиріння (андроїдний або

гіноїдний). Андроїдний тип ожиріння характеризується співвідношенням ОТ/ОС $\geq 0,85$, гіноїдний- $< 0,8$.

Рівень АТ визначали сфігмоманометром за методом М.С. Короткова на обох руках тричі з 5-хвилинним інтервалом в положенні сидячи, після 10-хвилинного відпочинку. За 1 годину до дослідження жінкам було рекомендовано виключити вживання кави та чаю. При вимірюванні АТ для жінок із нормальною масою тіла використовували стандартну манжету (обвід 30-35 см), а для пацієток з ожирінням манжету великого розміру (обвід 51 см), що встановлювали на рівні серця з положенням нижнього краю на 2 см вище ліктьового згину. Середній артеріальний тиск розраховувався за формулою: САТ = (АТ систолічний + 2 АТ діастолічного)/3.

Біохімічне дослідження крові проводили зранку натще шляхом взяття крові з ліктьової вени у вагітних в терміні гестації 39,6 – 40,6 тижнів. Для вивчення вуглеводного статусу після 12-годинного голодування визначали рівень глюкози та вміст імунореактивного інсуліну в сироватці крові. Рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом із використанням реагентів (BioSystems, Spain) на біохімічному напівавтоматичному аналізаторі «SINNOWA BS-3000M». Оцінку метаболічного профілю проводили за визначенням рівня інсуліну в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-системи (DRG Instrument GmbH, Germany). Індекс НОМА (Homeostasis Model Assesment) розраховували за формулою:

$$\text{НОМА} = (\text{глікемія натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОД/л)}) / 22,5.$$

З метою оцінки стану фетоплацентарного комплексу досліджувався вміст у периферичній крові гормонів: естрадіолу (Е2), естріолу (Е3), плацентарного лактогену (ПЛ), тестостерону (Т), кортизолу, дегідроепіальдостерону-сульфату (ДГЕА-сульфат), прогестерону (П) (DRG Instrument GmbH, Germany) в сироватці крові імуноферментним методом за допомогою тест-системи, відповідно до інструкції виробника на універсальному автоматичному фотометрі BioTek ELx800.

Функціонування плацентарної системи оцінювали на основі комплексного обстеження, що включало ультразвукове дослідження, доплерометрію і кардіотокографію. Ехографічні, доплерометричні та доплерографічні дослідження були виконані на ультразвуковому апараті “VOLUSON-530” (Австрія), що забезпечений спеціальними програмами для розрахунку терміну вагітності (за Cambell і Hansmann) та маси плода (за Shepard). Під час дослідження проводили ультразвукову фетометрію, плацентографію, визначали кількість навколоплідних вод.

При визначенні структури плаценти у якості одного з показників враховували ступінь зрілості плаценти, що виявляли на підставі загальноприйнятої класифікації [212]. При цьому оцінювали відповідність ступеня зрілості плаценти до гестаційного терміну. Товщину плаценти вимірювали в середній частині, у місці прикріплення пуповини. Отримані результати порівнювали з нормативними значеннями. Стан плаценти розцінювали як відповідний нормальному в тому випадку, якщо ступінь її зрілості та товщина відповідали терміну вагітності. Виявлення відхилень від зазначених параметрів свідчило про порушення стану і функції плаценти.

При оцінці об'єму навколоплідних вод (ОНВ) виділяли маловоддя, багатоводдя і нормальну кількість навколоплідних вод. ОНВ вважали нормальним, якщо середній діаметр довільно обраних вільних просторів („кишень”), заповнених водами, знаходився в межах від 2 до 8 см. Багатоводдя характеризувалося розміром „кишень” більше як 8 см, а маловоддя - відповідно менш як 2 см [212].

Біофізичний профіль плода оцінювали у балах за шкалою A.Vintzileos (1989). Виходячи з принципів користування даною шкалою, кожний із досліджуваних показників біофізичного профілю плода (БПП), а саме реактивність серцевої діяльності плода за даними нестресового тесту, дихальні рухи плода, рухова активність плода, тонус плода, кількість навколоплідних вод, ступінь зрілості плаценти оцінювали в балах від 0 до 2 у залежності від ступеня його відхилення. Отриманий при сумуванні балів індекс відповідав ознакам того

або іншого ступеня вираженості плацентарної дисфункції. Індекс 11-12 балів свідчив про відсутність ознак плацентарної дисфункції (ПД), 9-10 – вказував на ехографічні ознаки компенсованої форми ПД, 7-8 – на ехографічні ознаки субкомпенсованої форми, 5-6 – на ехографічні ознаки декомпенсованої форми та <5 – на ехографічні ознаки критичної форми ПД.

Доплерометричні дослідження кровообігу у функціональній системі „мати-плацента-плід” дозволяли проводити оцінку кривих швидкостей кровотоку (КШК), при якій основне значення має співвідношення між швидкостями кровотоку в різні фази серцевого циклу. Досліджували індекс резистентності (ІР) і систоло-діастолічне відношення (СДВ). СДВ – це відношення максимальної систолічної (А) і кінцевої діастолічної (В) швидкості кровообігу: $СДВ=A/B$.

ІР– це відношення різниці між максимальною систолічною і кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровообігу:

$$ІР=(A-B)/A$$

Доплерометричні дослідження кровотоку проводили в артерії пуповини (АП), у правій і лівій маткових артеріях (МА), середній мозковій артерії плода (СМА). Кровообіг в АП використовували в її середній частині на достатньому віддаленні від місця її входження в черевну порожнину плода і в плаценту. Кровообіг у МА досліджували при поздовжньому скануванні в ділянках бокових стінок матки.

У наших дослідженнях ми використовували діагностичні критерії порушень кровообігу у функціональній системі «мати-плацента-плід» у терміни 39,6-40,6 тижнів вагітності, запропоновані А.І. Стрижаковим і співавт (2010). [213]: СДВ КШК в АП – 3,0 і більше; ЦПВ нижче 1,0; у МА – 2,0 і більше. Доплерометричні дослідження проводили в стандартних умовах у період апное і рухового спокою плода.

Оцінку реактивності серцево-судинної системи плода в обстежених пацієнток здійснювали за допомогою кардіотокографічних досліджень на фетальному моніторі Sonicaid Team Oxford Instruments. Зміни частоти серцевих

скорочень відображалися приладом у вигляді цифрового сигналу і графічного зображення на паперовій стрічці. Одночасно з записом частоти серцевих скорочень плода реєстрували скорочувальну діяльність матки за допомогою тензометричного датчика, що розташовували в ділянці дна матки. Скорочення матки відображалися приладом у вигляді кривої на паперовій стрічці. Запис КТГ проводили протягом 30 хвилин у положенні вагітної на боці. У процесі дослідження на стрічці запису фіксували рухи плода. При аналізі записів КТГ визначали такі показники: базальну частоту серцевих скорочень плода в уд/хв; стабільність базальної частоти серцевих скорочень; наявність, кількість, тип та вид акцелерацій та децелерацій. Інтерпретацію отриманих даних проводили відповідно до шкали оцінки реактивності серцево-судинної системи плода за W. M. Fisher (1976) [214]. Кожний із показників КТГ оцінювали від 0 до 2 балів і підсумовували отримані бали. Отриманий загальний індекс указував на стан реактивності серцево-судинної системи плода на момент дослідження: 9-10 балів – реактивність у межах норми, 7-8 – початкове порушення реактивності, 5-6 – помірне порушення реактивності, 3-4 – виражене порушення реактивності, < 2 – тяжке порушення реактивності.

Для оцінки готовності організму матері до пологів визначали:

- ступінь зрілості шийки матки за 10 бальною шкалою Бішопа (табл. 2.2.1),

Таблиця 2.2.1

Оцінка ступеню „зрілості шийки матки” за шкалою Бішопа

Параметри	Бали		
	0	1	2
Положення шийки матки щодо провідної вісі тазу	Зміщена до крижів	Між крижами і провідною віссю тазу	По провідній вісі тазу
Довжина шийки матки (см)	> 2	1 – 2	1 та <
Консистенція шийки матки	Щільна	Розм'якшена	М'яка
Відкриття зовнішнього вічка (см)	Закрите	1	> 2
Місце знаходження передлежачої частини плода	Рухома над входом в малий таз	Притиснута до входу в малий таз	Притиснута або фіксована у вході в малий таз

Шийка матки, яка оцінювалась як 0-2 бали – вважалась “незрілою”; 3-5 балів – “недостатньо зрілою”; >6 балів – “зрілою”.

- довжину шийки матки за допомогою трансвагінальної ультрасонографії, що проводилась вагінальним конвексним датчиком частотою 5 мГц на ультразвуковому апараті “VOLUSON-530” (Австрія).

Стан новонародженого оцінювали за шкалою Апгар на першій та п’ятій хвилині після народження.

Тактику ведення пологів у вагітних в терміні 39,6-40,6 тижнів було обрано відповідно до чинного клінічного протоколу з акушерської та гінекологічної допомоги МОЗ України [215]. Загальноприйнята тактика ведення вагітних з тенденцією до переносування (>41 тижня вагітності) включала наступні етапи:

1. При «незрілій» (0-2 бали за шкалою Bishop) або «недостатньо зрілій» (3-5 балів за шкалою Bishop) шийці матки проводилась підготовка - преіндукція (preinduction, cervical ripening) шийки матки до пологів за допомогою медикаментозного (простагландини E2 (дінопростон 0,5 мг при необхідності через 6 години 1 мг) або механічного (ламінарій №4-6) методу. Ефективність преіндукції оцінювали за наступними критеріями:

- дозрівання шийки матки, самостійний початок регулярної пологової діяльності протягом 24 годин, час від початку преіндукції до пологів.

2. Індукція пологів (родозбудження) проводилась за умови зрілої шийки матки (>6 балів за шкалою Bishop) за допомогою амніотомії, крапельного внутрішньовенного введення розчину окситоцину.

Критерієм ефективності індукції пологів вважалось досягнення регулярної пологової діяльності без гіперстимуляції матки з наявністю 4–5 маткових скорочень за 10 хв при тривалості скорочень 40–50 с. Родопідсилення проводилось з постійним моніторингом стану плода шляхом проведення КТГ. За відсутності ефекту протягом 6 годин план ведення пологів переглядався та пологи закінчувались операцією кесаревого розтину.

Ускладнення пологів оцінювали згідно з клінічними протоколами з акушерської та гінекологічної допомоги МОЗ України [216,217].

2.3. Статистичні методи.

Статистичний аналіз результатів проведено у пакеті EZR v.1.35 (R statistical software version 3.4.3, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria і SPSS 11.0, MedStat). При проведенні аналізу у всіх випадках критичний рівень значущості прийнятий рівним 0,05. Кількісні ознаки представлено середнім значенням показника та його стандартним відхиленням ($\pm SD$). Для порівняння груп використано критерій Крускала-Уолліса (закон розподілу відрізнявся від нормального). Для представлення якісних ознак розраховувалася їх частота (%), для порівняння частот використано критерій χ^2 -квадрат, для постеріорного порівняння була використана поправка Бонферроні. Для виявлення зв'язку частоти прояву ознаки з ожирінням використовувався критерій χ^2 -квадрат для упорядкованих градацій. Для порівняння показників використано критерій Т-Вілкоксона для пов'язаних вибірок. Закон розподілу показників відрізнявся від нормального (за критерієм Шапіро-Уїлка), тому для представлення даних розраховувалася медіана (Me) та міжквартильний інтервал (QI – QIII). Для порівняння показників використано критерій Крускала-Уолліса, постеріорне порівняння проводилося за критерієм Данна.

Для визначення кореляції між показниками, розподіл яких відрізнявся від нормального, використовували коефіцієнт кореляції Спірмена.

Для виявлення сукупності показників проводився відбір значущих ознак (використано метод покрокового відкидання/включення ознак, з порогом включення $p < 0,2$). Адекватність логістичних моделей оцінювалася за площею під ROC-кривою моделі (AUC – Area under the ROC curve), розраховувався 95% вірогідний інтервал показника (95% BI). Модель вважається адекватною при статистично значущій відмінності величини AUC від 0,5. Для кількісної оцінки ступеня впливу факторних ознак розраховувалися показники відношення шансів (ВШ) та їх 95% BI.

Відношення шансів – статистичний показник (ВШ, англ. - OR від "odds ratio"), один з основних способів описати в чисельному вигляді те, наскільки відсутність або наявність певних наслідків пов'язана з наявністю або відсутністю

певного фактора в конкретній статистичній групі. Відношення шансів – це значення дроби, в чисельнику якого, знаходяться шанси певної події для першої групи, а в знаменнику шанси тієї ж події для іншої групи.

Відношення шансів розраховували за наступною формулою:

$$OR = \frac{A \times D}{B \times C}$$

При проведенні аналізу прийнято критичний рівень значущості $\alpha=0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОЦІНКА АКУШЕРСЬКИХ ТА ПЕРИНАТАЛЬНИХ НАСЛІДКІВ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ОЖИРІННЯМ

3.1. Ретроспективний аналіз преморбідного фону, перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонароджених у жінок з ожирінням

Для вирішення поставленої мети та завдань на I етапі досліджень нами проведено клініко-статистичний аналіз 100 випадків перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду, стану новонароджених у жінок з ожирінням (основна група) за період з 2015 по 2016 рр. на базі КНП «КМПБ№6» м. Києва. Групу порівняння склали 100 історій пологів жінок з нормальною масою тіла.

Середній вік вагітних основної групи становив $30,0 \pm 2,1$ року, групи порівняння - $28,2 \pm 4,5$ роки. Встановлено, що вагітні групи порівняння були вірогідно молодшими, ніж основної групи ($p < 0,05$).

Порушення менструального циклу (ПМЦ) (табл. 3.1.1) було діагностовано у 18 (18,0%) вагітних з ожирінням проти 6 (6,0%) у групі порівняння ($p = 0,02$).

Таблиця 3.1.1

Частота гінекологічних захворювань у вагітних (абс., %)

Показники	Група порівняння, n=100		Основна група, n=100		Рівень значущості відмінності, p
	Абс	%	Абс	%	
ПМЦ	6	6,0	18	18,0	p=0,02
Захворювання шийки матки	10	10,0	31	31,0	p<0,001
Втручання на шийці матки	8	8,0	24	24,0	p=0,004
СПКЯ	5	5,0	14	14,0	p=0,05
Запальні захворювання геніталій	11	11,0	26	26,0	p=0,01
Лейоміома матки	5	5,0	15	15,0	p=0,03

Захворювання шийки матки мали місце у жінки з ожирінням в 3 рази частіше, ніж у групі порівняння ($p < 0,001$). Втручання на шийці матки до вагітності проводились 24 (24,0%) вагітним основної групи та 8 (8,0%) жінкам групи порівняння ($p = 0,004$). СПКЯ діагностували у 2,8 разів частіше у жінок основної групи, ніж в групі порівняння ($p = 0,05$). Запальні захворювання статевих органів відмічено у 2,4 рази частіше ($p = 0,01$) у жінок з ожирінням у порівнянні з вагітними, що мали нормальну масу тіла. У 15,0% вагітних основної групи діагностували лейоміому матки, тоді як у жінок групи порівняння дана доброякісна пухлина матки зустрічалась у 5,0% випадків ($p = 0,03$).

Ожиріння є однією з причин розвитку супутньої екстрагенітальної патології. Проведений аналіз екстрагенітальних захворювань у ретроспективно обстежених нами жінок (табл. 3.1.2) показав, що патологічні стани ССС мали місце в анамнезі у 28 (28,0%) вагітних основної групи, що 3,1 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у вагітних групи порівняння.

Таблиця 3.1.2

Частота екстрагенітальної патології в групах вагітних (абс., %)

Показники	Група порівняння, n=100		Основна група, n=100		Рівень значущості відмінності, p
	абс.	%	абс.	%	
Захворювання ССС	9	9,0	28	28,0	<0,001
Захворювання ШКТ	10	10,0	25	25,0	<0,001
Захворювання щитоподібної залози	12	12,0	29	29,0	<0,001
Захворювання сечовидільної системи	9	9,0	18	18,0	<0,05
Варикозне розширення вен нижніх кінцівок	6	6,0	22	22,0	<0,05

У вагітних із порушенням трофологічного статусу захворювання ШКТ зустрічались у 2,5 рази частіше ($p < 0,05$), ніж у вагітних з нормальною масою тіла.

Захворювання щитоподібної залози мали місце у 2,4 рази частіше ($p < 0,05$) у вагітних основної групи, ніж у групі порівняння. Патологічні стани сечовидільної системи, такі як пієліт, пієлонефрит, сечокам'яна хвороба мали місце у 18 (18%) жінок основної групи проти 9 (9,0%) – групи порівняння. Серед екстрагенітальних захворювань у жінок з ожирінням необхідно виділити значний рівень (22,0%) варикозного розширення вен нижніх кінцівок, в той час, як у групі порівняння представлена нозологічна форма мала місце в 6 (6,0%) випадках ($p < 0,05$).

Таким чином, проведений ретроспективний аналіз преморбідного фону показав високий рівень гінекологічних захворювань серед вагітних з ожирінням, зокрема ПМЦ (18,0%), СПКЯ (14,0%), лейоміоми матки (15,0%), запальних захворювань статевих органів (26,0%), патології шийки матки (31,0%), що обумовило зростання у даного контингенту жінок оперативних втручань на шийці матки (24,0%) ($p < 0,05$).

Серед екстрагенітальної патології варто вказати на значну частоту захворювань ССС (28,0%), ШКТ (25,0%), щитоподібної залози (29,0%), варикозного розширення вен нижніх кінцівок (22,0%) ($p < 0,05$).

Необхідно зазначити, що частота генітальної та екстрагенітальної патології збільшувалась у міру зростання ІМТ та особливо була високою у разі ожиріння II та III ступеня, що зумовлено порушеннями гормонального балансу, а також патологічними метаболічними змінами.

Таблиця 3.1.3

Характеристика репродуктивного анамнезу (абс., %)

Показник	Група порівняння, n=100		Основна група, n=100	
	Абс	%	абс	%
Першовагітні	41	41,0	43	43,0
Повторновагітні	59	59,0	57	57,0
Пологи в анамнезі	50	50,0	45	45,0
Мимовільні викидні	9	9,0	12	12,0

Проводячи оцінку репродуктивної функції встановлено, що 57,0% вагітних основної групи та 59,0% групи порівняння були повторновагітними (табл. 3.1.3). Мимовільні викидні вагітні основної групи мали в 1,3 рази частіше, ніж у групі порівняння.

Аналіз перебігу I триместру вагітності у жінок основної групи виявив високу частоту загрози переривання вагітності (25,0%) на відміну від групи порівняння (10,0%) ($p < 0,05$). Кількість жінок із загрозою переривання вагітності зростала в міру збільшення ступеня ожиріння (рис. 3.1.1).

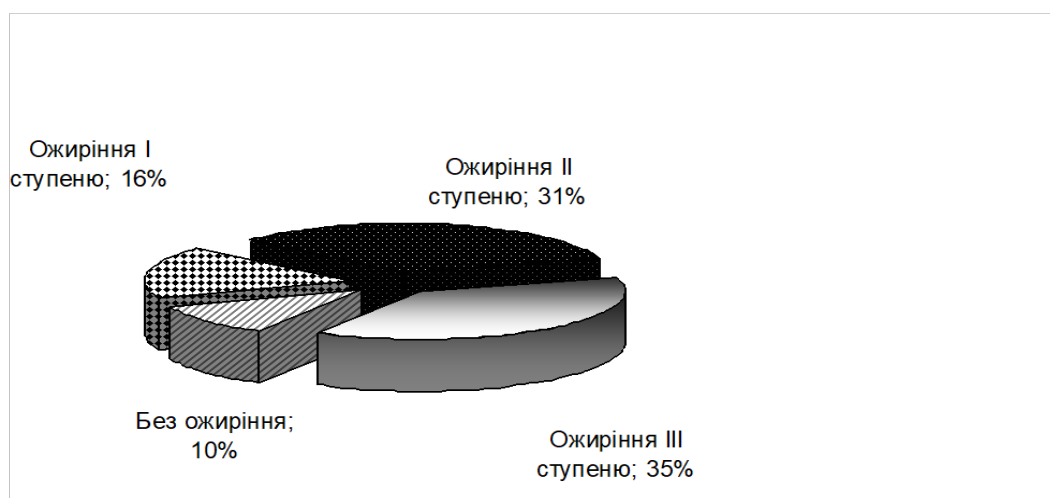


Рис.3.1.1 Частота загрози переривання вагітності у жінок з ожирінням в I триместрі (%)

Блювання вагітних діагностовано в 1,4 рази частіше у жінок з ожирінням, ніж у вагітних з нормальною масою тіла.

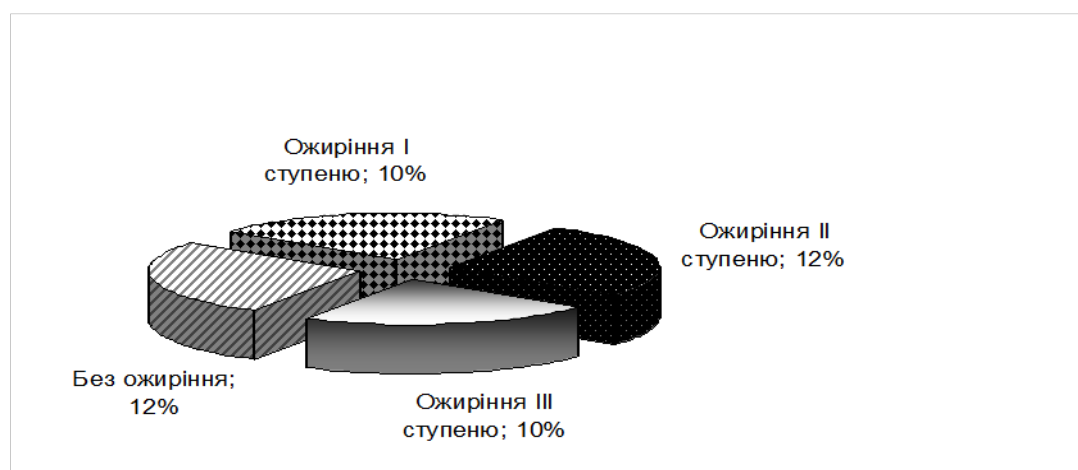


Рис.3.1.2 Частота анемії у вагітних з ожирінням у I триместрі

При аналізі частоти анемії у підгрупах вагітних з ожирінням не виявлено вірогідної різниці. Так, анемія вагітних в I триместрі складала майже однаковий відсоток в обох групах: в основній -11,0% та в групі порівняння – 12,0% (рис. 3.1.2).

У II триместрі вагітності (табл. 3.1.4) ускладненням, що зустрічалось найчастіше, була гіпертензія вагітних. Кількість вагітних із гіпертензивними станами в основній групі в 7,3 рази перевищувала таких у групі порівняння ($p<0,05$). Слід зазначити, що частота преєклампсії у вагітних з III ступенем ожиріння була в 5 разів вищою ($p<0,05$), ніж у жінок з I ступенем ожиріння і в 10 разів перевищувала частоту виникнення преєклампсії в II триместрі у респонденток з нормальною масою тіла.

Таблиця 3.1.4

Частота ускладнень у вагітних в II триместрі (абс., %)

Показники	Група порівняння n=100		Основна група n=100		Рівень значущості відмінності, p
	абс.	%	абс.	%	
Гіпертензія вагітних	3	3,0	22	22,0	<0,001
Преєклампсія	2	2,0	9	9,0	>0,05
Пізні мимовільні викидні	14	14,0	15	15,0	>0,05
Загроза передчасних пологів	8	8,0	10	10,0	>0,05
Анемія вагітних	13	13,0	12	12,0	>0,05
Безсимптомна бактеріурія	10	10,0	22	22,0	<0,001
Гестаційний пієлонефрит	4	4,0	7	7,0	>0,05
Дисфункція плаценти	3	3,0	6	6,0	>0,05
Багатоводдя	4	4,0	4	4,0	>0,05

У вагітних з ожирінням спостерігалось вірогідне збільшення випадків безсимптомної бактеріурії, що зустрічалась у 2,2 рази ($p<0,05$) частіше, ніж у групі жінок з нормальною масою тіла.

За іншими ускладненнями в II триместрі вагітності суттєвих відмінностей між групами не виявлено ($p>0,05$).

Аналізуючи перебіг вагітності в обох групах спостереження в III триместрі гестації (табл. 3.1.5) встановлено, що у більшості жінок з ожирінням перебіг вагітності був ускладненим. Так, дисфункція плаценти зустрічалась у 18 (18,0%) вагітних з ожирінням на відміну від групи порівняння, де дане ускладнення діагностовано в 5 (5,0%) жінок ($p=0,008$). У міру зростання ступеня ожиріння кількість жінок із дисфункцією плаценти збільшувалась. Виникнення плацентарної дисфункції пов'язують з впливом гормонально-метаболічних змін при ожирінні, які порушують нормальний газообмін та метаболічну функцію плаценти та матково-плацентарний кровообіг.

Таблиця 3.1.5

Частота ускладнень вагітності у жінок в III триместрі (абс.,%)

Показники	Група порівняння n=100		Основна група n=100		Рівень значущості відмінності, p
	абс.	%	абс.	%	
Гіпертензія вагітних	3	3,0	17	17,0*	<0,001
Прееклампсія	5	5,0	32	32,0*	<0,001
Загроза передчасних пологів	10	10,0	21	21,0	0,05
Анемія вагітних	14	14,0	16	16,0	>0,05
Безсимптомна бактеріурія	6	6,0	12	12,0	0,22
Гестаційний пієлонефрит	2	2,0	4	4,0	>0,05
Дисфункція плаценти	5	5,0	18	18,0	0,008
Багатоводдя	6	6,0	5	5,0	>0,05
Маловоддя	3	3,0	3	3,0	>0,05
ЗРП	3	3,0	5	5,0	>0,05

Гестаційну гіпертензію в основній групі виявлено в 17,0 % вагітних, в той час, як у групі порівняння - в поодиноких випадках (3,0%), ($p<0,05$). Частота вагітних із гестаційною гіпертензією зростала зі збільшенням ІМТ та у жінок з

III ступенем ожиріння в 10 разів перевищувала показник вагітних з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). Таке загрозливе ускладнення вагітності, як преєклампсія, мало місце в 32,0% жінок з ожирінням, що в 6,4 рази перевищував показник групи порівняння ($p < 0,05$). Необхідно зазначити, що преєклампсія важкого ступеня мала місце лише у жінок з ожирінням. Зі збільшенням ступеня ожиріння підвищувалась частота та важкість перебігу гіпертензивних розладів під час вагітності, в тому числі - преєклампсії.

Загроза передчасних пологів у жінок з ожирінням спостерігалась у 2,1 рази частіше, ніж у жінок з нормальною масою тіла ($p = 0,05$).

Аналіз частоти таких ускладнень, як безсимптомна бактеріурія, гестаційний пієлонефрит, багатоводдя, маловоддя, анемія вагітних, затримка росту плода не виявив вірогідної різниці у групах спостереження ($p > 0,05$).

Таким чином, ожиріння є фактором ризику, що негативно впливає на перебіг вагітності, про що свідчить зростання частоти в I триместрі загрози переривання вагітності (25,0%), в II триместрі - гіпертензивних розладів (31,0 %) та безсимптомної бактеріурії (22,0%), в III – дисфункції плаценти (18,0%), загрози передчасних пологів (21,0%), гестаційної гіпертензії (17,0%) та преєклампсії (32,0%). Необхідно зазначити, що частота гіпертензивних розладів зростала в II та III триместрах вагітності, прямо пропорційно корелюючи зі ступенем ожиріння. Дисфункція плаценти відмічалась у 2 рази частіше у вагітних з ожирінням III ступеня, ніж у жінок з I та II ступенем ожиріння.

Нами проведено аналіз характеру перебігу пологів та їх ускладнень на основі оцінки їх своєчасності за терміном вагітності на момент початку пологової діяльності (таб.3.1.6).

За нашими даними, частота передчасних пологів у вагітних з ожирінням була в 1,7 разів вищою, ніж у групі порівняння. Частота своєчасного настання пологів була нижчою в 1,5 рази у вагітних основної групи, ніж у жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Також, слід зауважити, що в групі пацієток з ожирінням пролонгована вагітність відмічалась в 4 рази частіше, ніж у вагітних з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Таблиця 3.1.6

Характеристика термінів початку пологів (абс., %)

Показники	Група порівняння n=100		Основна група n=100	
	абс.	%	абс.	%
Передчасні пологи	7	7,0	12	12,0
Своєчасні пологи	85	85,0	56	56,0*
Пролонгована вагітність	6	6,0	24	24,0*
Переношена вагітність	2	2,0	8	8,0

Примітки: * $p < 0,05$ різниця показників вірогідна відносно групи порівняння

Особливо важливим є той факт, що переносування вагітності спостерігалось у 4 рази частіше в групі вагітних з ожирінням, ніж у жінок, що мали нормальний ІМТ. Найвища частота переносування вагітності була притаманна жінкам з II та III ступенем ожиріння, що свідчить про негативні наслідки ожиріння, вплив патологічних гормональних і метаболічних змін на своєчасність початку пологової діяльності.

Для визначення готовності організму матері до пологів всім ретроспективно обстеженим вагітним проводилась оцінка зрілості шийки матки за 10 бальною шкалою Бішопа (таб. 3.1.7). Встановлено, що серед пацієнок «зріла» шийка матки відмічена у значного відсотка жінок як основної (70,0%), так і групи порівняння (94,0%) з переважанням у 1,3 рази серед вагітних з нормальною масою тіла. «Незрілу» або недостатньо «зрілу» шийку матки мали в 5 разів частіше жінки основної групи, ніж вагітні групи порівняння ($p < 0,05$). Слід зазначити, що частіше у вагітних з ожирінням I та II ступеня оцінювали шийку матки за шкалою Бішопа ≥ 5 балів, що безумовно вплинуло на самостійний початок пологової діяльності.

Таблиця 3.1.7

Оцінка зрілості шийки матки за шкалою Бішопа (абс., %)

Показники	Група порівняння n=100		Основна група n=100		Рівень значущості відмінності, p
	абс.	%	абс.	%	
«Зріла» шийка матки	94	94,0	70	70,0	<0,001
«Незріла» або недостатньо «зріла»	6	6,0	30	30,0	<0,001

Так, в основній групі самостійний початок пологів при доношеній вагітності (37 і більше - 41 тиждень) мали 56,0% вагітних на відміну від 86,0% - у групі порівняння ($p < 0,05$). Відповідно, вагітні з порушенням ліпідного обміну мали у 2 рази зростання ($p < 0,05$) частоти несамостійного початку пологів до терміну гестації 41 тижня у порівнянні з вагітними з нормальним ІМТ в аналогічному терміні.

Вагітні з ожирінням в 3,1 рази частіше мали пролонговану та перенесену вагітності ($p < 0,05$), а також ризик несамостійного початку пологів на відміну від респонденток з нормальною масою тіла ($p < 0,05$).

Жінки з пролонгованою (41 - 41,6 тижнів) та перенесеною (≥ 42 тижнів) вігітністю, які мали «незрілу» або недостатньо «зрілу» шийку матки за шкалою Бішопа, проводили підготовку шийки матки до пологів ламінаріями та простагландином E2 (таб.3.1.8). Серед жінок з ІМТ > 30 кг/м² «незрілу» або недостатньо «зрілу» шийку матки мали 30 (30,0%) вагітних та 6 (6,0%) – з ІМТ < 25 кг/м². Відповідно, преіндукцію пологів проведено в основній групі 26 (26,0%) жінкам, з яких у 14 (54,0%) використовували з метою підготовки пологових шляхів простагландин E2 та у 12 (46,0%) - ламінарії. У групі порівняння у 6 (6,0%) вагітних проводилась преіндукція пологів, за методами проведення їх було розподілено порівно на дві підгрупи. Інших 4-х вагітних з ожирінням III ступеня та «незрілою» шийкою матки було розроджено шляхом операції кесаревого розтину з приводу прееклампсії важкого ступеня.

Таблиця 3.1.8

Преіндукція пологів у групах вагітних (абс., %)

Показники	Група порівняння n=100		Основна група n=100		Рівень значущості відмінності, p
	абс.	%	абс.	%	
Преіндукція простагландином E2	3	3,0	14	14,0*	0,02
Преіндукція паличками ламінарій	3	3,0	12	12,0*	

Виходячи з даних історій пологів ретроспективно обстежених жінок встановлено, що у 100,0% вагітних основної групи самостійна пологова діяльність розвинулась протягом 24 годин після застосування простагландина E2, яка у 12 (85,7%) випадках завершилась фізіологічними пологами та у 2 (14,3%) – оперативним розродженням. У 66,7% вагітних групи порівняння ефект від застосування простагландину E2 також було досягнуто (самостійна пологова діяльність протягом 24 год). Пологи в 50,0% роділь були фізіологічними та в 50,0% - патологічними. Тільки одній вагітній з нормальною масою тіла після преіндукції простагландином E2 проводили індукцію пологів.

При проведенні преіндукції пологів ламінаріями у 6 (50,0%) жінок з ожирінням було досягнуто бажаного ефекту («зріла» шийка матки) та у 6 (50,0%) протягом 24 годин розвинулась самостійна пологова діяльність, яка у 3 (50,0%) вагітних завершилась фізіологічними пологами (після проведення індукції пологів) через природні статеві шляхи та у 3 (50,0%) – оперативним розродженням. У групі порівняння «зріла» шийка матки після введення паличок ламінарій спостерігалась у 2-х вагітних, що склало 66,7% та 1 вагітна була розроджена шляхом операції кесаревого розтину (33,3%). Після преіндукції пологів простагландином E2 самостійна пологова діяльність розвинулась у 94,1% вагітних, що потребували преіндукції, а після введення ламінарій - у 46,7%, (p=0,01).

Таким чином, при проведенні преіндукції пологів у вагітних з ожирінням очікуваний результат (спонтанна пологова діяльність протягом 24 годин) частіше досягався у разі застосування простагландину E2.

Після преіндукції вагітним проводилась індукція пологів, яка у 2(33,3%) жінок з ожирінням завершилась фізіологічними пологами та 4(66,7%) - оперативним розродженням, а в групі порівняння – 2(100,0%) випадках були нормальні пологи.

Нами встановлено, що передчасні пологи мали місце у 12 (12,0%) вагітних основної групи, з яких 16,7% розроджено шляхом операції кесаревого розтину з приводу прееклампсії важкого ступеня та дистресу плода. У 7 (7,0%) жінок групи порівняння відбулись передчасні пологи, з яких 1-й (14,3%) вагітній проведено оперативне розродження, показанням до якого був дистрес плода в пологах.

Запізнілі пологи (таб. 3.1.9) у вагітних з ожирінням були у 8 (8,0%) жінок, з яких у 2 (25,0%) мало місце оперативне розродження за показаннями: клінічно вузький таз і пологозбудження без ефекту. В групі вагітних з нормальною масою тіла запізнілі пологи відбулись у 2 (2,0%) випадках, із них – у 1-ї вагітної вони закінчились через природні пологові шляхи та в 1-ї – шляхом операції кесаревого розтину у зв'язку з дистресом плода в пологах.

Своєчасні пологи відбулись у 80 (80,0%) породіль основної групи, з яких у 29 (36,3%) завершилися шляхом операції кесаревого розтину за показаннями: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції - у 11, пологозбудження без ефекту - у 5, дистрес плода під час пологів - у 6, клінічно вузький таз - у 4 та прееклампсія важкого ступеня - у 3. У групі порівняння у 91 (91,0%) породіллі мали місце своєчасні пологи, з яких у 8 (8,8%) вони закінчились оперативним розродженням за показаннями: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції - у 3, дистрес плода під час пологів - у 3, клінічно вузький таз - у 2.

Таблиця 3.1.9
Частота та характер пологів у досліджуваних групах (абс., %)

Пологи	Група порівняння, n=100		Основна група, n=100		Рівень значущості відмінності, p
	абс.	%	абс.	%	
Своєчасні пологи	91	91,0	80	80,0	0,07
Передчасні пологи	7	7,0	12	12,0	
Запізнілі пологи	2	2,0	8	8,0	

При проведенні аналізу щодо своєчасності настання пологів, не виявлено статистично значущої відмінності розподілу частот для жінок основної групи та групи порівняння ($p=0,07$). Водночас при аналізі частоти своєчасних пологів (рис.3.1.3) виявлено наявність тенденції до зниження частоти своєчасних пологів зі зростанням ступеня ожиріння у вагітних ($p=0,003$).

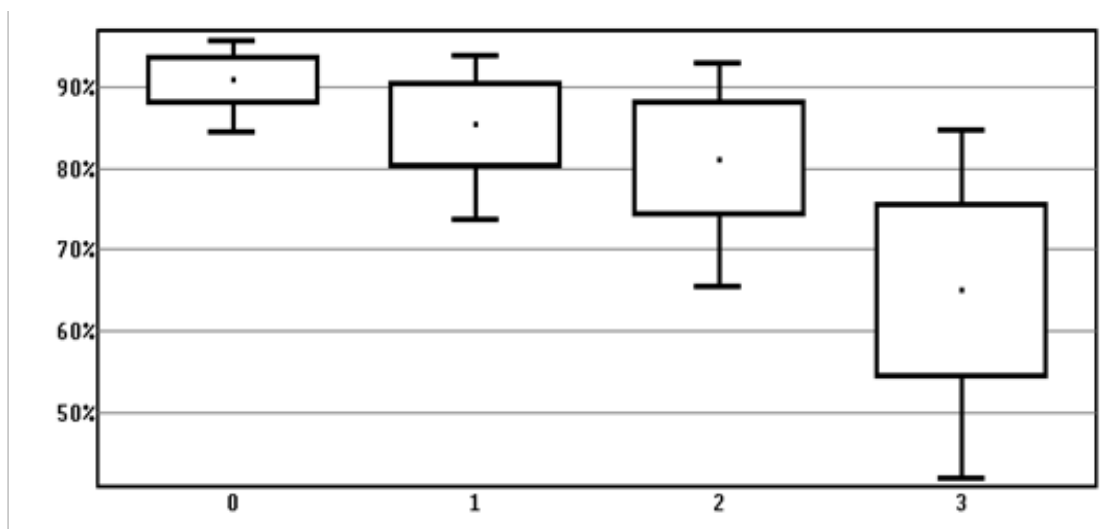


Рисунок 3.1.3 Частота своєчасних пологів у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів та групи порівняння, частота (%), стандартна похибка і 95% ВІ.

Передчасний розрив плодових оболонок був у 26,0% жінок з ожирінням, що у 2,6 рази перевищує аналогічний показник в групі порівняння, $p<0,05$. Частота розривів промежини, піхви, шийки матки, зовнішніх статевих органів була вища у жінок з ожирінням (45,0 %), у порівнянні з вагітними з фізіологічною масою тіла (20,0%). Ручне обстеження порожнини матки проводилось лише у вагітних з ожирінням (6,0%) з переношеною та

продовженою вагітністю, показанням до якого було: затримка залишків плацентарної тканини та щільне прикріплення плаценти.

Пологи шляхом операції кесаревого розтину закінчувались в 3,3 рази частіше у вагітних з ожирінням (33,0%), ніж у жінок з нормальною масою тіла (10,0%). Частота оперативного розродження підвищувалась зі зростанням ступеня ожиріння(рис.3.1.4).

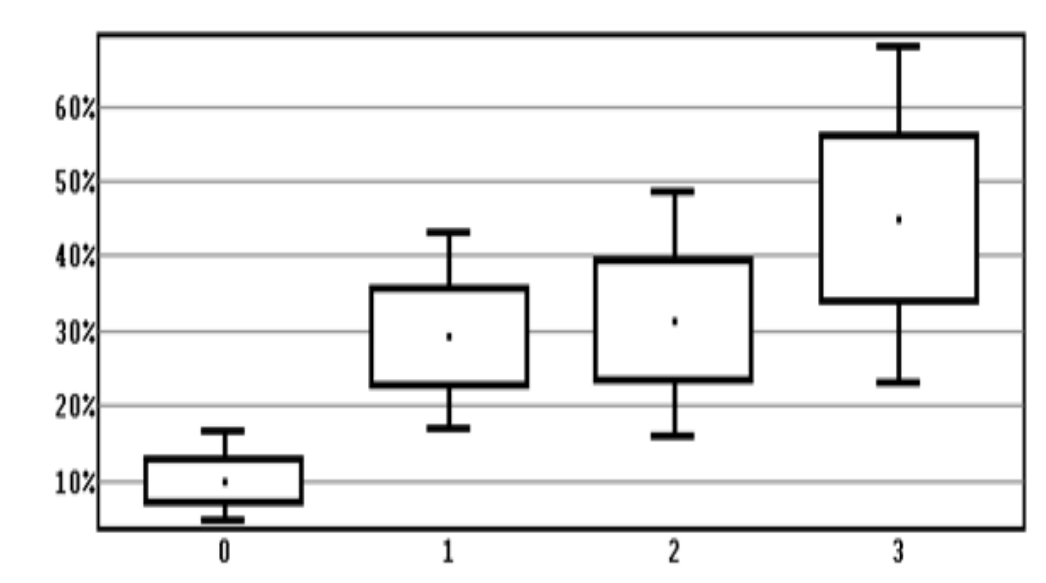


Рисунок 3.1.4 Частота кесарева розтину у вагітних з ожирінням I, II та III ступенів та групи порівняння, частота (%), стандартна похибка і 95% ВІ.

Основними показаннями до оперативного розродження слугували: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції (у 6% вагітних з ожирінням та у 2% - групи порівняння), дистрес плода в пологах (у 7% та у 5%, відповідно), клінічно вузький таз (у 5% та у 2%, відповідно), пологодзбудження без ефекту (у 6 випадках вагітних з ожирінням), що було характерним для вагітних, яким проводилась преідукція пологів.

В післяпологовому періоді у жінок з ожирінням спостерігались випадки субінволюції матки в 10,0%, в групі порівняння таке ускладнення не відмічалось. Післяпологовий ендометрит відмічався у 6,0% жінок з ожирінням та у 3,0% породіль без ожиріння.

Маса новонароджених у жінок з ожирінням перевищувала аналогічний показник вагітних з нормальною масою тіла. Так в основній групі було 12

(12,0%) новонароджених з масою тіла $\geq 4000,0$ г, у групі порівняння – 3 (3,0%). Також частіше в 1,3 рази у вагітних з ожирінням (4,0%) народжувались діти з малою масою тіла ($>2500,0$ г), ніж у жінок групи порівняння (3,0%).

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар на першій та п'ятій хвилині у породіль з ожирінням була вірогідно нижчою, ніж у групі дітей, народжених від жінок з нормальною масою тіла ($p < 0,05$). Так, кількість новонароджених в основній групі жінок з оцінкою за шкалою Апгар 5-6 балів на першій хвилині склала 25 (25,0%), а в групі порівняння – 15 (15,0%). Оцінка за шкалою Апгар 6-7 балів на п'ятій хвилині спостерігалась у породіль з ожирінням в 1,5 рази частіше, ніж у жінок групи порівняння ($p < 0,05$).

Результати проведеного нами ретроспективного аналізу репродуктивної функції свідчать, що частота розвитку акушерських і перинатальних ускладнень у жінок із порушенням жирового обміну є значно вищою, ніж при нормальному трофологічному статусі.

Проведене ретроспективне обстеження вагітних з ожирінням вказує на те, що кількість респонденток з «незрілою» або недостатньо «зрілою» шийкою матки становить 30,0%, що переконливо свідчить про негативний вплив ожиріння на несвоєчасну готовність організму до пологів та, в свою чергу, призводить до збільшення кількості жінок з пролонгованою (24,0%) та перенесеною вагітністю (8,0%). Необхідно зазначити, що у жінок з ожирінням I та II ступеня частіше відзначалась «незріла» або недостатньо «зріла» шийка матки та превалювало переносування вагітності або мала місце пролонгування вагітності. В зв'язку з чим, у 26% вагітних із ожирінням порушувалось питання щодо необхідності проведення преіндукції пологів.

Оцінка ефективності преіндукції пологів показала, що простагландин E2 виявився більш ефективним для підготовки пологових шляхів до пологів, оскільки спонтанна пологова діяльність наступила у 94,1% випадків, тоді як введення ламінарії призвело до очікуваного позитивного результату в 46,7% випадків. Отже, при проведенні преіндукції пологів у вагітних з ожирінням,

очікуваний результат (спонтанна пологова діяльність протягом 24 годин) у 2 рази частіше досягався у вагітних, яким застосовували простагландин E2.

Таким чином, результати проведених нами ретроспективних досліджень переконливо свідчать, що наявність ожиріння у жінок репродуктивного віку є несприятливим підґрунтям щодо ризику розвитку акушерських і перинатальних ускладнень, частота яких зростає у міру збільшення ІМТ. Дана ситуація диктує необхідність розробки програми прогнозування ступеня ризику розвитку «незрілості» шийки матки на основі аналізу історій вагітності та пологів у жінок з ожирінням.

3.2. Оцінка факторів ризику «незрілості» шийки матки у жінок з ожирінням

За даними сучасних літературних джерел [218,219] та враховуючи високу частоту «незрілості» шийки матки у вагітних з ожирінням (30,0%) за даними проведеного ретроспективного дослідження, нами вирішено провести аналіз факторних ознак визначення факторів ризику несвоєчасної «зрілості» шийки матки у даного контингенту жінок.

Для виявлення факторних ознак, які пов'язані з ризиком «незрілості» шийки матки було використано моделі логістичної регресії. Аналіз проведено у двох групах вагітних, з яких у 36 жінок відмічалась «незрілість» шийки матки (результуюча змінна $Y=1$), та у 164 жінок зі «зрілою» шийкою матки (результуюча змінна $Y=0$). Результати проведеного однофакторного аналізу представлені в таблиці 3.2.1.

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зростання ($p<0,001$) ризику «незрілості» шийки матки у жінок з I та II ступенем ожиріння, відповідно $ВШ = 7,1$ (95% ВІ 2,6 – 19,9) та $ВШ=7,1$ (95% ВІ 2,3–21,7) у порівнянні з групою вагітних з нормальною масою тіла. Не було виявлено зв'язку ризику «незрілої» шийки матки з віком, кількістю вагітностей, пологами та репродуктивними втратами в анамнезі у вагітних (відповідно $p=0,57$; $p=0,69$; $p=0,29$; $p=0,24$).

Таблиця 3.2.1

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії факторів ризику
«незрілості» шийки матки

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Ожиріння	Контроль	Референтне значення		
	I ступінь	1,96±0,52	<0,001	7,1 (2,6–19,9)
	II ступінь	1,96±0,57	<0,001	7,1 (2,3–21,7)
	III ступінь	1,65±0,66	0,01	5,2 (1,4–19,3)
Вік пацієнтки, роки		0,024±0,042	0,57	–
Першовагітні		0,15±0,37	0,69	–
Повторновагітні		–0,43±0,38	0,26	–
Репродуктивні втрати в анамнезі		0,62±0,52	0,24	–
Захворювання ССС		1,53±0,51	<0,001	4,6 (2,1–10,3)
Захворювання ШКТ		1,47±0,41	<0,001	4,3 (1,9–9,8)
Захворювання сечовидільної системи		0,04±0,53	0,94	–
Захворювання щитоподібної залози		1,65±0,40	<0,001	5,2 (2,4–11,4)
Захворювання шийки матки		1,92±0,40	<0,001	6,9 (3,1–15,1)
Втручання на шийці матки		2,00±0,43	<0,001	7,4 (3,2–17,1)
Запальні захворювання статевих органів		0,85±0,42	0,04	2,3 (1,0–5,3)
Доброякісні захворювання додатків матки		0,81±0,43	0,06	–
ПМЦ		2,28±0,47	<0,001	9,8 (3,9–24,7)
Лейоміома матки		0,76±0,53	0,15	–
СПКЯ		1,89±0,51	<0,001	6,6 (2,5–17,9)
Дисфункція плаценти		0,97±0,48	0,04	2,6 (1,0–6,8)
Гіпертензивні розлади під час вагітності		0,98±0,41	0,02	2,7 (1,2–6,0)
Безсимптомна бактеріурія		0,93±0,54	0,08	–
Багатоводдя		1,03±0,66	0,12	–
Анемія вагітних		0,15±0,50	0,76	–
Загроза передчасних пологів		–0,50±0,57	0,38	–

Виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику «незрілості» шийки матки при наявності у вагітних захворювань ССС (ВШ = 4,6 (95% ВІ 2,1 – 10,3)), ШКТ (ВШ=4,3 (95% ВІ 1,9–9,8)) та щитоподібної залози (ВШ=5,2 (95% ВІ 2,4–11,4)) у порівнянні з соматично здоровими вагітними. Даний аналіз показав, що підвищується ($p < 0,001$) ризик несвоєчасної готовності шийки матки до терміну пологів при наявності у жінок захворювань шийки матки (ВШ=6,9 (95% ВІ 3,1–15,1)) та її оперативному лікуванні (ВШ=7,4 (95% ВІ 3,2–17,1)) у порівнянні з вагітними без даних захворювань та втручань на шийці матки. Під час проведення аналізу виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику «незрілості» шийки матки у вагітних з ПМФ (ВШ=9,8 (95%ВІ 3,9–24,7)) та СПКЯ (ВШ=6,6 (95% ВІ 2,5–17,9)).

Аналіз захворювань, які ускладнювали перебіг вагітності, а саме гіпертензивні розлади під час вагітності (ВШ=2,7 (95% ВІ 1,2–6,0)) та дисфункція плаценти (ВШ=2,6 (95% ВІ 1,0–6,8)), показав підвищення (відповідно $p=0,02$ і $p=0,04$) ризику «незрілості» шийки матки у порівнянні з жінками, у яких даних ускладнень не спостерігалось. Не було встановлено зв'язку між ризиком «незрілості» шийки матки та такими факторними ознаками, як захворювання сечовидільної системи, додатків матки, лейоміоми, багатоводдям, анемією, безсимптомною бактеріурією та загрозою передчасних пологів.

Для прогнозування ризику несвоєчасної «зрілості» шийки матки нами побудовано багатофакторну модель логістичної регресії, що враховує не тільки незалежний, але і сумісний вплив розглянутих факторних ознак.

Для виявлення мінімального набору ознак, які пов'язані з ризиком «незрілості» шийки матки в багатофакторній моделі логістичної регресії було проведено відбір значущих ознак та проведена оцінка ступеня їх незалежного впливу. При проведенні відбору було виділено вісім значущих ознак: ожиріння, репродуктивні втрати в анамнезі, захворювання ССС, захворювання ШКТ, захворювання щитоподібної залози, захворювання шийки матки, ПМЦ, загроза передчасних пологів. На виділених ознаках побудована восьмифакторна модель

логістичної регресії прогнозування ризику «незрілості» шийки матки, модель адекватна ($X^2=78,6$ при $p<0,001$). На рисунку 3.2.1 наведено криву операційних характеристик моделі.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC= 0,90$ (95% ВІ 0,85 – 0,94), що свідчить про дуже сильний зв'язок ожиріння, репродуктивних втрат в анамнезі, захворювань ССС, ШКТ, щитоподібної залози, шийки матки, ПМЦ та загрози передчасних пологів з ризиком «незрілості» шийки матки. При виборі оптимального порогу чутливості восьмифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику «незрілості» шийки матки становить 88,9% (95% ВІ 73,9% – 96,9%), специфічність – 76,8% (95% ВІ 69,6% – 83,1%).

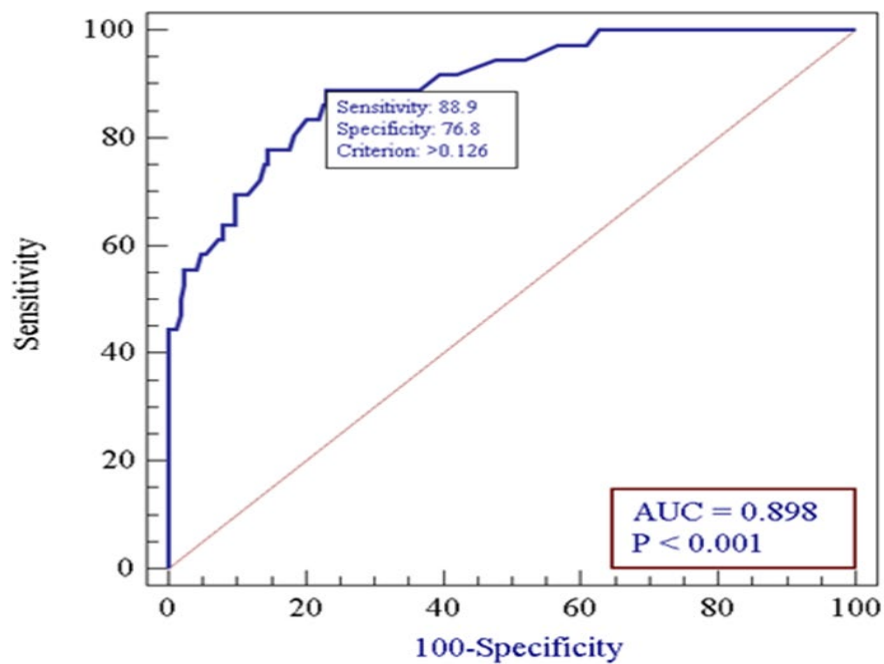


Рисунок 3.2.1 Крива операційних характеристик восьмифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику «незрілості» шийки матки у вагітних з ожирінням

У таблиці 3.2.2 представлено результати багатофакторного аналізу прогнозування факторів ризику «незрілості» шийки матки у вагітних з ожирінням.

Таблиця 3.2.2

Коефіцієнти восьмифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику несвоєчасної «зрілості» шийки матки у вагітних з ожирінням

Факторна ознака		Значення коефіцієнт у моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Ожиріння	Контроль	Референтне значення		
	I ступінь	1,50±0,67	0,03	4,5 (1,2–16,7)
	II ступінь	1,09±0,74	0,14	–
	III ступінь	0,31±0,86	0,72	–
Репродуктивні втрати в анамнезі		1,64±0,69	0,02	5,1 (1,3–19,8)
Захворювання ССС		1,82±0,63	0,004	6,1 (1,9–20,0)
Захворювання ШКТ		1,81±0,61	0,03	4,3 (1,9–9,8)
Захворювання щитоподібної залози		1,35±0,56	0,02	3,9 (1,3–11,6)
Захворювання шийки матки		1,41±0,53	0,008	4,1 (1,4–11,7)
ПМЦ		2,19±0,84	0,001	8,9 (2,5–32,2)
Загроза передчасних пологів		-1,69±0,57	0,04	0,19 (0,04–0,95)

При проведенні багатфакторного аналізу виявлено зростання ($p=0,03$) ризику «незрілості» шийки матки при наявності ожиріння. Так, для пацієток з I ступенем ожиріння ризик зростає, ВШ = 4,5 (95% ВІ 1,2 – 16,7) у порівнянні з групою вагітних з нормальною масою тіла (при стандартизації за іншими 7-ма факторами ризику). Виявлено зростання ($p=0,02$) ризику «незрілості» шийки матки при наявності у вагітних репродуктивних втрат в анамнезі та захворювань щитоподібної залози, відповідно ВШ = 5,1 (95% ВІ 1,3 – 9,8) і ВШ=3,9 (95% ВІ 1,3–11,6) у порівнянні з їх відсутністю (при стандартизації за іншими 7-ма факторами ризику). Виявлено підвищення ($p=0,004$) ризику «незрілості» шийки матки при наявності у вагітних захворювань ССС, ВШ = 6,1 (95% ВІ 1,9 – 20,0) у порівнянні з соматично здоровими жінками (при стандартизації за іншими 7-ма факторами ризику). Встановили зв'язок захворювань ШКТ (ВШ=4,3 (95% ВІ 1,9–9,8) зі зростанням ($p=0,03$) ризику «неготовності» шийки матки до терміну пологів. Аналізуючи захворювання шийки матки (ВШ=4,1 (95% ВІ 1,4–11,7)) та ПМЦ (ВШ=8,9 (95% ВІ 2,5–32,2)), як факторів ризику, які можуть сприяти

несвоєчасному дозріванню шийки матки, встановлено зростання (відповідно $p=0,008$ та $p=0,001$) ризику (при стандартизації за іншими 7-ма факторами ризику). Виявлено зниження ($p=0,04$) ризику «незрілості» шийки матки при наявності у жінок під час вагітності загрози передчасних пологів, ВШ = 0,19 (95% ВІ 0,04 – 0,95) у порівнянні з вагітними, що не мали даних патологічних проявів (при стандартизації за іншими 7-ма факторами ризику).

Отже, ступінь «зрілості» шийки матки є одним із важливих факторів для своєчасних фізіологічних пологів, тому визначення факторів ризику, що можуть вплинути на готовність шийки матки та мати прогностичне значення для перебігу і завершення пологів є надзвичайно актуальним.

При проведенні багатофакторного аналізу було виявлено, що ризик несвоєчасної «зрілості» шийки матки у вагітних зростає за наявності ожиріння, захворювань ССС, ШКТ, щитоподібної залози, ПМЦ, захворювань шийки матки та репродуктивними втратами в анамнезі. Окрім, того було виявлено, що ризик несвоєчасної «зрілості» шийки матки знижується при наявності загрози передчасних пологів, що не було встановлено при проведенні однофакторного аналізу, що свідчить про сумісну важливість факторних чинників.

3.3 Аналіз факторів ризику необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних з ожирінням

Враховуючи високу частоту (26,0%) вагітних з ожирінням, яким проводилась преіндукція пологів, нами вирішено провести аналіз факторних ознак для визначення факторів ризику необхідності проведення преіндукції у даного контингенту жінок на основі отриманих ретроспективних даних.

Вивчення факторних ознак, пов'язаних з ризиком необхідності преіндукції пологів проведено у двох групах вагітних, з яких 32 вагітним проводилась (результуюча змінна $Y=1$) та 168 - не проводилась преіндукція пологів (результуюча змінна $Y=0$). У таблиці 3.3.1 представлені результати проведеного однофакторного аналізу.

Таблиця 3.3.1

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Ожиріння	Контроль	Референтне значення		
	I ступінь	1,65±0,54	0,002	5,2 (1,8–15,0)
	II ступінь	1,81±0,58	0,002	6,1 (2,0–19,0)
	III ступінь	1,37±0,70	0,05	3,9 (1,0–15,4)
Вік пацієнтки, роки		0,027±0,045	0,55	–
Першовагітні		–0,42±0,40	0,29	–
Пологи в анамнезі		0,21±0,59	0,71	–
Репродуктивні втрати в анамнезі		1,47±0,43	0,001	4,4 (1,9–10,0)
Захворювання ССС		1,20±0,43	0,005	3,3 (1,4–7,8)
Захворювання ШКТ		–0,06±0,58	0,92	–
Захворювання сечовидільної системи		1,47±0,42	<0,001	4,3 (1,9–9,8)
Захворювання щитоподібної залози		1,60±0,42	<0,001	4,9 (2,2–11,1)
Захворювання шийки матки		1,74±0,44	<0,001	5,7 (2,4–13,5)
Втручання на шийці матки		0,92±0,44	0,04	2,5 (1,1–5,9)
Запальні захворювання статевих органів		0,86±0,45	0,06	–
Доброякісні захворювання додатків матки		2,11±0,48	<0,001	8,3 (3,3–21,0)
ПМЦ		0,68±0,56	0,22	–
Лейоміома матки		1,87±0,51	<0,001	6,5 (2,4–17,8)
СПКЯ		0,10±0,59	0,87	–
Дисфункція плаценти		–0,04±0,66	0,95	–
Гіпертензивні розлади під час вагітності		0,48±0,46	0,30	–
Безсимптомна бактеріурія		0,84±0,57	0,14	–
Багатоводдя		1,23±0,66	0,06	–
Анемія вагітних		0,37±0,46	0,46	–
Загроза передчасних пологів		–0,66±0,64	0,30	–

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зростання ($p=0,002$) ризику необхідності проведення преіндукції пологів при наявності ожиріння, зокрема для вагітних з I та II ступенем ожиріння ризик зростає, відповідно ВШ =

5,2 (95% ВІ 1,8 – 15,0) та ВШ=6,1 (95% ВІ 2,0- 19,0) у порівнянні з групою вагітних, що мали нормальну масу тіла. Не було виявлено зв'язку ризику необхідності проведення преіндукції пологів з віком вагітних ($p=0,55$), з пологами в анамнезі та першою вагітністю ($p=0,71$ та $p=0,29$), але встановлено зв'язок ($p=0,001$) щодо необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних з мимовільними викиднями в анамнезі, ВШ=4,4 (95% ВІ 1,9-10,0). Виявлено зростання ($p=0,005$) ризику проведення преіндукції пологів при наявності у жінок захворювань ССС, ВШ = 3,3 (95% ВІ 1,4 – 7,8) у порівнянні з соматично здоровими вагітними. Проаналізувавши ризик впливу таких факторів, як захворювання щитоподібної залози, сечовидільної системи, шийки та додатків матки, встановили зростання ризику ($p<0,001$) необхідності преіндукції пологів у вагітних з даними захворюваннями, відповідно ВШ=4,9 (95% ВІ 2,2-11,1), ВШ=4,3 (95% ВІ 1,9-9,8), ВШ=5,7 (95% ВІ 2,4-13,5) та ВШ=8,3 (95% ВІ 3,3-21,0). Не було виявлено зв'язку ризику необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних із захворюваннями ШКТ, запальними захворюваннями статевих органів, ПМФ та СПКЯ. У вагітних з лейоміомою матки ризик проведення підготовки пологових шляхів до пологів зростав ($p<0,001$), ВШ=6,5 (95% ВІ 2,4-17,8).

Для прогнозу ризику необхідності преіндукції пологів у вагітних з ожирінням було побудовано багатофакторну модель логістичної регресії, що враховують не тільки незалежний, але і сумісний вплив розглянутих факторних ознак.

Для виявлення мінімального набору ознак пов'язаних із ризиком необхідності проведення преіндукції пологів у багатофакторній моделі логістичної регресії було проведено відбір значущих ознак та дана оцінка ступеню їх незалежного впливу. При проведенні відбору було виділено шість значущих ознак: ожиріння, захворювання ССС, захворювання щитоподібної залози, ПМЦ, багатоводдя, загроза передчасних пологів. На виділених ознаках побудована шестифакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику

необхідності проведення преіндукції пологів, модель адекватна ($\chi^2=48,0$ при $p<0,001$). На рисинку 3.3.1 наведено криву операційних характеристик моделі.

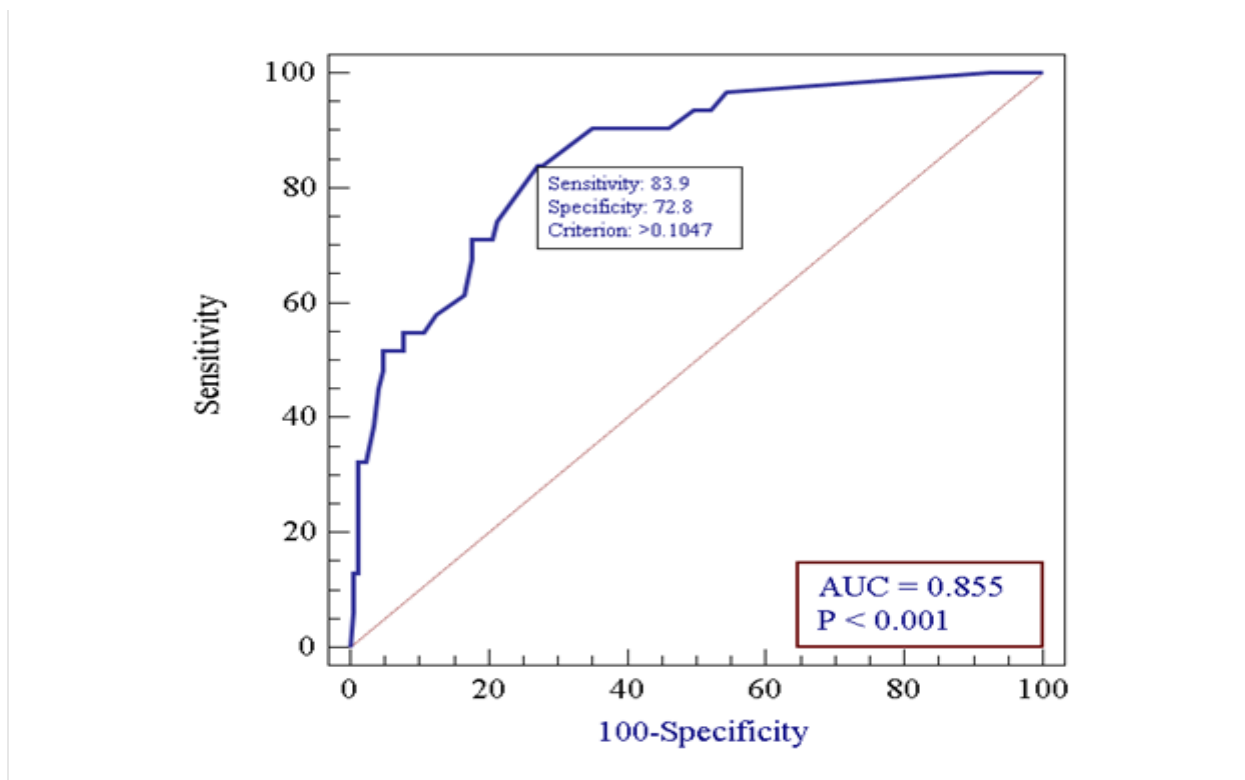


Рисунок 3.3.1. Крива операційних характеристик шестифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику необхідності проведення преіндукції пологів. Наведено критичний поріг, чутливість і специфічність моделі при вибраному порозі.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC= 0,86$ (95% ВІ 0,80 – 0,90), що свідчить про сильний зв'язок ожиріння, захворювань ССС, щитоподібної залози, ПМЦ, багатоводдя та загрози передчасних пологів з ризиком проведення преіндукції пологів. При виборі оптимального порогу чутливість шестифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику проведення преіндукції пологів становить 83,9% (95% ВІ 66,3% – 94,5%), специфічність – 72,8% (95% ВІ 65,4% – 79,3%).

У таблиці 3.3.2 представлено результати багатфакторного аналізу прогнозування ризику необхідності проведення преіндукції пологів у вагітних.

Таблиця 3.3.2

Коефіцієнти шестифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику необхідності проведення преіндукції пологів.

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Ожиріння	Контроль	Референтна		
	I ступінь	1,31±0,60	0,03	3,7 (1,1–12,1)
	II ступінь	1,73±0,68	0,01	5,6 (1,5–21,3)
	III ступінь	0,82±0,79	0,30	–
Захворювання щитоподібної залози		0,99±0,51	0,05	2,7 (1,0–7,3)
Захворювання ССС		1,03±0,52	0,05	2,8 (1,0–7,8)
ПМЦ		2,09±0,58	<0,001	8,1 (2,6–25,4)
Багатоводдя		1,90±0,73	0,01	6,7 (1,6–28,0)
Загроза передчасних пологів		-3,58±0,81	0,06	–

При проведенні багатфакторного аналізу виявлено зростання ($p=0,03$) ризику проведення преіндукції пологів при наявності у вагітних ожиріння I ступеня, ВШ = 3,7 (95% ВІ 1,1 – 12,1), на відміну від вагітних групи порівняння (при стандартизації за іншими 5-ма факторами ризику). Виявлено підвищення ($p=0,01$) ризику преіндукції пологів при наявності ожиріння II ступеня, ВШ = 5,6 (95% ВІ 1,5 – 21,3), ніж у вагітних з нормальною масою тіла (при стандартизації за іншими 5-ма факторами ризику). Встановлено ($p=0,05$) ризик проведення преіндукції пологів у вагітних із захворюваннями ССС, ВШ=2,8 (95% ВІ 1,0-7,8) у порівнянні з соматично здоровими вагітними (при стандартизації за іншими 5-ма факторами ризику). Вагітні із захворюваннями щитоподібної залози мають більший ($p=0,05$) ризик необхідності проведення преіндукції пологів, ВШ=2,7 (95% ВІ 1,0-7,3) на відміну від жінок, в яких дані захворювання не зустрічались (при стандартизації за іншими 5-ма факторами ризику). Проведений аналіз показав зростання ($p<0,001$) ризику необхідності проведення підготовки пологових шляхів у вагітних з ПМФ ВШ=8,1(95% ВІ 2,6-25,4) у порівнянні з вагітними, у яких був нормопонууючий та регулярний менструальний цикл (при

стандартизації за іншими 5-ма факторами ризику). Виявлено зростання ($p=0,01$) ризику проведення преіндукції пологів у вагітних з багатоводдям, ВШ=6,7 (95% ВІ 1,6-28,0) на відмінну від вагітних, що не мали даного ускладнення (при стандартизації за іншими 5-ма факторами ризику).

Таким чином, при проведенні багатофакторного аналізу було виділено факторні ознаки, які пов'язані з ризиком необхідності проведення преіндукції пологів, а саме ожиріння, захворювання ССС та щитоподібної залози, ПМЦ і багатоводдя.

Ретроспективний аналіз показав, що в структурі гінекологічної та соматичної патології у вагітних з ожирінням переважають захворювання, що впливають на ендокринні та метаболічні процеси в організмі жінки, які підвищують ризик ускладненого перебігу вагітності та пологів. У вагітних з ожирінням у 4 рази частіше відмічається тенденція до переношування та переношена вагітність. Ризик «незрілості» шийки матки збільшується при ожирінні, що призводить до підвищення в 4,3 рази кількості жінок з необхідністю проведення преіндукції та індукції пологів. Визначення факторів ризику, які сприяють несвоєчасній «зрілості» шийки матки та необхідності преіндукції пологів, дасть можливість спрогнозувати початок пологової діяльності та перебіг пологів у вагітних з ожирінням.

Основні положення розділу та результати даного фрагменту дослідження представлені в наступних публікаціях:

1. Гнатко О.П., Тишко К.М. Акушерські та перинатальні наслідки у вагітних з ожирінням. Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. 2017;1:56-62.
2. Тишко Е.Н., Гнатко Е. П. Оценка исходов беременности и родов у женщин с ожирением. Сборник научных статей IX Республиканской научно-практической конференции с международным участием

студентов и молодых ученых. Республика Беларусь – Гомель. 2017.С.785-787.

3. Тишко К. М., Гнатко О. П. Особливості перебігу пологів у вагітних з ожирінням. Український науково-медичний молодіжний журнал. 2020. (1).С. 9-19.
4. Tyshko K., Gnatko O., Gurianov V. ASSESSMENT OF RISK FACTORS FOR CERVICAL IMMATUREITY IN TERM PREGNANCY IN OBESE WOMEN. Slovak international scientific journal. 2020;4:29-37.;

РОЗДІЛ 4

КЛІНІКО-ЛАБОРАТОРНА ХАРАКТЕРИСТИКА ВАГІТНИХ З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОЖИРІННЯ ПРИ ДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

4.1. Анамнестично-клінічна характеристика обстежених жінок

На другому етапі нашого дослідження проведено комплексне обстеження 119 вагітних з ожирінням, які при взятті на облік по вагітності в терміні до 12 тижнів мали ІМТ >30 кг/м². З них 1 групу склали 61 жінка з андроїдним типом та 2 групи - 58 вагітних з гіноїдним типом ожиріння. Контрольну групу склали 57 жінок з ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м².

Як в групі з андроїдним типом, так і з гіноїдним типом більшість вагітних мали I ступінь ожиріння (55,7%) та (46,6%) відповідно, з II ступенем було 21(34,4%) вагітна в 1 групі та 22 (37,9%) – у 2 групі, з III ступнем - 6(9,8%) жінок з андроїдним типом та 9 (15,5%) – з гіноїдним типом ожиріння.

Відповідно до отриманих результатів, середній вік вагітних 1 групи склав $29,4 \pm 5,8$ років, 2 групи - $29,3 \pm 5,4$ років та контрольної групи жінок - $28,6 \pm 4,8$ років, при цьому відмінність від контрольної групи не була статистично значуща ($p=0,683$).

В таблиці 4.1.1 представлені основні антропометричні показники жінок сформованих груп. Вірогідних відмінностей у зрості обстежених нами не виявлено ($p>0,05$). Порівнюючи масу тіла виявлено розбіжності між вагітними з ожирінням та контрольною групою спостереження ($p<0,05$). Так, при взятті на облік вагітні з гіноїдним типом ожиріння мали вищий ІМТ ($p<0,05$) в порівнянні з жінками з андроїдним типом, $34,8$ (31-36) кг/м² та $32,6$ (30,3-36) кг/м², відповідно.

У вагітних 1-ї групи співвідношення обводу талії до обводу стегон (ОТ/ОС) перевищувало 0,9, що свідчить про андроїдний тип ожиріння, у 2-ї групи жінок даний показник склав 0,8, що вказує на гіноїдний тип ожиріння, а ОТ/ОС був вищим за показники контрольної групи в 1,5 та 1,6 рази ($p<0,05$).

При госпіталізації вагітних у стаціонар в терміні гестації 39,6-40,6 тижнів різниця в ІМТ між 1 (35,3 кг/м²) та 2 (38,5 кг/м²) групами жінок була статистично значуща, ($p < 0,05$).

Таблиця 4.1.1

Антропометричні показники обстежених жінок ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58
Зріст, см	165,1 \pm 3,5	164,9 \pm 3,1	166,2 \pm 3,3
Маса тіла, кг	62,8 \pm 2,2	93,9 \pm 2,1*	91,3 \pm 1,4*#
ІМТ кг/м ²	21,3 \pm 1,2	32,6 \pm 1,6*	34,8 \pm 1,4*
ОТ/ОС, см	0,72 \pm 0,01	0,92 \pm 0,23*	0,81 \pm 0,21
ІМТ кг/м ² в 39,6-40,6 тиж.	25,2 \pm 0,02	35,3 \pm 1,4*	38,5 \pm 1,6*#
Приріст ІМТ кг/м ²	4,1 \pm 0,01	2,5 \pm 0,02*	4,3 \pm 0,01#

Примітки: *- відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$.

- відмінність від 1 групи статистично значуща, $p < 0,05$

При обчисленні приросту ІМТ у вагітних всіх груп спостереження встановлено, що жінки з гіноїдним типом ожиріння та групи контролю мали тотожну прибавку ІМТ 4 (3-5) кг/м², на відмінну від вагітних з андроїдним типом, в яких приріст ІМТ склав 2,5 (2-4) кг/м², що було в 1,6 рази менше ($p < 0,05$), ніж у разі гіноїдного типу ожиріння та нормальної маси тіла. Жирова тканина різної локалізації різниця своєю структурою жирової клітини, так при ожирінні андроїдного типу відбувається гіперплазія жирової клітини, а при гіноїдному типі – збільшення числа жирових клітин, що призводить до більшого зростання ІМТ у жінок з ожирінням гіноїдного типу.

Проведений аналіз гінекологічної захворюваності в обстежених вагітних (табл. 4.1.2) свідчить, що жінки з андроїдним та гіноїдним типами ожиріння в 4 рази частіше мали доброякісні пухлини статевих органів, ніж у контрольній групі вагітних ($p = 0,028$), що обумовило збільшення в 3,7 рази частоти гінекологічних операцій в обстежених жінок з ожирінням.

Жирова тканина відповідає за периферичне перетворення андрогенів в естрогени, відповідно збільшення кількості ЖТ в організмі призводить до

надмірного синтезу естрогенів. Зниження вироблення глобуліну, що зв'язує статеві гормони печінкою у жінок з ожирінням сприяє підвищенню рівня циркулюючих естрогенів, що і пояснює підвищену частоту доброякісних захворювань статевих органів серед жінок з ожирінням.

Частота фонових захворювань шийки матки була вищою в 1,3 рази у жінок 1 групи у порівнянні з вагітним 2 групи та в 1,1 рази - контрольної групи ($p=0,838$). Так, кількість вагітних, які мали втручання на шийці матки була вищою у 2,3 рази у вагітних з гіноїдним типом, ніж у пацієток з андроїдним ожирінням та контрольної групи.

Таблиця 4.1.2.

Частота гінекологічних захворювань в обстежених групах вагітних (абс., %)

Показник	Контрольна група, n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Доброякісні пухлини статевих органів	3(3,3) ^{A,G}	13 (21,3) ^C	12 (20,7) ^C	0,028
Аномалії розвитку статевих органів	0 (0,0)	1 (1,6)	1 (1,7)	0,615
Гінекологічні операції в анамнезі	2 (3,5)	8 (13,1)	7 (12,1)	0,158
Фонові захворювання шийки матки	10 (17,5)	12 (19,7)	9 (15,5)	0,838
Втручання на шийці матки	4 (7,0)	4 (6,6)	9 (15,5)	0,182
Запальні захворювання статевих органів	10 (17,5)	4 (6,6)	6 (10,3)	0,164
Порушення менструального циклу	1 (1,8) ^A	9 (14,8) ^C	3 (5,2)	0,02
СПКЯ	1 (1,8) ^A	8 (13,1) ^C	2 (3,4)	0,05

Примітка: С– відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

Вік менархе обстежених жінок складав від 11 до 13 років, при цьому нами відмічено, що при ожирінні гіноїдного типу менструації починались майже на 2

роки раніше, ніж у пацієток з андроїдним типом ожиріння та нормальною масою тіла. Тривалість менструального циклу 26-32 дні превалювала в усіх групах спостереження, проте рідше зустрічалась у жінок з ожирінням андроїдного типу (78,0%) та гіноїдного типу (84,0%) у порівнянні з групою контролю (94,0%). Порушення менструального циклу у вагітних 1 групи зустрічалось у 2,8 рази частіше у порівнянні з 2 групою жінок та в 8,2 рази частіше, ніж в контрольній групі ($p=0,02$).

СПКЯ у вагітних з ожирінням андроїдного типу діагностували у 3,9 рази частіше у порівнянні з жінками з гіноїдним типом ожиріння та в 7,3 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи ($p=0,05$).

Ендокринно-метаболічні порушення, такі як інсулінорезистентність, підвищення співвідношення андрогени/естрогени та біологічної активності статевих гормонів, кортизолу та андрогенів, асоційовані з вісцеральним ожирінням та призводять до порушень в репродуктивній системі.

Інші гінекологічні захворювання, аналіз яких представлено в таблиці 4.1.2, не мали різниці в обстежених групах жінок.

Аналіз екстрагенітальної патології (табл. 4.1.3) у вагітних з ожирінням показав, що більшість вагітних з андроїдним та гіноїдним типами мали соматичну патологію. Захворювання щитоподібної залози майже з однаковою частотою були притаманні вагітним із ожирінням, а саме: 21,3% жінок 1 групи та 24,1% - 2 групи, що було в 1,5 та 1,7 рази частіше, ніж в контрольній групі. Серед захворювань щитоподібної залози у жінок з андроїдним типом переважав аутоімунний тиреоїдит (6,6%), а з гіноїдним – вузловий зоб (17,2%).

18,4% вагітних з ожирінням мали варикозну хворобу нижніх кінцівок, яка в 1,7 рази частіше спостерігалась у жінок з андроїдним типом, ніж з гіноїдним і у 2,2 рази, порівняно з контрольною групою, ($p=0,431$).

Таблиця 4.1.3

Екстрагенітальна патологія в обстежених групах вагітних (абс., %)

Показники	Контрольна група n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Захворювання щитоподібної залози	8 (14,0)	13 (21,3)	14 (24,1)	0,375
Гіпотиреоз	0 (0,0)	2 (3,3)	2 (3,4)	0,374
Еутиреоз	3 (5,3)	3 (4,9)	4 (6,9)	0,885
Аутоімунний тиреоїдит	2 (3,5)	4 (6,6)	1 (1,7)	0,393
Вузловий зоб	4 (7,0)	4 (6,6)	10 (17,2)	0,098
Захворювання органів зору	16 (28,1)	10 (16,4)	10 (17,2)	0,221
Варикозна хвороба	3 (5,3)	7 (11,5)	4 (6,9)	0,431
Захворювання серцево-судинної системи	3 (5,3)	8 (13,1)	2 (3,4)	0,069
Набуті вади серця (ПМК, НМК, НАК)	1 (1,8)	2 (3,3)	4 (6,9)	0,348
Артеріальна гіпертензія до вагітності	0 (0,0) ^A	4 (6,6) ^{C,G}	0 (0,0) ^A	0,016
Захворювання шлунково-кишкового тракту	8 (14,0)	10 (16,4)	12 (20,7)	0,629
Захворювання дихальної системи	5 (8,8)	4 (6,6)	7 (12,1)	0,576
Захворювання сечовидільної системи	5 (8,8)	6 (9,8)	9 (15,5)	0,469

Примітка: С – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

A – відмінність від групи з андройдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

Захворювання ССС у вагітних з андройдним типом ожиріння відмічались в 3,8 рази частіше, ніж в групі вагітних з гіноїдним типом та у 2,5 рази частіше у порівнянні з контрольною групою жінок ($p = 0,069$). Артеріальна гіпертензія до вагітності мала місце тільки у вагітних 1 групи спостереження ($p = 0,016$). При вісцеральному ожирінні у кровотік надходить значна кількість вільних жирних

кислот, що суттєво збільшує навантаження на печінку й зумовлює дисліпідемію та ІР. Окрім того, підвищений рівня інсуліну в крові та індексу НОМА-ІР, які прямо корелюють з концентрацією ангіотензину-ІІ та альдостерону, призводять до активації симпатичної нервової системи кровоносних судин нирок та ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, які спричиняють виникненню АГ у жінок з ожирінням

Нами встановлено, що захворювання шлунково-кишкового тракту зустрічались в 1,3 рази частіше у вагітних з гіноїдним типом, ніж з андроїдним та у 1,5 рази частіше у порівнянні з контрольною групою жінок ($p=0,629$). Захворювання дихальної системи мали місце у 12,1% вагітних 2 групи, 6,6% – 1 групи та у 8,8% - контрольної групи. Отже, відмічено збільшення в 1,8 рази кількості жінок з даною патологією у разі гіноїдного типу ожиріння, на відміну від андроїдного ($p=0,576$).

Захворювання сечовидільної системи діагностовано у кожній 6 та 10-ї жінки з гіноїдним та андроїдним типами ожирінням, відповідно, а також у кожній 11-ї – контрольної групи ($p=0,469$).

Аналіз репродуктивної функції (табл. 4.1.4) показав, що серед вагітних з гіноїдним типом ожиріння частота першовагітних була більша в порівнянні з групою жінок, що мали андроїдне ожиріння та контрольною групою, хоча різниця не була статистично значуща. Зокрема, кількість повторновагітних в 1 групі була меншою (49,2 %) у порівнянні з контрольною групою (56,1%) та більшою, ніж у 2 групі (43,1%), ($p=0,376$).

Частота мимовільних викиднів в групах вагітних з ожирінням суттєво не відрізнялась у разі андроїдного та гіноїдного типів: 26,2% та 22,4%. Частота мимовільних викиднів у вагітних групи контролю була у 2,3 та в 1,9 разів нижчою, ніж у пацієток з андроїдним та гіноїдним типами ожиріння ($p=0,049$).

Таблиця 4.1.4

Аналіз репродуктивної функції (абс.,%)

Показник	Контрольна група, n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Вагітність перша	25 (43,9)	31 (50,8)	33 (56,9)	0,376
Вагітність повторна	32 (56,1)	30 (49,2)	25 (43,1)	0,376
Пологи перші	36 (63,2)	39 (63,9)	30 (51,7)	0,321
Пологи повторні	21 (36,8)	22 (36,1)	28 (48,3)	0,321
Мимовільні викидні	7 (12,3) ^{A,G}	16 (26,2) ^C	13 (22,4) ^C	0,049

Примітка: С – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

При аналізі ускладнень перебігу вагітності (табл. 4.1.5) нами було виявлено, що вагітні з гіноїдним типом ожиріння та контрольної групи мали в 1,8 рази та 1,4 рази частіше загрозу переривання вагітності у порівнянні з жінками з андроїдним ожирінням ($p=0,717$).

У групах вагітних з андроїдним та гіноїдним типами ожиріння в 1,2 та в 1,7 рази частіше відмічались запальні захворювання піхви та вульви, ніж у контрольній групі жінок ($p=0,194$). Метаболічні, гормональні та запальні зміни, які відбуваються у вагітних на тлі ожиріння, підвищують сприйнятливність організму до інфекцій та порушують нормальну мікробіоту піхви та шлунково-кишкового тракту, що призводить до високої частоти запальних захворювань статевих органів серед вагітних з ожирінням.

Частота анемії у вагітних з ожирінням була достовірно нижчою ($p=0,03$), ніж в контрольній групі та складала 49,2 % в 1 групі, 41,4% - у 2 групі та 71,9% в групі контролю ($p=0,003$).

Привертає увагу висока частота виникнення гіпертензивних розладів під час вагітності у жінок з ожирінням, що відмічалось в 12 разів частіше ($p < 0,05$) у разі андроїдного та в 7,5 рази - у разі гіноїдного типу у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Відмічено тенденцію до збільшення в 6,4 рази частоти плацентарної дисфункції у вагітних з андроїдним типом ожиріння на відміну від вагітних з гіноїдним типом та контрольної групи. Підвищена частота серед жінок з андроїдним типом ожиріння плацентарної дисфункції та гіпертензивних розладів пов'язана з впливом ряду несприятливих екзогенних та ендогенних факторів, які порушують матково-плацентарний кровообіг, нормальний газообмін та метаболічну функцію плаценти.

Таблиця 4.1.5

Клінічний перебіг вагітності (абс., %)

Показники	Контрольн а група, n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Загроза переривання вагітності	8(14,0)	12 (19,7)	10 (17,2)	0,717
Запальні захворювання піхви та вульви	13 (22,8)	17 (27,9)	22 (37,9)	0,194
Анемія вагітних	41 (71,9) ^G	30 (49,2)	24 (41,4) ^C	0,003
Безсимптомна бактеріурія	18 (31,6)	22 (36,1)	22 (37,9)	0,765
Гіпертензивні розлади під час вагітності	2 (3,5) ^{A, G}	24 (39,3) ^C	15 (25,9) ^C	<0,001
Загроза передчасних пологів	5 (8,8)	4 (6,6)	7 (12,1)	0,576
Плацентарна дисфункція	1 (1,8)	7 (11,5)	1 (1,7)	0,282
Багатоводдя	3 (5,3) ^G	8 (13,1)	13 (22,4) ^C	0,027
Захворювання сечовидільної системи	4 (7,0)	6 (9,8)	6 (10,3)	0,799
Маловоддя	1 (1,8)	5 (8,2)	4 (6,9)	0,284

Примітка: С – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

У жінок з ожирінням гіноїдного типу багатоводдя спостерігалось у кожній 5-ї вагітної, у разі андроїдного - в кожній 7-ї та в контрольній групі лише у 5,3% випадків ($p=0,027$). Можна припустити, що збільшення об'єму навколоплідних вод пов'язано із підвищеною частотою інфекційно-запальних захворювань статевих органів серед вагітних з гіноїдним ожирінням.

Частота маловоддя в групах жінок з ожирінням була в 4,6 та 3,8 разів вищою, відповідно до андроїдного та гіноїдного типів, в порівнянні з вагітними, що мали фізіологічну масу тіла ($p=0,284$). У жінок маловоддя розвивається на тлі порушення обмінних процесів, гіпертензивних розладів та фетоплацентарної недостатності, які характерні для жінок з андроїдним ожирінням.

Нами не було виявлено статистично значущої різниці в частоті виникнення безсимптомної бактеріурії ($p=0,765$) та захворювань сечовидільної системи ($p=0,799$) в обстежених вагітних усіх груп спостереження.

Таким чином, як свідчать результати проведеної анамнестично-клінічної характеристики, групи спостереження підібрані відповідно до поставленої мети та завдань. Безумовно, жінки з ожирінням мають обтяжений соматичний, гінекологічний і репродуктивний анамнез, що негативно впливає на перебіг вагітності про що свідчить частота ускладнень, особливо у разі ожиріння андроїдного типу. Результати проспективного дослідження стали підставою для проведення основних та додаткових лабораторних методів обстеження даного контингенту вагітних.

4.2. Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння

При вивченні особливостей гормонального балансу у вагітних в залежності від типу ожиріння (табл. 4.2.1) напередодні пологів, у терміні 39,6-40,6 тижнів, було встановлено, що рівень прогестерону в сироватці крові був у 1,2 рази вищий ($p<0,05$) у жінок з гіноїдним типом ожиріння у порівнянні з вагітними контрольної групи та жінками, що мали андроїдне ожиріння. Так, концентрація

прогестерону у вагітних 1 групи та групи контролю складала 35,7 (32,6–40,6) нг/мл та 35,4 (33,2–40) нг/мл, відповідно ($p=0,002$).

Рівень прогестерону у сироватці крові прямо корелює з естріолом та естрадіолом у жінок з гіноїдним типом ($r=0,385$; $p<0,05$ та $r=0,375$; $p=0,02$) та зворотно - з андроїдним типом ($r=-0,453$; $p<0,05$ та $r=-0,356$; $p=0,04$) ожиріння. Це свідчить про те, що ожиріння сприяє розвитку дисбалансу гормонів репродуктивної системи, який відображає зміни периферичної трансформації статевих гормонів в залежності від типу ожиріння.

Таблиця 4.2.1

Рівень стероїдних гормонів у сироватці крові обстежених вагітних

Показник	Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58	
Прогестерон (нг/мл)	35,4 ^G (33,2–40)	35,7 ^G (32,6–40,6)	41,15 ^{C, A} (34,6–48)	0,002
Естрадіол (пг/мл)	20690 ^{A, G} (16485,6–23235,7)	17340,5 ^{C, G} (13958,8–20236,8)	24925,3 ^{C, A} (20206,6–30400,5)	<0,001

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

Аналіз отриманих результатів концентрації естрадіолу в трьох групах спостереження показав, що найнижчий рівень був у вагітних з андроїдним типом ожиріння та складав 17340,5 (13958,8–20236,8) пг/мл. Концентрація естрадіолу у жінок з гіноїдним ожирінням становила 24925,3 (20206,6–30400,5) пг/мл, що у 1,2 рази вище ($p<0,05$), ніж у групі контролю та в 1,4 рази вище, ніж у разі андроїдного типу ожиріння ($p<0,05$).

Можна припустити, що значний вклад у метаболізм стероїдних гормонів вносить жирова тканина, яка є важливим джерелом стероїдогенезу та бере участь у регуляції енергетичного метаболізму, нейроендокринної функції та продукції прогестерону та естрадіолу.

Рівень кортизолу (таб.4.2.2) в сироватці крові у вагітних з андроїдним типом ожиріння склав 812,1 (599–1235,150) нмоль/л, що було у 2,7 рази вище у порівнянні з жінками, що мали гіноїдний тип ожиріння та в 1,5 рази вищим, ніж у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$).

Однією з причин гіперкортизолемії у жінок з вісцеральним ожирінням може бути активація гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової та симпатoadриналової систем, яка виникає на тлі психоемоційного стресу материнського організму під час вагітності та призводити до пролонгації вагітності.

Таблиця 4.2.2

Рівень тестостерону, кортизолу та ДГЕА-сульфату в сироватці крові
обстежених вагітних

Показник	Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58	
Тестостерон (нг/мл)	1,9 ^{A,G} (1,6–2,3)	2,4 ^{C,G} (1,7–3,1)	1 ^{C,A} (0,8–1,5)	<0,001
Кортизол (нмоль/л)	526 ^{A,G} (425,075–598,5)	812,1 ^{C,G} (599–1235,150)	301,55 ^{C,A} (221–436)	<0,001
ДГЕА-сульфат (мкг/мл)	0,9 ^A (0,675–1,2)	1,9 ^{C,G} (1,4–2,4)	0,8 ^A (0,6–1,2)	<0,001

Примітки:^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

Рівень тестостерону у вагітних 1 групи був вищим у 2,4 рази, ніж у 2 групі жінок та у 1,3 рази вищим у порівнянні з показниками контрольної групи, ($p < 0,05$). Водночас вагітні з гіноїдним типом ожиріння мали нижчий ($p < 0,05$) в 1,9 рази рівень тестостерону у порівнянні з вагітними групи контролю. Основний синтез статевих гормонів відбувається в яєчниках, а периферична жирова тканина є місцем екстрагонадного синтезу естрогенів з андрогенів (андростендіону і тестостерону) в естрон, який в подальшому перетворюється в більш активний естроген – естрадіол. В дослідженні встановлено вищі

показники тестостерону у вагітних з андроїдним типом ожиріння та зворотній кореляційний зв'язок з естрадіолом ($r=-0,395$; $p=0,003$).

У жінок з андроїдним типом ожиріння концентрація ДГЕА-сульфату була вищою у 2,4 рази ($p<0,05$), ніж у вагітних з гіноїдним типом та вищою у 2,1 рази ($p<0,05$) у порівнянні з показниками вагітних контрольної групи. Не виявлено суттєвої різниці між рівнем ДГЕА-сульфату у вагітних з гіноїдним типом та контрольною групою ($p>0,05$).

В проведеному дослідженні встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня ДЕАС-сульфату з кортизолом ($r=0,375$; $p=0,03$) у жінок з андроїдним та зворотній - з прогестероном та естрадіолом ($r=-0,407$; $p<0,05$, $r=-0,377$; $p=0,04$ відповідно) - з гіноїдними типами ожиріння. Окрім того, виявлено зворотній кореляційний зв'язок кортизолу з естрадіолом ($r=-0,457$; $p<0,05$) у вагітних 1 групи. Встановлені зв'язки між стероїдними гормонами та андрогенами у жінок з ожирінням мають важливе значення, оскільки впливають не тільки на розподіл жирової тканини, а й на перебіг вагітності та пологів і сприяють підвищенню частоти пролонгованої вагітності.

З метою оцінки метаболічного профілю у вагітних з ожирінням нами визначено концентрацію інсуліну і глюкози в сироватці крові, а також розраховано індекс НОМА-IR.

Дані, представлені у таблиці 4.2.3 свідчать, що вагітні з андроїдним типом ожиріння мають у 2 рази вищу концентрацію інсуліну в сироватці крові у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням та з нормальною масою тіла ($p<0,05$). При визначенні концентрації глюкози не було виявлено достовірної різниці між показниками вагітних контрольної групи та жінок з ожирінням ($p>0,05$), але встановлено прямий кореляційний зв'язок рівня інсуліну з глюкозою ($r=0,433$; $p=0,01$) у жінок тільки з ожирінням андроїдного типу. Це означає, що внаслідок компенсаторної гіперінсулінемії у жінок цієї групи підтримується нормальний рівень глюкози в крові, але при постійному підвищенні рівня інсуліну виснажуються компенсаторні можливості β -клітин

підшлункової залози, що призведе поступово до підвищення рівень глюкози та метаболічної декомпенсації.

На сьогодні основним методом визначення інсулінорезистентності є індекс НОМА- IR. Зокрема, при визначенні індексу інсулінорезистентності у вагітних з ожирінням встановлено, що у разі андроїдного типу він є вищим у 2,1 рази, ніж у вагітних з гіноїдним ожирінням та у 2,3 рази в порівнянні з групою контролю ($p < 0,05$).

Дослідження метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння довело розвиток компенсаторної гіперінсулінемії у жінок з андроїдним типом. Окрім того, для даної групи вагітних характерні високі показники індексу резистентності, що може свідчити про патологічну інсулінорезистентність, оскільки вона значно перевищує відповідні показники інсулінорезистентності у жінок з гіноїдним типом ожиріння та контрольної групи.

Таблиця 4.2.3

Показники метаболічного профілю в обстежених вагітних

Показник	Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58	
Інсулін (мкМО/мл)	32 ^A (23–35)	67 ^{C,G} (40–94,5)	33,3 ^A (25,6–43)	<0,001
Глюкоза (ммоль/л)	4,8 (4,4–5,2)	4,9 (4,4–5,4)	4,85 (4,5–5,3)	0,678
Індекс НОМА- IR	6,54 ^A (4,65–8,01)	15,36 ^{C,G} (7,06–21,65)	7,215 ^A (5,67–9,5)	<0,001

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

Серед чинників розвитку інсулінорезистентності розглядають гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка пов'язана з порушенням регуляторних центрів гіпоталамуса, супроводжується підвищенням їх активності та зниженням чутливості до гальмівних впливів з периферії. Хронічний надлишок кортизолу, що розвивається при цьому, знижує чутливість

тканин до інсуліну, тобто сприяє формуванню інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії, про що свідчить встановлений кореляційний зв'язок між рівнем інсуліну та кортизолу ($r=0,421$; $p<0,05$) і кортизолу та індексом НОМА ($r=0,375$; $p=0,02$) у жінок з андроїдним типом ожиріння.

Отже, при вивченні особливостей гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння, було встановлено, що у жінок з гіноїдним типом має місце підвищення рівня прогестерону та естрадіолу у порівнянні з жінками з андроїдним типом та контрольною групою. Вагітні з андроїдним ожирінням мали підвищені рівні в сироватці крові вільного тестостерону, кортизолу та ДГЕА-сульфату в порівнянні з жінками, що мали гіноїдний тип ожиріння та вагітними контрольною групи. Андроїдний тип ожиріння асоціюється з формуванням аномального метаболічного профілю, що характеризується підвищеним рівнем інсуліну та індексу НОМА. Оцінка гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння дозволила визначити відмінності, що можуть чинити негативний вплив на розвиток гестаційного процесу і його завершення, призводячи до низки акушерських та перинатальних ускладнень.

4.3. Стан фетоплацентарного комплексу у вагітних з різними типами ожиріння при доношеній вагітності

Плацента це складний багатофункціональний орган, який підтримує вагітність і сприяє нормальному розвитку плода. На внутрішньоутробному стані плода несприятливо позначаються патологічні зміни, які відбуваються в плаценті, що призводять до материнської та перинатальної захворюваності та смертності.

Гормони фетоплацентарного комплексу, такі як плацентарний лактоген (ПЛ) та естріол мають важливе значення для фізіологічного перебігу вагітності та нормального розвитку плода під час вагітності. Концентрація плацентарних гормонів є маркером у разі порушень стану ФПК і внутрішньоутробного стану плода.

Так, серед вагітних з андроїдним типом ожиріння рівень ПЛ виходив за межі референтних значень (таб. 4.3.1) та був у 1,2 рази нижчий в порівнянні з вагітними, що мали гіноїдний тип та у 1,3 рази нижчим, ніж у вагітних групи контролю. У групі вагітних з гіноїдним ожирінням відмічено недостовірне зниження рівня ПЛ в порівнянні з групою контролю ($p=0,187$). Таким чином, нами визначено зниження рівня ПЛ в сироватці крові при ожирінні.

Як відомо, плацентарний лактоген секретується протягом всієї вагітності та є агоністом інсуліну. ПЛ відіграє важливу роль у регуляції секреції інсуліну в β -клітинах підшлункової залози, стимулюючи їх проліферацію і сприяючи експресії антиапоптотичного білка, про що свідчить встановлений зворотній кореляційний зв'язок ПЛ з інсуліном у вагітних з андроїдним типом ожиріння ($r = -0,334$; $p = 0,027$).

Таблиця 4.3.1

Концентрація плацентарного лактогену та естріолу в сироватці крові

Показник	Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58	
Плацентарний лактоген (мг/л)	6,1 (5,4–6,5)	4,7 (4,4–6,0)	5,8 (5,4–6,4)	0,187
Естріол (нг/мл)	14,7 ^{A, G} (13,6–15,8)	13,9 ^C (13,1–14,9)	13,6 ^C (12,4–15,4)	0,001

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

Естріол є стероїдним гормоном, який при вагітності виробляється печінкою плода, синтезується з естрогенів та попередників андрогенів. Плацентарний прегненолон синтезується в організмі жінки з холестерину та плодовий прегненолон виробляється в наднирниках плода, трансформуються в дегідроепіальдостерон-сульфат (ДГЕА-сульфат). У печінці плода ДГЕА-сульфат перетворюється в 16-ОН-ДГЕА-сульфат, який потрапляє до плаценти, де під

впливом сульфатаз і ароматази перетворюється в естріол. Естріол регулює біохімічні процеси в міометрії, зокрема сприяє покращенню кровоплину в судинах матки, знижує їх опір, а також впливає на проліферативні зміни в молочних залозах під час вагітності.

Порівнюючи рівень естріолу у групах вагітних, нами виявлено його зниження в 1,1 рази у жінок з андроїдним та гіноїдним типами ожиріння у порівнянні з жінками, що мали фізіологічну масу тіла ($p < 0,05$).

Плацентарний лактоген та естріол відображають функціональний стан плаценти та внутрішньоутробний розвиток плода. Нами встановлено прямий кореляційний зв'язок між рівнем естріолу та плацентарного лактогену у вагітних з гіноїдним типом ожиріння ($r = 0,366$; $p = 0,003$).

При проведенні КТГ вагітним у терміні гестації 39,6–40,6 тижнів не виявлено достовірних відмінностей між параметрами КТГ у вагітних з ожирінням та нормальною масою тіла.

Таблиця 4.3.2

Показники доплерометричного дослідження ФПК, ($M \pm m$)

Показники	Група контролю, n=57	Вагітні з ожирінням	
		1 група, n=61	2 група, n=58
СДВ КШК МА	2,0±0,1	2,3±0,3	2,13±0,2
ІР МА	0,50±0,02	0,55±0,04	0,53±0,03
СДВ КШК АП	3,2±0,2	3,8±0,3	3,62±0,2
ІР АП	0,71±0,03	0,80±0,02	0,74±0,03
СДВ КШК СМА	6,2±0,21	5,9±0,1	6,0±0,2
ІР СМА	0,82±0,04	0,77±0,2	0,79±0,03

В таблиці 4.3.2 представлено результати доплерометричного дослідження в матково-плацентарно-плодовому комплексі, з яких видно, що у жінок 1 групи ІР МА та АП був вищий, тоді як ІР СМА нижчий у порівнянні з вагітними 2 та контрольної груп. Недостовірні зміни у фетоплацентарному комплексі у жінок з

андроїдним та гіноїдним типами ожиріння і контрольної групи свідчать про компенсований їх характер.

Підвищення резистентності кровотоку в маткових артеріях було виявлено у 2 (3,3%) вагітних з андроїдним типом ожиріння та у 1 (1,7%) – з гіноїдним. Деструктивні зміни плаценти у вигляді кіст було діагностовано у 3 (5,2%) вагітних з гіноїдним ожирінням.

При проведенні ультразвукового дослідження у 8 (13,1%) вагітних з андроїдним типом ожиріння виявлено багатоводдя (табл. 4.3.3), що в 1,6 рази рідше, ніж у вагітних з гіноїдним ожирінням. Водночас у вагітних з нормальною масою тіла дане ускладнення діагностовано у 2,7 рази рідше, ніж у групі жінок з андроїдним ожирінням. Також нами відмічено статистично значущу різницю ($p=0,027$) щодо діагностування багатоводдя у вагітних з гіноїдним типом ожиріння та контрольної групи.

Оцінка кількості навколоплідних вод показала, що вагітні з андроїдним ожирінням у 8,2% мали маловоддя, що в 1,2 рази перевищує кількість випадків, у порівнянні з жінками, що мали гіноїдний тип та в 4,6 рази - контрольної групи.

Таблиця 4.3.3

Ускладнення вагітних, виявлені при УЗД (абс., %)

Показники	Група контролю, n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Плацентарна дисфункція	1 (1,8)	7 (11,5)	1 (1,7)	0,282
Багатоводдя	3 (5,3) ^G	8 (13,1)	13 (22,4) ^C	0,027
Маловоддя	1 (1,8)	5 (8,2)	4 (6,9)	0,284

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

^A - відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

У вагітних з ожирінням андроїдного типу нами виявлено зміни фетоплацентарного комплексу, про що свідчить частота плацентарної

дисфункції. Так, в 1 групі вагітних плацентарну дисфункцію діагностовано в 6,8 рази частіше у порівнянні з жінками 2 групи та групи контролю. Дисфункцію плаценти відмічено у поодиноких випадках вагітних 2 групи та групи контролю ($p=0,282$).

Середня маса плода при ультразвуковому дослідженні склала 3632 г (3400-4100) у разі андроїдного ожиріння та 3630 г (3200-3870) при гіноїдному типі. У вагітних контрольної групи цей показник склав 3443 г (3050-3670), ($p=0,186$).

Вагітні з андроїдним типом ожиріння у 4,9% мали передбачувану масу плода за ультразвуковими даними <3000 г, що в 1,8 рази рідше у порівнянні з вагітними з гіноїдним ожирінням та в 1,4 рази у порівнянні з контрольною групою жінок. Слід зазначити, що вагітні з гіноїдним типом ожиріння мали частіше масу плода <3000 г та >4000 г, ніж у вагітних з андроїдним типом ожиріння.

Таким чином, аналіз стану ФПК у вагітних з ожирінням андроїдного типу показав, що напередодні пологів спостерігається підвищена частота плацентарної дисфункції. Зміни об'єму навколоплідних вод, такі як багатоводдя були відзначені в більшій кількості вагітних з ожирінням гіноїдного типу, тоді як маловоддя - у вагітних з андроїдним типом ожиріння. Зміни вмісту гормонів ФПК у вагітних з ожирінням вплинули на зниження чи підвищення маси тіла плода, розвиток плацентарної дисфункції та сприяли дистрофічним змінам плаценти. Проте, зміни у ФПК були компенсованими, про що свідчить встановлений кореляційний зв'язок між рівнем плацентарного лактогену та естріолу.

4.4. Оцінка готовності організму вагітних із ожирінням до пологів при доношеній вагітності

Визначення ступеня готовності організму жінки до пологів має не тільки діагностичне, але і прогностичне значення. Найбільш повне уявлення про готовність організму вагітної до пологів можна отримати при комплексній оцінці даних вагінального дослідження. Зокрема, стан шийки матки напередодні

пологів має велике значення для оцінки біологічної готовності організму вагітної до пологів. «Недостатньо зріла» або «незріла» шийка матки наприкінці вагітності є чинником ризику розвитку в пологах численних ускладнень з боку матері та плода.

Оцінка зрілості шийки матки за шкалою Бішопа (табл. 4.4.1), яку проводили в терміні гестації 39,6-40,6 тижня показала, що вагітні з андроїдним типом ожиріння мали значно нижчі бали (3 (2-7)), в порівнянні з жінками з гіноїдним типом ожиріння(7 (5-8)) та контрольною групою (7(6-8)), ($p<0,05$).

Результати вимірювання довжини шийки матки, визначені при ТВУЗД свідчать, що жінки 1 групи мали в 1,4 рази довшу шийку матки, ніж у 2 групі та в 1,7 рази, ніж у вагітних контрольної групи ($p<0,05$).

Таблиця 4.4.1

Оцінка зрілості шийки матки за шкалою Бішопа та ТВУЗД в 39,6-40,6 тиж.

	Група контролю, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58	Рівень значущості відмінності, p
Довжина шийки матки за ТВУЗД (мм)	16 ^A (14 – 20)	27 ^{C, G} (20 – 30)	19 ^A (13 – 20)	<0,001
Оцінка за шкалою Бішопа (бали)	7 ^A (6 – 8)	3 ^{C, G} (2 – 7)	7 ^A (5 – 8)	<0,001

Примітки:^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

В таблиці 4.4.2 наведено порівняльну характеристику стану шийки матки за шкалою Бішопа в терміні гестації 39,6-40,6 тижня та в 41>42 тижні для вагітних, які мали пролонговану вагітність.

В 1 групі з пролонгованою вагітністю знаходилось 47 (77,0%) жінок, які мали оцінку «зрілості» шийки матки за шкалою Бішопа 3 (2-4) бали в терміні гестації 39,6-40,6 тижня та 4 (3-5) бали у 41>42 тижні, що було нижче, ніж у 2 та контрольній групах ($p<0,05$). При порівнянні оцінки стану шийки матки за шкалою Бішопа у двох термінах вагітності встановлено зростання показника на

1 (0,25-2) бал в 1 групі жінок, відмінність від показників в 39,6- 40,6 тижня статистично значуща ($p<0,05$).

Серед вагітних з гіноїдним ожирінням було 29 (50,9%) жінок з пролонгованою вагітністю, в яких у терміні гестації 39,6-40,6 тижня шийку матки оцінено в 5(4-7) балів за шкалою Бішопа та 7 (5-9) балів в 41>42 тижні, відмінність від групи жінок з андроїдний типом ожиріння і контрольної групи статистично значуща ($p<0,05$). Відмінність між показниками в термінах 39,6-40,6 тижня та 41>42 тижні становила 2 (0,75-2,25) бали ($p<0,05$).

Таблиця 4.4.2

Порівняльна характеристика стану шийки матки за шкалою Бішопа в різні терміни гестації, (бали)

	Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
	Контроль на група, n=14	1 група, n=47	2 група, n=29	
Оцінка за шкалою Бішопа в 39,6-40,6 тиж.	6 ^A (5 – 7)	3 ^{C, G} (2 – 4)	5 ^A (4 – 7)	<0,001
Оцінка за шкалою Бішопа в 41>42 тиж.	8 ^{*A} (5 – 9)	4 ^{*C, G} (3 – 5)	7 ^{*A} (5 – 9)	0,001
Порівняльна оцінка за Бішопом	2 (1 – 3)	1 (0,25 – 2)	2 (0,75 – 2,25)	0,225

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

* – відмінність від показника в 39,6- 40,6 тижні статистично значуща, $p<0,05$

Контрольну групу з пролонгованою вагітністю склали 14 (24,6%) жінок, що було в 3,1 рази менше у порівнянні з жінками, що мали андроїдний тип ожиріння та у 2,1 рази менше, ніж з гіноїдним ожирінням. В контрольній групі спостереження за шкалою Бішопа вагітні мали ступінь «зрілості» шийки матки 6 (5-7) балів в 39,6-40,6 тижня та 8 (5-9) – в 41>42 тижні ($p<0,05$). При порівнянні

показників в обох термінах гестації різниця становила 2 (1-2) бали, відмінність від показника в 39,6-40,6 тижня статистично значуща ($p < 0,05$).

Аналіз показника зростання оцінки «зрілості» шийки матки за шкалою Бішопа показав, що у вагітних 1 групи він був нижчий в порівнянні з 2 та контрольною групами, зокрема він становив в 1 групі 1 (0,25 – 2) бал, у 2 - 1 (0,75 – 2,25) та в контрольній групі 2 (1 – 3) бали.

На рисунку 4.4.1 представлено мінімальне та максимальне значення, міжквартильний інтервал та медіанне значення оцінки шийки матки за шкалою Бішопа у вагітних з різним типом ожиріння та в контрольній групі з пролонгованою вагітністю в терміні вагітності 39,6-40,6 тижня та в 41>42 тижні з оцінкою 95% ВІ медіани. За визначеними нами даними, вагітні з гіноїдним типом ожиріння в 39,6-40,6 тижня мають менші медіанні значення за шкалою Бішопа, ніж у групі контролю, хоча різниця не була статистично значуща. Привертає на себе увагу, що в даних групах жінок аналогічний показник мав однакове медіанне значення в терміні гестації 41>42 тижні.

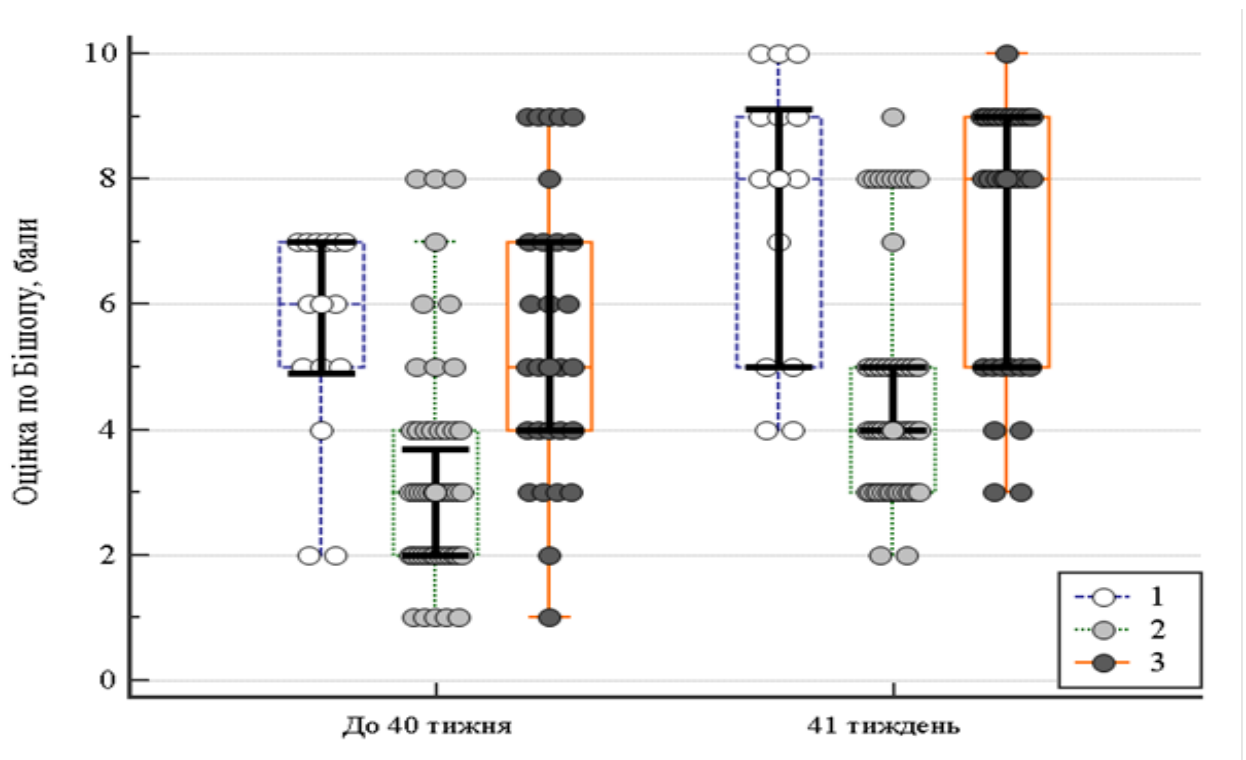


Рисунок 4.4.1 Оцінка стану шийки матки за шкалою Бішопа у вагітних з тенденцією до переносування вагітності: 1 – група контролю, 2 – андроїдний тип, 3 – гіноїдний тип.

Слід зазначити, що вагітні з андроїдним типом ожиріння мали значно нижчі бали за шкалою Бішопа в порівнянні з жінками з гіноїдним типом та контрольною групою вагітних як при госпіталізації, так і в терміні 41 >42 тижні.

Довжина шийки матки, яка визначалась ТВУЗД (табл. 4.4.3), у вагітних з пролонгованою вагітністю в терміні вагітності 39,6-40,6 тижня у разі андроїдного ожиріння була 1,5 рази більшою ($p < 0,05$), ніж у вагітних з гіноїдним типом та контрольною групою жінок.

Нами виявлено статистично значущої різниці між показниками довжини шийки матки у вагітних 1 групи в терміні гестації 41 >42 тижні та у жінок контрольної та 2 групи. Так, в 1 групі жінки мали довжину шийки матки 25 (20-25,75) мм, що було на 5 мм менше, ніж у жінок 2-ї та контрольної груп ($p < 0,05$).

Слід зазначити, що довжина шийки матки, яка була визначена в терміні вагітності 41 >42 тижні, була статистично значуща в трьох групах у порівнянні з аналогічним показником у 39,6-40,6 тижня ($p < 0,001$). При порівнянні показника зменшення довжини шийки матки між групами не виявлено суттєвої відмінності ($p = 0,534$).

Таблиця 4.4.3

Довжина шийки матки за даними ТВУЗД в різні терміни гестації (мм)

	Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
	Контрольна група, n=14	1 група, n=47	2 група, n=29	
Довжина шийки матки в 39,6-40,6 тиж.	20 ^A (15 – 20)	30 ^{C, G} (26 – 31)	20 ^A (15 – 25)	<0,001
Довжина шийки матки в 41 >42 тиж.	15 ^{*A} (10 – 20)	25 ^{*C, G} (20 – 25,75)	15 ^{*A} (10 – 20)	0,001
Зменшення довжини шийки матки, мм	5 (1 – 5)	5 (3 – 6,75)	5 (2 – 6,25)	0,534

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

* – відмінність від показника в 39,6-40,6 тиж. статистично значуща, $p < 0,05$

Таким чином, в терміні гестації 39,6-40,6 тижня у вагітних з андроїдним типом ожиріння визначались нижчі ($p < 0,05$) бали за шкалою Бішопа та більша ($p < 0,05$) довжина шийки матки за ТВУЗД, ніж у жінок з гіноїдним типом ожиріння, відповідно 3 (2-7) та 7 (5-8) балів, 27 (20-30) та 19 (13-20) мм.

Отже, 77,0% вагітних з андроїдним типом ожиріння мали пролонговану вагітність, з оцінкою «зрілості» шийки матки за шкалою Бішопа 3 (2-4) бали в терміні гестації 39,6-40,6 тижня та 4 (3-5) бали у 41>42 тижні, 50,0% вагітних з гіноїдним ожирінням у терміні 39,6-40,6 тижня стан шийки матки оцінено в 5 (4-7) балів за шкалою Бішопа та 7 (5-9) балів в 41>42 тижні. В контрольній групі було 24,6% жінок із пролонгованою вагітністю та з оцінкою за шкалою Бішопа 6 (5-7) балів в 39,6-40,6 тижня та 8 (5-9) – в 41>42 тижні ($p < 0,05$).

Проведене ТВУЗД дало змогу визначити, що довжина шийки матки у вагітних з пролонгованою вагітністю в терміні вагітності 39,6-40,6 тижня у жінок андроїдним ожирінням була в 1,5 рази більшою, ніж у вагітних з гіноїдним типом та контрольної групи.

4.5 Преіндукція та індукція пологів у вагітних з різними типами ожиріння

Гормональні та метаболічні зміни, які відбуваються у вагітних на тлі ожиріння призводять до патологічних станів фетоплацентарного комплексу, шийки матки та міометрію, що безпосередньо впливає на своєчасність початку пологової діяльності та її характер.

Представлені нами дані (табл. 4.5.1) свідчать, що 77,0% вагітних з андроїдним типом ожиріння мали пролонговану вагітність в порівнянні з 50,0% вагітних з гіноїдним ожирінням ($p < 0,05$). Відповідно у разі андроїдного ожиріння пологи в терміні гестації 39,6- 40,6 тижня були в 1,5 рази рідше в порівнянні з вагітними, що мали гіноїдний тип ожиріння, ($p < 0,05$).

Жінки з пролонгованою вагітністю у 1 групі зустрічались в 3,1 рази частіше та у 2 рази - у 2 групі в порівнянні з контрольною групою спостереження ($p < 0,05$). Зокрема, пологи у жінок з андроїдним типом ожиріння відбулись в 3,3

рази рідше в терміні гестації 39,6-40,6 тижня ($p<0,05$) та в 1,5 рази рідше ($p<0,05$) у жінок з гіноїдним ожирінням, ніж у контрольній групі.

Таблиця 4.5.1

Терміни настання пологів в обстежених групах вагітних, (абс.,%)

	Група контролю, n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Пологи в терміні гестації 39,6-40,6 тиж.	43 (75,4) ^{A, G}	14 (23,0) ^{C, G}	29 (50,0) ^{C, A}	<0,001
Жінки з пролонгованою вагітністю	14 (24,6) ^{A, G}	47 (77,0) ^{C, G}	29 (50,0) ^{C, A}	

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

Перед проведенням преіндукції пологів стан шийки матки оцінено як «незріла» або «недостатньо зріла» у 35 (57,4%) вагітних 1 групи, в 10 (17,2%) – 2 групи та у 4 (7,0%) - контрольної групи ($p<0,05$). Відповідно, жінки з андроїдним типом ожиріння в 1,9 рази рідше ($p<0,05$) мали «зрілу» шийку матки в порівнянні з вагітними з гіноїдним ожирінням та у 2,2 рази рідше ($p<0,05$), ніж у контрольній групі.

Вагітним з андроїдним типом у 18 (29,5%) випадках, яким для преіндукції пологів застосовували палички ламінарій, спонтанна пологова діяльність розвинулась у 4 (22,2%) жінок. Час від початку преіндукції до настання пологової діяльності склав 22 ± 2 години. В інших 14 (77,8%) вагітних 1 групи через 24 години після проведення преіндукції пологів діагностовано «зрілу» шийку матки (8 ± 1 балів за шкалою Бішопа), що дозволило перейти до індукції пологів.

Інший метод преіндукції, такий як простагландин E2, застосовували у 17 (27,9%) вагітних 1 групи. Спонтанна пологова діяльність настала у 13 (76,5%) вагітних через $12 \pm 1,2$ годин та у 4 (23,5%) жінок виявлено зростання оцінки за шкалою Бішопа до 9 ± 1 балів, яким в подальшому було проведено індукцію пологів.

У 5 (8,6%) вагітних з гіноїдним типом ожиріння преіндукцію пологів проводили паличками ламінарій, з яких у 1 (20,0%) випадку розвинулась спонтанна пологова діяльність через 18 годин з моменту введення інтрацервікально ламінарій та у 4 (80,0%) виявлено «зрілу» шийку матки (8 ± 1 балів за шкалою Бішопа). У 5 (8,6%) вагітних, яким преіндукцію проводили простагландином E2, спонтанна пологова діяльність настала у 3 (60,0%) вагітних через $10 \pm 1,2$ годин та у 2 (40,0%) вагітних визначалась «зріла» шийка матки (9 ± 1 балів по шкалі Бішопа), що дозволило провести індукцію пологів.

У 3 (5,3%) вагітних контрольної групи після застосування паличок ламінарій відмічали «зрілу» шийку матки та в 1 (25,0%) після застосування простагландину E2 розвинулась пологова діяльність через 12 ± 1 годину.

Оцінку ефективності методу преіндукції пологів проводили за наступними критеріями: розвиток спонтанної пологової діяльності на тлі преіндукції, час від початку преіндукції до спонтанної пологової діяльності та досягнення «зрілої» шийки матки, що дозволило провести індукцію пологів.

У жінок з андроїдним типом ожиріння спонтанна пологова діяльність (рис. 4.5.1) розвивалась у 3,8 рази частіше ($p < 0,05$) після застосування простагландину E2 в порівнянні з жінками, яким для преіндукції пологів використовували палички ламінарій.

Самостійна пологова діяльність розвинулась у 60,0% жінок з гіноїдним типом ожиріння після застосування простагландину E2, що в 3 рази частіше ($p < 0,05$) у порівнянні з вагітними, яким застосовували паличок ламінарій.

У всіх вагітних контрольної групи спонтанна пологова діяльність настала після застосування простагландину E2 і паличок ламінарій та було досягнуто бажаного результату щодо зрілості шийки матки.

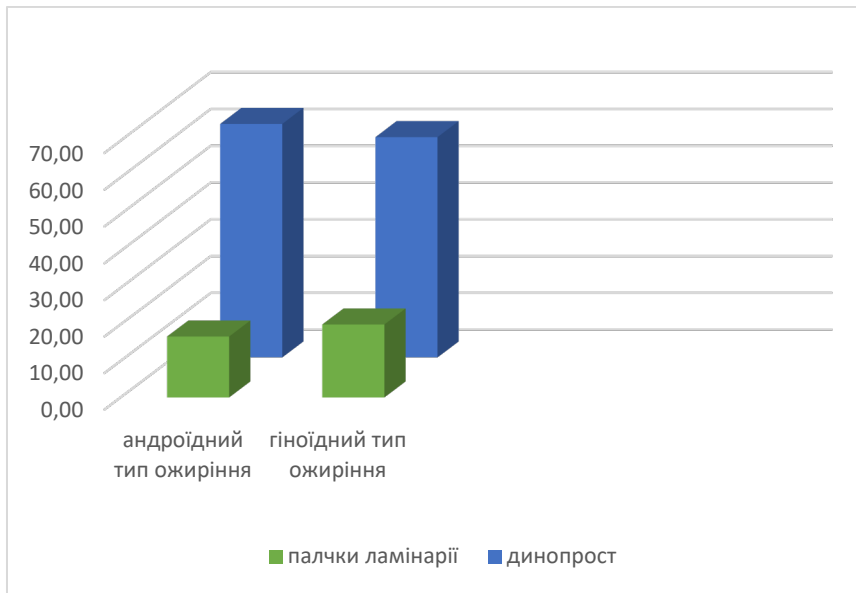


Рисунок 4.5.1 Частота спонтанної пологової діяльності у вагітних із ожирінням після преіндукції пологів.

Таким чином, у вагітних з андроїдним типом ожиріння, що мали пролонгування вагітності, спонтанна пологова діяльність розвивалась частіше ($p < 0,05$) після застосування простагландину E2 (76,5%), ніж паличок ламінарій (22,2%). Зокрема, у 23,5% вагітних після преіндукції простагландином E2 та у 77,8% - паличками ламінарій була «зріла» шийка матки. Час до настання пологової діяльності від початку преіндукції ламінаріями склав 22 ± 2 годин та $12 \pm 1,2$ години після застосування простагландину E2. Отже, можна прийти до висновку, що ефективнішим методом преіндукції пологів для вагітних з андроїдним типом ожирінням є простагландин E2, оскільки очікуваний результат, спонтанна пологова діяльність, наступала у 76,5% випадків.

В той же час, 20,0% вагітних із гіноїдним типом ожиріння після преіндукції пологів паличками ламінарій мали спонтанну пологову діяльність, тоді як після простагландину E2 - 60,0%. «Зрілу» шийку матки після преіндукції ламінаріями діагностовано у 80,0% жінок та у 40,0% - після застосування простагландину E2. Спонтанна пологова діяльність розвинулась у вагітних після преіндукції пологів ламінаріями через 18 годин та після використання простагландину E2 через $10 \pm 1,2$ години. Отже, у вагітних з гіноїдним ожирінням обидва методи преіндукції

пологів є ефективними. Проте, представлені нами дані свідчать про перевагу застосування для преіндукції пологів простагландину E2, аналогічно до групи жінок з андроїдним типом ожиріння.

При проведенні аналізу частоти індукції пологів (табл. 4.5.2) виявлено, що у 57,3% вагітних з андроїдним типом ожиріння потребували індукції пологів, що в 1,7 рази перевищує аналогічний показник жінок з гіноїдним типом та в 4,1 рази - вагітних контрольної групи, відмінність від 2 та контрольної групи статистично значима ($p < 0,05$). У 2 групі індукція пологів проводилась у 2,5 рази частіше, ніж у контрольній групі вагітних.

З метою індукції пологів проведено амніотомію у 57,3 % вагітних 1 групи та у 34,5 % – 2 групи, ($p < 0,05$), що в 1,7 рази частіше у разі андроїдного типу ожиріння, ніж гіноїдного.

Таблиця 4.5.2

Частота індукції пологів у обстежених вагітних, (абс., %)

	Контрольна група, n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Індукція пологів	8 (14,0) ^A	35 (57,3) ^{C,G}	20 (34,5) ^A	<0,001
Амніотомія	8 (14,0) ^A	35 (57,3) ^{C,G}	20 (34,5) ^A	<0,001
Окситоцин	2 (25,0) ^A	25 (71,4) ^{C,G}	8 (40,0) ^A	<0,001

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

У 28,6 % вагітних з андроїдним типом після амніотомії розвинулась пологова діяльність через 37,5-60 хвилин та у 71,4% - через 2 години після амніотомії, яким в подальшому проведено пологовизивання шляхом внутрішньовенного краплинного введення окситоцину. Водночас у 60,0% жінок з гіноїдним ожирінням виникла регулярна пологова діяльність через 30-60 хвилин та 40,0% потребували введення окситоцину, ($p < 0,05$). В контрольній

групі спонтанна пологова діяльність настала у 75,0% вагітних через 22,5-45 хвилин та 25,0% жінок потребували застосування окситоцину.

Частота спонтанної пологової діяльності в 1 групі була у 2,1 рази рідшою ($p < 0,001$), ніж у 2 групі та у 2,6 рази рідшою ($p < 0,05$) в порівнянні з контрольною групою вагітних. Проте, у жінок з гіноїдним типом ожиріння самостійна пологова діяльність після амніотомії розвивалась у 1,3 рази рідше ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі вагітних. Відповідно, вагітним з андроїдним типом ожиріння проводили пологовизивання окситоцином в 1,8 рази частіше ($p < 0,001$), ніж у разі гіноїдного ожиріння та у 2,9 рази частіше ($p < 0,05$) у порівнянні з пацієнтками контрольної групи.

Як свідчать отримані нами дані, в групі вагітних з андроїдним типом ожиріння у 48,6% випадків пологи після індукції (табл. 4.5.3) завершилися оперативним розродженням. В той же час, у жінок з гіноїдним ожирінням даний показник був у 2,4 рази нижчим ($p < 0,001$) і склав 20,0%. Відповідно, в 1 групі спостереження частота фізіологічних пологів була в 1,6 раз вищою ($p < 0,001$), ніж у 2 групі.

Таблиця 4.5.3

Шляхи розродження після індукції пологів у обстежених вагітних, (абс., %)

	Контрольна група, n=8	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		2 група, n=35	1 група, n=20	
Пологи через природні статеві шляхи	7 (87,5)	18 (51,4)	16 (80,0)	<0,001
Кесарів розтин	1 (12,5)	17 (48,6)	4 (20,0)	

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p < 0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p < 0,05$.

У вагітних з андроїдним типом ожиріння операцію кесарів розтин проводили в 3,9 разів частіше ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі жінок. Зокрема, пологи через природні пологові шляхи у 2 групі відбулись у 16 (80,0%) вагітних

та у 7 (87,5%) - контрольної групи, а операція кесарів розтин, відповідно у 4 (20,0%) та 1 (12,5%) вагітної.

В таблиці 4.5.4 представлено результати перебігу пологів в обстежуваних групах вагітних, з якої видно, що вагітні з андроїдним типом ожиріння рідше мали пологи через пологові шляхи у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням та контрольною групою у 59,0%, 77,6% та 87,7% відповідно.

Перебіг пологів у жінок з андроїдним ожирінням був ускладнений дистресом плода в II періоді пологів та затримкою плацентарної тканини у 2,8 рази, слабкістю потуг у 2,4 рази та акушерськими кровотечами в 3,8 рази частіше у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням. Швидкі та стрімкі пологи мали місце тільки у двох випадках вагітних 2 групи. Передчасний розрив плодових оболонок у 1 групі спостерігався у 2,8 разів частіше, ніж у 2 групі та 4,2 рази частіше у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Перебіг пологів у жінок з андроїдним ожирінням був ускладнений дистресом плода в II періоді пологів та затримкою плацентарної тканини у 2,8 рази, слабкістю потуг у 2,4 рази та акушерськими кровотечами в 3,8 рази частіше у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням. Швидкі та стрімкі пологи мали місце тільки у двох випадках вагітних 2 групи. Передчасний розрив плодових оболонок у 1 групі спостерігався у 2,8 разів частіше, ніж в 2 групі та 4,2 рази частіше у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$).

Серед жінок з ожирінням андроїдного типу оперативні втручання в пологах, такі як вакуум-екстракція та вихідні акушерські щипці, застосовувались у 8,2% випадків проти 1,7% у жінок з гіноїдним ожирінням. Ручна ревізія стінок порожнини матки, спричинена акушерськими кровотечами та дефектами плацентарної тканини, проводилась у 2,8 рази частіше у жінок 1 групи у порівнянні з вагітними 2 групи.

Розрив промежини I ст. та II-III ст. у жінок з андроїдним ожирінням мало місце у 2,3 та в 1,8 рази частіше, ніж у жінок з гіноїдним ожирінням і в 3,7 та 5,1 рази частіше у порівнянні з контрольною групою ($p < 0,05$). Розриви шийки матки

та піхви відбувались у кожної 8-ї та 6-ї жінки 2 групи, що було частіше, ніж в 1 групі вагітних ($p<0,05$).

Таблиця 4.5.4

Особливості перебігу пологів в обстежених вагітних, (абс., %)

	Контрольна група, n=57	Вагітні з ожирінням	
		1 група, n=61	2 група, n=58
Пологи через природні пологові шляхи	50 (87,7)	36 (59,0)*	45 (77,6)
Дистрес плода в II періоді пологів	-	3(4,9)	1(1,7)
Слабкість потуг	2(3,5)	5(8,2)	2(3,4)
Затримка плацентарної тканини	-	3(4,9)	1(1,7)
Швидкі та стрімкі пологи	-	-	2(3,4)
Передчасний розрив плодових оболонок	2(3,5)	9(14,8)*#	3(5,2)
Вакуум-екстракція/вихідні акушерські щипці	-	5(8,2)	1(1,7)
Розрив промежини I ст.	3(5,3)	12(19,7)#*	5(8,6)#
Розрив промежини II-III ст.	1(1,8)	6(9,3)*	3(5,2)
Розриви слизової піхви	1(1,8)*	4(6,6)	9(15,5)#
Розриви шийки матки	-	2(3,2)	7(12,1)#
Акушерські кровотечі	-	4(6,5)	1(1,7)
Ручна ревізія стінок порожнини матки	-	6(9,8)	2(3,4)
Хоріоамніоніт	-	-	2(3,4)
Кесарів розтин	7 (12,3)	25 (41,0) *	13 (22,4)

Примітки: *-відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$

#– відмінність від групи з андрійним типом ожиріння статистично значуща, $p<0,05$.

У жінок з ожирінням андрійного типу відзначається в 1,9 рази частіше розродження шляхом операції кесарів розтин у порівнянні з гіноїдним ожирінням та у 2 рази частіше, ніж в контрольній групі ($p<0,05$). В таблиці 4.5.5

представлено показання до операції кесарів розтин у вагітних з андрійдним та гіноїдним типами ожиріння та контрольної групи спостереження.

Таблиця 4.5.5

Показання до операції кесарів розтин в обстежених вагітних, (абс.,%)

	Контроль-на група n=57	Вагітні з ожирінням		Рівень значущості відмінності, p
		1 група, n=61	2 група, n=58	
Клінічно вузький таз	0 (0,0)	2 (3,3)	4 (6,9)	0,125
Пологовизивання без ефекту	0 (0,0) ^A	12 (19,7) _C	3 (5,2)	<0,001
Дистрес плода в пологах	4 (7,0)	3 (4,9)	4 (6,9)	0,868
Вторинна слабкість пологової діяльності	3 (5,3)	6 (9,8) ^G	0 (0,0) ^A	0,05
Випадіння петель пуповини	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (1,7)	0,360
Первинна слабкість пологової діяльності	0 (0,0)	2 (3,3)	1 (1,7)	0,389

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, p<0,05;

^A – відмінність від групи з андрійдним ожирінням статистично значуща, p<0,05;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, p<0,05.

Основними показаннями до оперативного розродження слугували: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції, клінічно вузький таз, дистрес плода в пологах та пологовизивання без ефекту. Слід зазначити, що серед вагітних з андрійдним типом ожиріння частота пологовизивання без ефекту склала 19,7% випадків, у разі гіноїдного ожиріння - 5,2% (p<0,05). В той же час, у контрольній групі даного ускладнення в жодному випадку не спостерігалось.

Звертає на себе увагу, що у жінок з гіноїдним типом ожиріння частіше у 2,1 рази зустрічався клінічно вузький таз, в 1,4 рази – дистрес плода в пологах, в 1,7 разів – випадіння петель пуповини. Проте, у роділь з андрійдним ожирінням частіше в 3,8 рази мало місце пологовизивання без ефекту, слабкість пологової діяльності в 7,8 разів, що в свою чергу, позначилось на стані новонароджених.

В післяпологовому періоді у вагітних з ожирінням 1 групи спостерігалась частіше гіпогалактія у 13,1%, субінволюції матки у 9,8%, порівняно з породіллями 2 групи, де аналогічні показники склали 5,1% та 6,8% відповідно. В контрольній групі реєструвались поодинокі випадки післяпологових ускладнень.

У жінок з андроїдним типом ожиріння середня маса новонародженого (таб. 4.5.6) склала 3690 (3400 – 4042,5) г, у групі жінок з гіноїдним ожирінням – 3615 (3400 – 3950) г та у контрольній групі – 3560 (3397,5 – 3750) г.

Відмічено різницю у зрості новонароджених в групах вагітних ($p=0,035$). В 1 групі зріст новонароджених склав 54 (53 – 55,25) см, у 2 - 54 (53 – 55) см та в контрольній - 53 (52 – 54) см.

При аналізі стану новонароджених було відмічено, що оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в обох групах породіль з ожирінням є меншою, ніж у новонароджених контрольної групи ($p=0,045$).

Таблиця 4.5.6

Стан новонароджених у обстежених породіль

		Me (Q _I – Q _{III})			Рівень значущості відмінності, p
		Контрольна група, n=57	1 група, n=61	2 група, n=58	
Маса (г)		3560 (3397,5 - 3750)	3690 (3400 - 4042,5)	3615 (3400 – 3950)	0,197
Зріст(см)		53 (52 – 54) ^{A,G}	54 (53 – 55,25) ^C	54 (53 – 55) ^C	0,035
Оцінка за шкалою Апгар (бали)	1хв	9 (8 – 10)	7 (6,5 – 8) ^C	8 (7 – 8) ^C	0,045
	5хв	9 (8 – 10)	7 (6,75 – 8)	8 (8 – 8)	0,452

Примітки: ^C – відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

^A – відмінність від групи з андроїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$;

^G – відмінність від групи з гіноїдним ожирінням статистично значуща, $p<0,05$.

З наведених даних таблиці 4.5.7 видно, що кількість ускладнень у новонароджених від жінок з андроїдним типом ожиріння є вищою у порівнянні

з новонародженими породіль з гіноїдним ожирінням та контрольної групи. Так у стані помірної асфіксії народилось 9,8 % дітей від жінок 1 групи проти 3,4%- 2 групи. Транзиторні респіраторні розлади зустрічались у дітей породіль з ожирінням андроїдного типу у 2,6 разів частіше, ніж у дітей жінок з гіноїдним ожирінням та в 7,2 рази у порівнянні з дітьми породіль контрольної групи ($p<0,05$).

В ранньому неонатальному періоді у немовлят 1 групи жовтяниця зустрічалась в 3,9 рази частіше, ніж у немовлят 2 групи та контрольної групи ($p<0,05$).

Таблиця 4.5.7

Перинатальні наслідки в обстежених групах вагітних, (абс., %)

	Контрольна група, n=57	Вагітні з ожирінням	
		1 група, n=61	2 група, n=58
Помірна асфіксія	1(1,8)	6(9,8)	2(3,4)
Дистрес плода	4(7,0)	6(9,8)	5(8,6)
Внутрішньоутробне інфікування	-	1(1,6)	2(3,4)
Транзиторні респіраторні розлади	1(1,8)	8(13,1)*	3(5,1)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	1(1,8)	4(6,6)	3(5,1)
Пологові травми	2(3,5)	7(11,5)	3(5,1)

Примітки: *-відмінність від групи контролю статистично значуща, $p<0,05$;

#-відмінність від групи з андроїдним типом ожиріння статистично значуща, $p<0,05$;

Частота гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС в групах жінок з ожирінням були однорідна, але вища у порівнянні з дітьми контрольної групи. Пологові травми у 2,3 рази частіше мали місце у немовлят 1 групи у порівнянні з дітьми 2 групи та в 3,3 рази частіше, ніж в контрольній групі.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про негативний вплив типу розподілу жирової тканини на ступінь зрілості шийки

матки, своєчасний початок пологової діяльності та її характер, що доводить доцільність вибору ефективного методу преіндукції та індукції пологів у вагітних з урахуванням їх фенотипу ожиріння.

Аналіз перебігу пологів та післяпологового періоду свідчить, що ожиріння супроводжується рядом акушерських ускладнень, частота яких вища у жінок з ожирінням, особливо андроїдного типу, ніж в контрольній групі: аномалії пологової діяльності, дистрес плода в I та II періодах пологів, кровотечі під час пологів та в післяпологовому періоді, невідповідність розмірів голівки плода та тазу жінки, неефективність пологозбудження та предчасний розрив плодових оболонок, що зумовило високу частоту кесаревого розтину та оперативних втручань в пологах, таких як вакуум-екстракція, вихідні акушерські щипці, ручна ревізія стінок порожнини матки та ушивання розривів шийки матки, піхви та промежини.

Ускладнення вагітності та пологів ожирінням, таких як плацентарна дисфункція, пізні гестози, пролонгування вагітності, аномалій пологової діяльності та дистресу плода, негативно впливає на стан новонароджених, сприяючи підвищенню частоти у них асфіксії, транзиторних респіраторних розладів, гіпоксично-ішемічних уражень ЦНС, а також збільшення частоти народження великих дітей і як наслідок виникнення пологового травматизму новонародженого.

Отже, побудування адекватних, зручних у використанні в практичній медицині, прогностичних моделей оцінки ефективності преіндукції та індукції пологів і пролонгування вагітності у жінок з різними типами ожиріння, сприятиме мінімізації акушерських та перинатальних ускладнень і зайвих втручань в даній популяції вагітних.

Результати досліджень, представлених в розділі 4, опубліковані в роботах:

1. Тишко К.М., Гнатко О.П. Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння. Здоровя Жінки.- 2020. №4 (150).С.-67-73.
2. Тишко К.М. Особливості гормонального профілю системи «мати — плацента -плід» при доношеній вагітності у жінок з різними типами ожиріння. Акушерство, гінекологія, генетика.-2020.№2.С.38-43.

РОЗДІЛ 5

ПРОГНОЗУВАННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ТА ОЦІНКА ПРЕІНДУКЦІЇ ТА ІНДУКЦІЇ ПОЛОГІВ У ЖІНОК З РІЗНИМИ ТИПАМИ ОЖИРІННЯ ПРИ ДОНОШЕНІЙ ВАГІТНОСТІ

5.1. Прогнозування ризику пролонгованої вагітності у жінок з різними типами ожиріння

Враховуючи високу частоту (64,0%) пролонгованої вагітності у жінок з ожирінням, вирішено провести аналіз факторних ознак з метою виявлення чинників ризику пролонгованої вагітності у жінок з ожирінням в залежності від його типу.

Для аналізу впливу факторних ознак на ризик виникнення пролонгованої вагітності було використано метод побудови та аналізу моделей логістичної регресії. 90 вагітних мали пролонговану вагітність (результуюча змінна $Y=1$), 86 жінок народили в 39,6-40,6 тижнів (результуюча змінна $Y=0$) (табл. 5.1.1). Аналіз проведено для 18 факторів: тип ожиріння (андроїдний і гіноїдний), вік, ІМТ > 30 кг/м², перша вагітність, мимовільні аборти в анамнезі, довжина шийки матки за ТВУЗД, оцінка шийки матки за шкалою Бішопа, рівні гормонів (ризик зв'язку пролонгованої вагітності з вмістом гормонів у вагітних з ожирінням вираховується відповідно до показників рівнів гормонів у контрольній групі): прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу, естрадіолу, тестостерону, кортизолу, ДГЕА-сульфату, інсуліну, глюкози, індекс НОМА.

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зв'язок типу ожиріння з ризиком пролонгованої вагітності. Так, для пацієток з андроїдним типом ожиріння ризик того, що пологи не відбудуться до 41 тижня був вищим ($p < 0,001$), ВШ = 10,3 (95% ВІ 4,4–24,1) у порівнянні з групою контролю. Для вагітних з гіноїдним типом ожиріння ризик того, що пологи не відбудуться до 41 тижня також був вищим ($p = 0,006$), ВШ = 3,1 (95% ВІ 1,4–6,8), ніж у групі контролю. Не було виявлено зв'язку ризику пролонгованої вагітності у жінок з віком ($p = 0,294$), з паритетом вагітності ($p = 0,174$) та мимовільними викиднями в анамнезі ($p = 0,481$). Виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику пролонгованої

вагітності зі зростанням ІМТ у жінок, ВШ = 1,11 (95% ВІ 1,06–1,17) на кожен 1 кг/м² зростання ІМТ.

Таблиця 5.1.1.

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику пролонгованої вагітності.

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Тип Ожиріння	Контроль	Референтна		
	Андроїдний	2,33±0,43	<0,001	10,3 (4,4–24,1)
	Гіноїдний	1,12±0,40	0,006	3,1 (1,4–6,8)
Вік, років		-0,030±0,028	0,294	–
ІМТ, кг/м ²		0,109±0,025	<0,001	1,11 (1,06–1,17)
Перша вагітність		0,41±0,30	0,174	–
Мимовільні аборти в анамнезі		0,25±0,35	0,481	–
Довжина шийки матки за ТВУЗД, мм		0,470±0,042	<0,001	1,31 (1,21–1,42)
Оцінка за шкалою Бішопа, (бали)		-0,91±0,13	<0,001	0,40 (0,31–0,52)
П, (нг/мл)		0,014±0,016	0,396	–
ПЛ, (мг/л)		0,16±0,25	0,497	–
Е3, (нг/мл)		-0,062±0,093	0,505	–
Е2, (1000 пг/мл)		-0,083±0,028	0,003	0,92 (0,87–0,97)
Т, (пг/мл)		0,05±0,16	0,735	–
Кортизол, (10 нмоль/мл)		0,012±0,005	0,010	1,01 (1,00–1,02)
ДГЕА- сульфат, (мкг/мл)		0,85±0,23	<0,001	2,3 (1,5–3,7)
Інсулін, (мкМЕ/мл)		0,029±0,007	<0,001	1,03 (1,02–1,04)
Глюкоза, (ммоль/л)		0,35±0,23	0,130	–
Індекс НОМА-IR		0,118±0,029	<0,001	1,12 (1,06–1,19)

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зростання ризику пролонгованої вагітності при зростанні рівня кортизолу вище 526 нмоль/мл, ВШ = 1,01 (95% ДІ 1,00–1,02), ($p=0,01$), ДГЕА- сульфату вище 0,9 мкг/мл ВШ=2,3, (95% ВІ 1,5–3,7), ($p<0,001$), інсуліну вище 32 мкМЕ/мл ВШ=1,03, (95% ВІ 1,02–1,04), ($p<0,001$) та індексу НОМА вище 6,54 ВШ=1,12 (95% ВІ 1,06–1,19), ($p<0,001$) та зниженні рівня Е2 нижче 20690 пг/мл ВШ=0,92 (95% ВІ 0,87–0,97),

($p=0,003$). Не було встановлено зв'язку ризику пролонгованої вагітності з рівнем П ($p=0,396$), ПЛ ($p=0,497$), ЕЗ ($p=0,505$), Т ($p=0,735$) та глюкози ($p=0,130$).

Найбільш сильний зв'язок ризику пролонгованої вагітності виявлено з показником оцінки шийки матки за шкалою Бішопа (площа під ROC-кривою = 0,88 (95% ВІ 0,82–0,92)). На рисунку 5.1.1 представлено криву операційних характеристик моделі ризику прогнозування пролонгованої вагітності на основі оцінки шийки матки за Бішопом. Наведено критичний поріг, чутливість і специфічність тесту при обраному порозі. Проведений аналіз свідчить, що при виборі оптимального критичного порогу за шкалою Бішопа ≤ 5 балів чутливість тесту прогнозування ризику пролонгованої вагітності становить 70% (95% ВІ 59,4% – 79,2%) і специфічність – 95,3% (95% ВІ 88,5% – 98,7%).

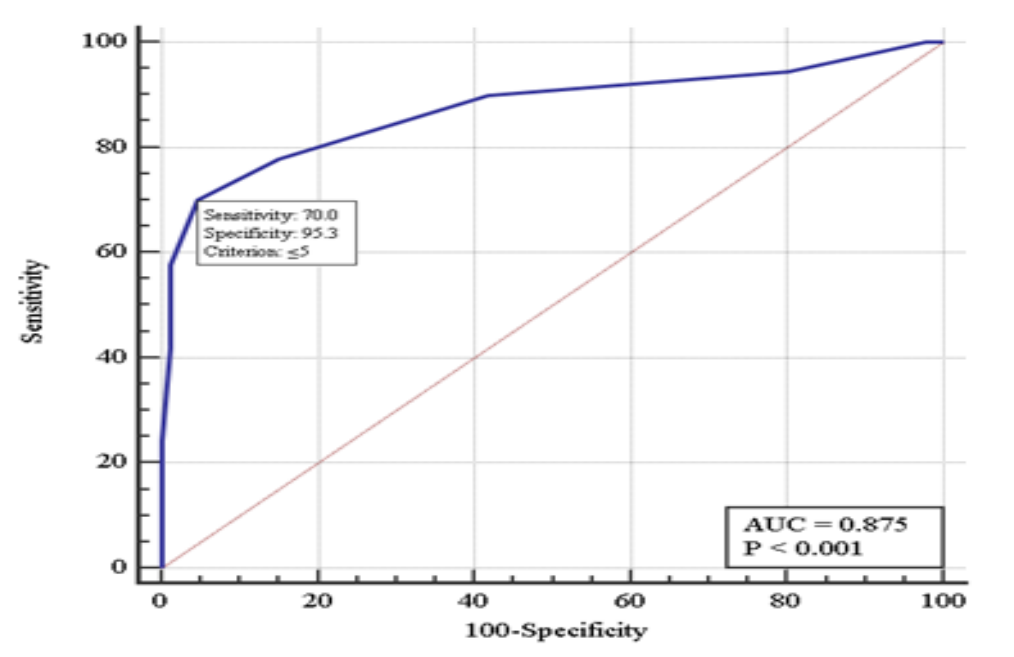


Рисунок 5.1.1. Крива операційних характеристик моделі ризику прогнозування пролонгованої вагітності на основі оцінки шийки матки за шкалою Бішопа.

Сильний зв'язок ризику пролонгованої вагітності встановлено з показниками довжини шийки матки за даними ТВУЗД (площа під ROC-кривою = 0,84 (95% ВІ 0,78–0,89)) (рис. 5.1.2). При виборі оптимального критичного порогу для довжини шийки матки по ТВУЗД > 23 мм чутливість тесту становить 56,7% (95% ВІ 45,8% – 67,1%) і специфічність – 98,8% (95% ВІ 93,7% – 100%).

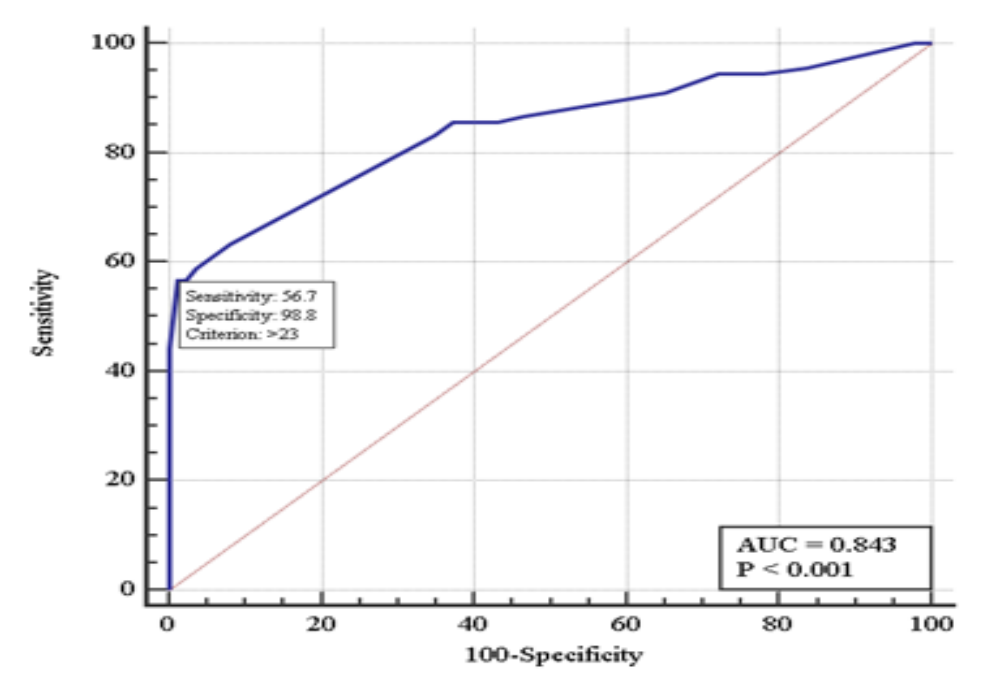


Рисунок 5.1.2. Крива операційних характеристик моделі прогнозування ризику пролонгованої вагітності за довжиною шийки матки за даними ТВУЗД.

Для підвищення ефективності прогнозу пролонгованої вагітності у жінок з ожирінням було побудовано багатофакторну модель логістичної регресії, що враховує не тільки незалежний, але і сумісний вплив розглянутих факторних ознак.

Для виявлення сукупності показників, пов'язаних із ризиком пролонгованої вагітності було проведено відбір значущих ознак та проведена оцінка ступеня їх незалежного впливу. При проведенні відбору було виділено 8 значущих ознак: ІМТ, мимовільні аборти в анамнезі, оцінка шийки матки за шкалою Бішопа та рівні гормонів: прогестерону, естріолу, естрадіолу, тестостерону та кортизолу.

На виділених ознаках побудована восьмифакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику пролонгованої вагітності, модель адекватна ($\chi^2=135$ при $p<0,001$). На рисунку 5.1.3 наведено криву операційних характеристик моделі.

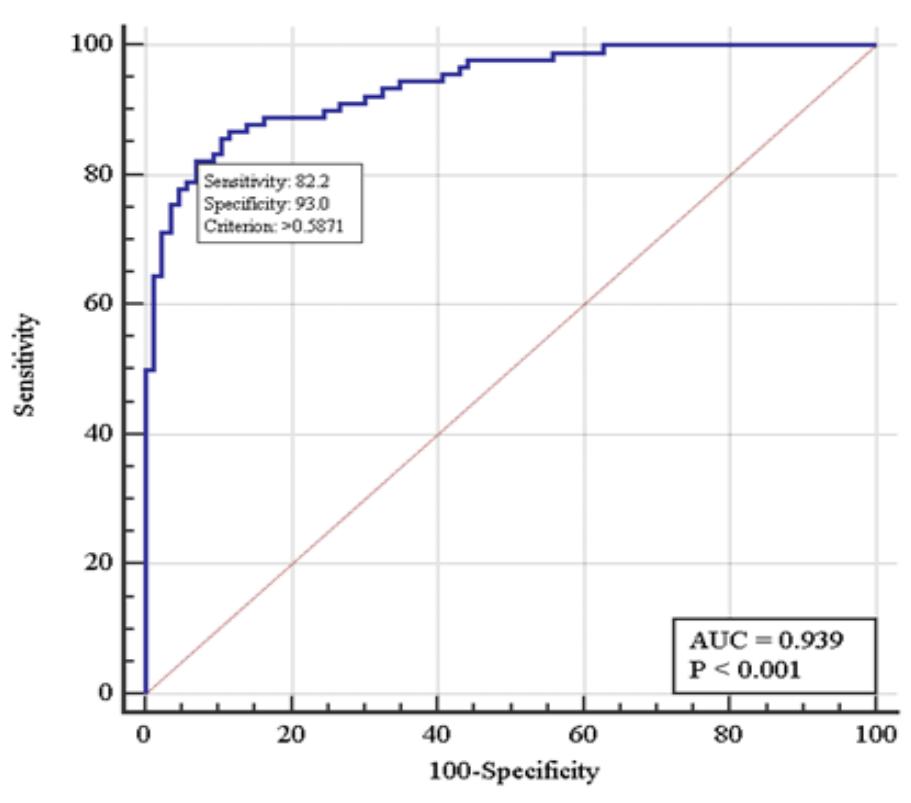


Рисунок 5.1.3. Крива операційних характеристик восьмифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику пролонгованої вагітності.

Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,94$ (95% ВІ 0,89 – 0,97). Таким чином з урахуванням показника оцінки шийки матки за шкалою Бішопа та ще семи ознак дозволяє суттєво підвищити точність моделі. При виборі оптимального порогу чутливість восьмифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику пролонгованої вагітності становить 82,2% (95% ВІ 72,7% – 89,5%), специфічність – 93,0% (95% ВІ 85,4% – 97,4%). В таблиці 5.1.2 наведено результати проведеного багатофакторного аналізу.

Нами виявлено зростання ($p < 0,001$) ризику пролонгованої вагітності у міру зростання ІМТ, ВШ = 1,19 (95% ВІ 1,09–1,31) на кожен $1\text{кг}/\text{м}^2$ зростання ІМТ (при стандартизації за іншими факторами ризику). На відмінну від однофакторного аналізу, при стандартизації за іншими факторами ризику виявлено зростання ($p = 0,045$) ризику пролонгованої вагітності при наявності в анамнезі мимовільних викиднів, ВШ = 3,4 (95% ВІ 1,0 – 11,2). Також встановлено зростання ($p < 0,001$) ризику пролонгованої вагітності при зниженні балів за шкалою Бішопа ≥ 5 , ВШ = 0,28 (95,0% ВІ 0,18–0,43) на кожний бал.

Таблиця 5.1.2

Коефіцієнти восьмифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику пролонгованої вагітності

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
ІМТ, $\text{кг}/\text{м}^2$	$0,18 \pm 0,05$	<0,001	1,19 (1,09–1,31)
Мимовільні викидні в анамнезі	$1,22 \pm 0,61$	0,045	3,4 (1,0–11,2)
Оцінка шийки матки за Бішопом, (бали)	$-1,27 \pm 0,22$	<0,001	0,28 (0,18–0,43)
П, (нг/мл)	$0,067 \pm 0,030$	0,024	1,07 (1,01–1,13)
Е3, (нг/мл)	$-0,44 \pm 0,18$	0,014	1,55 (1,09–2,21)
Е2, (1000 пг/мл)	$-0,21 \pm 0,06$	0,001	0,81 (0,72–0,91)
Т, (пг/мл)	$0,90 \pm 0,36$	0,013	0,41 (0,20–0,82)
Кортизол, (10 нмоль/мл)	$-0,020 \pm 0,010$	0,039	0,98 (0,96–1,00)

Нами виявлено зростання ризику ($p < 0,001$) та ($p = 0,039$) пролонгованої вагітності зі зниженням рівня Е2 нижче 20690 пг/мл, ВШ=0,81 (95,0% ВІ, 0,72–0,91)) та кортизолу нижче 526 нмоль/мл, ВШ=0,98 (95,0% ВІ, 0,96–1,00). Ризик пролонгованої вагітності зростає при зниженні концентрації Е3 нижче 14,7 нг/мл, ВШ=1,55 (95,0% ВІ, 1,09–2,21), ($p = 0,014$) і підвищенні рівня П вище 35,4 нг/мл, ВШ=1,07 (95,0% ВІ, 1,01–1,13), ($p = 0,024$) та Т вище 1,9 пг/мл, ВШ=0,41 (95,0% ВІ, 0,20–0,82) ($p = 0,013$) (при стандартизації за іншими факторами ризику), що не було встановлено в однофакторному аналізі, проте свідчить про важливу роль взаємодії гормонів, а не кожного з них окремо.

Отже, проведений однофакторний аналіз показав, що такі факторні ознаки, як андроїдний та гіноїдний типи ожиріння, ІМТ, рівень кортизолу, ДГЕА-сульфату, інсуліну, Е2, величина індексу НОМА є важливими, незалежними предикторами пролонгованої вагітності. Окрім того, незалежними факторами ризику пролонгованої вагітності є оцінка шийки матки за шкалою Бішопа ≤ 5 балів (чутливість становить 70% і специфічність – 95,4%) та довжина шийки

матки за даними ТВУЗД > 23 мм (чутливість моделі - 56,7% і специфічність – 98,8%).

При проведенні багатofакторного аналізу нами було виділено 8 значущих ознак: ІМТ, мимовільні викидні в анамнезі, оцінка шийки матки за шкалою Бішопа, рівень Е2, кортизолу і вміст П, Е3 та Т, зв'язок з якими не було встановлено в однофакторному аналізі, що вказує на важливу роль взаємодії декількох значущих ознак, а не кожної окремо, оскільки це має більшу прогностичну ефективність, про що свідчить чутливість 82,2% та специфічність – 93,0% даної моделі.

Описані предиктори прогнозування пролонгованої вагітності, засновані на клініко-лабораторних змінних та можуть бути застосовані в клінічній практиці, що дасть можливість знизити материнську та перинатальну захворюваність, частота яких збільшується у разі пролонгованої та перенесеної вагітності.

5.2 Прогнозування ефективності преіндукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння

Метою аналізу стала побудова прогностичної моделі для оцінки розвитку спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів у вагітних з різним типом ожиріння.

Аналіз проведено на основі обстеження 49 жінок, яким проводилась преіндукція пологів. Зокрема, 35 вагітним з андройдним типом ожиріння, 10 - з гіноїдним та 4 – контрольної групи, з яких у 26 випадках застосовували палички ламінарії та у 23 – простагландини Е2. Після преіндукції пологів у 22 жінок розвинулась спонтанна пологова діяльність, 27 жінок народили після проведення індукції пологів.

Для виявлення сукупності факторів, пов'язаних з ризиком ненастання спонтанної пологової діяльності після преіндукції проведено відбір значущих ознак. При проведенні відбору нами виділено чотири значущі ознаки: метод преіндукції, пологи в анамнезі, оцінка шийки матки за шкалою Бішопа в терміні

вагітності 41>42 тижні та рівень ДГЕА-сульфату. На виділених ознаках побудована чотирифакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику не розвитку спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції, модель адекватна ($\chi^2=24,4$ при $p=0,001$) (табл. 5.2.1).

Таблиця 5.2.1

Коефіцієнти чотирифакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику не розвитку спонтанної пологової діяльності після преіндукції

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Методи преіндукції	Простагландини E2	Референтна		
	Палички ламінарії	4,81±1,49	0,001	122,2 (6,5 – 2300)
Пологи в анамнезі		2,74±1,25	0,028	15,5 (1,3–179)
Оцінка шийки матки за шкалою Бішопа		-1,65±0,75	0,028	0,19 (0,04–0,84)
ДГЕА-сульфат (мкг/мл)		-1,23±0,70	0,05	2,7 (1,7-3,5)

Таким чином, при проведенні багатофакторного аналізу виявлено зростання ($p=0,028$) ризику ненастання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції при наявності пологів в анамнезі, ВШ = 15,5 (95% ВІ 1,3 – 179) у порівнянні з вагітними, що народжують вперше (при стандартизації за іншими 3-ма факторами ризику). Виявлено зростання ($p=0,028$) ризику не розвитку пологової діяльності після проведення преіндукції при зниженні балів за шкалою Бішопа ≤ 5 , ВШ = 0,19 (95% ВІ 0,04 – 0,84) на кожен бал (при стандартизації за іншими 3-ма факторами ризику). Встановлено, що при наявності у вагітної пологів в анамнезі, балів за шкалою Бішопа ≤ 5 та зниження рівня ДГЕА-сульфату ризик ненастання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції паличками ламінарій зростає ($p=0,001$), ВШ = 122,2 (95% ВІ 6,5 – 2300) у порівнянні з вагітними, яким проводили преіндукцію пологів простагландинами E2.

Виходячи із розрахованих коефіцієнтів моделі (табл. 5.2.1), для оцінки ризику ненастання спонтанної пологової діяльності після проведеної

преіндукції, нами запропонована бальна шкала оцінки. В цьому випадку для вагітної, що потребує преіндукції, розраховується показник R за формулою(1):

$$R = 4,8 \times X_1 + 2,7 \times X_2 - 1,65 \times X_3 - 1,2 \times X_4 + 12 \quad (1),$$

де $X_1=0$ у випадку проведення преіндукції із застосуванням простагландину E2 і $X_1=1$ у випадку проведення преіндукції з використанням паличок ламінарій; $X_2=0$ у випадку відсутності пологів в анамнезі та $X_2=1$ у випадку наявності пологів в анамнезі; X_3 – оцінка шийки матки за шкалою Бішопа в балах; X_4 – рівень ДГЕА-сульфату у вагітної, визначений напередодні пологів.

На рисунку 5.1.1 наведено криву операційних характеристик прогнозування ризику ненастання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції пологів за запропонованою нами оцінкою. Площа під кривою операційних характеристик $AUC = 0,87$ (95% ВІ 0,74 – 0,95), що свідчить про сильний зв'язок методу преіндукції пологів, наявності пологів в анамнезі, оцінки за шкалою Бішопа, рівня ДГЕА-сульфату з ризиком ненастання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції пологів.

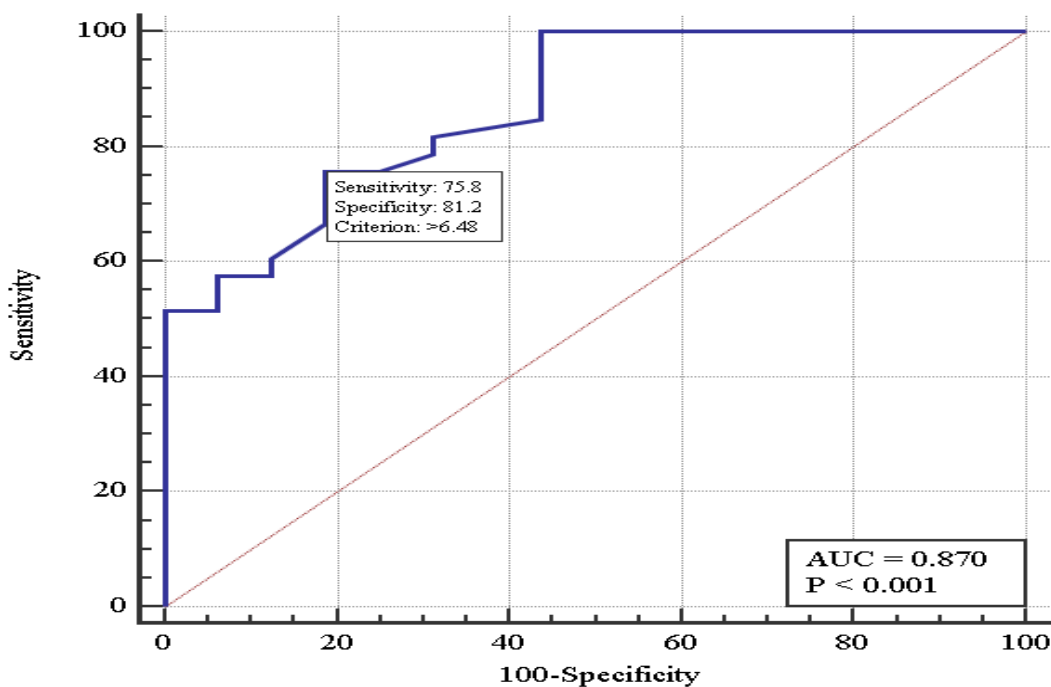


Рисунок 5.3.2 Крива операційних характеристик прогнозування ризику ненастання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції за R оцінкою.

Вибір порогу прийняття рішення за R-оцінкою проводився шляхом оптимізації Youden Index тесту, критичний поріг $R_{crit}=6,5$ балів. У випадку, коли пацієнтка набирає кількість балів $\geq R_{crit}$ прогнозується ненастання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції пологів, у випадку коли вагітна набирає кількість балів $<R_{crit}$ прогнозується розвиток спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції пологів. При виборі оптимального порогу чутливість тесту становить 75,8% (95% ВІ 57,7% – 88,9%), специфічність – 81,2% (95% ВІ 54,4% – 96,6%).

Із аналізу кривої операційних характеристик тесту можна також зазначити, що:

- у випадку, коли вагітна за R-оцінкою набирає менше як 5 балів – прогнозується 100% ймовірність настання спонтанної пологової діяльності після проведення преіндукції пологів;

- у випадку, коли вагітна за R-оцінкою набирає більше як 8 балів – прогнозується 100% ймовірність ненастання спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів.

Отже, проведений багатофакторний аналіз виявив чотири значущі ознаки, такі як наявність пологів в анамнезі, зниження балів за шкалою Бішопа ≤ 5 , зниження рівня ДГЕА-сульфату та метод преіндукції, які мають сильний зв'язок з прогнозуванням ефективності преіндукції пологів. На основі отриманих даних, запропонована бальна система оцінки ризику спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів (R-оцінка), з помірною чутливістю - 75,8% та високою специфічністю – 81,2% моделі.

Таким чином, запропонована R-оцінка прогнозування ризику самостійних пологів після проведення преіндукції є адекватною та зручною у використанні та може бути рекомендована для використання практичній діяльності лікарів акушерів-гінекологів.

5.3 Прогнозування ефективності індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння

З метою оцінки ефективності індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння нами побудовано прогностичну модель. Аналіз проводився для 63 жінок, яким проводилась індукція пологів: у 35 жінок з андроїдним типом ожиріння, у 20 - з гіноїдним типом та у 8 - контрольної групи. 39 жінок народили через природні пологові шляхи після індукції пологів і 24 вагітним було проведено оперативне розродження шляхом операції кесарів розтин. Аналіз проведено для 19 факторів ризику: метод індукції, тип ожиріння (андроїдний або гіноїдний), ІМТ, вік, пологи в анамнезі, повторна вагітність, мимовільні викидні в анамнезі, оцінка «зрілості» шийки матки за шкалою Бішопа ≤ 5 балів в терміні вагітності 41<42 тижні, довжина шийки матки за даними ТВУЗД ≥ 23 мм в 41>42 тижні, рівні гормонів: прогестерону, плацентарного лактогену, естріолу, естрадіолу, тестостерону, кортизолу, ДГЕА- сульфату, інсуліну, глюкози та індекс НОМА. У таблиці 5.3.1 наведено результати проведеного аналізу.

При проведенні однофакторного аналізу виявлено зростання ($p=0,009$) ризику патологічних пологів після індукції для першовагітних, ВШ = 4,3 (95% ВІ 1,4 – 13,0) у порівнянні з повторновагітними. Встановлено зниження ризику ($p=0,006$) оперативного розродження у повторнонароджуючих, ВШ=0,17 (95% ВІ 0,05–0,60) у порівнянні з першовагітними. Аналіз показав, що існує зростання ризику ($p<0,001$) неефективності індукції пологів при зниженні балів за шкалою Бішопа, ВШ=0,46 (95%ВІ 0,32–0,67) на кожен бал та при збільшенні довжини шийки матки за ТВУЗД , ВШ=1,5 (95% ВІ 1,2–1,8) на кожен мм. Виявлено зростання ризику оперативного розродження у вагітних зі зростанням рівня Т вище 1,9 пг/мл, ВШ=2,1 (95% ВІ 1,2–3,6), ($p=0,006$), кортизолу вище 526 нмоль/мл, ВШ=1,18 (95% ВІ 1,04–1,33), ($p=0,012$), та ДГЕА-сульфату вище 0,9 мкг/мл, ВШ=2,5 (95% ВІ 1,2–5,3), ($p=0,015$). Нами не було виявлено зв'язку з фізіологічними пологами після індукції у вагітних, які мали мимовільні викидні в анамнезі ($p=0,108$) та з рівнями П ($p=0,768$), ПЛ ($p=0,438$), Е3 ($p=0,547$), Е2

($p=0,486$), інсуліну ($p=0,222$), глюкози ($p=0,358$) та індексом НОМА-RI ($p=0,262$).

Таблиця 5.3.1

Коефіцієнти однофакторних моделей логістичної регресії прогнозування ризику ненастання фізіологічних пологів після проведення індукції

Факторна ознака		Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Метод індукції	Самостійні пологи	Референтна		
	Амніотомія	1,69±0,81	0,037	5,4 (1,1–26,5)
	Амніотомія +окситоцин	2,63±0,71	<0,001	13,9 (3,5–55,5)
Тип ожиріння	Контроль	Референтна		
	Андроїдний	2,12±1,12	0,059	–
	Гіноїдний	0,56±1,21	0,643	–
ІМТ, кг/м ²		0,28±0,30	0,357	–
Вік, роки		-0,025±0,042	0,548	–
Пологи в анамнезі		-1,76±0,63	0,006	0,17 (0,05–0,60)
Першовагітність		1,47±0,56	0,009	4,3 (1,4–13,0)
Мимовільний викидень в анамнезі		-1,03±0,64	0,108	–
Оцінка за шкалою Бішопа в 41>42 тижні		-0,77±0,19	<0,001	0,46 (0,32–0,67)
Довжина шийки матки за ТВУЗД в 41>42 тижні		0,38±0,10	<0,001	1,5 (1,2–1,8)
П (нг/мл)		0,006±0,021	0,768	–
ПЛ (мг/л)		0,32±0,42	0,438	–
Е3 (нг/мл)		0,10±0,16	0,547	–
Е2 на 1000 (мг/мл)		-0,035±0,050	0,486	–
Т (пг/мл)		0,74±0,27	0,006	2,1 (1,2–3,6)
Кортизол на 100 (нмоль/л)		0,16±0,06	0,012	1,18 (1,04–1,33)
ДГЕА-сульфат (мкг/мл)		0,93±0,38	0,015	2,5 (1,2–5,3)
Інсулін (мкМО/мл)		0,008±0,007	0,222	–
Глюкоза (ммоль/л)		-0,37±0,41	0,358	–
Індекс НОМА-IR		0,035±0,041	0,262	–

Проведений однофакторний аналіз оцінки кожного з перерахованих вище факторів, як незалежного предиктора неефективності індукції пологів виявив, що наявність пологів в анамнезі, першовагітність, оцінка за шкалою Бішопа, довжина шийки матки за ТВУЗД, рівні кортизолу, ДГЕА- сульфату та Т були незалежними один від одного і пов'язані з підвищеною ймовірністю неефективності індукції пологів.

Для виявлення сукупності показників, пов'язаних з ризиком оперативного розродження після проведення індукції пологів було проведено відбір значущих ознак. При проведенні відбору нами було виділено дві значущі ознаки: пологи в анамнезі та довжина шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижні вагітності. На виділених ознаках побудована двофакторна модель логістичної регресії прогнозування ризику оперативного розродження після індукції пологів, модель адекватна ($\chi^2=44,6$ при $p<0,001$) (табл. 5.3.2).

Таким чином, при проведенні багатофакторного аналізу виявлено зниження ($p=0,009$) ризику оперативного розродження після проведення індукції пологів при наявності пологів в анамнезі, ВШ = 0,04 (95% ВІ 0,01–0,45) у порівнянні першонароджуючими (при стандартизації за довжиною шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижні вагітності). Виявлено зростання ($p=0,001$) ризику неефективності проведення індукції при зростанні довжини шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижні вагітності, ВШ = 1,7 (95% ВІ 1,2 – 2,3) на кожен міліметр (при стандартизації за наявності пологів в анамнезі).

Таблиця 5.3.2

Коефіцієнти двофакторної моделі логістичної регресії прогнозування ризику оперативного розродження вагітних після індукції пологів

Факторна ознака	Значення коефіцієнту моделі, $b \pm m$	Рівень значущості відмінності від 0	Показник ВШ (95% ВІ)
Пологи в анамнезі	$-3,12 \pm 1,20$	0,009	0,04 (0,01–0,45)
Довжина шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижні	$0,53 \pm 0,16$	0,001	1,7 (1,2–2,3)

Виходячи із розрахованих коефіцієнтів моделі, для оцінки ризику оперативного розродження після проведення індукції нами запропонована бальна оцінка із відповідною шкалою. В цьому випадку для вагітної, що потребує індукції пологів розраховується показник Z за формулою:

$$Z = 0,5 \times X_1 - 3,1 \times X_2 \quad (1),$$

де X_1 - довжина шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижні вагітності ; $X_2=0$ у випадку відсутності пологів в анамнезі та $X_2=1$ у випадку наявності пологів в анамнезі.

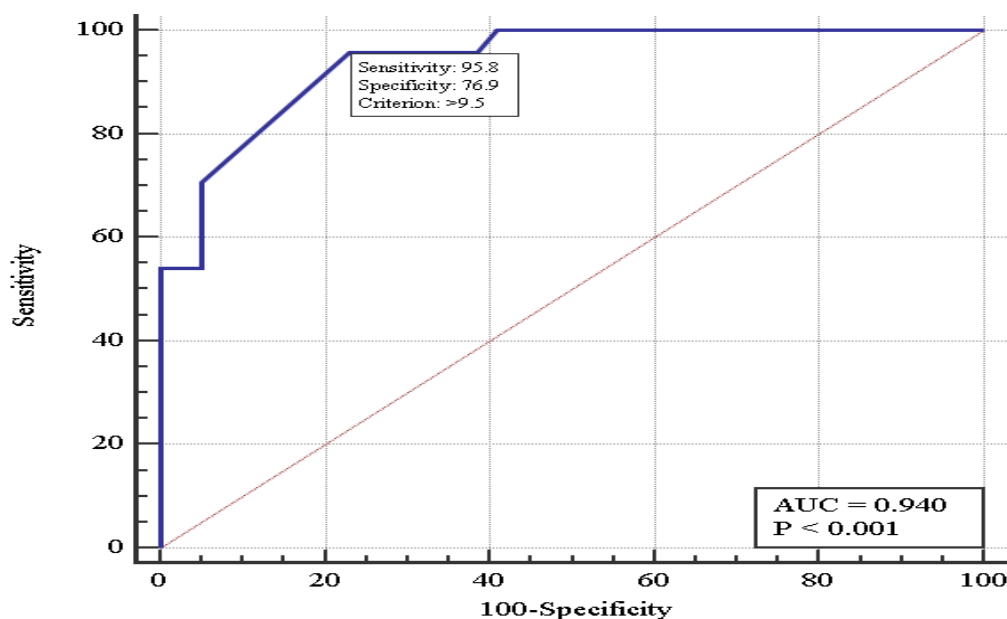


Рисунок 5.3.1 Крива операційних характеристик прогнозування ризику оперативного розродження після проведення індукції за Z оцінкою.

На рисунку 5.3.1 наведено криву операційних характеристик прогнозування ризику оперативного розродження після індукції пологів із запропонованою оцінкою. Площа під кривою операційних характеристик $AUC=0,94$ (95% ВІ 0,85 – 0,98), що свідчить про сильний зв'язок наявності пологів в анамнезі та довжини шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижні вагітності з ризиком оперативного розродження після проведення індукції пологів.

Вибір порогу прийняття рішення за Z -оцінкою проводився шляхом оптимізації Youden Index тесту, критичний поріг $Z_{crit}=9,5$ балів. У випадку, коли пацієнтка набирала кількість балів $> Z_{crit}$ прогнозується оперативне розродження

після індукції пологів, у випадку коли вагітна набирає кількість балів $\leq Z_{crit}$ прогноуються пологи через природні пологові шляхи після індукції пологів. При виборі оптимального порогу чутливість тесту становить 95,8% (95% ВІ 78,9% – 99,9%), специфічність – 76,9% (95% ВІ 60,7% – 88,9%).

З аналізу кривої операційних характеристик тесту можна також зазначити, що:

- у випадку, коли пацієнтка за Z-оцінкою набирає < 7 балів – прогноується 100% ймовірність фізіологічних пологів після індукції пологів;

- у випадку, коли пацієнтка за Z-оцінкою набирає $> 11,5$ балів – прогноується 100% ймовірність оперативного розродження після індукції пологів.

Отже, проведений однофакторний аналіз показав, що такі факторні ознаки, як пологи в анамнезі, перша вагітність, оцінка за шкалою Бішопа, довжина шийки матки за ТВУЗД, рівні кортизолу, ДГЕА-сульфату та Т є важливими, незалежними предикторами ефективності індукції пологів. В той же час, при проведенні багатофакторного аналізу було виділено 2 значущі ознаки: пологи в анамнезі та довжина шийки матки за ТВУЗД, оскільки це має більшу прогностичну цінність, про що свідчить висока чутливість 82,2% та специфічність – 93,0% даної моделі.

Описані вище предиктори прогнозування ефективності індукції пологів, що засновані на клініко-лабораторних та інструментальних даних, можуть застосовуватися в клінічній практиці, що дасть можливість знизити материнську та перинатальну захворюваність. Запропонована Z-оцінка прогнозування ефективності індукції може бути рекомендована для практичного використання.

5.4 Оцінка ефективності прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів у вагітних з різними типами ожиріння

З метою оцінки дієвості прогностичних критеріїв ефективності преіндукції та індукції пологів, які були визначені за допомогою багатофакторних моделей логістичної регресії, на етапі проспективного

дослідження обстежено і проаналізовано перебіг пологів та стан новонароджених у 40 вагітних з ожирінням андроїдного типу (3 група) та 35 – з гіноїдним ожирінням (4 група).

Прогностичні критерії ефективності преіндукції пологів включали:

- репродуктивний анамнез (пологи в анамнезі);
- рівень ДГЕА-сульфату;
- оцінку зрілості шийки матки за шкалою Бішопа в 41 тиждень вагітності;
- метод преіндукції пологів (простагландини E2).

Прогностичні критерії ефективності індукції пологів були:

- репродуктивний анамнез (пологи в анамнезі);
- довжина шийки матки за допомогою ТВУЗД в 41 тиждень вагітності.

Усім вагітним проводили клініко-лабораторне та інструментальне обстеження відповідно до розробленого алгоритму даного дослідження з метою визначення показників прогностичних критеріїв.

Середній вік вагітних 3 групи склав $29,9 \pm 0,4$ року та 4 групи $-30,3 \pm 0,5$, ($p > 0,05$). Жінки 3 групи мали нижчі показники ІМТ (таб.5.4.1) при взятті на облік по вагітності та при госпіталізації в терміні $39,6-40,6$ тижнів у порівнянні з 4 групою, ($p < 0,05$). Співвідношення ОТ/ОС склало $0,91 \pm 0,24$ у жінок з андроїдним ожирінням та $0,80 \pm 0,2$ – з гіноїдним, ($p < 0,05$). Не виявлено статистично значущої різниці у зрості в обох групах обстежуваних.

Таблиця 5.4.1

Антропометричні показники обстежених жінок ($M \pm m$)

Показник	Вагітні з ожирінням	
	Андроїдний тип 3 група, n=40	Гіноїдний тип 4 група, n=35
Зріст, см	$167,5 \pm 3,6$	$165,4 \pm 3,0$
Маса тіла, кг	$88,7 \pm 2,6^*$	$93,3 \pm 2,4$
ІМТ $\text{кг}/\text{м}^2$	$33,7 \pm 1,5^*$	$36,5 \pm 1,6$
ОТ/ОС, см	$0,91 \pm 0,24^*$	$0,80 \pm 0,2$
ІМТ $\text{кг}/\text{м}^2$ в 39,6-40,6 тиж.	$35,6 \pm 1,5^*$	$38,6 \pm 1,7$

Примітки: * відмінність від 4 групи статистично значуща, $p < 0,05$.

Аналіз репродуктивної функції (таб. 5.4.2) у жінок з ожирінням показав, що серед вагітних з андроїдним типом переважали першовагітні у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням, серед яких більшість були повторновагітними. У 3 групі дані пологи були першими у 55,0% проти 48,6 % у 4 групі. Пологи в анамнезі в 1,2 рази рідше мали вагітні з андроїдним ожирінням, ніж з гіноїдним.

Таблиця 5.4.2

Аналіз репродуктивної функції в групах вагітних, (абс., %)

Показник	Вагітні з ожирінням	
	Андроїдний тип, 3 група, n=40	Гіноїдний тип, 4 група, n=35
Вагітність перша	21 (52,5)	15 (42,9)
Вагітність повторна	19 (47,5)	20 (57,1)
Пологи перші	22 (55,0)	17 (48,6)
Пологи повторні	18 (45,0)	18 (51,4)
Мимовільні викидні	6 (15,0)*	3 (8,6)

Примітка: *-відмінність від 4 групи статистично значуща, $p < 0,05$.

Мимовільні викидні в анамнезі виявлено у 15,% вагітних 3 групи, що в 1,7 рази частіше, ніж у вагітних з ожирінням гіноїдного типу, ($p < 0,05$).

Рівня ДГЕА-сульфату (таб.5.4.3) у вагітних 3 групи складав 1,5 (1,0–2,1) мкг/мл, що було в 1,9 рази вище, ніж у 4 групі, ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4.3

Рівень ДГЕА-сульфату в сироватці крові обстежених вагітних

Показник	Me (Q _I – Q _{III})	
	Андроїдний тип, 3 група, n=40	Гіноїдний тип, 4 група, n=35
ДГЕА-сульфат (мкг/мл)	1,5 (1,0–2,1)*	0,8 (0,5–1,3)

Примітки: *-відмінність від 4 групи статистично значуща, $p < 0,05$.

Результати вимірювання довжини шийки матки за ТВУЗД (таб. 5.4.4) свідчать, що жінки 3 групи мали в 1,3 рази довшу шийку матки у порівнянні з

вагітними 4 групи, ($p < 0,05$). Вагітні з андроїдним ожирінням мали за шкалою Бішопа 4 (3-6) бали, що було нижче ($p < 0,05$), ніж у жінок з гіноїдним ожирінням.

Таблиця 5.4.4

Оцінка зрілості шийки матки за шкалою Бішопа та ТВУЗД в 41 тиж.

	Me (QI – QIII)	
	3 група, n=40	4 група, n=35
Довжина шийки матки за ТВУЗД (мм)	23 (20 – 25)	18 (14 – 21)*
Оцінка за шкалою Бішопа (бали)	4 (3 – 6)	6 (4 – 7)*

Примітки: * – відмінність від 4 групи статистично значуща, $p < 0,05$.

«Незрілу» або недостатньо «зрілу» шийкою матки у групі вагітних з андроїдним типом ожирінням відмічали у 80,0% та у 85,7% - у жінок з гіноїдним ожирінням.

Відповідно до прогностичних критеріїв ефективності преїдукції пологів розраховувалась R-оцінка.

Згідно R-оцінки:

- сума < 5 балів прогнозується, як 100% ймовірність настання спонтанної пологової діяльності після преїдукції пологів;
- сума > 8 балів прогнозується, як 100% ймовірність ненастання спонтанної пологової діяльності після преїдукції пологів

Встановлено, що вагітні з андроїдним типом ожиріння R-оцінку < 5 балів мали 1,2 рази рідше, ніж жінки з гіноїдним ожирінням (таб.5.4.5). R-оцінку > 8 балів в 1 групі визначено у 25,0% жінок, що в 1,9 разів частіше у порівнянні з 4 групою, ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4.5

Частота вагітних за R-оцінкою в обстежених групах, (абс., %)

Показник	Вагітні з ожирінням	
	Андроїдний тип, 3 група, n=32	Гіноїдний тип, 4 група, n=30
R-оцінка <5 балів	24 (75,0)	26 (86,7)
R-оцінкою > 8 балів	8 (25,0)*	4 (13,3)

Примітки: * – відмінність від 4 групи статистично значуща, $p < 0,05$;

Після преіндукції пологів спонтанна пологова діяльність настала у 95,8% вагітних з андроїдним ожирінням з R-оцінкою <5 балів через 11 ± 2 годин та у 4,2% - виявлено зростання оцінки за шкалою Бішопа до 8 балів. У вагітних з R-оцінкою > 8 балів через 24 годин у 100,0% не було пологової діяльності та визначалась зріла шийка матки, відмінність статистично значуща від R-оцінку < 5 балів, $p < 0,05$.

У 4 групі в 100,0% вагітних з R-оцінкою <5 балів була регулярна пологова діяльність на тлі преіндукції через 10 ± 2 години. У жінок з гіноїдним ожирінням з R-оцінкою > 8 балів було досягнуто зрілої шийки матки у 75,0% та у 25,% - регулярних перейм, відмінність статистично значуща від R-оцінку <5 балів $p < 0,05$.

На основі прогностичних критеріїв ефективності індукції пологів вираховувалась Z-оцінка.

Згідно Z-оцінки:

- сума < 7 балів прогнозується, як 100% ймовірність фізіологічних пологів після індукції;

сума > 11,5 балів – як 100% ймовірність оперативного розродження після індукції пологів.

У 40,0% вагітних 3 групи проводили індукцію пологів, з яких 56,3% - мали Z-оцінку <7 балів (таб. 5.4.6) та 43,7% - >11,5 балів. У жінок з ожирінням гіноїдного типу у 55,6% було визначено Z-оцінку <7 балів та в 44,4% - >11,5 балів.

Таблиця 5.4.6

Частота вагітних за Z-оцінкою в обстежених групах, (абс.,%)

Показник	Вагітні з ожирінням	
	Андроїдний тип, 3 група, n=16	Гіноїдний тип, 4 група, n=9
Z-оцінку <7 балів	9 (56,3)	5 (55,6)
Z-оцінку >11,5 балів	7 (43,7)	4 (44,4)

Після амніотомії у 66,7% жінок 3 групи з Z-оцінку < 7 балів через 45-90 хвилин розвинулась пологова діяльність та у 33,3% - проведено пологовизивання окситоцину. Вагітним, які мали Z-оцінку >11,5 балів, у 71,4% проводили пологовизивання окситоцином та у 28,6% була регулярна пологова діяльність через 50-120 хвилин після амніотомії, відмінність статистично значуща від Z-оцінку < 7 балів, $p < 0,05$.

У жінок (Z-оцінка < 7 балів) з гіноїдним ожирінням у 100,% після амніотомії через 30-60 хвилин виникала спонтанна пологова діяльність, тоді як з Z-оцінкою >11,5 балів у 100,0% вагітних проводили пологовизивання окситоцином, відмінність статистично значуща від Z-оцінку < 7 балів, $p < 0,05$.

Отже, аналізуючи метод розродження вагітних в з ожирінням виявлено, що 100,% вагітних обох груп з Z-оцінку < 7 балів мали пологи через природні пологові шляхи. Водночас у жінок 3 групи Z-оцінку >11,5 балів у 14,3% були фізіологічні пологи та у 85,7% - пологи після індукції завершилися оперативним розродженням. У 4 групі у 100,0% випадків пологи після індукції з Z-оцінку >11,5 балів були оперативні, відмінність статистично значуща від Z-оцінку < 7 балів, $p < 0,05$.

В таблиці 5.4.7 представлено результати перебігу пологів в обстежуваних групах вагітних, з якої видно, що вагітні з андроїдним типом ожиріння 1,2 рази рідше мали пологи через пологові шляхи у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням.

Оперативне розродження проводилось у 27,5% вагітних 3 групи, що в 1,9 рази частіше ($p < 0,05$), ніж в 4 групі. Основними показами до кесаревого розтину слугували аномалії пологової діяльності та пологовизивання без ефекту.

Ускладнення перебігу пологів: дистрес плода в II періоді пологів, слабкість потуг, передчасний розрив оболонок, розрив промежини II та III ступеня і шийки матки, та акушерські кровотечі зустрічались в поодиноких випадка у вагітних обох груп. Слід відзначити, що розриви піхви I ступеня в 1,8 рази частіше зустрічались у вагітних з андроїдним ожирінням, ($p < 0,05$).

Таблиця 5.4.7

Особливості перебігу пологів в обстежених вагітних, (абс., %)

Показник	Вагітні з ожирінням	
	Андроїдний тип, 3 група, n=40	Гіноїдний тип, 4 група, n=35
Пологи через природні пологові шляхи	29 (72,5)	30 (85,7)
Дистрес плода в II періоді пологів	2(5,0)	-
Слабкість потуг	3(7,5)	2(5,7)
Передчасний розрив плодових оболонок	3(7,5)	2(5,7)
Вакуум-екстракція/вихідні акушерські щипці	2 (5,0)	1(2,9)
Розрив промежини I ст.	6(15,0)*	3(8,6)
Розрив промежини II-III ст.	2 (5,0)	3(8,6)
Розриви слизової піхви та шийки матки	4(10,0)	4 (11,4)
Акушерські кровотечі	2(5,0)	-
Ручна ревізія стінок порожнини матки	1(2,5)	-
Кесарів розтин	11 (27,5) *	5 (14,3)

Примітки: *-відмінність від 4 групи статистично значуща, $p < 0,05$

У жінок з андроїдним типом ожиріння середня маса новонародженого (таб.5.4.8) склала 3650 (3300 – 4100) г, у групі жінок з гіноїдним ожирінням - 3780 (3600 – 4050) г. При аналізі стану новонароджених було відмічено, що оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині в обох групах породіль з ожирінням

була 8 (7 – 8) балів. На п'ятій хвилині оцінка за шкалою Апгар склала 7(7-8) балів у вагітних 3 групи та 8 (8-8)- 4 групи.

У стані помірної асфіксії (таб. 5.4.9) народилось 2,5 % дітей від жінок тільки 3 групи. Транзиторні респіраторні розлади зустрічались у дітей породіль з ожирінням андроїдного типу в 1,4 рази частіше, ніж у дітей жінок з гіноїдним ожирінням.

Таблиця 5.4.8

Стан новонароджених у обстежених породіль

		Me (Q _I – Q _{III})		Рівень значущості відмінності, p
		3 група, n=40	4 група, n=35	
Маса (г)		3650 (3300 - 4100)	3780 (3600 – 4050)	0,097
Зріст(см)		53 (52 – 55)	54 (52 – 55) ^c	0,135
Оцінка за шкалою Апгар (бали)	1 хв	8 (7 – 8)	8 (7 – 8)	0,145
	5 хв	7 (7 – 8)	8 (8 – 8)	0,552

В ранньому неонатальному періоді у немовлят 3 групи жовтяниця зустрічалась в 4,3 рази частіше у порівнянні з немовлятами 4 групи, (p<0,05). Частота гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС в групі жінок з гіноїдним ожирінням була у 2,3 рази частіше, ніж в 3 групі. Пологові травми мали місце тільки у немовлят 3 групи (5,0%), (p<0,05).

Таблиця 5.4.9

Перинатальні наслідки в обстежених групах вагітних, (абс., %)

	Вагітні з ожирінням	
	Андроїдний тип, 3 група, n=40	Гіноїдний тип, 4 група, n=35
Дистрес плода	2(5,0)	-
Помірна асфіксія	1 (2,5)	1(2,9)
Транзиторні респіраторні розлади	3(7,5)	2 (5,7)
Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС	1(2,5)	2(5,7)
Пологові травми	2(5,0)*	-

Примітки: *-відмінність від 4 групи статистично значуща, p<0,05.

Відповідно до прогностичних критеріїв очікуваний позитивний результат спонтанна пологова діяльність розвивалась у 95,8% вагітних з андроїдним та у 100,0%- з гіноїдним ожирінням за R-оцінкою та вагінальні пологи у 100,0% вагітних обох груп за Z-оцінкою. Негативний очікуваний результат відсутність перейм у 100,0% жінок з андроїдним та у 75,0% з гіноїдним ожирінням згідно R-оцінки та оперативне розродження у 85,7% вагітних з андроїдним типом та у 100,0% - з гіноїдним типом ожиріння згідно Z-оцінки.

Отже, отримані результати дослідження підтвердили дієвість запропонованих R- та Z- оцінок для визначення прогностичної ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з ожирінням, про що свідчить зниження частоти оперативного розродження та індукції пологів, зростання кількості вагінальних пологів і покращення акушерських та перинальних наслідків у жінок як з ожирінням андроїдного типу, так і гіноїдного. Хоча частота незрілості шийки матки, преіндукції та індукції пологів була вищою у жінок з ожирінням андроїдного типу.

Безумовно, тип ожиріння є важливим чинником у прийнятті рішень щодо тактики ведення вагітності та пологів, особливої уваги заслуговує саме ожиріння андроїдного типу, оскільки частота акушерських та перинальних наслідків є вищою, ніж при гіноїдному ожирінні, що було ми продемонстрували в проспективному дослідженні.

Висновок:

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність використання прогностичних критеріїв ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з ожирінням різного типу, оскільки сприяють поліпшенню акушерських та перинатальних наслідків, зокрема знизилась частота акушерських ускладнень в 1,4 рази (з 86,9% до 62,5%) у жінок з андроїдним ожирінням і в 1,7 разів (з 67,2% до 42,9%) – з гіноїдним ожирінням та перинатальних ускладнень у 2,2 рази у жінок з ожирінням обох типів. Окрім того, знизилась частота індукції пологів у жінок з андроїдним ожирінням в 1,4 рази (з 57,3 до 40,0%) та з гіноїдним

ожирінням в 1,3 рази (з 34,5% до 25,7%). У вагітних з ожирінням підвищилась кількість пологів через природні пологові шляхи в 1,2 рази (з 59,0% до 72,5) та зменшилась частота оперативного розродження у 1,5 рази (з 41,0% до 27,5%) у разі андроїдного ожиріння та відповідно - в 1,1 разів (з 77,6% до 85,7%) та в 1,6 разів (з 22,4% до 14,3%) при ожирінні гіноїдного типу.

Розділ 6

Аналіз та узагальнення результатів дослідження

Актуальність проблеми ожиріння у вагітних обумовлена зростаючою частотою акушерських та перинатальних ускладнень, які найбільш характерні для жінок з андройдним типом ожиріння, яке в більшості випадків поєднується з комплексом гормональних і метаболічних порушень і є найбільш несприятливим в клінічних та прогностичних аспектах [16].

Відповідно до поставлених задач на першому етапі було ретроспективно проаналізовано преморбідний фон, перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених у 100 вагітних з ожирінням (основна група) та 100 – з фізіологічною масою тіла (група порівняння).

Вагітні основної групи були достовірно старші ($30,0 \pm 2,1$ років), ніж в групі порівняння ($28,2 \pm 4,5$ років), ($p < 0,05$).

ПМЦ, лейоміому матки, захворювання шийки матки та втручання на ній діагностували в 3 рази ($p < 0,05$) частіше у жінок з ожирінням, ніж у групі порівняння. СПКЯ виявлено у 14,0% вагітних основної групи проти 5,0% - групи порівняння ($p = 0,05$). Запальні захворювання статевих органів відмічались в 2,4 рази частіше ($p = 0,01$) у жінок із ожирінням, порівняно з вагітними, що мали нормальну масу тіла, відповідно 26,0% та 11,0%, що підтвердило данні наукової літератури [72,75].

Захворювання ССС в 3,1 рази частіше мали місці у жінок з ожирінням, ніж в групі порівняння, ($p < 0,05$). Захворювання ШКТ виявлені в 25,0% жінок основної групи проти 5,0% - групи порівняння ($p < 0,05$). Кожна 3-я жінка з ожирінням і кожна 8-а – з фізіологічною масою тіла мали захворювання щитоподібної залози ($p < 0,05$). Жінки основної групи в 2 рази частіше мали захворювання сечовидільної системи та в 3,6 рази частіше варикозне розширення вен нижніх кінцівок, ніж у групі порівняння ($p < 0,05$), подібні результати були отриманні в попередніх дослідженнях [12,55,221].

Аналіз перебігу вагітності виявив зростання частоти в I триместрі загрози переривання вагітності (25,0%), в II триместрі - гіпертензивних розладів (31,0

%) та безсимптомної бактеріурії (22,0%), в III – дисфункції плаценти (18,0%), загрози передчасних пологів (21,0%), гестаційної гіпертензії (17,0%) та преєклампсії (32,0%) у жінок з ожирінням, порівняно із жінками, що мали фізіологічну масу тіла ($p < 0,05$). Частота гіпертензивних розладів зростала в II і III триместрах вагітності, прямо пропорційно корелюючи зі ступенем ожиріння. Дисфункція плаценти відмічалась в 2 рази частіше у вагітних із ожирінням III ступеня, ніж у жінок з I та II ступенем ожиріння. Отримані нами данні свідчать про те, що наявність ожиріння підвищує ризик розвитку ускладнень під час вагітності та узгоджуються з даними попередніх досліджень [69,70,123,221].

Вагітні з ожирінням в 4 рази частіше мали пролонговану та перенесену вагітність, ніж в групі порівняння ($p < 0,05$). «Незрілу» або недостатньо «зрілу» шийку матки мали 30,0% жінок з ожирінням, що було достовірно частіше, ніж у вагітних групи порівняння (6,0%), ($p < 0,05$), що вплинуло на зниження частоти самостійного початку пологів у жінок основної групи 56,0% проти 86,0% групи порівняння ($p < 0,05$) та підвищення частоти проведення преіндукції пологів у жінок з ожирінням порівняння з вагітними з ІМТ $> 25 \text{ м}^2$ (26,0% та 6,0% відповідно), ($p < 0,05$).

Оцінка ефективності преіндукції пологів показала, що простагландин E2 виявився більш ефективним для підготовки пологових шляхів до пологів, оскільки спонтанна пологова діяльність наступила у 94,1% випадків, тоді як введення ламінарій призвело до очікуваного позитивного результату в 46,7% випадків ($p = 0,01$). Отже, при проведенні преіндукції пологів у вагітних з ожирінням, очікуваний результат (спонтанна пологова діяльність протягом 24 годин) у 2 рази частіше досягався у вагітних, яким застосовували простагландин E2. Як свідчать наукові дані, існує пряма залежність між ожирінням і зрілістю шийки матки та ефективністю преіндукції та індукції пологів, що було підтверджено в нашому дослідженні [25,222].

Аналіз пологів щодо терміну розродження показав, що жінки основної групи мали в 1,7 разів частіше передчасні пологи та в 4 рази – запізнілі пологи, ніж в групі порівняння. Тоді, як вагітні без ожиріння у 91,0% мали своєчасні

пологи проти 80,0% в основній групі. Виявлено наявність тенденції до зниження частоти своєчасних пологів зі зростанням ступеня ожиріння ($p=0,003$). Думки різних дослідників з даного питання розходяться: деякі автори не пов'язують ожиріння з ризиком передчасних та запізнених пологів [99], інші ж відзначають пряму залежність між цими станами [20,21,103].

При аналізі перебігу пологів було виявлено, що у жінок основної групи частіше відмічався передчасний розрив плодових оболонок (26,0%) порівняно з жінками з нормальною масою тіла, $p<0,05$. Частота розривів промежини, піхви, шийки матки та зовнішніх статевих органів була вища у жінок з ожирінням (45,0%), ніж в групі порівняння (20,0%), ($p<0,05$). Ручне обстеження порожнини матки проводилось лише у вагітних з ожирінням (6,0%). Оперативне розродження мало місце в 33,0% жінок з ожирінням проти 10,0% групи порівняння ($p<0,05$).

Показаннями до оперативного розродження були аномалії пологової діяльності (у 6,0% вагітних з ожирінням та у 2,0% - групи порівняння), дистрес плода в пологах (у 7,0% та у 5,0%, відповідно), клінічно вузький таз (у 5,0% та у 2,0%, відповідно), преєклампсія важкого ступеня та пологозбудження без ефекту (у 5,0% та 6,0% випадках вагітних із ожирінням).

В післяпологовому періоді спостерігалась субінволюція матки у 10,0% вагітних з ожирінням, в групі порівняння таке ускладнення не відмічалось. Післяпологовий ендометрит мав місце в 6,0% жінок з ожирінням та в 3,0% породіль без ожиріння.

У жінок з ожирінням в 4 рази частіше народжувались діти з масою тіла $\geq 4000,0$ г та 1,3 рази частіше - з масою $< 2500,0$ г, ніж у жінок групи порівняння. Оцінку за шкалою Апгар 5-6 б на першій хвилині в 1,6 разів частіше мали новонароджені основної групи порівняно з новонародженими від жінок без ожиріння ($p<0,05$). Оцінка за шкалою Апгар 6-7 балів на п'ятій хвилині спостерігалась у дітей породіль з ожирінням в 1,5 рази частіше, ніж у дітей жінок групи порівняння ($p<0,05$).

Отриманні дані близькі до результатів досліджень інших авторів, які дійшли висновку, що ожиріння впливає на збільшення частоти оперативного розродження та післяпологових ускладнень і діти народжені від жінок з ожирінням частіше мають по шкалі Апгар <7 балів та макросомію [119,120,121].

Враховуючи високу частоту «незрілості» шийки матки у вагітних з ожирінням (30,0%) за даними ретроспективного дослідження, було проведено визначення факторів ризику несвоєчасної «зрілості» шийки матки у даного контингенту жінок на основі багатофакторного аналізу, який показав, що ризик несвоєчасної «зрілості» шийки матки у вагітних зростає за наявності ожиріння ВШ = 4,5 (95% ВІ 1,2 – 16,7), (p=0,03), захворювань ССС ВШ = 6,1 (95% ВІ 1,9–20,0), (p=0,004), ШКТ ВШ=4,3 (95% ВІ 1,9–9,8), (p=0,03) та щитоподібної залози ВШ=3,9 (95% ВІ 1,3–11,6), (p=0,02), ПМЦ ВШ=8,9 (95% ВІ 2,5–32,2), (p=0,001), захворювань шийки матки ВШ=4,1 (95% ВІ 1,4–11,7), (p=0,008) та репродуктивних втрат в анамнезі ВШ = 5,1 (95% ВІ 1,3 – 9,8), (p=0,02). Окрім, того було виявлено, що ризик несвоєчасної «зрілості» шийки матки знижується (p=0,04) при наявності загрози передчасних пологів ВШ = 0,19 (95% ВІ 0,04 – 0,95). Встановлено, що модель логістичної регресії володіє високою прогностичною цінністю, про що свідчить її чутливість 88,9% та специфічність - 76,8%.

З метою визначення прогностичних факторів необхідності проведення підготовки пологових шляхів до пологів у жінок з ожирінням, проведено ROC-аналіз та розрахунок операційних характеристик багатофакторної моделі. Виявлено, що ожиріння, захворювань ССС, щитоподібної залози, ПМЦ, багатоводдя та загроза передчасних пологів має сильний зв'язок з ризиком необхідності проведення преіндукції пологів. Модель має прогностичну цінність з високою чутливістю (83,9%) та помірною специфічністю – (72,8%).

Отже, визначенні фактори ризику, які сприяють несвоєчасній «зрілості» шийки матки та необхідності преіндукції пологів, дають можливість спрогнозувати початок пологової діяльності та перебіг пологів у вагітних з ожирінням.

На другому етапі дослідження проведено комплексне обстеження 119 вагітних із ожирінням, які при взятті на облік по вагітності в терміні до 12 тижнів мали ІМТ >30 кг/м². Із них 1 групу склали 61 жінка з андроїдним типом та 2 групи - 58 вагітних з гіноїдним типом ожиріння. Контрольну групу склали 57 жінок з ІМТ 18,5 - 24,9 кг/м². Середній вік вагітних 1 групи склав $29,4 \pm 5,8$ років, 2 групи - $29,3 \pm 5,4$ років та контрольної групи жінок - $28,6 \pm 4,8$ років.

У вагітних з андроїдним ожирінням ОТ/ОС склало в середньому $0,92 \pm 0,23$ та $0,81 \pm 0,21$ в групі вагітних з гіноїдним ожирінням, що було в 1,5 та 1,6 рази вище за показник контрольної групи ($p < 0,05$).

Вагітні з андроїдним ожирінням 1,2 рази частіше мали ІМТ 30-34,9 кг/м² порівняно з жінками з гіноїдним ожирінням, які частіше мали ожиріння II та III ступенів, 37,9% та 15,5% відповідно.

При взятті на облік вагітні з гіноїдним типом ожиріння мали достовірно вищий ($p < 0,05$) ІМТ, ніж з андроїдним, $34,8$ (31-36) кг/м² та $32,6$ (30,3-36) кг/м², відповідно. В терміні вагітності 39,6-40,6 тижнів ІМТ в середньому складав $35,3 \pm 1,4$ кг/м² в 1 групі та $38,5 \pm 1,6$ кг/м² в 2 групі ($p < 0,05$). Приріс ІМТ у вагітних з гіноїдним типом ожиріння та контрольної групи склав 4 (3-5) кг/м², що було в 1,6 рази більше ($p < 0,05$), ніж у жінок з андроїдним типом ожиріння.

Аналіз гінекологічної захворюваності показав, що жінки 1 та 2 групи в 4 рази частіше мали доброякісні пухлини статевих органів, ніж в контрольній групі ($p = 0,028$), що обумовило збільшення в 3,7 рази частоти гінекологічних операцій в обстежених жінок з ожирінням. Жінки з гіноїдним ожирінням в анамнезі мали частіше запальні захворювання статевих органів (10,6%), тоді як для вагітних з андроїдним типом ожиріння була характерна підвищена частота ПМЦ (14,8%), ($p = 0,02$) і СПКЯ (13,1%), ($p = 0,05$). Отриманні нами дані доповнюють результати інших авторів [73,74].

Серед жінок 1 групи питома вага захворювань ССС була в 3,8 рази вищою у порівнянні з вагітними 2 групи та у 2,5 рази вищою, ніж в контрольній групі ($p = 0,069$). Артеріальна гіпертензія мала місце тільки у жінок з андроїдним ожирінням (6,6%), ($p = 0,016$). У жінок з гіноїдним ожирінням, порівняно з

вагітними 1 та контрольної групами, частіше спостерігались захворювання ШКТ (20,7%), дихальної системи (12,1%) та сечовидільної системи (15,5%). Захворювання щитоподібної залози майже з однаковою частотою були притаманні вагітним з ожирінням, але в 1,5 та 1,7 рази частіше, ніж в контрольній групі. Серед захворювань щитоподібної залози у жінок 1 групи переважав аутоімунний тиреоїдит (6,6%), а у 2 групі – вузловий зоб (17,2%). Отриманні данні не суперечать результатам попередніх досліджень [52].

За даними репродуктивного анамнезу у більшості жінок з ожиріння дана вагітність була першою (50,8% в 1 та 56,9% в 2 групах). Частота повторновагітних була вищою серед жінок з ожирінням андроїдного типу (49,2%). Частота мимовільних викиднів в групах вагітних із ожирінням суттєво не відрізнялась у разі андроїдного та гіноїдного типів: 26,2% та 22,4%, та була в 2,3 та в 1,9 разів вищою, ніж у вагітних контрольної групи ($p=0,049$).

Ожиріння має безпосередній вплив на перебіг гестаційного процесу, про що свідчить частота ускладнень вагітності у жінок з ожирінням. Зокрема у жінок з андроїдним ожирінням гіпертензивні розлади під час вагітності відмічали у 39,3%, що було в 1,6 та в 12 разів частіше, ніж у вагітних з гіноїдним ожирінням та контрольної групи, відповідно ($p<0,05$). Частота плацентарної дисфункції мала місце в 6,4 рази частіше у вагітних 1 групи порівняно з 2 та контрольною групами. Питома вага багатоводдя серед жінок 2 групи виявилась в 1,7 рази вищою порівняно з вагітними 1 групи та в 4,2 рази -, ніж в контрольній групі ($p=0,027$). Анемія відмічалась рідше в 1,5 рази у вагітних 1 групи та 1,7 разів – 2 групи, порівняно з контрольною групою ($p=0,03$). Частота маловоддя в групах жінок із ожирінням була в 4,6 та 3,8 разів вищою, відповідно до андроїдного та гіноїдного типів порівняно з контрольною групою.

Таким чином, жінки з ожирінням мають обтяжений соматичний, гінекологічний і репродуктивний анамнез, що негативно впливає на перебіг вагітності про що свідчить частота ускладнень, особливо у разі ожиріння андроїдного типу.

Аналізуючи гормони сироватки крові у терміні гестації 39,6-40,6 тижнів, виявлено підвищення рівнів прогестерону (41,15 (34,6–48) нг/мл) та естрадіолу (24925,3(20206,6–30400,5) пг/мл) у жінок з гіноїдним ожирінням порівняно з вагітними контрольної групи та жінками, що мали андроїдне ожиріння ($p < 0,05$).

У вагітних з андроїдним ожирінням визначено статистично значуще підвищення концентрації тестостерону в 2,4 рази ($p < 0,001$), кортизолу в 2,7 рази ($p < 0,001$), ДГЕА-сульфату в 2,4 рази ($p < 0,001$), інсуліну в 2 рази ($p < 0,001$) та індексу НОМА в 2,1 рази ($p < 0,001$) порівняно з вагітними з гіноїдним ожирінням.

У жінок 1 групи, порівняно з вагітними контрольної групи, спостерігалось достовірне зниження рівня естріолу в 1,1 рази ($p = 0,001$) та естрадіолу в 1,2 рази ($p < 0,001$). Вагітні з гіноїдним ожирінням мали достовірно знижені рівні: естріолу в 1,1 рази ($p = 0,001$), кортизолу в 1,7 рази ($p < 0,001$) та тестостерону в 1,9 рази ($p < 0,001$) порівняно з вагітними контрольної групи.

Для з'ясування взаємодії різних гормонів в організмі вагітних на передодні пологів в залежності від типу ожиріння, проведено визначення їх взаємозв'язку за допомогою кореляційного аналізу. Виявлено прямий кореляційний зв'язок прогестерону з естріолом та естрадіолом у жінок з гіноїдним типом ($r = 0,385$; $p < 0,05$ та $r = 0,375$; $p = 0,02$) та зворотній - з андроїдним типом ($r = -0,453$; $p < 0,05$ та $r = -0,356$; $p = 0,04$) ожиріння, це свідчить про те, що вісцеральна жирова тканина сприяє розвитку дисбалансу гормонів репродуктивної системи та негативно впливає на готовність організму до пологів. ДЕАС-сульфат продемонстрував слабкий кореляційний зв'язок з кортизолом ($r = 0,375$; $p = 0,03$) у жінок з андроїдним ожирінням та зворотній - з прогестероном та естрадіолом ($r = -0,407$; $p < 0,05$; $r = -0,377$ $p = 0,04$ відповідно) - з гіноїдним ожирінням. Окрім того виявлено кореляційний зв'язок середньої сили між кортизолом та естрадіолом ($r = -0,457$; $p < 0,05$) у вагітних 1 групи. Встановлені зв'язки вказують на порушення механізмів регуляції гормонального гомостазу у вагітних з ожирінням обох типів.

Дослідження метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння довело розвиток компенсаторної гіперінсулінемії у жінок з андроїдним

типом, нащо вказує позитивний кореляційний зв'язок рівня інсуліну з глюкозою ($r = 0,433$; $p = 0,01$) та кортизолом ($r = 0,421$; $p < 0,05$). Окрім того для даної групи вагітних характерний високий показник індексу резистентності (15,36 (7,06–21,65)) та кореляція кортизолу та індексом НОМА ($r = 0,375$; $p = 0,02$), що свідчить про патологічну інсулінорезистентність, оскільки вона значно перевищує відповідні показники інсулінорезистентності у жінок з гіноїдним типом ожиріння (6,54 (4,65–8,01)) та контрольної групи (7,215 (5,67–9,5)). Одним із чинників розвитку інсулінорезистентності є гіперреактивність гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, яка пов'язана з порушенням регуляторних центрів гіпоталамуса, супроводжується підвищенням їх активності і зниженням чутливості до гальмівних впливів з периферії. Хронічний надлишок кортизолу, що розвивається при цьому, знижує чутливість тканин до інсуліну, тобто сприяє формуванню інсулінорезистентності і компенсаторної гіперінсулінемії.

Таким чином, оцінка гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння дозволила визначити відмінності, що можуть чинити негативний вплив на розвиток гестаційного процесу і його завершення, призводячи до низки акушерських та перинатальних ускладнень.

З метою визначення ступеня зрілості шийки матки проводили вимірювання довжини шийки матки за допомогою ТВУЗД та вагінальне дослідження для оцінки шийки матки за шкалою Бішопа. В терміні вагітності 39,6-40,6 тижнів вагітні 1 групи мали у 2,3 рази нижчі ($p < 0,05$) бали за шкалою Бішопа порівняно з вагітними 2 та контрольної груп та в 1,4 рази довшу шийку матки, ніж у 2 групі та в 1,7 рази, ніж в контрольній групі ($p < 0,05$), визначеній за ТВУЗД.

Виявлено, що у 77,0% вагітних з андроїдним ожирінням мали пролонговану вагітність, що було в 1,4 рази частіше порівняно з жінками 2 групи та в 3,1 рази частіше, ніж у вагітних контрольної групи ($p < 0,05$). При порівнянні ступеня зрілості шийки матки в даної когорти жінок в двох термінах (39,6-40,6 та 41>42 тижнів) встановлено, що у вагітних з андроїдним ожирінням, порівняно з вагітними з гіноїдним ожирінням спостерігались достовірно нижчі ($p < 0,05$)

бали за шкалою Бішопа в обох термінах: в 1,7 разів в 39,6-40,6 тижнів та в 1,8 разів в 41>42 тижнів. Порівняльна характеристика оцінки зрілості шийки матки за шкалою Бішопа показала, що жінки 1 групи мали в 2 рази нижчі ($p<0,05$) бали в двох термінах вагітності, ніж вагітні контрольної групи.

При аналізі довжини шийки матки, яка визначалась ТВУЗД у вагітних з пролонгованою вагітністю, встановлено у жінок 1 групи в 1,5 рази довшу шийку матки в 39,6-40,6 тижнів та в 1,7 разів – в 40>42 тижнів порівняно з 2 та контрольною групами ($p<0,05$). Нами не виявлено достовірної різниці у показниках зрілості шийки матки в двох термінах вагітності у жінок 2 та контрольної груп.

Стан шийки матки напередодні пологів має велике значення для оцінки біологічної готовності організму вагітної до пологів. «Недостатньо зріла» або «незріла» шийка матки наприкінці вагітності є чинником ризику розвитку в пологах численних ускладнень з боку матері і плода.

З метою визначення ефективності методу преіндукції пологів виявлено, що вагітним 1 групи проводили підготовку пологових шляхів до пологів в 3,3 рази частіше і відповідно в даній групі жінок 3,3 рази частіше визначалась «незріла» або «недостатньо зріла» шийка матки, порівняно з вагітними 2 групи та у 8,2 рази частіше, ніж в контрольній групі ($p<0,05$).

В результаті дослідження ефективності преіндукції пологів виявлено, що спонтанна пологова діяльність розвивалась частіше ($p<0,05$) після застосування простагландину E2 (76,5%), ніж після паличок ламінарії (22,2%) у вагітних з андройдним типом ожиріння. У 23,5% вагітних 1 групи після преіндукції простагландином E2 та у 77,8% - паличками ламінарії була «зріла» шийка матки. Час до настання пологової діяльності від початку преіндукції ламінаріями склав $22\pm 1,2$ години та $12\pm 1,8$ годин після застосування простагландину E2. В групі жінок з гіноїдним ожирінням спонтанна пологова діяльність наступала у 20% вагітних після застосування ламінарій, що в 3 рази ($p<0,05$) рідше порівняно з простагландином E2. «Зрілу» шийку матки після преіндукції ламінаріями діагностовано у 80,0 % жінок та у 40,0% - після застосування простагландину E2

в 2 групі. Спонтанна пологова діяльність розвинулась у вагітних після преіндукції пологів ламінаріями через 18 годин та після використання простагладину E2 через 10 ± 2 годин.

У вагітних 1 групи порівняно з жінками 2 групи з метою індукції пологів амніотомію проводили в 1,7 разів частіше та в 4,1 рази частіше, ніж в контрольній групі, ($p < 0,05$). В групі вагітних з гіноїдним ожирінням амніотомію застосовували у 34,5% жінок проти 14,0%- в контрольній групі, ($p < 0,05$). Спонтанна пологова діяльність після амніотомії наступала через 37,5-60 хвилин у 28,6% жінок з андроїдним ожирінням, що було в 2,1 рази рідше, ніж з гіноїдним ожирінням та в 2,6 разів рідше порівняно з контрольною групою, ($p < 0,05$). Також слід зазначити, що в середньому пологова діяльність розвивалась через 30-60 хвилин у жінок 2 групи та в 1,3 рази рідше ($p < 0,001$), ніж у контрольній групі. Питома вага жінок з андроїдним ожирінням, яким вводили окситоцин після амніотомії, була вищою в 1,9 рази порівняно з гіноїдним та в 2,9 рази, ніж в контрольній групі, ($p < 0,05$). Пологовизивання окситоцином у вагітних 2 групи проводили в 1,6 разів частіше порівняно з вагітними з $IMT > 25$ kg/m^2 .

Аналіз результатів пологів після індукції пологів показав, що у вагітних з андроїдним ожирінням в 2,4 рази частіше пологи завершилися оперативним розродженням порівняно з вагітними 2 групи та в 3,9 разів частіше, ніж в контрольній групі, ($p < 0,05$). Відповідно, вагітні 1 групи в 51,4 % випадків мали пологи через природні пологові шляхи, що було в 1,6 разів рідше порівняно з 2 групою та в 1,7 разів, ніж в контрольній групі, ($p < 0,05$). Не виявлено достовірної різниці в частоті методу розродження між вагітними 2 та контрольною груп.

Отже, ефективнішим методом преіндукції пологів для вагітних ожирінням є простагландин E2, оскільки очікуваний результат, спонтанна пологова діяльність, наступала частіше після застосування медикаментозного методу преіндукції і час до настання пологів був менший. Преіндукція лімінаріями сприяла підвищенню частоти проведення індукції пологів, і як наслідок збільшення частоти оперативного розродження.

Аналізуючи клінічний перебіг пологів в залежності від типу ожиріння виявили, що жінки з андроїдним ожирінням порівняно з гіноїдним частіше мали ускладнений перебіг пологів, так аномалії пологової діяльності (слабкість потуг) в 2,4 рази, передчасний розрив плодових оболонок в 2,8 разів, застосування вакуум-екстракції та вихідних акушерських щипців в 4,8 рази, розривів промежини I, I та III ступеня в 2,1 рази, проведення ручної ревізії стінок порожнини матки в 2,9 рази та кесаревого розтину в 1,8 разів. Слід зазначити, що жінки з гіноїдним ожирінням частіше мали пологи через природні пологові шляхи (77,6%), розриви шийки матки (12,1%) та піхви (15,5%) і рідше кесарів розтин (22,4%) порівняно з вагітними 1 групи, ($p < 0,05$). В контрольній групі ускладнений перебіг пологів мало місце в поодиноких випадках в порівняно з вагітними 1 та 2 груп.

Основними показаннями до оперативного розродження слугували: слабкість пологової діяльності, що не піддається медикаментозній корекції (13,1% в 1; 1,7% - 2 та 5,3% - контрольній групах), клінічно вузький таз, дистрес плода в пологах та пологовизивання без ефекту. Слід відмітити, що серед вагітних з андроїдним типом ожиріння частота пологовизивання без ефекту склала 19,7% випадків, у разі гіноїдного ожиріння - 5,2% ($p < 0,05$). В той же час, у контрольній групі даного ускладнення в жодному випадку не спостерігалось.

В післяпологовому періоді у вагітних 1 групи спостерігались частіше в 2,6 рази гіпогалактія та в 1,5 рази субінволюція матки, порівняно з породіллями 2 групи. В контрольній групі реєструвались поодинокі випадки післяпологових ускладнень.

При аналізі стану новонароджених було відмічено, що в обох групах породіль із ожирінням оцінка за шкалою Апгар на першій хвилині була достовірно меншою, ніж у новонароджених контрольної групи ($p = 0,045$). Також відмічено, що новонароджені від жінок з ожирінням мали достовірно більшу ($p = 0,035$) довжину тіла, ніж в контрольній групі.

У вагітних 1 групи народжувались в 2,9 разів частіше діти в стані помірної асфіксії, ніж у жінок 2 групи та в 5,4 рази - порівняно з жінками контрольної

групи. Транзиторні респіраторні розлади зустрічались у дітей породіль 1 групи в 2,6 разів частіше, ніж у дітей жінок 2 групи та в 7,2 рази, порівняно з дітьми жінок контрольної групи, ($p < 0,05$). В ранньому неонатальному періоді у кожного 5-го немовляти 1 групи та у кожного 19-го- 2 та контрольної груп відмічали жовтяницю, ($p < 0,05$). Гіпоксично-ішемічне ураження ЦНС в групах жінок з ожирінням були однорідна, але вища порівняно із дітьми контрольної групи. Пологові травми в 2,3 рази частіше мали місце у немовлят 1 групи порівняно з дітьми 2 групи та в 3,3 рази частіше, ніж в контрольній групі.

Таким чином, аналіз перебігу пологів, післяпологового періоду та стану новонароджених свідчить, що ожиріння супроводжується рядом акушерських та перинатальних ускладнень, частота яких вища у жінок з ожирінням, особливо андройдного типу.

Враховуючи високу частоту (64,0%) пролонгованої вагітності у жінок з ожирінням, з метою визначення факторів ризику пролонгованої вагітності, проведено ROC- аналіз та розрахунок операційних характеристик моделей. Виявлено, що ризик пролонгованої вагітності зростає при зростанні ІМТ (ВШ = 1,19 (95% ВІ 1,09–1,31) на кожен 1кг/м² ($p < 0,001$)) та при зниженні балів за шкалою Бішопа ≥ 5 (ВШ=0,28 (95,0% ВІ 0,18–0,43) на кожний бал ($p < 0,001$)). Встановлено зростання ризику пролонгованої вагітності при зниженні рівня Е2 нижче 20690 пг/мл (ВШ=0,81 (95,0% ВІ, 0,72–0,91), ($p < 0,001$)), кортизолу нижче 526 нмоль/мл, (ВШ=0,98 (95,0% ВІ, 0,96–1,00), ($p = 0,039$)), Е3 нижче 14,7 нг/мл, (ВШ=1,55 (95,0% ВІ, 1,09–2,21) ($p = 0,014$)) та при підвищенні рівня П вище 35,4 нг/мл, (ВШ=1,07 (95,0% ВІ, 1,01–1,13) ($p = 0,024$)) та Т вище 1,9 пг/мл, (ВШ=0,41(95,0% ВІ, 0,20–0,82) ($p = 0,013$)). Окрім того виявлено, що ризик пролонгованої вагітності зростає ($p = 0,045$) при наявності в анамнезі мимовільних викиднів, ВШ = 3,4 (95% ВІ 1,0 – 11,2). Восьмифакторна модель володіє позитивною прогностичною цінністю з високою чутливістю 82,2% та специфічністю – 93,0%. Незалежними факторами ризику пролонгованої вагітності є оцінка шийки матки за шкалою Бішопа ≤ 5 балів (чутливість

становить 70% і специфічність – 95,4%) та довжина шийки матки за ТВУЗД більше 23 мм (чутливість тесту - 56,7% і специфічність – 98,8%).

Для прогнозування ефективності преіндукції пологів проведено логістичний регресійний аналіз та ROC- аналіз, який показав, що при наявності у вагітної пологів в анамнезі, балів за шкалою Бішопа ≤ 5 та зниження рівня ДГЕА-сульфату ризик ненастання спонтанної пологової діяльності після преіндукції паличками ламінарії зростає ($p=0,001$), ВШ = 122,2 (95% ВІ 6,5 – 2300) у порівнянні з вагітними, яким проводили преіндукцію пологів простагландином E2. Модель характеризується високою чутливістю (75,8%) та специфічністю (81,2%).

Запропоновані коефіцієнти моделі прогнозування ефективності преіндукції пологів можуть бути виражені формулою-R.

$$R = 4,8 \times X_1 + 2,7 \times X_2 - 1,65 \times X_3 - 1,2 \times X_4 + 12,$$

де R-вірогідність розвитку спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів; $X_1=0$ у випадку проведення преіндукції з застосуванням простагландину E2 і $X_1=1$ у випадку проведення преіндукції з використанням паличок ламінарії; $X_2=0$ у випадку відсутності пологів в анамнезі і $X_2=1$ у випадку наявності пологів в анамнезі; X_3 – оцінка шийки матки за шкалою Бішопа в балах; X_4 – рівень ДГЕА-сульфату у вагітної, визначений напередодні пологів.

Вибір порогу прийняття рішення за R-оцінкою проводився шляхом оптимізації Youden Index тесту, критичний поріг $R_{crit}=6,5$ балів. У випадку, коли вагітна набирає кількість балів $\geq R_{crit}$ прогнозується ненастання спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів, у випадку коли жінка набирає кількість балів $< R_{crit}$ прогнозується розвиток спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів. Модель характеризується високою чутливістю, яка складає 75,8% та специфічністю – 81,2%.

З метою оцінки ефективності індукції була побудована двофакторна модель логістичної регресії прогнозування ефективності індукції пологів у вагітних ожиріння. Виявлено, що ризик оперативного розродження знижується

після проведення індукції пологів при наявності пологів в анамнезі, (ВШ = 0,04 (95% ВІ 0,01–0,45) ($p=0,009$)) та підвищується при зростанні довжини шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижня вагітності, (ВШ = 1,7 (95% ВІ 1,2 – 2,3) ($p=0,001$)).

Запропонована модель прогнозування ефективності індукції пологів може бути виражена формулою-Z.

$$Z = 0,5 \times X_1 - 3,1 \times X_2,$$

де X_1 - довжина шийки матки за ТВУЗД в 41<42 тижня вагітності ; $X_2=0$ у випадку відсутності пологів в анамнезі і $X_2=1$ у випадку наявності пологів в анамнезі.

Вибір порогу прийняття рішення за Z-оцінкою проводився шляхом оптимізації Youden Index тесту, критичний поріг $Z_{crit}=9,5$ балів. Коли вагітна набирала кількість балів $> Z_{crit}$ прогнозується оперативне розродження після індукції пологів, коли кількість балів $\leq Z_{crit}$ прогноуються пологи через природні пологові шляхи. Модель характеризується високою чутливістю, яка складає 95,8% та помірною специфічністю – 76,9%.

Отже, можна зробити висновок, що прогностичні якості моделей дозволяють їх використовувати для прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів. Прогностичні предиктори ефективності преіндукції та індукції пологів засновані на клініко-лабораторних та інструментальних даних, можуть бути рекомендовані для застосовування в клінічній практиці.

З метою оцінки дієвості прогностичних критеріїв ефективності преіндукції та індукції пологів на етапі проспективного дослідження обстежено і проаналізовано перебіг пологів та стан новонароджених у 40 вагітних з ожирінням андроїдного типу (3 група) та 35 – з гіноїдним ожирінням (4 група).

Середній вік вагітних 3 групи склав $29,9 \pm 0,4$ років та 4 групи $30,3 \pm 0,5$, ($p > 0,05$). Жінки 3 групи мали достовірно нижчі показники ІМТ при взяті на облік по вагітності та при госпіталізації в терміні 39,6-40,6 тижнів у порівнянні з 4 групою, ($p < 0,05$). Співвідношення ОТ/ОС склало $0,91 \pm 0,24$ у жінок з андроїдним ожирінням та $0,80 \pm 0,2$ – з гіноїдним, ($p < 0,05$).

Рівня ДГЕА-сульфату у вагітних 3 групи був в 1,9 рази вище, ніж у 4 групі ($p < 0,05$). Вагітні з андроїдним ожирінням мали в 1,3 рази довшу шийку матки та в 1,5 разів менші бали за шкалою Бішопа у порівнянні з вагітними з гіноїдним ожирінням, ($p < 0,05$).

Встановлено, що вагітні з андроїдним типом ожиріння R-оцінку < 5 балів мали 1,2 рази рідше, ніж жінки з гіноїдним ожирінням. R-оцінку > 8 балів в 1 групі визначено у 25,0% жінок, що в 1,9 разів частіше у порівнянні з 4 групою, ($p < 0,05$). Після преіндукції пологів спонтанна пологова діяльність настала у 95,8% вагітних з андроїдним ожирінням з R-оцінкою < 5 балів через 11 ± 2 годин та у 4,2% - виявлено зростання оцінки за шкалою Бішопа до 8 балів. У вагітних з R-оцінкою > 8 балів через 24 годин у 100,0% не було пологової діяльності та визначалась зріла шийка матки, відмінність статистично значима від R-оцінку < 5 балів, $p < 0,05$.

У 4 групі в 100,0% вагітних з R-оцінкою < 5 балів була регулярна пологова діяльність на тлі преіндукції через 10 ± 2 години. У жінок з гіноїдним ожирінням з R-оцінкою > 8 балів було досягнуто зрілої шийки матки у 75,0% та у 25,% - регулярних перейм, відмінність статистично значима від R-оцінку < 5 балів, $p < 0,05$.

У 40,0% вагітних 3 групи проводили індукцію пологів, з яких 56,3% - мали Z-оцінку < 7 балів та 43,7% - $> 11,5$ балів. У жінок з ожирінням гіноїдного типу у 55,6% було визначено Z-оцінку < 7 балів та в 44,4% - $> 11,5$ балів. Після амніотомії у 66,7% жінок 3 групи з Z-оцінку < 7 балів через 45-90 хвилин розвинулась пологова діяльність та у 33,3% - проведено пологовизивання окситоцину. Вагітним, які мали Z-оцінку $> 11,5$ балів, у 71,4% проводили пологовизивання окситоцином та у 28,6% була регулярна пологова діяльність через 50-120 хвилин після амніотомії, відмінність статистично значима від Z-оцінку < 7 балів, $p < 0,05$.

У жінок (Z-оцінка < 7 балів) з гіноїдним ожирінням у 100,% після амніотомії через 30-60 хвилин виникала спонтанна пологова діяльність, тоді як з

Z-оцінкою $>11,5$ балів у 100,0% вагітних проводили пологовизивання окситоцином, відмінність статистично значима від Z-оцінку < 7 балів, $p<0,05$.

Отже, аналізуючи метод розродження вагітних з ожирінням виявлено, що 100,% вагітних обох груп з Z-оцінку < 7 балів мали пологи через природні пологові шляхи. Водночас у жінок 3 групи Z-оцінку $>11,5$ балів у 14,3% були фізіологічні пологи та у 85,7% - пологи після індукції завершилися оперативним розродженням. У 4 групі у 100,0% випадків пологи після індукції з Z-оцінку $>11,5$ балів були оперативні, відмінність статистично значима від Z-оцінку < 7 балів, $p<0,05$.

У вагітні з андроїдним типом ожиріння 1,2 рази рідше мали пологи через пологові шляхи у порівнянні з жінками з гіноїдним ожирінням. Оперативне розродження в 1,9 рази частіше ($p<0,05$), ніж в 4 групі. Основними показами до кесаревого розтину слугували аномалії пологової діяльності та пологовизивання без ефекту.

Ускладнення перебігу пологів: дистрес плода в II періоді пологів, слабкість потуг, передчасний розрив оболонок, розрив промежини II та III ступеня і шийки матки, та акушерські кровотечі зустрічались в поодиноких випадка у вагітних обох груп. Слід відзначити, що розриви піхви I ступеня достовірно в 1,8 рази частіше зустрічались у вагітних з андроїдним ожирінням, ($p<0,05$).

У стані помірної асфіксії (таб.5.4.9) народилось 2,5 % дітей від жінок тільки 3 групи. Транзиторні респіраторні розлади зустрічались у дітей породіль з ожирінням андроїдного типу в 1,4 разів частіше, ніж у дітей жінок з гіноїдним ожирінням.

В ранньому неонатальному періоді у немовлят 3 групи жовтяниця зустрічалась в 4,3 рази частіше у порівнянні з немовлятами 4 групи, ($p<0,05$). Частота гіпоксично-ішемічного ураження ЦНС в групі жінок з гіноїдним ожирінням була в 2,3 рази частіше, ніж в 3 групі. Пологові травми мали місце тільки у немовлят 3 групи (5,0%), ($p<0,05$).

Таким чином, отримані дані свідчать про доцільність використання прогностичних критеріїв ефективності преіндукції та індукції пологів у вагітних з ожирінням різного типу, оскільки сприяють поліпшенню акушерських та перинатальних наслідків, зокрема знизилась частота акушерських ускладнень в 1,4 рази (з 86,9% до 62,5%) у жінок з андроїдним ожирінням і в 1,7 разів (з 67,2% до 42,9%) – з гіноїдним ожирінням та перинатальних ускладнень у 2,2 рази у жінок з ожирінням обох типів. Окрім того, знизилась частота індукції пологів у жінок з андроїдним ожирінням в 1,4 рази (з 57,3 до 40,0%) та з гіноїдним ожирінням в 1,3 рази (з 34,5% до 25,7%). У вагітних з ожирінням підвищилась кількість пологів через природні пологові шляхи в 1,2 рази (з 59,0% до 72,5) та зменшилась частота оперативного розродження у 1,5 рази (з 41,0% до 27,5%) у разі андроїдного ожиріння та відповідно - в 1,1 разів (з 77,6% до 85,7%) та в 1,6 разів (з 22,4% до 14,3%) при ожирінні гіноїдного типу.

Висновки:

У дисертації наведено нове вирішення актуальної задачі акушерства щодо зниження акушерських та перинатальних наслідків у вагітних з різними типами ожиріння, яке полягає у визначенні готовності організму матері до пологів і обґрунтуванні прогнозованого вибору преіндукції та індукції пологів в залежності від особливостей гормонального балансу, метаболічного профілю та стану плодово-плацентарного комплексу.

1. Клініко-статистичний аналіз акушерських та перинатальних наслідків у вагітних з ожирінням показав, що провідне місце серед ускладнень вагітності становили: в I триместрі - загроза переривання вагітності (25,0%), в II триместрі – гіпертензивні розлади (22,0%), в III триместрі - загроза передчасних пологів (21,0%), гіпертензивні розлади (49,0%) та плацентарна дисфункція (18,0%). Серед пологів відмічено зростання частоти передчасних (12,0%) та запізнілих (8,0%) пологів, пролонгованої вагітності (24,0%), проведення преіндукції (30,0%) та індукції (10,0%) пологів, оперативного розродження (36,6%).

2. Гормональний профіль у жінок з різними типами ожиріння при доношеній вагітності має відмінності, які характеризуються при гіноїдному типі підвищенням рівня прогестерону в 1,2 рази ($p=0,002$) та естрадіолу в 1,4 рази ($p<0,001$) у порівнянні з андроїдним типом ожиріння, для якого характерно підвищення рівнів: тестостерону у 2,4 рази ($p<0,001$), кортизолу у 2,7 рази ($p<0,001$) та ДГЕА-сульфату у 2,4 рази ($p<0,001$) у порівнянні з гіноїдним ожирінням.

3. Метаболічний профіль у вагітних з андроїдним типом ожиріння у порівнянні з гіноїдним напередодні пологів характеризується високим рівнем інсуліну 67 (40–94,5) мкМО/мл та підвищенням індексу НОМА 15,36(7,06–21,65); встановлений прямий кореляційний зв'язок кортизолу з інсуліном ($r=0,421$; $p<0,05$) та індексом НОМА ($r=0,375$; $p=0,02$) доводить наявність інсулінорезистентності та компенсаторної гіперінсулінемії.

4. Вагітні з андроїдним типом ожиріння у порівнянні з гіноїдним при доношеній вагітності в 3,3 рази частіше ($p<0,05$) мають неготовність пологових

шляхів, про що свідчать оцінка за шкалою Бішопа -3 (2-7) бали та довжина шийки матки за ТВУЗД -27(20-30)мм на відміну від жінок з гіноїдним типом ожиріння (відповідно 7(5-8) балів та 19(13-20) мм), що обумовлює високу частоту (77,0%) пролонгованої вагітності серед жінок з ожирінням андроїдного типу.

5.Проведення преіндукції пологів медикаментозним (простагландин E2) у порівнянні з механічним (ламінарії) методом сприяє розвитку спонтанної пологової діяльності у 2,4 рази частіше з проміжком часу до її настання ($12,0 \pm 1,2$ год) у вагітних з андроїдним ожирінням на відміну від жінок з гіноїдним типом, у яких спонтанні пологи починаються в 3 рази частіше через $10,0 \pm 1,2$ год. Після індукції пологів з використанням амніотомії спонтанна пологова діяльність у 2,1 рази частіше розвивалась у жінок з гіноїдним ожирінням, ніж з андроїдним ($p < 0,05$). Жінки з андроїдним типом ожиріння після індукції пологів мали розродження шляхом кесаревого розтину у 2,4 рази частіше у порівнянні з вагітними гіноїдного типу ожиріння ($p < 0,05$), у яких більшість пологів відбулась через природні пологові шляхи (80,0%).

6. Для своєчасного визначення несприятливих наслідків пологів та оптимізації тактики їх ведення розроблено логістичні регресійні моделі прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів у жінок з ожирінням, які включають пріоритетні факторні ознаки: для преіндукції (бали за шкалою Бішопа OR= 0,19, рівень ДГЕА-сульфату OR=2,7, наявність пологів в анамнезі OR=15,5 і метод преіндукції OR=122,2) та індукції пологів (наявність пологів в анамнезі OR=0,04 та довжина шийки матки за ТВУЗД OR=1,7). Дані моделі характеризуються високою прогностичною цінністю, про що свідчить чутливість (75,8%) та (82,2%) відповідно і специфічність (81,2%) та (93,0%) відповідно.

7. Прогнозування ефективності преіндукції та індукції пологів сприяло поліпшенню акушерських та перинатальних наслідків у жінок з різними типами ожиріння. Застосування розроблених прогностичних критеріїв поліпшило показник акушерських ускладнень у вагітних з андроїдним типом в 1,4 рази, з гіноїдним ожирінням - в 1,7 рази; перинатальних - у жінок з (ожирінням обох типів у 2,2 рази; знизило частоту індукції пологів у жінок з андроїдним в 1,4 рази

та з гіноїдним ожирінням в 1,3 рази, підвищило кількість пологів через природні пологові шляхи (в 1,2 рази при андроїдному та в 1,1- гіноїдному ожирінні) і знизило частоту оперативних пологів (в 1,5 рази при андроїдному та в 1,6 рази-гіноїдному ожирінні).

Практичні рекомендації

1. Вагітних з ожирінням як андроїдного, так і гіноїдного типу слід відносити до групи ризику формування акушерських та перинатальних ускладнень. В терміні гестації 39,6-40,6 тижня у вагітних з ожирінням андроїдного та гіноїдного типу впровадити розширений алгоритм обстеження, який включає визначення рівнів естріолу, прогестерону, кортизолу, естрадіолу та тестостерону та оцінку шийки матки за шкалою Бішопа (≤ 5 балів) та визначення довжини шийки матки за ТВУЗД (>23 мм) з метою формування груп ризику пролонгованої та переношеної вагітності.

2. В терміні вагітності 41-42 тижнів для прогнозування ефективності преіндукції пологів застосовувати бальну оцінку:

$$R=4,8 \times X_1 + 2,7 \times X_2 - 1,65 \times X_3 - 1,2 \times X_4 + 12, \text{ згідно якої:}$$

- сума < 5 балів прогнозується, як 100% ймовірність настання спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів;
- сума > 8 балів прогнозується, як 100% ймовірність ненастання спонтанної пологової діяльності після преіндукції пологів

Для прогнозування ефективності індукції пологів вираховувати Z-оцінка:
 $Z = 0,5 \times X_1 - 3,1 \times X_2$, згідно якої:

- сума < 7 балів прогнозується, як 100% ймовірність фізіологічних пологів після індукції;

сума $> 11,5$ балів – як 100% ймовірність оперативного розродження після індукції пологів.

3. У разі необхідності преіндукції пологів у вагітних з андроїдним та гіноїдними типами ожиріння переважно використовувати медикаментозний метод (простагландин E2).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ:

1. Ronald Ching Wan Ma, Schmidt M.I., Wing H.T., McIntyre H.D., Catalano P.M. Clinical management of pregnancy in the obese mother: before conception, during pregnancy and postpartum. *Lancet diabetes endocrinol.* 2016. №4(12): P.1037-1049;
2. Poston L., Caleyachetty R., Cnattingius S., Corvalan C. et al. Preconceptional and maternal obesity: epidemiology and health consequences. *Lancet diabetes endocrinol.* 2016; №4(12): P.1025-1036;
3. Palmer B, Clegg J. The sexual dimorphism of obesity. *Mol Cell Endocrinol.* 2015; 15(402): 113-9. doi:10.1016/j.mce.2014.11.029;
4. Тишко К. М., Гнатко О.П. Особливості перебігу пологів у вагітних з ожирінням. *Український науково-медичний молодіжний журнал.* 2020; 1:9-19;
5. Delhaes F, Giza SA, Koreman T, 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;
6. Lisonkova S, Muraca GM, Potts J, et al. Association Between Prepregnancy Body Mass Index and Severe Maternal Morbidity. *JAMA* 2017; 318:1777.;
7. Santos S, Voerman E, Amiano P, et al. Impact of maternal body mass index and gestational weight gain on pregnancy complications: an individual participant data meta-analysis of European, North American and Australian cohorts. *BJOG* 2019; 126:984;
8. Catalano PM, Shankar K. Obesity and pregnancy: mechanisms of short term and long term adverse consequences for mother and child. *BMJ* 2017; 356:j1;
9. Тишко К.М., Гнатко О.П. Особливості гормонального балансу та метаболічного профілю у вагітних з різними типами ожиріння. // *Здоров'я жінки.* 2020; 4:67-72;
10. Овчар И.В. Углеводный обмен у женщин с бесплодием и ожирением // *Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности: сб. науч. тр. – Минск: ГУ РНМБ, 2011– С. 146–149;*

11. Susan Y., Donald J. Association between Obesity during Pregnancy and Increased Use of Health Care // *The new England Journal of Medicine*. 2008; Vol. 358.–1444–5-3;
12. Haruyama, R. Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013–2014 / R. Haruyama, S. Gilmour, E. Ota [et al.] // *Sci. Rep.* –2018. – № 8 (1). – P.4117. doi: 10.1038/s41598-018-22546-9;
13. De Souza LR, Berger H, Retnakaran R, Maguire JL, Nathens AB, Connelly PW, et al. First-Trimester Maternal Abdominal Adiposity Predicts Dysglycemia and Gestational Diabetes Mellitus in Midpregnancy. *Diabetes Care*. 2016;39(1):61–4. pmid:26525976;
14. De Souza LR, Kogan E, Berger H, Alves JG, Lebovic G, Retnakaran R, et al. Abdominal adiposity and insulin resistance in early pregnancy. *J Obs Gynaecol Can*. 2014;36(11):969–7;
15. Bourdages M, Demers M-É, Dubé S, Gasse C, Girard M, Boutin A, et al. First-Trimester Abdominal Adipose Tissue Thickness to Predict Gestational Diabetes. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2018;40(7):883–7;
16. Ray JG, De Souza LR, Park AL, Connelly PW, Bujold E, Berger H. Preeclampsia and Preterm Birth Associated With Visceral Adiposity in Early Pregnancy. *J Obstet Gynaecol Canada*. 2017;39(2):78–81;
17. Mission J.F., Marshall N.E., Caughey A.B. Pregnancy Risks Associated with Obesity // *Obstet Gynecol Clin North Am*. –2015. – Vol. 42. №2. – P.335-353;
18. Hauth JC, Clifton RG, Roberts JM, et al. Maternal insulin resistance and preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 2011; 204:327.e1;
19. Wilson RM., Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 418:134-42. doi:10.1016/j.mce;
20. Fisher SC, Kim SY, Sharma AJ, Rochat R, Morrow B. Is obesity still increasing among pregnant women? Prepregnancy obesity trends in 20 states, 2003–2009. *Prev Med*. 2013;56(6):372–378. DOI: 10.1016/j.ypmed.2013.02.015;

21. Halloran DR, Cheng YW, Wall TC, Macones GA, Caughey AB. Effect of maternal weight on postterm delivery. *J Perinatol.* 2012 Feb. 32 (2):85-90. doi: 10.1038/jp.2011.63;
22. Arrowsmith S, Wray S, Quenby S. Maternal obesity and labour complications following induction of labour in prolonged pregnancy. *BJOG.* 2011;118(5):578–588. doi: 10.1111/j.1471-0528.2010.02889;
23. Тутельян В.А., Самсонова М.А. Справочник по диетологии // ООО Медицина, Москва, 2002; 308–314;
24. Ковалев В.В., Цывьян П.Б., Миляева Н.М., Лукин О.Н., Проценко Ю.Л. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки// *Акушерство и гинекология*, 2010, 10-13;
25. Баев О.Р., Румянцева В.П., Кан Н.Е., Тетруашвили Н.К., Тютюнник В.Л., Ходжаева З.С., Шмаков Р.Г. Медикаментозная подготовка шейки матки к родам и родовозбуждение. Клинический протокол. М.: Планида, 2013. 24;
26. Веропотвелян П. Н. Проблема преэклампсии далека от своего решения / П. Н. Веропотвелян, В. В. Радченко, И. С. Цехмистренко, Н. С. Русак // *Здоровье женщины.* – 2017. – № 1 (117). – С. 25–30;
27. Левкович М. А. Иммуно-гормональные взаимодействия в генезе невынашивания беременности ранних сроков / М. А. Левкович, В. А. Линде, В. О. Андреева, Т. Г. Плахотя, Д. Д. Нефедова // *Акушерство и гинекология.* – 2012. – № 8–1. – С. 10–14;
28. Нагорная В. Ф. Эндогенный прогестерон и прогестины в обеспечении физиологической беременности, в профилактике и лечении ее осложнений / В. Ф. Нагорная // *Репродуктивна ендокринологія.* – 2013. – № 13. – С. 30–44;
29. Forrester T. The angiotensin converting enzyme and blood pressure in Jamaicans / T. Forrester, N. McFarlane-Anderson, F. I. Bennett // *Am. J. Hypertension.* – 2015. – Vol. 10, № 5. – P. 519–524;
30. Макаров О. В. Полиморфизм генов ферментов системы обмена катехоламинов и эксцизионной репарации ДНК как предиктор репродуктивных

- потерь / О. В. Макаров, К. В. Морозова, Л. Е. Сальникова, М. Б. Хаджиева, В. С. Гончарова, Н. Н. Луценко // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 2. – С. 60–65
31. NMPA project team. National Maternity and Perinatal Audit: Clinical Report 2017. 1490-125;
32. Bluher M, Mantzoros CS. From leptin to other adipokines in health and disease: facts and expectations at the beginning of the 21st century. *Metabolism*. 2015;64(1):131-45. doi: 10.1016/j;
33. Smitka K, Maresova D. Adipose tissue as an endocrine organ: an update on pro-inflammatory and anti-inflammatory microenvironment. *Prague Med Rep*. 2015;116(2): 87-111. doi: 10.14712/23362936.2015.49;
34. Jensen MD, Ryan DH, Apovian CM, et al. 2013 AHA/ACC/TOS guideline for the management of overweight and obesity in adults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and The Obesity Society. *JACC* 2014; 63(25 Pt B): 2985-3023;
35. Жабченко І. А. Сучасні підходи до менеджменту екстремально ранніх передчасних пологів / І. А. Жабченко, В. Ф. Олешко, Н. Г. Корнієць // *Зб. наук. праць асоціації акушерів-гінекологів України*. – 2017. – № 1 (39). - С. 53–58;
36. Рыбалка А. Н. Преждевременные роды с низкой массой тела новорожденных /А. Н. Рыбалка, А. А. Зиядинов, В. А. Заболотнов [и др.] // *Збірник наукових праць Асоціації акушерів-гінекологів України*. – К.: «Поліграф плюс», 2013. – С. 337–341;
37. Ferguson K. K. Repeated measures of urinary oxidative stress biomarkers during pregnancy and preterm birth / K. K. Ferguson, T. F. McElrath, Y-H. Chen, R. Loch-Caruso, B. Mukherjee, J. D. Meeker // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 2015. – № 212 (2). – P. 1–8;
38. Gonzale Z. Estudio de rimos circadionos de cortisole insulina en la obesidad natricional infantil / Z. Gonzale, J. Moran, A. Sarria Chueca [et al.] // *An. Gsp. Periatr*. – 2015. – Vol. 30, № 2. – P. 79–83;

39. Jansson T. The emerging role of mTORC1 signaling in placental nutrient-sensing / T. Jansson, I. L. Aye, D. C. Goberdhan // *Placenta*. – 2014. – N 33. – P. 23–29;
40. Esteve R. Adipose tissue: cell heterogeneity and functional diversity. *Endocrinol Nutr*. 2014;61(2):100-12. doi: 10.1016/j;
41. Chen Y, Pan R, Pfeifer A. Fat tissues, the brite and the dark sides. *Pflugers Arch*. 2016;468:1803-7. doi:10.1007/s00424-016-1884-8;
42. White UA, Tchoukalova YD. Sex dimorphism and depot differences in adipose tissue function. *Biochim Biophys Acta*. 2014;1842(3):377-392. doi: 10.1016/j.bbadis.2013.05.006;
43. Vague L. La differentiation sexuelle factor determinates formes de l'obesite // *La Press Medicale*. – 1947. – № 55. – P. 339-340;
44. Алиева Д. Н. Роль дисфункции эндотелия у беременных с гестозом на фоне сахарного диабета: автореф. дис. ...канд. мед. наук. – М., 2011. – 26 с;
45. Долгов В. В. Клиническая лабораторная диагностика. Национальное руководство [в двух томах] / В. В. Долгов, В. В. Миньшиков – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. 819 с. – Т. 1, 928 с. – Т. 2;
46. Дындарь Е. А. Применение мембранного плазмафереза у беременных с холестатическим гепатозом / Е. А. Дындарь, В. А. Бенюк, С. В. Дубенец, Т. Р. Никонюк // *Збірник наукових праць «Асоціація акушерів-гінекологів України»*. – Київ, 2009. – С. 243–244;
47. Кречетова Л. В. Диагностическая значимость оценки фенотипа лимфоцитов периферической крови женщин с привычным выкидышем / Л. В. Кречетова, Н. К. Тетруашвили, Н. А. Хачатрян, В. В. Вторушина, Е. О. Степанова, М. А. Николаева, Г. Т. Сухих // *Акушерство и гинекология*. – 2015. – № 1. – С. 25–31.
48. Синкявичене Л. П. Взаимосвязь ожирения беременной и повышенной массы тела плода, их коррекция с другими перинатальными факторами риска / Л. П. Синкявичене // *Акуш. и гин.* – 2010. – № 10. – С. 18–20.

49. Bartok C. J. Role of body mass index and gestational weight gain in breastfeeding outcome / C. J. Bartok, E. W. Schaefer, J. S. Beiler, I. M. Paul // *Breastfeed Med.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 448–456;
50. Boulogne A. Epidemiological data and screening criteria of the metabolic syndrome / A. Boulogne, M. C. Vantyghem // *Presse Med.* – 2014. – Vol. 68 (10). – P. 662–681;
51. Kissebach A.H., Krakower G.R. Regional adiposity and morbidity // *Physiol. Rev.* – 1994. – Vol. 74. – P. 761-811;
52. Bartha JL, Marín-Segura P, González-González NL, Wagner F, Aguilar-Diosdado M, Hervias-Vivancos B. Ultrasound evaluation of visceral fat and metabolic risk factors during early pregnancy. *Obesity.* 2007;15(9):2233–9;
53. Camila Manrique-Acevedo, Bhavana Chinnakotla, Jaume Padilla, Luis A. Martinez-Lemus & David Gozal. Obesity and cardiovascular disease in women. Review Article. 17 February 2020;
54. Longhi S, Radetti G. Thyroid function and obesity. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.*2013;5(Suppl1):40–4;
55. Nannipieri M, Cecchetti F, Anselmino M, Camastra S, Niccolini P, Lamacchia M, et al. Expression of thyrotropin and thyroid hormone receptors in adipose tissue of patients with morbid obesity and/or type 2 diabetes: Effects of weight loss. *Int J Obes (Lond)* 2009;33:1001–6;
56. Fisher FM, McTernan PG, Valsamakis G, et al. Differences in Adiponectin Protein Expression: Effect of Fat Depots and Type 2 Diabetic Status. *Horm Metab Res.*2002;34(11/12):650-654. doi: 10.1055/s-2002-38246;
57. McTernan PG, McTernan CL, Chetty R, et al. Increased Resistin Gene and Protein Expression in Human Abdominal Adipose Tissue. *J Clin Endocr Metab.*2002;87(5):2407-2407. doi: 10.1210/jcem;
58. О.М. Біловол, О.М. Ковальова, С.С. Попова, О.Б. Тверетінов. Ожиріння в практиці кардіолога та ендокринолога. // Тернопіль ТДМУ “Укрмедкнига”2009/ст.91/601;

59. Kaess BM, Pedley A, Massaro JM, et al. The ratio of visceral to subcutaneous fat, a metric of body fat distribution, is a unique correlate of cardiometabolic risk. *Diabetologia*. 2012;55(10):2622-2630. doi: 10.1007/s00125-012-2639-5;
60. Stevens J, Katz EG, Huxley RR. Associations between gender, age and waist circumference. *Eur J Clin Nutr*. 2009;64(1):6-15. doi: 10.1038/ejcn.2009.101;
61. Дедов И.И., Мельниченко Г.А. Ожирение: этиология, патогенез, клинические аспекты // Москва, ООО Медицинское информационное агентство, 2004. №4. с34-45;
62. Сметник В.П. Половые гормоны и жировая ткань // Ожирение и метаболизм. № 3 (12) 2007. –2;
63. Dennison FC, Price J, Graham C, Wild S, Liston WA. Maternal obesity, length of gestation, risk of postdates pregnancy, and spontaneous onset of labour at term. *BJOG*. 2008;115:720–725. doi: 10.1111/j.1471-0528.2008.01694.x;
64. Metwally M, Li TC, Ledger WL. The impact of obesity on female reproductive function. *Obes Rev*. 2007;8:515–523. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2007.00406;
65. Ковалева Ю.В. Роль ожирения в развитии нарушений менструальной и репродуктивной функции // Российский вестник акушера-гинеколога. 2014. Т. 14. № 2. С. 43–51;
66. Веропотвелян П.Н. Влияние ожирения на репродуктивную функцию: новый взгляд на решение старых проблем / П.Н. Веропотвелян, И.С. Цехмистренко, Н.П. Веропотвелян // Жіночий лікар. – 2017. – № 1 (69). – С. 56–59;
67. McKinnon CJ, Hatch EE, Rothman KJ, et al. Body mass index, physical activity and fecundability in a North American preconception cohort study. *Fertil Steril*. 2016;106:451–459. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2016.04.011;
68. W.K. Kuchenbecker, H. Groen, T.M. Zijlstra, et al. The subcutaneous abdominal fat and not the intraabdominal fat compartment is associated with anovulation in women with obesity and infertility. *J Clin Endocrinol Metab*, 95 (2010), pp. 2107-2112;

69. Bryant M, Santorelli G, Lawlor DA. A comparison of South Asian specific and established BMI thresholds for determining obesity prevalence in pregnancy and predicting pregnancy complications: Findings from the Born in Bradford cohort. *Int J Obes*. 2014;38(3):444-50. doi:10.1038/ijo;
70. Wilson RM., Messaoudi I. The impact of maternal obesity during pregnancy on offspring immunity. *Mol Cell Endocrinol*. 2015; 418:134-42. doi:10.1016/j.mce;
71. B.K. Jacobsen, S.F. Knutsen, K. Oda, et al. Obesity at age 20 and the risk of miscarriages, irregular periods and reported problems of becoming pregnant: the Adventist Health Study-2 *Eur J Epidemiol*, 27 (2012), pp. 923-931;
72. Седлецкий Ю.И. Современные методы лечения ожирения. Руководство для врачей. – СПб.: «ЭЛБИС СПб», 2007. – С. 28–38;
73. Вороненко Н.Ю. Роль жирової тканини у патогенезі синдрому полікістозних яєчників / Н.Ю. Вороненко, Г.О. Ісламова, І.Ю. Ганжий //Збірник наукових праць. Асоціація Акушерів і гінекологів України. –2013. – С. 56–61.;
74. Чайка В.К. Особенности углеводного обмена у женщин с СПКЯ и разными типами ожирения / В.К. Чайка, А.И. Арар Фаид, О.М. Бабенко //Збірник наукових праць. Асоціація Акушерів та гінекологів України. –2012. – С. 423–425;
75. Ахмедова Ш.У. Патогенетические аспекты нарушений менструальной функции у женщин с ожирением (обзор литературы) / Ш.У. Ахмедова, Д.Ш. Садыкова // *Новости медицины и фармации*. – 2017. – № 617. –С. 43–48;
76. A.Vignini , Sabbatinelli J, N. Clemente et al. Preperitoneal Fat Thicknesses, Lipid Profile, and Oxidative Status in Women With Uterine Fibroids. *Reprod Sci* 2017 ; 24: 1419 – 25;
77. K.A. Hahn, E.E. Hatch, K.J. Rothman, et al. Body size and risk of spontaneous abortion among danish pregnancy planners *Paediatr Perinat Epidemiol*, 28 (2014), pp. 412-423;
78. M. Metwally, S.H. Saravelos, W.L. Ledger, et al. Body mass index and risk of miscarriage in women with recurrent miscarriage. *Fertil Steril*, 94 (2010), pp. 290-295;

79. Boots CE, Bernardi LA, Stephenson MD. Frequency of euploid miscarriage is increased in obese women with recurrent early pregnancy loss. *Fertil Steril.* 2014;102:455–459 doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.05.005;
80. Haruyama, R. Causes and risk factors for singleton stillbirth in Japan: Analysis of a nationwide perinatal database, 2013–2014 / R. Haruyama, S. Gilmour, E. Ota [et al.] // *Sci. Rep.* –2018. – № 8 (1). – P.4117. doi: 10.1038/s41598-018-22546-9;
81. Matthews H. B., Der Brucke M. G. "Normal expectancy" in the extremely obese pregnant women. *JAMA.* 1938; 110 (8): 554–9;
82. Chiswick C.A., Reynolds R.M., Denison F.C., et al. Efficacy of metformin in pregnant obese women: a randomised controlled trial // *BMJ Open.* – 2015. – Vol. 5. №1. – P.54-68;
83. Marchi J., Berg M., Dencker A., et al. Risks associated with obesity in pregnancy, for the mother and baby: a systematic review of reviews // *Obes Rev.* – 2015. – Vol. 28. – P.24-34;
84. Subramaniam A., Jauk V.C., Tita A., et al. Interaction between Maternal Obesity and 1-Hour Glucose Challenge Test Results on Maternal and Perinatal Outcomes // *Am J Perinatol.* –2014. – Vol. 29. – P.22-28;
85. Carmichael SL, Blumenfeld YJ, Mayo J, et al. Prepregnancy Obesity and Risks of Stillbirth. *PLoS One.* 2015;10(10):e0138549;
86. Jacob L, Kostev K, Kalder M. Risk of stillbirth in pregnant women with obesity in the United Kingdom. *Obes Res Clin Pract.* 2016;10(5):574–579;
87. Reynolds RM, Allan KM, Raja EA, et al. Maternal obesity during pregnancy and premature mortality from cardiovascular event in adult offspring: follow-up of 1 323 275 person years. *BMJ* 2013; 347:f4539;
88. Fleming TP, Watkins AJ, Velazquez MA, et al. Origins of life time health around the time of conception: causes and consequences. *Lancet* 2018;
89. Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(6):e112-26 (ISSN: 1873-233X);
90. Practice Bulletin No 156: Obesity in Pregnancy. *Obstet Gynecol.* 2015; 126(6):e112-26 (ISSN: 1873-233X);

91. P. M. Catalano, "Obesity, insulin resistance and pregnancy outcome," *Reproduction*, 2010.-vol. 140, no. 3, pp. 365–371;
92. C. J. Glueck and N. Goldenberg, "Characteristics of obesity in polycystic ovary syndrome: etiology, treatment, and genetics," *Metabolism*, 2019.-vol. 92, pp. 108–120;
93. Catalano PM. Trying to understand gestational diabetes. *Diabet Med*. 2014;31:273-81. doi:10.1111/dme.12381;
94. Lapolla A., Dalfra M. Pregnancy complicated by type 2 diabetes: An emerging problem // *Diabetes Research and Clinical Practice*. – 2008. – P. 2–7;
95. Sunil K. Kota, Kotni Gayatri, Sruti Jammula, Siva K. Kota, S. V. S. Krishna, Lalit K. Meher, Kirtikumar D. Modi. Endocrinology of parturition // *Indian J Endocrinol Metabolism*.- 2013.Jan-Feb 17(1). 50–59 doi: 10.4103/2230-8210.107841;
96. P. Mittal, R. Romero,A.L. Tarcaet. al. Characterization of the myometrial transcriptome and biological pathways of spontaneous human labor at term / // *J. Perinat. Med*. – 2010. – Vol. 38. – P. 617–643;
97. Schuster M, Madueke-Laveaux OS, Mackeen AD, Feng W, Paglia MJ. The effect of the MFM obesity protocol on cesarean delivery rates. *Am J Obstet Gynecol*. 2016 Oct. 215 (4):492.e1-6;
98. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol*. 2011 Aug. 205 (2):128.e1-7;
99. Buyun Liu, Guifeng Xu, Yangbo Sun, Yang Du, Rui Gao, Linda G Snetselaar et al. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. *ARTICLES| VOLUME 7, ISSUE 9, P707-714, SEPTEMBER 01, 2019 DOI:https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30193-7*;
100. Stotland N.E., Washington A.E., Caughey A.B. Prepregnancy body mass index and the length of gestation at term // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2007. – Vol. 197.;
101. Nohr E.A., Bech B.H., Vaeth M. et al. Obesity, gestational weight gain and preterm birth: a study within the Danish National Birth Cohort // *Paediatr. Perinat. Epidemiol*. –2007. – Vol. 21. – P. 5–14;
102. Dietz P.M., Callaghan W.M., Cogswell M.E. et al. Combined effects of prepregnancy body mass index and weight gain during pregnancy on the risk of preterm delivery // *Epidemiology*. –2006. – Vol. 17. – P. 170-177;

103. Cnattingius S, Villamor E, Johansson S, et al. Maternal obesity and risk of preterm delivery. *JAMA*. 2013; 309: 2362–2370. doi: 10.1001/jama.2013.629;
104. Hamon C1, Fanello S, Catala L, Parot E. [Maternal obesity: effects on labor and delivery: Excluding other diseases that might modify obstetrical management. // *Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2005 Apr;34(2):109-14. doi: 10.1016/s0368-2315(05)82702-4;
105. Раджабова Н. С. Состояние окислительно-антиоксидантной системы у женщин с невынашиванием беременности инфекционного генеза / Н. С. Раджабова, А. У. Черкесова, Э. Р. Аскерханова [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – 2013. – № 5. – С. 4–7;
106. Chu S. Y. Association between obesity during pregnancy and Increased use of health care / S. Y. Chu, D. J. Bachman, W. M. Callaghan // *The New England Journal of Medicine*. – 2015. – N 16. – P. 358–362;
107. Eriksson Z. Growth hormone in human pregnancy. Maternal 24-hour serum profiles and experimental effects of continuous GH secretion / Z. Eriksson // *Acta obstet et gynecol. scand.* – 2014. – № 147. – P. 1–38;
108. Chu S. Y. Maternal obesity and risk of cesarean delivery: a meta-analysis / S. Y. Chu, S. Y. Kim, C. H. Schmid // *Obes Rev.* – 2015. – № 8 (5). – P. 385–394;
109. Li Z. L. Association between recurrent miscarriages and insulin resistance: a metaanalysis. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi* / Z. L. Li, H. F. Xiang, L. H. Cheng, Y. X. Cao, Z. L. Wei, C. Liu [et al]. – 2012. – Vol. 47, № 12. – P. 915 – 919;
110. Ronnema T. Serum lipids, lipoproteins, and lipid metabolizing enzymes in identical twins discordant for obesity / T. Ronnema, J. Marniemi, J. Savolainen // *J. Clin. Endocr. & Metab.* – 2014. – Vol. 83, № 8. – P. 2792–2799;
111. Bjorntorp Per. Classification of obese patients and complications related to the distribution of surplus fat nutrition / Per. Bjorntorp. – 2015. – Vol. 6, № 2. – P. 131–137;
112. Empson M. Recurrent pregnancy loss with antiphospholipid antibody: a systematic review of therapeutic trials / M. Empson, M. Lassere, J. C. Craig // *Obstet Gynecol.* – 2014. – N 99. – P. 135–144;

113. Morin K. H. Perinatal outcomes of obese women: a review of the literature / K. H. Morin // *J. Obstet. Gynecol. Neonatal. Nurs.* – 2014. – Vol. 27, № 4. – P. 431–440;
114. Ngoga E. Outcome of pregnancy in the morbidly obese woman / E. Ngoga, D. Hall, F. Mattheyse // *SA Fam Pract.* – 2014. – N 51 (1). – P. 39–41;
115. Miklos J. Effects of weight loss on the hormonal profile in obese, in fertile women / J. Miklos, B. Rockenbaum, J. Gerhard // *Hum. Reprod.* – 2015. – Vol. 11, № 9. – P. 1884–1891;
116. Schindler A. E. Obesity and pregnancy / A. E. Schindler // *Zentral. Gynacol.* – 2010. – Bd. 200, № 5. – P. 241–244;
117. Nybo Andersen A. M. Maternal age and fetal loss: population based register linkage study / A. M. Nybo Andersen, J. Wohlfahrt, P. Christens // *BMJ.* – 2015. – N 320. – P. 1708–1712;
118. Pandolfi C. Dyslipidemia in obesity: pathogenetic considerations and our experience / C. Pandolfi, L. Pellegrini, F. Mercantini [et al.] // *II Minerva. Med.* – 2013. – V. 84. – № 3. – P. 113–117;
119. Middleton P, Shepherd E, Crowther CA: Induction of labour for improving birth outcomes for women at or beyond term. *Cochrane Database of Syst Rev.* 2018;5:CD004945.10.1002/14651858.CD004945.pub30. 3109/14767058.2014.993965;
120. Радынова С.Б., Иванова Е.А. Осложнения беременности и родов у женщин с ожирением // *Современные проблемы науки и образования.* – 2018. – № 5;
121. Kawakita T, Reddy UM, Landy HJ, Iqbal SN, Huang CC, Grantz KL. Indications for primary cesarean delivery relative to body mass index. *Am J Obstet Gynecol.* 2016;215:515e1–515e9. doi: 10.1016/j.ajog.2016.05.023;
122. Bogaerts A, Witters I, Van den Bergh B, Jans G, Devlieger R. Obesity in pregnancy: Altered onset and progression of labour. *Midwifery.* 2013;29:1303–1313. doi: 10.1016/j.midw.2012.12.013;
123. Kim SS, Zhu Y, Grantz KL, et al. Obstetric and neonatal risks among obese women without chronic disease. *Obstet Gynecol.* 2016;128:104–112 doi: 10.1097/AOG.0000000000001465;

124. Buyun Liu, Guifeng Xu, Yangbo Sun, Yang Du, Rui Gao, Linda G Snetselaar et al. Association between maternal pre-pregnancy obesity and preterm birth according to maternal age and race or ethnicity: a population-based study. ARTICLES| VOLUME 7, ISSUE 9, P707-714, SEPTEMBER 01, 2019 DOI:[https://doi.org/10.1016/S2213-8587\(19\)30193-7](https://doi.org/10.1016/S2213-8587(19)30193-7);
125. Lacoursiere D.Y., Baksh L., Bloebaum L., Varner M.W. Maternal body mass index and self-reported postpartum depressive symptoms // *Matern. Child Health J.* – 2006. – Vol. 10. – P. 385–390;
126. Bodnar L.M., Siega-Riz A.M., Cogswell M.E. High prepregnancy BMI increases the risk of postpartum anemia // *Obes.Res.* – 2004. – Vol. 12. – P. 941–948;
127. Afer J. The endometrium as a novel target for leptin: differences in fertility and subfertility / J. Afer, F. Muller-Schottle, I. Classen-Linke // *J. Hum. Reprod.* – 2014. – Vol. 6, № 7. – P. 749–755;
128. Kahyaoglu I. Percentage change in body mass index or gestational weight gain: Which is a better predictor of foetal macrosomia? / I. Kahyaoglu, T. Kinay, F. Kayikcioglu [et al.] // *J Obstet Gynaecol.* – 2015. – Vol. 17. – P. 1–4;
129. Ogunyemi D. Pre-pregnancy body mass index, weight gain during pregnancy, and perinatal outcome in a rural black population / D. Ogunyemi, S. Hullett, J Leeper [et al.] // *J. Maternal. Fetal. Med.* – 2013. – № 7. – P. 190–193;
130. Чайка В. К. Динаміка деяких показників імунологічної реактивності жінок з нейроендокринним ожирінням на тлі лікування / В. К. Чайка, Ю. П. Богослав // *Мед-соц. пробл. сім'ї.* – 2009. – Т. 14, № 1. – С. 64–69;
131. Balen A. H. The pathogenesis of polycystic ovary syndrome: the enigma unravels / A. H. Balen // *Lancet.* – 2015. – Vol. 354. – P. 966–967;
132. Bates S. M. Preventing thrombophilia-related complications of pregnancy: an update / S. M. Bates // *Expert Rev Hematol.* – 2013. – Vol. 6, № 3. – P. 287–300;
133. Вдовиченко ЮП, Жилка НЯ, Жук СІ, Прядко НГ. Сучасні підходи до преіндукції та індукції пологів, засновані на доказах. *Здоровье женщины.* 2016;3:24-8;

134. Гнатко ОП, Захаренко НО, Ходаківський СБ. Роль гормонального балансу фетоплацентарного комплексу при ризику формування аномалій пологової діяльності. Таврический медико-биологический вестник. 2012;15(2):56-9;
135. Winkler M, Zlantinsi S, Kemp B, Neulen J, Rath W. Concentration of estrogen and progesterone receptors in the lower uterine segment at term labor. *Z Geburtshilfe Neonatol.* 2000; 204(2):74-7. doi: 10.1055/s-2000-10200;
136. Murata T, Narita K, Honda K, Matsukawa S, Higuchi T. Differential regulation of estrogen receptor alpha and beta mRNAs in the rat uterus during pregnancy and labor: possible involvement of estrogen receptors in oxytocin receptor regulation. *Endocr J.* 2003;50(5):579-87;
137. Абрамченко, В.В. Концепция энергетического дефицита и нарушенной функции митохондрий в патогенезе аномалий родовой деятельности Абрамченко В.В. //Проблемы репродукции. – 2001. – № 4. – С. 39-43;
138. Wormer K.C., Williford A.E. Bishop Score. *StatPearls.* 2019. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470368>; National Collaborating Centre for Women's, Children's Health Induction of labour. Evidence-based Clinical Guideline. 2nd ed. London: RCOG Press; 2008. 104;
139. Burnett JE Jr. Preinduction scoring: an objective approach to induction of labor / JE Jr. Burnett // *Obstetrics and Gynecology.* – 1966. – 28. – P. 479–483;
140. Navve D. Is the Bishop-score significant in predicting the success of labor induction in multiparous women? // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – Jan. 2016; S.331. 633;
141. Kehila M, Abouda HS, Sahbi K, et al. : Ultrasound cervical length measurement in prediction of labor induction outcome. *J Neonatal Perinatal Med.* 2016;9(2):127–31. 10.3233/NPM-16915111;
142. Crane JMG. Factors predicting labor induction success: a critical analysis. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006;49(3):573-84;
143. Eggebo TM, Okland I, Heien C, Gjessing LK, Romundstad P, Salvesen SA. Can ultrasound measurements replace digitally assessed elements of the Bishop score?. *Acta Obstetrica et Gynecologica* 2009;88:325-31;

144. Prado C., Júnior E.A., Duarte G., Quintana S.M., Tonni G., Cavalli R. Predicting success of labor induction in singleton term pregnancies by combining maternal and ultrasound variables. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine*, 2016;29:3511-3518;
145. Rozenberg P, Chevret S, Chastang C, Ville Y. Comparison of digital and ultrasonographic examination of the cervix in predicting time interval from induction to delivery in women with a low Bishop score. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology* 2005;112:192-6;
146. Marconi AM, Bozzetti P, Morabito A, et al. : Comparing two dinoprostone agents for cervical ripening and induction of labor: A randomized trial. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2008;138(2):135–40. 10.1016/j.ejogrb.2007.08.009;
147. Feghali M, Timofeev J, Huang CC, et al. : Preterm induction of labor: predictors of vaginal delivery and labor curves. *Am J Obstet Gynecol.* 2015;212(1):91.e1–91.e7. 10.1016/j.ajog.2014.07.035;
148. Wolfe H, Timofeev J, Tefera E, et al. : Risk of cesarean in obese nulliparous women with unfavorable cervix: Elective induction vs expectant management at term. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;211(1):53.e1–53.e5. 10.1016/j.ajog.2014.01.034;
149. Ellis JA, Brown CM, Barger B, et al. : Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health.* 2019;64(1):55–67. 10.1111/jmwh.12935;
150. Parkes I, Kabiri D, Hants Y, et al. : The indication for induction of labor impacts the risk of cesarean delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014;29(2):224–8;
151. Baacke KA, Edwards RK. Preinduction cervical assessment. *Clinical Obstetrics and Gynecology* 2006;49(3):563-72;
152. Ahner R, Egarter C, Kiss H, Heinzl K, Zeillinger R, Schatten C, et al. Fetal fibronectin as a selection criterion for induction of term labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1995;173:1513-7;
153. Blanch G, Olah KSJ, Walkinshaw S. The presence of fetal fibronectin in cervicovaginal secretions of women at term-Its role in the assessment of women before

labor induction and in the investigation of the physiologic mechanisms of labor. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1996;174:262-6;

154. Dilek Uygur, A Seval Ozgu-Erdinc , Ruya Deveer , Hakan Aytan , M Tamer Mungan. Fetal Fibronectin Is More Valuable Than Ultrasonographic Examination of the Cervix or Bishop Score in Predicting Successful Induction of Labor. *2016;55(1):94-7. doi: 10.1016/j.tjog.2014.06.009;*

155. Giudice LC, Martina NA, Crystal RA, Tazuke S, Druzin M. Insulin-like growth factor binding protein-1 at the maternal-fetal interface and insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor-II, and insulin-like growth factor binding protein-1 in the circulation of women with severe preeclampsia. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 751–7;

156. Martina NA, Kim E, Chitkara U, Wathen NC, Chard T, Giudice LC. Gestational age dependent expression of Insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) phosphoforms in human extraembryonic cavity, materna serum and decidua suggests decidua as the primary source of IGFBP-1 in these fluids during early pregnancy. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1997;82:1894-8;

157. Чернуха Е.А., Комиссарова Л.М., Тимошина И.В. Новые диагностические возможности определения готовности беременной женщины к родам / Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 7(35). — С. 13-16;

158. Nuutila M, Hiilesmaa V, Karkkainen T, Ylikorkala O, Rutanen EM. Phosphorylated isoforms of insulin-like growth factor binding protein-1 in the cervix as a predictor of cervical ripeness. *Obstet Gynecol.*1999;94:243-9;

159. Conde-Agudelo A, Romero R. Cervical phosphorylated insulin-like growth factor binding protein-1 test for the prediction of preterm birth: a systematic review and metaanalysis. *Am J Obstet Gynecol* 2016; 214: 57–73;

160. Palacio M, Kuhnert M, Berger R, Larios CL, Marcellin L. Meta-analysis of studies on biochemical marker tests for the diagnosis of premature rupture of membranes: comparison of performance indexes. *BMC Pregnancy Childbirth* 2014; 14: 183;

161. Dogl M, Skogvoll E, Heimstad R. Cervical insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) to predict spontaneous onset of labor and induction to delivery interval in post-term pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2011; 90: 57– 62;
162. National Vital statistics Reports.2018;67(1);
163. European Perinatal Health Report:2010;
164. Wolfe KB, Rossi RA, Warshak CR. The effect of maternal obesity on the rate of failed induction of labor. *Am J Obstet Gynecol.* 2011;205(2):128.e1–128.e7;
165. Jagielska L., Kazdepka-Ziemińska A., Janicki R, Fórmaniak J., Walentowicz-Sadlecka M., Grabiec M. Evaluation of the Efficacy and Safety of Foley Catheter Pre-Induction of Labor. 2013 Mar;84(3):180-5. doi: 10.17772/gp/1560;
166. О.Р. Баев, О.В. Тысячный, В.П. Румянцева, Е.А. Усова. Эффективность подготовки шейки матки и родовозбуждения. *Медицинский совет.*2015. №9.- с.72-76;
167. В.В. Корсак, І.І. Пацкань. Альтернативні методи преіндукції пологів. *ЗДОРОВ'Я НАЦІЇ.* 2017. № 2 с.45-48;
168. Queensland Clinical Guidelines, Induction of labour. March 2017;
169. Петренко Є. Підготовка шийки матки до пологів. *Журнал «З турботою про жінку».*/ 2020. №1-2.с.4-11;
170. Lokkegaard E, Lundstrom M, Kjaer MM, Christensen IJ, Pedersen NB, Nyholm H. Prospective multi-centre randomised trial comparing induction of labour with a double-balloon catheter versus dinoprostone. *J Obstet Gynaecol* 2015; 35: 797– 802;
171. Jozwiak M., Bloemenkamp K.W., Kelly A.J., Mol B.W., Irion O., Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour.*Cochrane Database Syst Rev.* 2012; CD0012334;
172. М. Энкин, М. Кейрс, Д. Нейлсон и др. Руководство по эффективной помощи при беременности и рождении ребенка /Пер. с англ. под ред. А.В. Михайлова. — СПб.: Петрополис, 2003. с-480.;
173. Д.Ю. Хофмейр, Д.П. Нейлсон, З. Алфиревич и др. Кокрановское руководство: Беременность и роды // Под общ. ред. Г.Т. Сухих: Пер. с англ. В.И. Кандрора, О.В. Ереминой. — М.: Логосфера, 2010. — 440 с;

174. Новикова В. А. Современные возможности преиндукции преждевременных родов в сроке беременности 34-36 недель при преждевременном разрыве плодных оболочек [Электронный ресурс] / В. А. Новикова. <http://www.lvrach.ru/2014/04/15435945>; Сравнительная оценка методов подготовки шейки матки к родам / Р. И. Шалина, А. В. Зверева, Л. Е. Бреусенко [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2012. – № 4. – С. 49–54;
175. І.А. Жабченко. Підготовка шийки матки до пологів з позиції сучасного акушерства. Газета «Новости медицины и фармации». Акушерство, гинекология, репродуктология./ 2011.№381;
176. Jozwiak M., Bloemenkamp K.W., Kelly A.J., Mol B.W., Irion O., Bouvain M. Mechanical methods for induction of labour. Cochrane Database Syst Rev. 2012; : CD0012334;
177. A. F. Saad, J. Villarreal, J. Eid, V. Ellis, G. D. Hankins, G. R. Saade. Randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening. American Journal of obstetrics gynecology. 2019. (3), P275.E1-275.E9;
178. Leduc D, Biringer A, Lee L, Dy J. Induction of labour. Society of Obstetricians and Gynecologists Canada: Clinical Practice Guideline No.296. Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada. 2013;35(9):840-60;
179. Cook Medical, Cervical Ripening Balloon Instructions for Use.https://www.cookmedical.com/data/IFU_PDF/T_J-CCRB_REV2.PDF. Accessed 02 Jan 2018;
180. Waleed A.A., Zakia M.I., Osama E. A., Mariam L.M., Magdy R. A., Amal M. E. Use of the Foley catheter versus a double balloon cervical ripening catheter in pre-induction cervical ripening in postdate primigravidae. J Obstet Gynaecol Res.2016;42(11):1489-149 doi: 10.1111/jog.13086;
181. Wang W, Zheng J, Fu J, Zhang X, Ma Q, Yu S, et al. Which is the safer method of labor induction for oligohydramnios women? Transcervical double balloon catheter or dinoprostone vaginal insert. J Matern Fetal Neonatal Med 2014; 27: 1805– 8.;

182. Pennell CE, Henderson JJ, O'Neill MJ, McChlery S, Doherty DA, Dickinson JE. Induction of labour in nulliparous women with an unfavourable cervix: a randomised controlled trial comparing double and single balloon catheters and PGE2 gel. *BJOG* 2009; 116: 1443– 52.;
183. YM Du, LY Zhu, L N Cui, B H Jin, J L Ou . Double-balloon catheter versus prostaglandin E2 for cervical ripening and labour induction: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *BJOG* 2017 May;124(6):891-899. doi: 10.1111/1471-0528.14256;
184. J.Villarreal, J. Eid, V.Ellis, G. D. Hankins, G. R. Saade. Randomized controlled trial of Dilapan-S vs Foley balloon for preinduction cervical ripening. *American Journal of obstetrics gynecology*. 2019. (3), P275.E1-275.E9;
185. Gupta J., Chodankar R., Baev O. et al. Synthetic osmotic dilators in the induction of labour—an international multicentre observational study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2018; 229: 70-75;
186. Mundle S., Bracken H., Khedikar V., Mulik J., Faragher B., Easterling T., Leigh S., Granby P., Haycox A., Turner M.A., et al. Foley catheterisation versus oral misoprostol for induction of labour in hypertensive women in India (INFORM): A multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet*. 2017;390:669–680. doi: 10.1016/S0140-6736(17)31367-3;
187. Ten Eikelder M.L., Oude Rengerink K., Jozwiak M., de Leeuw J.W., et al. Induction of labour at term with oral misoprostol versus a Foley catheter (PROBAAT-II): A multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *Lancet*. 2016;387:1619–1628. doi: 10.1016/S0140-6736(16)00084-2;
188. Mifegymiso (mifepristone): 200 mg tablet [product monograph]. London [UK]: Linepharma International Limited; 2017: https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00042704;
189. McLaughlin J., Devoe L.D. Current status of prostaglandins for cervical ripening. *J. Reprod. Med*. 2017;62:221–228;
190. Tang J., Kapp N., Dragoman M., de Souza J.P. WHO recommendations for misoprostol use for obstetric and gynecologic indications. *Int. J. Gynaecol. Obstet*. 2013;121:186–189. doi: 10.1016/j.ijgo. 2012.12.009;

191. Leduc D, Biringier A, Lee L, Dy J, Clinical Practice Obstetrics C, Special C. Induction of labour. *Journal of Obstetrics & Gynaecology Canada: JOGC*. 2013;35(9):840–857.);
192. Alfirevic Z., Keeney E. et al. Labour induction with prostaglandins: a systematic review and network meta-analysis. *BMJ*. 2015; 350: h217;
193. Абрамченко В.В. Применение простагландинов в акушерской практике / В.В. Абрамченко, С.Р. Абрамян http://www.critical.ru/conftexts/2005/akusherstvo/art3_ak_2005. Htm;
194. J Reese , B C Paria, N Brown, X Zhao, J D Morrow, S K Dey. Coordinated Regulation of Fetal and Maternal Prostaglandins Directs Successful Birth and Postnatal Adaptation in the Mouse. 2000.№15;97(17):9759-64. doi: 10.1073/pnas.97.17.9759;
195. Kelly AJ, Kavanagh J, Thomas J. Vaginal prostaglandin (PGE2 and PGF2a) for induction of labour at term. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;Art. No.: CD003101;
196. Boulvain M, Kelly A, Irion O. Intracervical prostaglandins for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2008;(1):CD00697;
197. Ковалев В. В., Цывьян П.Б., Миляева Н.М. и др. Физиологические основы регуляции сократительной активности матки // *Акушерство и гинекология*. 2010. С. 10–13;
198. Calder A, Alfirevic Z, Baxter J, et al. Induction of labour. *Clinical guideline*. 2008:104;
199. Юшков В.В., Агеева Н.Е., Батищева Е.В., Слаутина Т.И., Вамбуева Д.В., Акудович Н.В. ЭФФЕКТИВНЫЙ МЕТОД ПРЕИНДУКЦИИ РОДОВ. Основные проблемы в современной медицине /Сборник научных трудов по итогам международной научно-практической конференции. 2017;
200. Oleg R., Baevab Valentina P., Rummyantsevaa Oleg V., Tsyachnyua Olga A., Kozlovaab Gennady T., Sukhikha Outcomes of mifepristone usage for cervical ripening and induction of labour in full-term pregnancy. Randomized controlled trial. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 217, October 2017, P.144-149;

201. D.A. Wing, M.J. Fassett, D.R. Mishell. Mifepristone for preinduction cervical ripening beyond 41 weeks' gestation: a randomized controlled trial. *Trial Obstet Gynecol*, 96 (October (4)) (2000), pp. 543-548;
202. K. Yelikar, S. Deshpande, R. Deshpande, D. Lone, Safety and efficacy of oral mifepristone in pre-induction cervical ripening and induction of labour in prolonged pregnancy. *J Obstet Gynaecol India*, 65 (July (4)) (2015), pp. 221-225;
203. D. Hapangama, J.P. Neilson. Mifepristone for induction of labour *Cochrane Database Syst Rev* (3) (2009), 10.1002/14651858.CD002865.pub2 Art. No.: CD002865;
204. American College of Obstetricians and Gynecologists. Practice bulletin no. 146: management of late-term and postterm pregnancies. *Obstet Gynecol* 2014; 124: 390–6;
205. Gibson KS, Waters TP, Bailit JL. Maternal and neonatal outcomes in electively induced low-risk term pregnancies. *Am J Obstet Gynecol* 2014; 211(3): 249.e1–249.e16;
206. Darney BG, Snowden JM, Cheng YW, et al. Elective induction of labor at term compared with expectant management: maternal and neonatal outcomes. *Obstet Gynecol* 2013; 122: 761–9.;
207. William A. Grobman , Madeline M. Rice et al. Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *N Engl J Med*. 2018 Aug 9; 379(6): 513–523;
208. Arias F. Pharmacology of oxytocin and prostaglandins. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43:455–68;
209. Stubbs TM. Oxytocin for labor induction.. *Clin Obstet Gynecol*. 2000;43:489–94;
210. Howarth GR, Botha DJ. Amniotomy plus intravenous oxytocin for induction of labour. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2001;(3):CD003250;
211. Obesity: preventing and managing the global epidemic : Report of a WHO Consultation on Obesity, 3-5 June 1997, Geneva [Electronic resource] / World Health

Organization.–Accessmode:<http://www.who.int/nutrition/publications/obesity.executive.Summary>;

212. Батрак Н. В. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности / Н. В. Батрак, А. И. Малышкина, Н. В. Крошкина // *Акушерство и гинекология*. – 2014. – № 12. – С. 10–14;

213. Стрижаков А.Н. Ультразвуковая диагностика в акушерской клинике / Стрижаков А.Н., Бунин А.Т., Медведев М.В. – М.: Медицина, 2010. –145 с;

214. Fischer, W. M. Ein vorschlag zur Beurteilung des antepartalen Kardiotokogramms / W. M. Fischer, I. Stude, H.Brandt // *Z. Geburtsh. Perinat.* - 1976. - Bd. 180. - S. 117-123;

215. Про затвердження клінічних протоколів з акушерської та гінекологічної допомоги". Наказ МОЗ України від 03.11.2008 N 624 "Нормальні пологи";

216. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. "Дистрес плода при вагітності та під час пологів" : Наказ МОЗ України № 900 від 27.12.2006;

217. Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги. «Гіпертензивні розлади під час вагітності», «Аномалії пологової діяльності» : Наказ МОЗ України № 676 від 31.12.2004, м. Київ;

218. Mesk A.Jawad Alrais. Cervical Ripening for Obese Women: A Randomized, Comparative Effectiveness Trial (CROWN). U.S. National Library of Medicine. 2019. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02639429>;

219. Mojirayo A. Sarumi,Robert B. Gherman,Theodore D. Bell,Puneet Jairath,Mary J. Johnson &Adriane. L. Burgess. A comparison of cervical ripening modalities among overweight and obese nulliparous gravidas.The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine. 2019 Mar 11;1-5. doi: 10.1080/14767058.2019.158687;

220. Camila Manrique-Acevedo, Bhavana Chinnakotla, Jaume Padilla, Luis A. Martinez-Lemus & David Gozal. Obesity and cardiovascular disease in women. Review Article. 17 February 2020;

221. Mission JF, Marshall NE, Caughey AB. Obesity in pregnancy: a big problem and getting bigger. *Obstet Gynecol Surv.* 2013;68(5):389–399 doi: 10.1097/OGX.0b013e31828738ce;
222. Jessica A. Ellis, Carolyn M. Brown, Brian Barger, and Nicole S. Carlson. Influence of Maternal Obesity on Labor Induction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Midwifery Womens Health.* 2019 Jan; 64(1): 55–67. doi: 10.1111/jmwh.12935;