

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ ТА ПРОФІЛАКТИКА УСКЛАДНЕНЬ У ЖІНОК З ІНСУЛІНОРЕЗИСТЕНТНІСТЮ

Дослідження, що лежить в основі публікації, мало на меті вивчення впливу інсулінорезистентності (ІР) під час вагітності, пологів та післяпологового періоду. Проведено проспективне когортне дослідження за участю 650 жінок. Доведено, що ІР може самостійно або в комплексі з іншими чинниками підвищувати ризик виникнення патології вагітності та пологів. Для з'ясування ефективності розробленої профілактичної програми проведено рандомізоване відкрите контрольоване клінічне дослідження із залученням 110 вагітних. Продемонстровано важливість профілактичної роботи з даним контингентом.

Інсулінорезистентність (ІР) є станом, що характеризується зниженням чутливості периферичних тканин організму до дії інсуліну, зумовленого впливом генетичних або зовнішніх чинників. У результаті такого впливу в організмі порушуються основні метаболічні процеси – вуглеводний, ліпідний та білковий обмін. Генетична схильність до ІР може не реалізовуватись і ніколи не проявитися клінічно у вигляді метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу тощо за відсутності несприятливої дії факторів зовнішнього середовища: незбалансованого харчування, малорухомого способу життя, супутніх захворювань, інших чинників.

Під час фізіологічної вагітності відбувається поступове збільшення резистентності до інсуліну в середньому з 16-го тижня. У другому триместрі вагітності високий рівень оваріальних та плацентарних стероїдів, а також підвищення синтезу кортизолу корою наднирників сприяють поглибленню ІР [1-3]. У нормі дані зміни не виходять за межі фізіологічних і не викликають патологічних процесів в організмі жінки та плода. За первинної ІР, вісцерального ожиріння, малорухомого способу життя зниження чутливості периферичних тканин до дії інсуліну може поглиблюватись і набувати патологічних рис [4]. Такий стан призводить до компенсаторної гіперінсулінемії, гіперглікемії та дисліпідемії. Вагітність створює умови для досить тривалої дії цих факторів, які поступово викликають активацію симпатоадреналової системи, гальмують експресію NO через блокування фосфатидил-3-кінази, сприяють затримці іонів Na⁺ та рідини, спричиняють ендотеліальну дисфункцію, тромбофілію і як наслідок

– порушення інвазії трофобласта та мікротромбози судин плаценти [5, 6]. Отже, наявність ІР, що передує фізіологічним змінам вагітності, є потенційно небезпечним станом для матері та плода і потребує детального вивчення.

МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

1. Дослідити вплив ІР, визначеної на ранніх строках гестації, на перебіг вагітності та пологів.
2. З'ясувати наявність факторів, що можуть підвищувати ефект ІР або сприяти її маніфестуванню під час вагітності.
3. Дослідити якість життя жінок з ІР після народження дитини.
4. Розробити заходи профілактики ускладнень вагітності, пологів та післяпологового періоду шляхом корекції ІР у жінок з даною патологією.
5. Провести клінічну оцінку ефективності використання розроблених рекомендацій із профілактики впливу ІР на вагітність, пологи та післяпологовий період і впровадити їх у практику охорони здоров'я.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Дослідження складалося з двох послідовних етапів. На першому етапі вивчали зв'язок між ІР, що була діагностована в першому триместрі вагітності, та виникненням акушерських ускладнень на пізніх строках гестації. Для виконання цього завдання проведено проспективне когортне дослідження серед 650 жінок, котрі народжували вперше. Усім жінкам, які мали ІР за моделлю НОМА у першому триместрі, було проведено анкетування через 6 міс після пологів щодо якості їхнього життя та стану здоров'я після народження дитини за модифікованим опитувальником SF-36.

Виходячи з результатів когортного дослідження, було розроблено спосіб ведення вагітності, який мав на меті профілактику акушерських ускладнень у жінок з ІР. Перший компонент програми полягав у раціоналізації харчування. Її основними принципами були: структурований режим прийому їжі; збалансованість вуглеводів, білків, жирів, мінералів та вітамінів, а також оптимізація їхніх джерел; адекватне водне навантаження [7, 8]. Жінкам були запропоновані таблиці розрахунку харчової цінності, приклади раціонів і набір рекомендованих меню, розроблених у співпраці з лікарями-дієтологами.



С.І. ЖУК

д.мед.н., професор кафедри акушерства, гінекології і перинатології НМАПО ім. П.Л. Шупика

В.І. ОШОВСЬКИЙ

к.мед.н., кафедра акушерства та гінекології № 1 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Визначення ІР на ранніх строках вагітності слід проводити серед усіх жінок, які мають обтяжений спадковий анамнез щодо цукрового діабету, ожиріння, гіпертонічних розладів та патології серцево-судинної системи; обтяжений власний анамнез щодо порушень менструального циклу, непліддя, склерополікістозу яєчників, інших гормональних розладів; надлишкову вагу, гіпертензію, порушення толерантності до глюкози, тромбофілію

ПРОФІЛАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ ВАГІТНОСТІ

Основним принципом харчування є частий прийом їжі малими порціями (до 6 разів на добу, останній раз за 1,5 год до сну) загальним калоражем 30-35 ккал/кг маси тіла. Основою раціону (50-60% харчової цінності) мають бути складні вуглеводи зі зниженим глікемічним індексом, загальна кількість жирів не повинна перевищувати 30% від загального калоражу, сатурованих жирів – 10%. Кількість білків тваринного та рослинного походження має становити не менше 70-80 г/доб. Рекомендється включати до раціону вагітних продукти, багаті на клітковину, рідини необхідно вживати не менше 2 л/доб. Жінкам слід запропонувати таблиці розрахунку харчової цінності, приклади раціонів та набір рекомендованих меню, розроблених дієтологами.

Вагітним пропонується щоденний руховий комплекс, що складається з 30-хвилинної ходьби (плавання, ходьба на лижах) та набору аеробних вправ, розроблених за участю спеціалістів ЛФК. Фізичні навантаження за енергетичними витратами повинні бути еквівалентні не менше ніж 100 ккал, але водночас не більше 200 ккал.

Необхідно пояснити всім жінкам важливість ведення щоденника, у якому слід записувати кількість спожитих і витрачених за добу калорій, отримані препарати, стан самопочуття, різні аспекти прийняття програми, коментарі, а також необхідність підтримки партнера (чоловіка, сестри, матері, подруги) для максимального виконання всіх рекомендацій. Із обраним партнером варто провести спеціальний інструктаж з приводу майбутніх обов'язків.

Препарати депротеїнізованих гемодериватів призначають за схемою: 2 таблетки 3 рази на добу протягом 15 днів із перервою на два тижні з 24-го по 36-й тиждень вагітності (3 курси по 15 днів). Препарати магнію (лактат, цитрат) рекомендують приймати за схемою: 300 мг щоденно протягом 15 днів з перервою на два тижні, з 16-го по 36-й тиждень вагітності (разом 4 курси, які з 24-го тижня чергувати з гемодериватами). Схема прийому фолієвої кислоти: 600 мг таблетованої форми щоденно з 12-го по 16-й тиждень вагітності

Перший компонент програми був підкріплений активізацією рухового режиму. Вагітні виконували комплекс щоденних вправ що враховував зміни в їх організмі протягом гестації. Основою комплексу була щоденна 30-хвилинна ходьба (плавання, ходьба на лижах) і набір аеробних вправ, розроблених спільно зі спеціалістами з лікувальної фізкультури. Пацієнтки також отримали таблиці розрахунку енергетичних витрат і приклади комплексних вправ. Для контролю виконання зазначених рекомендацій вони вели спеціально розроблені щоденники. Кожний щоденник складався з таблиць, у які вони записували кількість спожитих і витрачених калорій, отримані препарати, стан самопочуття, давали коментарі щодо прийнятності програми.

Одним із додаткових принципів рекомендованих заходів було залучення партнерів (чоловіка, сестри, матері, подруги) для підтримки вагітної у чіткому дотриманні всіх рекомендацій програми. Для партнерів проводили семінар, на якому розглядалися не лише основи їхньої ролі у виконанні профілактичної інтервенції, але і принципи дій у разі появи тривожних симптомів з боку вагітної чи плода.

Медикаментозний компонент програми включав препарат депротеїнізованого гемодеривату, що має інсуліноподібну дію. Його призначали за схемою: 2 таблетки 3 рази на добу протягом 15 днів з 24-го по 36-й тиждень вагітності з двотижневими перервами (3 курси по 15 днів); препарати магнію, які підвищують чутливість тканин до інсуліну: по 300 мг щоденно з 22-го по 36-й тиждень вагітності протягом 15 днів з перервою на два тижні (разом 4 курси, які з 24-го тижня чергували з гемодериватом); фолієва кислота (профілактика ендотеліальної дисфункції) – по 600 мг таблетованих форм щоденно з 12-го по 16-й тиждень вагітності (приблизний термін – завершення формування плаценти).

Для проведення другого етапу дослідження (визначення ефективності програми) було відібрано 70 жінок зі зниженою чутливістю до інсуліну. Після стратифікації за індексом маси тіла та інсулінемією вони були рандомізовані на дві групи по 35 вагітних. Пацієнтки першої групи протягом вагітності брали участь у заходах, розроблених на основі результатів когортного дослідження. Пацієнтки другої групи не мали втручань специфічного характеру, однак проходили обстеження, ідентичні першій групі. Крім того, було сформовано групу контролю із 40 вагітних, які не мали ІР, але були зіставними з обома групами за основними параметрами.

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету (ВНМУ) ім. М.І. Пирогова встановлено, що дане наукове дослідження не суперечило основним біоетичним нормам. Усі його етапи проводилися на базі кафедри акушерства та гінекології № 1 ВНМУ ім. М.І. Пирогова, Центру планування сім'ї та репродукції людини,

відділення патології вагітних обласної клінічної лікарні ім. М.І. Пирогова, обласного ендокринологічного диспансеру, акушерських стаціонарів центральних районних лікарень Вінницької області.

СТАТИСТИЧНИЙ АНАЛІЗ

Обробку даних виконували у статистичних пакетах OCA та SPSS 13 (©SPSS Inc.). Усі отримані кількісні анамнестичні, клінічні, лабораторні та інструментальні дані обробляли методами варіаційної статистики. Для кожного кількісного параметра були визначені середнє значення, середнє квадратичне відхилення (δ), помилка середнього, медіана, 95% довірчий інтервал (ДІ); для якісних даних – частота (%). Співвідношення шансів (СШ) розраховували як частку від ділення частоти виникнення випадків в обстежених групах. Для показників СШ розраховували 95% ДІ.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Частота ІР у когортному дослідженні за участю 650 пацієнток становила 8% (52 особи), що в цілому співпадає з даними щодо поширеності такого стану в популяції. При порівнянні перебігу вагітності встановлено, що серед жінок зі зниженою чутливістю до інсуліну частіше зустрічаються: патологічне збільшення маси тіла (СШ 8,967; 95% ДІ: 4,89-16,5), плацентарна дисфункція (СШ 3,164; ДІ: 1,59-6,27), затримка внутрішньоутробного розвитку (ЗВУР) плода (СШ 10,18; ДІ: 3,6-28,6), дистрес плода (СШ 3,048; ДІ: 1,66-5,58), прееклампсії усіх ступенів тяжкості (відповідно СШ 4,79; ДІ: 1,64-14,0; СШ 2,58; ДІ: 3,02-19,01; СШ 7,58; ДІ: 3,02-19,01), передчасне відшарування нормально розташованої плаценти (СШ 24,8; ДІ: 4,43-139,05), гестаційний діабет (СШ 4,79; ДІ: 1,64-14,0), передчасні пологи (СШ 4,79; ДІ: 1,6-14,0) ($p < 0,05$).

При порівнянні перебігу пологів виявлено, що серед жінок зі зниженою чутливістю до інсуліну частіше виникали первинна слабкість пологової діяльності (СШ 2,59; 95% ДІ: 1,29-5,2), дистрес плода (СШ 7,00; ДІ: 2,66-18,42), інтранатальна загибель плода (СШ 3,29; ДІ: 1,36-7,97), гіпотонічні (СШ 3,29; ДІ: 1,36-7,97) та коагулопатичні кровотечі (СШ 5,94; ДІ: 1,06-33,23) ($p < 0,05$). Частота виконання кесарева розтину в експозиційній групі була значно вища, ніж у контрольній (СШ 2,79; ДІ: 1,38-2,62; $p = 0,03$). Це може пояснюватися оперативними втручаннями в інтересах плода за наявності тяжких прееклампсій, дистресу чи затримки внутрішньоутробного росту та розвитку (ЗВУР) плода, частота яких була вищою у жінок з ІР, а також ургентним кесарева розтином за умов передчасного відшарування нормально розташованої плаценти.

При аналізі різних комбінацій компонентів метаболічного синдрому встановлено, що негативний вплив на вагітність і пологи спричиняється як самою ІР, так і її поєднанням з іншими компонентами метаболічного синдрому. Доведено, що наявність ізольованої ІР (без соматичної патології) збільшує шанси

виникнення гестаційного діабету (СШ 29,5; 95% ДІ: 2,3-371,2; $p < 0,001$) та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (СШ 29,5; ДІ: 2,3-371,2; $p < 0,001$), а приєднання ожиріння додатково підвищує схильність до плацентарної недостатності (СШ 3,918; ДІ: 2,15-15,3; $p = 0,042$) і ЗВУР плода (СШ 5,35; ДІ: 1,8-28,2; $p = 0,035$); поєднання з артеріальною гіпертензією є найбільш несприятливим фоном щодо виникнення післяпологових кровотеч ($p < 0,05$).

Найбільш поширеними скаргами жінок досліджуваної групи у післяпологовому періоді були підвищений апетит, значне збільшення маси тіла, спрага, частий головний біль, недостатня кількість грудного молока, стресове нетримання сечі. Згідно з опитувальником SF-36, відмічено погіршення якості різних сфер життя.

На другому етапі дослідження, під час якого оцінювали ефективність запропонованої програми, проводили порівняння антропометричних та лабораторних показників на різних строках вагітності та частоту виникнення ускладнень.

Напередодні пологів середня маса тіла представниць першої групи, що брали участь у програмі, становила $81,01 \pm 5,58$ кг у порівнянні з показником $87,12 \pm 5,55$ кг у групі спостереження ($t = 4,7$; $p < 0,001$); середній показник обводу стегон – $104,97 \pm 3,91$ см, у другій групі – $108,34 \pm 3,9$ см ($t = 3,65$; $p < 0,001$). Загальне збільшення маси тіла у жінок другої групи дорівнювало $18,7 \pm 2,82$ кг, у першій групі – $14,5 \pm 2,94$ кг ($t = 6,5$; $p < 0,001$).

При порівнянні перебігу вагітностей та пологів виявлено значущі відмінності за такими станами: артеріальна гіпертензія вагітних (СШ 0,175; 95% ДІ: 0,035-0,881), прееклампсія легкого ступеня (СШ 0,282; ДІ: 0,08-0,995, дистрес плода (СШ 0,265; ДІ: 0,51-0,815), частота яких була нижчою серед жінок, залучених до програми. Частота кесарева розтину (СШ 0,234; ДІ: 0,059-0,943) та потреба новонароджених в інтенсивній терапії (СШ 0,25; ДІ: 0,078-0,80) ($p < 0,01$) були нижчими у пацієнток першої групи.

ВИСНОВКИ

1. Під час вагітності на фоні ІР, що зустрічається у 8% жінок, які народжують вперше, відбувається підвищення частоти акушерських ускладнень, а саме: патологічного збільшення маси тіла (50 проти 10%), плацентарної дисфункції (25 проти 9,5%), ЗВУР плода (13,5 проти 2,3%), дистресу плода (36,5 проти 15,9%), прееклампсії середньотяжкого (15,4 проти 2,3%) та тяжкого ступенів (3,8 проти 0,3%), передчасного відшарування нормально розташованої плаценти (9,6 проти 1,1%), гестаційного діабету (7,7 проти 0,3%), первинної слабкості пологової діяльності (23 проти 10,3%), гіпотонічних (13,5 проти 4,5%) та коагулопатичних кровотеч (3,8 проти 0,6%) ($p < 0,05$).

2. У вагітних з ІР як за наявності супутньої патології, так і без неї, спостерігається різною мірою підвищення частоти акушерських ускладнень. До-

ведено, що у пацієнток з ІР без соматичних змін імовірність виникнення гестаційного діабету та передчасного відшарування нормально розташованої плаценти у 29,5 разу вища, ніж у відносно здорових жінок. Ризик розвитку плацентарної недостатності у вагітних з ІР та надмірною масою тіла у 3,9 разу, а ЗВУР плода у 5,28 разу вищий, ніж в осіб з ожирінням та нормальною чутливістю до інсуліну. Поєднання артеріальної гіпертензії, ожиріння та зниження чутливості тканин до інсуліну збільшує ймовірність виникнення післяпологових кровотеч у 5 разів ($p < 0,05$), порівняно із соматично відповідним контингентом без ІР.

3. Доведено, що у жінок з ІР після народження дитини частіше, ніж у пацієнток з нормальною чутливістю до інсуліну, зустрічаються інтенсивне збільшення маси тіла ($2 = 14,68$; $p < 0,001$), гіпогалактія ($2 = 6,17$; $p < 0,01$), стресове нетримання сечі ($2 = 5,68$; $p < 0,01$), що суттєво погіршує якість життя.

4. Комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на профілактику акушерських і перинатальних ускладнень, складається з раціоналізації харчування, активізації рухового режиму, самоконтролю за допомогою щоденника, партнерської підтримки, виконання комплексу вправ Kegel¹ та патогенетичної медикаментозної терапії (депротеїнізовані гемодеривати, препарати магнію, фолієва кислота) під час вагітності, сприяння грудному вигодовуванню (щонайменше протягом 3 міс).

5. Запропоновані заходи покращують чутливість до інсуліну (індекс НОМА²: $3,10 \pm 1,01$ проти $3,90 \pm 1,82$) під час вагітності, запобігають надлишковому збільшенню маси тіла ($14,5 \pm 2,94$ проти $18,7 \pm 2,82$ кг), знижують абсолютний ризик виникнення артеріальної гіпертензії вагітних на 20%, прееклампсії легкого ступеня на 20%, дистресу плода на 22%; операцій кесарева розтину на 25%, потреби в інтенсивній терапії новонароджених на 20%, а також покращують якість життя у післяпологовому періоді ($p < 0,05$).

Список літератури знаходиться в редакції

¹ Здатності скорочувати м'язи вхідної частини піхви (m. bulbocavernosus та m. ruvo cossugetus), переважно доводиться цілеспрямовано вчитися. Навчання відбувається за допомогою так званих вправ Кеджеля. Їх автор гінеколог А. Кеджел (Arnold Kegel), чи – Кегель, як його нерідко у нас називають, у 1952 р. описав сексуальну функцію цих м'язів і розробив методику, за допомогою якої можна навчитися ними керувати. Спершу метою розробки вправ було надання допомоги жінкам, у яких під час кашлю, сміху чи бігу виділялося трохи сечі. Але з'ясувалося, що вправи дозволяють жінкам навчитися інтенсивному впливу на сексуальні відчуття чоловіка під час статевого акту, певною мірою управляти досягненням власного оргазму і іноді зробити останній більш сильним. Ці ж вправи допомагають відновлювати тонус м'язів після пологів. Під час менопаузи, коли нерідко виникає явище пересихання слизової піхви, вони підсилюють кровотік у зоні піхви, що сприяє її кращому зволоженню. – Прим. ред.

² НОМА – homeostasis model assessment. Оцінка ІР по шкалі НОМА (або НОМА-іг) проводять за формулою: рівень інсуліну натще (МЕ/мл) x глюкоза крові натще (ммоль/л) / 22,5. Норма індекса НОМА-іг <2,77 – Прим. ред.



ПРОФІЛАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ ПОЛОГІВ

Слід проявляти високу клінічну настороженість щодо виникнення первинної слабкості пологової діяльності, передчасного відшарування нормально розташованої плаценти, післяпологових кровотеч

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО ВЕДЕННЯ ПІСЛЯПОЛОВОГО ПЕРІОДУ

Необхідно пояснити жінці важливість сприяння лактації, щонайменше протягом 3 міс; проведення комплексу вправ Kegel, починаючи з третього триместру; після припинення лактації – раціоналізація харчування, активізація рухового режиму, партнерська підтримка; контроль артеріального тиску; проведення моніторингу показників обміну вуглеводів (тест толерантності до глюкози вперше через 6-8 тиж), ліпідів та інсуліну один раз на півріччя; один раз на рік – консультація гінеколога-ендокринолога. Зберігати високу клінічну настороженість щодо розвитку метаболічного синдрому