

УДК 618.34:616-056.5-055.2-036.1:577.161.2

О.В. Боднарчук

Клініко-лабораторні кореляції помірного ожиріння та дисбалансу вітаміну D з предикторами прееклампсії

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова, Україна

Ukrainian Journal Health of Woman. 2023. 4(167): 20-26; doi 10.15574/HW.2023.167.20

For citation: Bodnarchuk OV. (2023). Clinical laboratory correlations of moderate obesity and vitamin D imbalance with predictors of preeclampsia. Ukrainian Journal Health of Woman. 4(167): 20-26; doi 10.15574/HW.2023.167.20.

Існує безліч даних щодо валідності різних біомаркерів як предикторів прееклампсії. Проте, незважаючи на очевидність і необхідність подібних досліджень для жінок з ожирінням, таких робіт небагато, а їхні дані суперечливі.

Мета — дослідити різні предиктори прееклампсії в пацієток із помірним ожирінням залежно від статусу вітаміну D.

Матеріали та методи. Проведено контрольоване клінічне дослідження, до якого залучено 101 вагітну: 75 жінок із помірним ожирінням (основна група) та 26 практично здорових жінок без ожиріння (контрольна група). Досліджено рівень 25(OH)D у сироватці крові, маркери гестаційної ендотеліопатії, кровоплин маткових артеріях вагітних жінок, маркери пренатального скринінгу першого триместру. Статистичну обробку даних проведено за допомогою програми «STATISTICA 10».

Результати. Серед жінок основної групи 85,3% мали недостатність або дефіцит вітаміну D у сироватці крові. У цих жінок у першому триместрі вагітності встановлено достовірне зростання випадків мікроальбумінурії з рівнем >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну та зменшення випадків ендотелійзалежної вазодилатації з показником <15,0%, достовірно вищий індекс резистентності в маткових артеріях, більша частота ранньої латеральної та білатеральної діастолічної виїмки, а також статистично значуще нижчий рівень β-ХГЛ.

Висновки. Помірне ожиріння та знижений статус вітаміну D статистично значуще асоційовані з предикторами прееклампсії.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом зазначеної в роботі установи. На проведення досліджень отримано інформовану згоду пацієток.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

Ключові слова: вагітність, ожиріння, прееклампсія, вітамін D.

Clinical laboratory correlations of moderate obesity and vitamin D imbalance with predictors of preeclampsia

O.V. Bodnarchuk

National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

There is a lot of evidence regarding the validity of various biomarkers as predictors of preeclampsia. However, despite the obviousness and necessity of such studies for women with obesity, such works are not numerous and their data are contradictory.

Purpose — to investigate different predictors of preeclampsia in patients with moderate obesity, depending on vitamin D status.

Materials and methods. A prospective controlled clinical study was conducted in which 101 pregnant women were included: the main group, consisting of women with moderate obesity (n=75), and the control group, consisting of almost non-obese pregnant women (n=26). The level of 25(OH)D in blood serum, markers of gestational endotheliopathy, blood flow in the uterine arteries of pregnant women, and markers of prenatal screening in the first trimester were studied. STATISTICA 10 software was used for statistical data processing.

Results. Among the women in the main group, 85.3% had vitamin D insufficiency or deficiency in their serum. In such women in the first trimester of pregnancy, a significant increase in cases of microalbuminuria with a level of >5.0 mg albumin/mmol creatinine and a decrease in cases of endothelium-dependent vasodilatation with an index of <15.0%, a significantly higher resistance index in the uterine arteries, cases of early lateral and bilateral diastolic notch, as well as a statistically significantly lower level of β-hCG were observed.

Conclusions. Moderate obesity and low vitamin D status were statistically significantly associated with predictors of preeclampsia.

The research was carried out in accordance with the principles of the Helsinki Declaration. The study protocol was approved by the Local Ethics Committee of the participating institution. The informed consent of the patient was obtained for conducting the studies.

No conflict of interests was declared by the author.

Keywords: pregnancy, obesity, preeclampsia, vitamin D.

Ожиріння під час вагітності визначається як індекс маси тіла (ІМТ) 30 кг/м² або більше під час першої антенатальної консультації.

Ожиріння під час вагітності є однією з найактуальніших проблем сучасного акушерства, оскільки воно є незалежним фактором ризику розвитку різноманітної перинатальної патології [3,7]. У цій групі жінок спостерігається вищий рівень низки несприятливих антенатальних наслідків: розвиток гестаційної ендотеліопатії, порушення рівня глюкози натще і порушення толерантності до глюкози та гестаційний діабет; невиношування вагітності; прееклампсія тощо

[6,11]. MBRRACE (2015) показує, що більшість жінок, які померли безпосередньо або опосередковано від причин, асоційованих із вагітністю, мали надлишкову масу тіла або ожиріння [13].

З'являються докази що ожиріння безпосередньо може впливати на ендометрій (наприклад, порушення децидуалізації та інвазії трофобласта) [14]. Крім того, жінки з ожирінням мають підвищене накопичення в ендометрії кінцевих продуктів глікозилювання, що погіршує децидуалізацію та інгібує інвазію трофобласта *in vitro* [1].

Не меншою проблемою наразі є високий рівень поширеності нестачі/дефіциту вітаміну D.

Зростає кількість епідеміологічних доказів, які пов'язують низький рівень вітаміну D з ожирінням. Натомість на сьогодні клінічних даних, щоб підтвердити зв'язок між дефіцитом вітаміну D і розвитком маніфестованої перинатальної патології, не достатньо [8]. Окрім цього, механізми, за допомогою яких дефіцит вітаміну D може бути пов'язаний із розвитком прееклампсії, не відомі, хоча є припущення, що недостатність вітаміну D може впливати на розвиток гестаційної ендотеліопатії та порушити процеси неоангіогенезу [9].

Безсумнівно, для оптимальної профілактики патології вагітності та перинатальних втрат необхідним є визначення можливого фактора або їхнє поєднання, що й стало обґрунтуванням проведеного нами дослідження.

Мета дослідження — вивчити різні предиктори прееклампсії в пацієток із помірним ожирінням залежно від статусу вітаміну D.

Матеріали та методи дослідження

Проведено проспективне контрольоване клінічне дослідження за участю 101 вагітної на базі Вінницького обласного перинатального центру КНП «Вінницька обласна клінічна лікарня імені М.І. Пирогова» Вінницької обласної ради протягом 2018–2021 рр.

Обстежених пацієток поділено на дві клінічні групи: основну (n=75) і контрольну групу (n=26). Групи спостереження сформовано методами суцільного та вибіркового аналізу.

Критерії залучення до основної клінічної групи: ожиріння I ступеня (ІМТ=30–34,99 кг/м²); одноплодова вагітність; відсутність вираженої соматичної патології, аутоімунних захворювань; настання вагітності без застосування допоміжних репродуктивних технологій; інформована згода пацієтки на участь у дослідженні (бажання та можливість брати участь у дослідженні); етнічна однорідність.

Критерії залучення до контрольної групи: відсутність захворювань, що супроводжуються зміною ангіогенного статусу жінки, таких як: системні захворювання та колагенози, артеріальна гіпертензія, вади розвитку серця, захворювання щитоподібної залози, хронічний гломерулонефрит, цукровий діабет, варикозне розширення вен, захворювання крові, аутоімунна патологія, ендометріоз, синдром полікістозних яєчників, міома матки, а також відсутність в анамнезі антенатальної патології під час мину-

лої вагітності; інформована згода пацієтки на участь у дослідженні.

Дослідження виконано відповідно до принципів Гельсінської декларації. Протокол дослідження ухвалено Локальним етичним комітетом Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова для всіх, хто брав участь. Від усіх пацієток отримано інформовану згоду на оперативне лікування та участь у дослідженні.

Рівень вітаміну D оцінено за концентрацією 25ОН вітаміну D загального (вітамін D₂ і вітаміну D₃) у сироватці крові, яку визначено імуноферментним методом (ELISA) на стриповому імуноферментному аналізаторі «Humareader single» (Німеччина) за довжини хвилі 450 нм та диференційним фільтром 630 нм.

Дослідження мікроальбумінурії (МАУ) та ендотелійзалежної вазодилатації (ЕЗВД) у пробі з реактивною гіперемією плечової артерії як маркерів ендотеліальної дисфункції проведено в пацієток основної та контрольної груп у терміні 8–11 тижнів вагітності. Співвідношення альбумін/креатинін у сечі визначено за допомогою діагностичних тестових стрічок «МікроальбуФан» (<8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну — негативний результат).

Ендотелійзалежну вазодилатацію визначено за допомогою ультразвукового апарату фірми «Toshiba Xario XG» і лінійного датчика 12 МГц (визначено в поздовжньому зрізі плечової артерії). Діаметр артерій виміряно початково, а також після п'ятихвилинної оклюзії. Розраховано відсоток приросту зазначених показників після оклюзії. Дилатацію артерій <10% від вихідного діаметра розцінено як патологічну реакцію, що підтвердило наявність гестаційної ендотеліопатії, <15% — як потенційний тест.

Як прогностичні тести на розвиток перинатальної патології (плацентарна дисфункція, прееклампсія, затримка внутрішньоутробного розвитку) використано комбінований пренатальний скринінг. Проведено біохімічний скринінг першого триместру вагітності (10–13⁺⁶ тижнів): визначення асоційованого з вагітністю протеїну А у плазмі в комплексі з β-субодиницею хоріонічного гонадотропіну людини (β-ХГЛ), а також біохімічний скринінг другого триместру: визначення рівнів β-ХГЛ, α-фетопротеїну та некон'югованого (вільного) естріолу в сироватці крові. На доданок

Таблиця 1

Показники 25(ОН)D у сироватці крові вагітних жінок у групах порівняння

Показник	Основна група, n=75		Контрольна група, n=26	
	M±σ	абс. (%)	M±σ	абс. (%)
25(ОН)D, нг/мл	24,6±4,3	–	38,6±4,2*	–
Рівень 25(ОН)D ≥30 нг/мл	–	11 (14,7)	–	24 (92,3)*
20–29,9 нг/мл	–	50 (66,7)	–	2 (7,7)*
16–19,9 нг/мл	–	14 (18,6)	–	–

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою, p<0,05.

Таблиця 2

Аналіз маркерів гестаційної ендотеліопатії жінок у групах порівняння

Маркери гестаційної ендотеліопатії	Основна група, n=75		Контрольна група, n=26	
	M±σ	абс. (%)	M±σ	абс. (%)
МАУ, мг альбуміну/ммоль креатиніну	9,70±4,96	–	4,20±1,05	–
МАУ, >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну	12,82±2,90	21 (28,0)	–	–
МАУ, >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну	6,36±0,65	43 (57,3)	6,03±0,9	4 (15,4)*
МАУ, <5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну	3,75±0,30	11 (14,7)	3,8±0,45	22 (84,6)*
ЕЗВД, %	11,92±3,01	–	20,77±4,6	–
ЕЗВД, <10,0%	8,75±0,90	24 (32,0)	–	–
ЕЗВД, <15,0%	12,81±1,09	47 (62,7)	13,0±0,89	6 (23,1)*
ЕЗВД, >15,0%	20,75±1,89	4 (5,3)	23,10±2,47	20 (76,9)*

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою, p<0,05.

до біохімічного скринінгу проведено доплерометричне дослідження в спіральних і маткових артеріях (МА) наприкінці першого та початку другого триместрів вагітності.

Статистичну обробку отриманих даних проведено за допомогою статистичних пакетів для медичних і біологічних досліджень «STATISTICA 10» Enterprise Portable [2011, ENG]. Дані наведено у вигляді M±σ (середнє значення ± середнє квадратичне відхилення). Для порівняння параметричних даних (після перевірки кількісних даних на нормальний розподіл) у незв'язаних вибірках застосовано двобічний t-критерій Стьюдента для двох сукупностей. Для знаходження відмінностей частот використано метод χ² (Пірсона), визначено відношення шансів (ВШ) і 95% довірчий інтервал (ДІ). Статистично значущими прийнято відмінності за p<0,05 (95-відсотковий рівень значущості) і за P<0,01 (99-відсотковий рівень значущості).

Результати дослідження та їх обговорення

Дослідження рівня 25(ОН)D у пацієнток основної групи виявило, що більшість жінок мали субоптимальний рівень вітаміну D. Сироватковий рівень 25(ОН)D у жінок основної групи становив у середньому 24,6±4,3 нг/мл проти 38,6±4,2 нг/мл у вагітних контрольної групи. Деталізація статусу вітаміну D показала, що лише 14,7% жінок основної групи мали оптимальний рівень 25(ОН)D у сироватці крові проти

92,3% жінок контрольної групи (ВШ=0,014; 95% ДІ: 0,003–0,07; p<0,001). Тоді як нестача вітаміну D діагностувалася у 66,7% пацієнток основної групи проти 7,7% вагітних контрольної групи (ВШ=24,0; 95% ДІ: 5,25–109,77; p<0,001) (табл. 1).

Аналіз результатів дослідження встановив, що показник МАУ на рівні >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну був у 21 (28,0%) жінки основної групи, а на рівні >5 мг альбуміну/ммоль креатиніну — у 43 (57,3%) жінок із помірним ожирінням та в 4 (15,4%) практично здорових вагітних пацієнток (ВШ=7,39; 95% ДІ: 2,32–23,56; p=0,0007).

Рівень МАУ в жінок основної групи становив 9,70±4,96 мг альбуміну/ммоль креатиніну, у середньому проти аналогічного показника 4,20±1,05 мг альбуміну/ммоль креатиніну в пацієнток контрольної групи (p=0,28). З урахуванням достатньої істотної похибки детальніше проаналізували рівень МАУ відносно когортних значень, зокрема, МАУ >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну, МАУ >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну та МАУ <5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну (табл. 2).

За даними таблиці 2, середній рівень показника МАУ у когорті за рівня МАУ >8,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну становив 12,82±2,90 мг альбуміну/ммоль креатиніну у вагітних основної групи, а в контрольній групі не було жінок, які мали відповідний показник МАУ. У розподілі за МАУ >5,0 мг

Таблиця 3

Характеристика кровоплину в маткових артеріях жінок у групах порівняння

Термін вагітності, тижні	Основна група, n=75		Контрольна група, n=26	
	M±σ	абс. (%)	M±σ	абс. (%)
Пульсаційний індекс	1,09±0,12	–	0,83±0,07	–
Індекс резистентності	0,87±0,08	–	0,65±0,07*	–
Наявність ранньої латеральної діастолічної виїмки	–	32 (42,7)	–	4 (15,4)*
Наявність ранньої білатеральної діастолічної виїмки	–	28 (37,3)	–	3 (11,5)*

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою, p<0,05.

альбуміну/ммоль креатиніну показник МАУ становив 6,36±0,65 мг альбуміну/ммоль креатиніну в пацієток основної групи та 6,03±0,9 мг альбуміну/ммоль креатиніну в контрольній групі проспективного дослідження, відповідно (p=0,77).

Слід зазначити, що допредикторне значення МАУ в першому триместрі вагітності мали 11 (14,7%) жінок із помірним ожирінням і сироватковим дисбалансом вітаміну D та 22 (84,6%) вагітні контрольної групи (ВШ=0,04, 95% ДІ: 0,01–0,13; p<0,0001). Допредикторний показник МАУ був 3,75±0,30 мг альбуміну/ммоль креатиніну та 3,81±0,45 мг альбуміну/ммоль креатиніну і вагітних пацієток основної та контрольної груп, відповідно (p=0,91).

У подальшому за результатами дослідження ЕЗВД-функції встановлено, що в ранньому терміні вагітності жінок із фізіологічним перебігом гестації показники ЕЗВД по плечовій артерії становили 20,77±4,86%, тоді як у пацієток основної групи вказаний показник був 11,92±3,01% (p=0,12) у середньому (табл. 2). Нормативні показники ЕЗВД відзначалися у 4 (5,3%) та 20 (76,9%) вагітних жінок основної та контрольної груп, відповідно (ВШ=0,017; 95% ДІ: 0,004–0,07; p<0,0001). Середній нормативний показник ЕЗВД в обстежених пацієток основної групи становив 20,75±1,89%, а в жінок контрольної групи — 23,10±2,47% (p=0,45).

Відповідно до запропонованої Д.Г. Коньковим (2015) градації [12], критеріальний показник гестаційної ендотеліопатії (ЕЗВД, <10,0%) спостерігався у 24 жінок основної групи (32%) у ранньому терміні вагітності, показник ЕЗВД по плечовій артерії становив 8,75±0,90%, у вагітних контрольної групи зниження ЕЗВД <10,0% не діагностувалося в жодному випадку. Також у горизонтальному положенні показники ЕЗВД <15,0% визначалися у 47 (62,7%) пацієток основної групи та у 6 (23,1%) вагітних контрольної групи (ВШ=5,59, 95% ДІ: 2,01–15,60; p=0,001) (табл. 2). Наведений показник вказував на «сумнівну реакцію» за ендотеліальною дисфункцією та становив відповідно 12,81±1,09% і 13,0±0,89% у представниць основної та контрольної груп клінічного дослідження (p=0,89).

Метою наступного етапу проспективного дослідження було вивчення швидкості кровоплину в МА вагітних жінок на тлі нестачі або дефіциту вітаміну D. Проаналізовано результати доплерометричних досліджень у МА вагітних пацієток основної та контрольної груп за допомогою доплерівського картування трансвагінальним шляхом.

За результатами дослідження, показники пульсаційного індексу (ПІ) у МА в термінах вагітності у 12–14 тижнів гестації в пацієток основної групи були вищими (1,09±0,12), ніж у вагітних контрольної групи (0,83±0,07), проте зазначена відмінність не вирізнялася статистичною достовірністю (p=0,06). Подібна динаміка до вказаного терміну вагітності спостерігалася і за результатами дослідження індексу резистентності (ІР) у МА — 0,87±0,08 і 0,65±0,07, відповідно (p=0,04) (табл. 3).

Слід зазначити, що поєднання високого судинного спротиву та збереження білатеральної діастолічної виїмки (ДВ) за доплерометричного дослідження МА можна розглядати як додатковий метод для визначення розвитку ранньої преєклампсії плацентарного генезу.

Тому наприкінці першого триместру вагітності проаналізовано та порівняно наведену вище знахідку в клінічних групах пацієток проспективного клінічного дослідження.

Наприкінці першого триместру в 4 (15,4%) практично здорових вагітних жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу на доплерограмі спостерігалася рання латеральна діастолічна виїмка, водночас подібна знахідка була в 32 (42,7%) пацієток із нестачею/дефіцитом вітаміну D (ВШ=4,09; ДІ 95%: 1,29–13,05; p=0,02).

За збереження статистично достовірної відмінності у 28 (37,3%) вагітних пацієток з ожирінням діагностувалося білатеральна ДВ,

Таблиця 4

**Результати пренатального скринінгу в першому триместрі
у вагітних жінок основної та контрольної груп дослідження**

Маркери скринінгу	Основна група, n=75	Контрольна група, n=26
	M±σ	M±σ
β-ХГЛ, МоМ	0,985±0,25	1,73±0,24*
Плацентарний фактор росту, МоМ	0,91±0,25	1,50±0,21
ПАПП-А, МоМ	1,01±0,27	1,60±0,20

Примітка: * — рівень значущості відмінностей показників порівняно з іншою групою, p<0,05.

тоді як у 3 (11,5%) вагітних жінок контрольної групи також визначалася білатеральна ДВ (ВШ=4,57; ДІ 95%: 1,26–16,61; p=0,02).

Аналіз маркерів пренатального скринінгу першого триместру у вагітних основної та контрольної груп наведено в таблиці 4.

За даними таблиці 4, статистично достовірно нижчий рівень β-ХГЛ у першому триместрі вагітності відзначався в пацієток основної групи – 0,985 0,25 МоМ проти 1,73±0,24 МоМ у жінок контрольної групи (p=0,034). Сироватковий рівень плацентарного фактора росту в жінок контрольної групи (1,50±0,21 МоМ) не вирізнявся статистично достовірною відмінністю (p=0,07) проти аналогічного показника в пацієток основної групи (0,91±0,25 МоМ).

Також не встановлено статистично достовірної відмінності за рівнем асоційованого з вагітністю протеїну А у сироватці крові між вагітними жінками основної групи (1,01±0,27 МоМ) і практично здоровими пацієтками контрольної групи (1,60±0,20 МоМ); p=0,08.

За даними доказової медицини, надмірна вага та ожиріння пов'язані з гестаційною ендотеліопатією, що є передвісником розвитку гіпертензії. Окрім цього, дефіцит вітаміну D може бути важливим незалежним фактором, який лежить в основі асоціації ожиріння з гіпертензією та захворюваннями серцево-судинної системи, потенційно опосередкованою ендотеліальною дисфункцією [4].

Для визначення гестаційної ендотеліопатії, як незалежного предиктора розвитку перинатальної патології, у дослідженні використано показники МАУ та ЕЗВД. Так, наявність у вагітної МАУ є значущим фактором розвитку прееклампсії. МАУ до вагітності є маркером ураження нирок та асоційована з подальшим розвитком кардіоваскулярних порушень.

Наслідком ендотеліальної дисфункції є синтез ішемізованою плацентою антиангіогенних факторів, що підсилюють вазоконстрикцію. ЕЗВД визначає вазомоторну реакцію артерій у відповідь на синтез ендотеліальним глікокаліксом оксиду азоту. Синтез оксиду азоту

в ендотеліоцитах збільшення під дією напруги зсуву. Використання нами комплексного підходу в оцінюванні механочутливості ендотелію судин, вазоактивних факторів ендотеліального походження та особливостей мікроциркуляції відкриває нові можливості в розумінні патогенетичних механізмів плацентарної дисфункції. У першому триместрі вагітності в жінок із помірним ожирінням та зниженим статусом вітаміну D діагностовано достовірне зростання випадків МАУ з рівнем >5,0 мг альбуміну/ммоль креатиніну (p<0,001) та зменшення випадків ЕЗВД із рівнем <15,0% (p<0,001).

Прогностичні значення МАУ в патогенезі прееклампсії, за результатами проспективного дослідження Abou Senna та Elraouf Abonag (2017), такі: чутливість – 80%, специфічність – 72,2%, позитивна прогностична цінність – 24,2%, негативна прогностична цінність – 97%, відношення шансів – 10,4, точність – 76,1% [16].

Натомість дослідження R.P. Babu зі співавторами (2017) показує, що МАУ має найвищу чутливість (100%) і хорошу специфічність (77,6%). МАУ має найкращий предикторний показник як у діагностуванні прееклампсії, так і в оцінюванні функції нирок. МАУ також має хорошу кореляцію із систолічним артеріальним тиском за легкої ниркової дисфункції. Автори зазначають, що МАУ має значну кореляцію із систолічним артеріальним тиском у групі вагітних жінок із гіпертензією. МАУ може тісніше корелювати з іншими клінічними ознаками тяжкості захворювання, оскільки вона може точніше відображати клубочкову дисфункцію, пов'язану з клубочковим ендотеліозом за прееклампсії. МАУ може бути високоспецифічним маркером прееклампсії, а також допомогти оцінити стан функції нирок під час вагітності. МАУ рекомендовано використовувати в предикторній діагностики розвитку перинатальної патології з метою зменшення негайних і віддалених ускладнень [2].

М. Jayaballa зі співавторами (2017) показують, що допологовий пік МАУ є корисним простим маркером, який дає змогу передбачити несприятливі наслідки для матері та плода. Первинний результат є сукупністю поганих наслідків для матері та плода, у тому числі преєклампсії, материнської смертності, еклампсії, мертвороженості, смерті новонароджених, затримки внутрішньоутробного розвитку, передчасних пологів та відшарування плаценти. Оскільки передпологовий піковий рівень МАУ (у мг/ммоль) зростає від нормоальбумінурії (А/К – <3,5) до мікроальбумінурії (А/К – 3,5–35) і макроальбумінурії (А/К – >35), відсоток жінок із первинним складним результатом зростає поступово (з 13,8% до 24,1% і 62,1%, відповідно, $p < 0,001$). Після корекції коваріатів, у тому числі артеріальної гіпертензії в анамнезі, хронічної хвороби нирок і терапії аспірином під час вагітності, МАУ залишається значущим провісником розвитку перинатальних ускладнень [10].

Дослідження А. Brandao зі співавторами (2014) доводить предиктивну значущість динаміки ЕЗВД під час вагітності щодо розвитку преєклампсії. У пацієток із ранньою та пізньою преєклампсією приріст діаметра плечової артерії після оклюзійної проби становить відповідно $4,0 \pm 6,0$ і $3,0 \pm 3,0\%$, що істотно менше, ніж у вагітних жінок із нормальним перебігом гестаційного процесу ($9,0 \pm 5,0\%$; $p < 0,05$) [5].

У дослідженні ЕЗВД у вагітних М. Savvidou зі співавторами (2003) проведено ультразвукове доплерографічне дослідження кровоплину в МА. Вагітні жінки, у яких в подальшому була преєклампсія, мали статистично достовірну різницю за меншим приростом діаметра артерії після оклюзії порівняно з пацієтками з фізіологічним перебігом гестації та пацієтками з плацентарною дисфункцією, але з неусклад-

неним результатом вагітності ($3,58 \pm 2,76\%$, $8,59 \pm 2,76\%$ і $8,15 \pm 4,32\%$, відповідно; $p < 0,05$). Показники ЕЗВД у вагітних пацієток, у яких згодом встановлено затримку внутрішньоутробного розвитку, були достовірно нижчими, ніж у жінок із нормальним перебігом вагітності ($6,17 \pm 2,82\%$ проти $8,59 \pm 2,76\%$; $p < 0,05$) [15].

Слід зазначити, що в дослідженні ІР у МА частота ранньої латеральної та білатеральної ДВ статистично достовірно вища у вагітних основної групи порівняно з аналогічними показниками у практично здорових пацієток контрольної групи ($p = 0,04$, $p = 0,02$ і $p = 0,02$, відповідно).

Висновки

Серед жінок із помірним ожирінням у 85,3% виявлено недостатність (66,7%) і дефіцит (18,6%) вітаміну D у сироватці крові.

Помірне ожиріння та знижений статус вітаміну D статистично значуще асоційовані з предикторами преєклампсії.

У першому триместрі вагітності в жінок із помірним ожирінням і зниженим статусом вітаміну D встановлено достовірне зростання випадків МАУ з рівнем $> 5,0$ мг альбуміну/ммоль креатиніну ($p < 0,001$) та зменшення випадків ЕЗВД з показником $< 15,0\%$ ($p < 0,001$), достовірно вищий ІР у МА, більшу частоту ранньої латеральної та білатеральної ДВ ($p = 0,04$, $p = 0,02$ і $p = 0,02$, відповідно), а також статистично значуще нижчий рівень β -ХГЛ ($p = 0,034$).

Перспективою подальших досліджень є вивчення клінічної ефективності персоналізованої різнодозової саплементації вітаміну D (залежно від статусу) у вагітних жінок з ожирінням для профілактики розвитку преєклампсії та перинатальної патології.

Автор заявляє про відсутність конфлікту інтересів.

References/Література

1. Antoniotti GS, Coughlan M, Salamonsen LA, Evans J. (2018). Obesity associated advanced glycation end products within the human uterine cavity adversely impact endometrial function and embryo implantation competence. Hum Reprod. 33 (4): 654–665.
2. Babu RP, Christy A, Hegde A, Manjrekar P, Joseph M. (2015). Microalbuminuria — A better marker in hypertensive disorders of pregnancy. Saudi J Kidney Dis Transpl. 26: 941–946.
3. Boots C, Stephenson MD. (2011). Does obesity increase the risk of miscarriage in spontaneous conception: a systematic review. Semin Reprod Med. 29 (6): 507–513.
4. Borgi L, McMullan C, Wohlhueter A, Curhan GC, Fisher ND, Forman JP. (2017). Effect of Vitamin D on Endothelial Function: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. Am J Hypertens. 30 (2):124–129.
5. Brandão AH, Félix LR, Patrício Edo C, Leite HV, Cabral AC. (2014). Difference of endothelial function during pregnancies as a method to predict preeclampsia. Arch Gynecol Obstet. 290 (3): 471–477.
6. Denison FC, Aedla NR, Keag O, Hor K, Reynolds RM, Milne A et al. (2019). Care of Women with Obesity in Pregnancy. Green-top Guideline № 72. BJOG. 126 (3): e62–e106.

7. ESHRE Guideline Group on RPL, Bender Atik R, Christiansen OB, Elson J, Kolte AM, Lewis S et al. (2018). ESHRE guideline: recurrent pregnancy loss. *Hum Reprod Open*. 2: hoy004.
8. Gonçalves DR, Braga A, Braga J, Marinho A. (2018). Recurrent pregnancy loss and vitamin D: A review of the literature. *Am J Reprod Immunol*. 80 (5): e13022.
9. Hu KL, Zhang CX, Chen P, Zhang D, Hunt S. (2022). Vitamin D Levels in early and middle pregnancy and preeclampsia, a systematic review and meta-analysis. *nutrients*. 14 (5): 999.
10. Jayaballa M, Sood S, Alahakoon I, Padmanabhan S, Cheung NW, Lee V. (2015). Microalbuminuria is a predictor of adverse pregnancy outcomes including preeclampsia. *Pregnancy Hypertens*. 5 (4): 303–307.
11. Kelly AC, Powell TL, Jansson T. (2020). Placental function in maternal obesity. *Clin Sci (Lond)*. 134 (8): 961–984.
12. Konkov D, Belkania G, Dilenyany L, Rud V, Puchalska L, Piskun A et al. (2022). Gestational endotheliopathy as trigger disorder of haemodynamics pregnancy supply. In H. Abduljabbar. (Ed.). *Preeclampsia*. London: IntechOpen. doi: 10.5772/intechopen.100737.
13. MBRRACE. (2015). *Saving Lives, Improving Mothers' Care*. Accessed January 2016.
14. Rhee JS, Saben JL, Mayer AL, Schulte MB, Asghar Z, Stephens C et al. (2016). Diet-induced obesity impairs endometrial stromal cell decidualization: a potential role for impaired autophagy. *Hum Reprod*. 31 (6): 1315–1326.
15. Sawidou MD, Hingorani AD, Tsikas D, Frölich JC, Vallance P, Nicolaides KH. (2003). Endothelial dysfunction and raised plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine in pregnant women who subsequently develop pre-eclampsia. *Lancet*. 361 (9368): 1511–1517.
16. Senna AHFA, Abonar EAEA. (2017). Early Pregnancy Microalbuminuria as a Predictor of Pre-Eclampsia. *JFIV Reprod Med Genet*. 5: 196.

Відомості про авторів:

Боднарчук Олеся Віталіївна - аспірант каф. акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова.

Адреса: м. Вінниця, вул. Пирогова, 56; тел.: (0432) 570-360. <https://orcid.org/0000-0002-6364-5733>.

Стаття надійшла до редакції 12.06.2023 р.; прийнята до друку 10.09.2023 р.