

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ. М. І. ПИРОГОВА**

На правах рукопису

НАДЕЖДІН МИХАЙЛО ВЕНІАМИНОВИЧ

УДК: 618.3-06:616.61-002.3

**ПРОФІЛАКТИКА ДИСТРЕСА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З
ШЕЛОНЕФРИТОМ**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник: д.мед.н., професор

Гайструк Наталія Анатоліївна

Вінниця – 2016

ЗМІСТ

| | |
|---|----|
| ВСТУП | 5 |
| РОЗДІЛ 1. АНТЕНАТАЛЬНА ОХОРОНА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ) | 12 |
| 1.1. Сучасні погляди на проблему пієлонефриту у вагітних та його роль в розвитку дистреса плода | 12 |
| 1.2. Роль гіпергомоцистеїнемії в розвитку дистреса плода | 21 |
| 1.3. Прогнозування та профілактика порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом | 31 |
| РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ | 40 |
| 2.1. Клінічна характеристика обстежених вагітних | 41 |
| 2.2. Інструментальні методи дослідження | 49 |
| 2.3. Біохімічні методи дослідження | 54 |
| 2.4. Комплекс лікувально-профілактичних заходів | 55 |
| 2.5. Методи статистичної обробки результатів | 56 |
| РОЗДІЛ 3. ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ, СТАН ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО У ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНИМ ТА ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ | 57 |
| 3.1. Перебіг вагітності та стан плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом | 57 |
| 3.2. Перебіг пологів, післяпологового періоду та стан новонародженого у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом | 64 |
| РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ЗАПАЛЕННЯ, ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА | 71 |

ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ L-АРГІНІН / NO В РОЗВИТКУ
ДИСТРЕСА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

- 4.1. Оцінка вмісту гомоцистеїну, маркерів запалення, 72
оксидативного стресу та рівня вазоактивних молекул
в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним
пієлонефритом
- 4.2. Дослідження зв'язку між показниками 96
внутрішньоутробного стану плода, фетоплацентарної
гемодинаміки та біохімічними показниками
сироватки крові у вагітних з пієлонефритом

РОЗДІЛ 5. КОМПЛЕКСНА ПРОФІЛАКТИКА ТА ТЕРАПІЯ 104
ДИСТРЕСА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

- 5.1. Дослідження стану плода та новонародженого у 105
обстежених вагітних в процесі лікування
- 5.2. Динаміка змін біохімічних показників в сироватці 112
крові обстежених вагітних в процесі лікування

РОЗДІЛ 6. АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ 121

ВИСНОВКИ 139

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ 142

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ 143

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

| | |
|------|--------------------------------------|
| АФК | - активні форми кисню |
| БПП | - біофізичний профіль плода |
| ГГЦ | - гіпергомоцистеїнемія |
| ГЦ | - гомоцистеїн |
| ІІ-6 | - інтерлейкін-6 |
| ІР | - індекс резистентності |
| КУО | - колонієутворюючі одиниці |
| МДА | - малоновий діальдегід |
| ПІ | - пульсаційний індекс |
| ПН | - пієлонефрит |
| СДС | - систоло-діастолічне співвідношення |
| СОД | - супероксиддисмутаза |
| СРБ | - С-реактивний білок |
| ХНН | - хронічна ниркова недостатність |
| ШКФ | - швидкість клубочкової фільтрації |
| NMDA | - N-метил-D-аспартат |

ВСТУП

Актуальність теми

Патологія нирок та сечовивідних шляхів у вагітних є актуальною проблемою сучасного акушерства у зв'язку з високою поширеністю, неухильною тенденцією до прогресування, високою частотою розвитку перинатальної захворюваності та смертності. Пієлонефрит посідає перше місце серед ниркової патології у вагітних, при цьому частота цієї патології коливається за даними різних авторів від 5 до 20% [2, 23, 37, 50, 51, 97, 108, 109]. Проведені епідеміологічні дослідження зареєстрували, що в Україні за останні роки захворюваність на пієлонефрит у вагітних не має тенденції до зниження, а навпаки прогресивно зростає.

Патологія нирок несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів і стан новонародженого. За даної патології високий ризик виникнення ускладнень вагітності, а саме гестозу (30-40%), самовільного переривання вагітності (15-20%), синдрому затримки розвитку плода (12-15%), плацентарної недостатності (30-35%), інфікування плода (20-30%) [51]. У вагітних з пієлонефритом у 20% випадків відмічається слабкість пологової діяльності, частота оперативного розродження становить 28%, а патологічної крововтрати під час пологів - понад 17%. Немовлята, від матерів хворих на пієлонефрит, часто народжуються в стані асфіксії, у них порушені процеси адаптація й підвищена захворюваність у постнатальному періоді, що зумовлює підвищення перинатальної смертності до 25-60 на 1000 пологів і збільшення ризику відставання в розумовому розвитку [101].

Таким чином, пієлонефрит у вагітних часто супроводжується розвитком різноманітних ускладнень, особливо, зі сторони плода, що свідчить про невирішеність питань прогнозування, профілактики та лікування порушень стану плода за даної патології.

Основною причиною виникнення порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом є плацентарна дисфункція [72, 88, 97]. Функціональна неспроможність плаценти за даного патологічного стану є основним чинником формування дистресу та затримки розвитку плода. При гестаційному пієлонефриті у плаценті виникає ряд патологічних змін, а саме розвивається фіброз у ворсинках та хоріальній пластинці, відкладається гіалін, потовщуються стінки судин, виникають мікротромбози, з'являються ділянки гіперплазії. Вказані порушення супроводжуються зниженням материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, обмеженням газообміну та формуванням метаболічних розладів у фетоплацентарному комплексі [24, 72, 216].

Виникає питання щодо патогенетичних чинників розвитку плацентарної недостатності. Вважають, що одним із факторів плацентарної дисфункції є активація вільнорадикального окиснення на тлі дисбалансу в анти- та прооксиданних системах. Важливу роль у формуванні фетоплацентарних порушень відіграють розлади в системах коагуляції, апоптозу та проліферації, а також імунопатологічні й запальні реакції [97, 98, 225].

Останнім часом активно досліджується роль ендотеліальної дисфункції в генезі плацентарної недостатності. Показано, що при даному патологічному стані активується синтез вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину-II) та зменшується продукція вазодилітаторів (нітроген монооксиду та ін.), що призводить до глибоких порушень фетоплацентарного кровотоку та розвитку дистресу плода [44].

Нещодавно з'явилися нові дані щодо причетності гіпергомоцистеїнемії до розвитку плацентарної дисфункції [25, 27, 30, 103, 114, 160, 163]. Високий вміст гомотеїну в сироватці крові (гіпергомоцистеїнемія) асоціюється з розвитком ендотеліальної дисфункції, гіперкоагуляції та активацією системного запалення і вільнорадикального окиснення. На ранніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія індукує порушення плацентації, розлади фетоплацентарного кровотоку та невиношування вагітності. На більш пізніх термінах (II, III триместри) гіпергомоцистеїнемія супроводжується розвитком

хронічної плацентарної недостатності, дистресу плода, синдрому затримки розвитку плода та рядом ускладнень періоду новонародженості.

Отже, на сьогодні багато відомо про механізми розвитку порушень стану плода. Однак, залишається невідомим ступінь інтегрованості гіпергомоцистеїнемії, ендотеліальної дисфункції, системного запалення та оксидативного стресу в розвиток дистреса плода у вагітних з пієлонефритом, що гальмує розробку методів прогнозування, ефективних засобів профілактики порушення стану плода у даної групи вагітних.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Дисертаційна робота виконана в рамках планової НДР кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова: «Діагностика, профілактика та комплексне лікування дистреса плода при акушерській та екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації - 0109U003395).

Мета і задачі дослідження

Метою даного дослідження було знизити частоту розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом шляхом розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних і гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

Завдання дослідження

1. Оцінити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.
2. Визначити материнсько-плодові взаємовідносини у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом за даними кардіотокографії, ультразвукового дослідження, доплерографії та біофізичного профілю плода.
3. Вивчити поширеність гіпергомоцистеїнемії та аберантних рівнів маркерів запалення (С-реактивного білку, інтерлейкіну-6) у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.

4. Оцінити активність процесів ліпопероксидації, окисної модифікації білків та стан системи L-аргінін / NO у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.
5. Встановити значущі й незалежні метаболічні предиктори розвитку порушень стану плода та розробити чутливу математичну модель індивідуалізованого прогнозування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.
6. Розробити патогенетично обґрунтовану систему лікувально-профілактичних заходів спрямованих на корекцію порушень стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

Об'єкт дослідження: розвиток дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

Предмет дослідження: патогенетична роль гіпергомоцистеїнемії, запалення, оксидативного стресу та розладів в системі L-аргінін / NO у формуванні порушень стану плода.

Методи дослідження: загальноклінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні та статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів

В дисертації показано, що у жінок з гестаційним пієлонефритом реєструється достовірне збільшення показників судинного опору (СДС, ІР та ІІІ) в маткових та пуповинній артеріях, що супроводжується розвитком порушень стану плода (за даними кардіотокографічного дослідження та оцінки біофізичного профілю плода). В той же час, у вагітних з хронічним пієлонефритом зміни вказаних показників є більш масштабними.

Вперше доведено, що при гестаційному та хронічному пієлонефриті відмічається гіпергомоцистеїнемія, збільшення рівнів С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, посилення процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків, що асоціюється зі зменшення запасів відновленого глутатіону, формуванням дисбалансу в про-антиоксидантній системі (зростає активність НАДФН-оксидази та зменшується активність супероксиддисмутази),

порушеннями в системі L-аргінін / NO (зменшуються запаси L-аргініну, метаболітів нітроген монооксиду та S-нітрозотіолів). Формування дистреса плода та збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у вагітних з пієлонефритом збільшує масштабність змін вказаних біохімічних параметрів.

Вперше показано, що у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом предикторами формування дистреса плода є вміст гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, L-аргініну та S-нітрозотіолів в сироватці крові.

Практичне значення одержаних результатів

Проведені дослідження поглиблюють розуміння механізмів розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом.

Створена математична модель індивідуалізованого прогнозування стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, яка з високою чутливістю та специфічністю дозволяє прогнозувати наявність дистреса плода.

Вперше оцінено ризики виникнення дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. Показано, що підвищення рівня гомоцистеїну більше 15 мкмоль/л збільшує ймовірність розвитку дистреса плода в 4-5 рази, а збільшення вмісту інтерлейкіну-6 більше 9 нг/л - в 2-3 рази. Поєднання гіпергомоцистеїнемії з цитокіновим дисбалансом у даної групи вагітних збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 5-6 разів.

Доведено, що включення до базисної терапії вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом препаратів фолієвої кислоти та комплексної антигомотоксичної терапії з політропною (діуретичною, спазмолітичною, протизапальною) дією більш ефективно (порівняно з традиційною терапією) та статистично достовірно зменшує порушення в системі мати-плацента-плід, що пов'язано з їх гіпогомоцистеїнемічною, протизапальною, антиоксидантною діями, здатністю відновлювати баланс в системах проантиоксидантів, а також нормалізувати функціонування системи синтезу нітроген монооксиду.

Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі, в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, для акушерів-гінекологів на кафедрах акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ), Одеського національного медичного університету, а також в практичній роботі лікарів відділення патології вагітних Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2, Центру матері та дитини (м. Вінниця) та відділення патології вагітних Одеського обласного перинатального центру.

Особистий внесок здобувача

Дисертантом особисто обґрунтовано концепцію роботи, розроблено методологію досліджень, зроблено пошук та аналіз даних літератури, сформульовано основні положення та висновки. Всі результати отримані здобувачем особисто або за безпосередньої участі. Автором самостійно проведені всі клінічні дослідження. Оформлення наукових публікацій та патентів виконано автором особисто.

Апробація результатів дисертації

Основні положення дисертації доповідались на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» (Київ, 2012), другій міжнародній науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології» (Дніпропетровськ, 2013), науково-практичній конференції з міжнародною участю та Пленумі Асоціації акушерів-гінекологів України на тему: «Інноваційні підходи в акушерстві, гінекології та репродуктології» (Київ, 2014), науковому симпозиумі з міжнародною участю «Теорія і практика репродукції людини» (Одеса, 2015).

Публікації

За темою дисертації опубліковано 8 наукових праць, з них 4 статті (1 одноосібна) у наукових фахових виданнях ДАК України, 1 стаття у науковому періодичному виданні іншої держави (серед них 2 статті включені до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття в збірнику наукових праць, що також затверджений ДАК України, як фахове видання, отримано 2 патенти України на корисну модель.

Структура і обсяг дисертації

Дисертація викладена українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 141 сторінка) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 209 найменувань, з них 76 кирилицею, 133 - латиницею. Робота ілюстрована 18 рисунками і 52 таблицями.

РОЗДІЛ 1

АНТЕНАТАЛЬНА ОХОРОНА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПІСЛОНЕФРИТОМ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Сучасні погляди на проблему післонефриту у вагітних та його роль в розвитку дистреса плода

Одним з найбільш поширених ускладнень гестаційного процесу є інфекційно-запальні захворювання сечових шляхів. В останні десятиліття дана патологія ускладнює від 18 до 40 % всіх вагітностей (рис. 1.1) і частота її неухильно зростає. Це пов'язано з рядом факторів. По-перше, зі схильністю вагітних жінок до розвитку інфекційних процесів в нирках та сечовивідних шляхах. Тут відіграють суттєву роль фізіологічні зміни в нирках, сечоводах і сечовому міхурі, що відбуваються під дією гормональних і механічних факторів, а саме - розширення порожнин, зниження тонуусу гладком'язових елементів, гідрофільність тканин. Все це сприяє порушенню пасажу сечі, формуванню системи рефлюксів і безперешкодної реалізації інфекційного процесу при наявності збудника. Крім того, істотне значення мають сучасні особливості мікробіологічного спектра з переважанням резистентної умовно-патогенної флори, а також зниження загального рівня соматичного здоров'я жінок дітородного віку [12, 35, 39, 53, 63, 65, 74, 85, 90, 96, 110].

За даними світової літератури [53, 63, 168, 194], основною рисою захворювань сечових шляхів у вагітних є переважання стертих та малосимптомних форм з мінімальною кількістю клінічних проявів і лабораторних маркерів. Проте, при цьому реалізується негативний вплив інфекційного процесу на перебіг вагітності, різко зростає кількість ускладнень як з боку матері, так і з боку плода [34, 36, 38]. У зв'язку з цим, питанням своєчасної діагностики та повноцінного лікування інфекцій сечовивідних шляхів на всіх етапах гестації, за думкою більшості дослідників, необхідно приділяти особливу увагу [133, 179,

182].

Пієлонефрит (ПН) - часте і небезпечне захворювання нирок у вагітних. ПН являє собою запальний процес в нирці з переважним ураженням інтерстиціальної тканини, обумовлений неспецифічною бактеріальною інфекцією з залученням в цей процес мисок і чашечок. Запальний процес може спостерігатися під час вагітності, пологів та після пологів, тобто на всіх етапах гестаційного періоду [53].

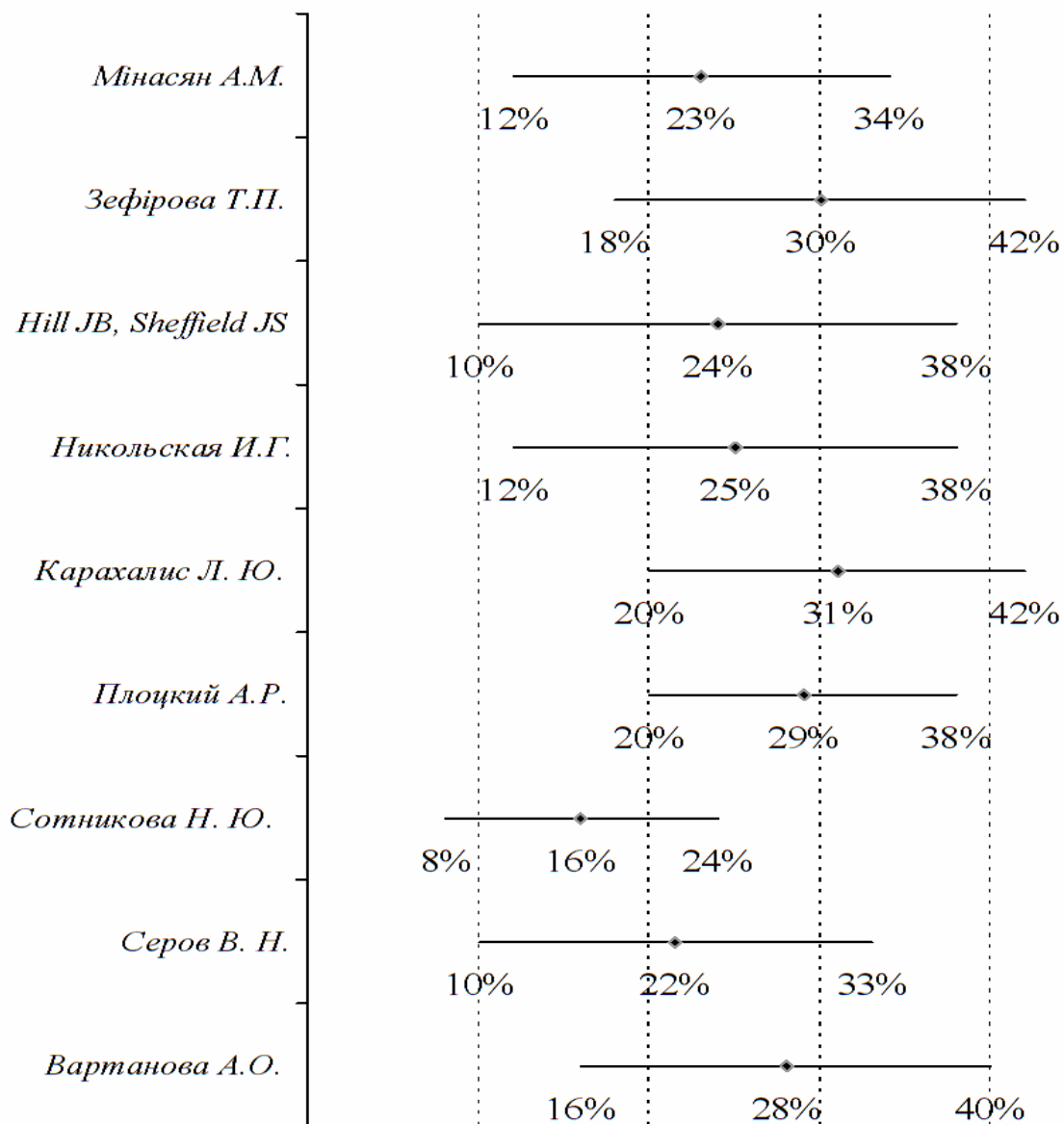


Рис 1.1. Частота діагностики пієлонефриту та інших інфекційно-запальних захворювань сечових шляхів під час гестації за даними різних авторів

ПН частіше виявляється у жінок-первісток (66%), зазвичай проявляється у другому-третьому триместрах вагітності (починаючи з 22-28 тижнів). За даними літератури [35, 63, 90] останнім часом все частіше спостерігається більш ранній початок захворювання – в першому триместрі (приблизно в 1/3 випадків). Ураження нирок нерідко двостороннє, але з одного боку (як правило, праворуч) процес більш виражений [35, 63, 90].

За різними літературними джерелами до найбільш характерних акушерських ускладнень та супутніх патологій, що патогенетично пов'язані з ПН вагітних відносять:

1. Загроза переривання вагітності (30-60%); частіше в I і II триместрах, носить стрімкий перебіг, погано піддається токолітичній терапії, зазвичай минає на тлі антибактеріальної та протизапальної терапії [109].

2. Хронічна плацентарна дисфункція на тлі морфофункціональної перебудови плаценти (особливо за умов специфічної інфекції); з урахуванням компенсованих і субкомпенсованих форм частота сягає 100% випадків [58]. Може призводити до затримки внутрішньоутробного розвитку плода, хронічної та гострої гіпоксії плода. Перинатальна смертність коливається від 16 до 60% [63, 85].

3. Інфекційна патологія плаценти, оболонки, плода (плацентит, хоріоамніоніт, багатоводдя, внутрішньоутробна інфекція плода). Контамінація збудниками елементів плодового яйця здійснюється переважного гематогенним шляхом [153].

4. Гестоз ускладнює до 30% вагітностей на тлі ПН, характеризується раннім початком і тенденцією до прогресування [95, 169].

5. Інфекційна патологія геніталій - в 80% випадків, причому майже у половини жінок виявляються інфекції, що передаються статевим шляхом [85; 96; 151]. Практично в 100% спостережень наявні дисбіотичні процеси [96].

6. Залізодефіцитні стани - у 80-90%. Важливо пам'ятати, що призначення залізовмісних препаратів, з огляду на їх прозапальну дію, припустимо тільки після припинення активності інфекційно-запального процесу [12, 67].

7. Недостатня зрілість шийки матки до пологів, що обумовлено порушенням процесів трансформації сполучної тканини (зокрема, колагенових волокон), що забезпечує еластичність і розтяжність цього органу – відмічається дослідниками у 40% вагітних [85, 109].

8. Висока частота несвоєчасного розриву плодових оболонок та аномалій скорочувальної діяльності матки [58, 85]. Підтверджено мікробіологічно та серологічно, що характер скорочувальної дисфункції матки може демонструвати протилежні варіанти. Так, при специфічній інфекції: підродина мікоплазм типово формує патологічний прелімінарний період та первинну слабкість і дискоординацію маткових скорочень (45%), а хламідійна інфекція дуже часто (приблизно в 25%) сприяє надмірній скоротливій активності матки, що призводить до швидких чи стрімких пологів [38, 90].

9. Гостра затримка сечі після пологів пов'язана з порушенням пасажу через механічні перешкоди (детрит) в сечоводі. Важливо враховувати, що у таких випадках катетеризація сечового міхура неефективна. Виникає потреба внутрішньовенного введення кристалоїдів, спазмолітиків, салуретиків з подальшою катетеризацією сечоводів (за відсутності ефекту) [39].

10. Інфекційно-запальні ускладнення в післяпологовому періоді - ендометрит, розходження та незрощування швів [38, 96, 151].

Оскільки інфекції сечових шляхів є досить поширеним явищем під час вагітності і можуть призвести до захворювань вагітної жінки і плода, то більшість дослідників схиляються до думки, що бактеріурія - суттєвий фактор ризику розвитку пієлонефриту у вагітних [133, 139, 168]. Тому, власне скринінг і лікування бактеріурії під час вагітності необхідні, щоб запобігти розвитку ускладнень [151]. Всі жінки, за рекомендаціями гінекологів економічно розвинених країн, повинні бути обстежені на бактеріурію в першому триместрі вагітності. Також жінки з анамнезом рецидивних інфекцій сечових шляхів або вродженими аномаліями повинні проходити повторні скринінги на бактеріурію під час вагітності. Неефективне лікування бактеріурії у вагітних може призвести до захворювання на гострий

пієлонефрит у 25% жінок. Вагітні з гострим пієлонефритом можуть зазнавати значних ускладнень, таких як передчасні пологи, транзиторна ниркова недостатність, гостра дихальна недостатність, сепсис і шок, а також гематологічні порушення. Вагітні жінки з інфекціями сечовивідних шляхів підлягають уважному спостереженню після лікування, оскільки одна третина з них статистично схильна до рецидивів [179].

У пренатальній клінічній діагностиці дистресу плода провідну роль на сьогодні безсумнівно відіграє ультразвукове доплерівське дослідження. За результатами аналізу кровотоку плода та плаценти дослідники [36] стверджують, що у вагітних з ПН відмічається підвищення індексів периферійного судинного опору в артеріях пуповини, обумовлене зниженням кінцевої діастолічної швидкості кровотоку. При цьому частота виявлення патологічного кровотоку в артерії пуповини зростає пропорційно ступеню важкості ниркової патології [34, 46, 48].

При вивченні мозкового кровотоку у плода дослідники [94] відзначають значне підвищення систоло-діастолічного співвідношення в середній мозковій артерії в середньому до $5,1 \pm 0,09$, за умови ПН у матері. Слід зазначити, що зниження резистентності в церебральних судинах зустрічається майже в 3 рази частіше при наявності ознак хронічної гіпоксії у плода. При хронічному пієлонефриті частіше мала місце більш низька кінцева діастолічна швидкість кровотоку в артеріях пуповини, що вказує на підвищену резистентність з боку судинного русла плодової частини плаценти і порушення васкуляризації термінальних ворсин [94]. Відомо, що показники кровотоку в аорті плода відображають стан його компенсаторно-приспосувальних реакцій у відповідь на порушення плацентарної перфузії [95]. Більш високі показники систоло-діастолічного співвідношення в аорті плода при хронічному пієлонефриті свідчать про розлад компенсаторно-приспосувальних реакцій його центральної гемодинаміки [7, 36].

Допплерографічні дані, описані вище, були підтверджені даними дослідників [58], які вивчали морфологічні зміни в плаценті у породіль з

урогенітальною інфекцією (хронічний і гострий пієлонефрит). Був виявлений комплекс змін, що склали морфологічний субстрат плацентарної недостатності: різка гіперемія судин, ділянки крововиливів під базальну мембрану, плодові оболонки, наявність великих гематом тощо. У разі латентного перебігу хронічного пієлонефриту таких змін в плаценті не було виявлено [58]. За даним дослідників [58], за результатами морфологічного дослідження плацент породіль з уrogenітальною інфекцією, плацентарна дисфункція діагностувалась в 75,8% спостережень у жінок з хронічним пієлонефритом (при латентному перебігу в 41,5%, при рецидивуючому - в 93,6% випадків).

За умов пієлонефриту прийнято розрізняти три форми морфологічних змін в плаценті за ступенем важкості [58]:

- *Компенсована* плацентарна дисфункція: незначно виражені інволютивно-дистрофічні зміни (кальцифікати, фібриноідно-некротичні зміни ворсин) і компенсаторно-приспосувальні реакції в плаценті (невелика кількість симпластичних паростків, дрібних кінцевих ворсин, ділянок псевдонекрозів). Така форма діагностується у 29,2% породіль при латентному перебігу пієлонефриту та в 43,2% при рецидивуючому.
- *Субкомпенсована* форма плацентарної недостатності: супроводжується вираженими дистрофічними змінами, порушенням процесу дозрівання ворсин, слабкими запальними реакціями у вигляді рідкісних вогнищ лейкоцитарного інфільтрату в поєднанні з набряком і дезорганізацією волокнистих структур в децидуальних пластинах, гладкому хоріоні і значній кількості синцитіальних паростків. Діагностується у 12,3% породіль з латентним перебігом хронічного пієлонефриту та 32,0% - при рецидивуючому.
- При *декомпенсованій* формі плацентарної недостатності відзначаються також зміни дистрофічного характеру, порушення дозрівання ворсин, явища склерозу строми ворсин, розлади плацентарного кровообігу, але компенсаторно-приспосувальні реакції слабо виражені. Діагностується у

8,8% породіль з рецидивуючим перебігом ПН. У разі латентного перебігу подібних змін не виявлено.

За даними дослідників [3, 54, 58, 74], плацентарна дисфункція внаслідок ПН матерів сприяє розвитку у дітей в ранньому неонатальному періоді респіраторних порушень, транзиторної ішемії міокарду, неврологічних симптомів; після року життя - анемії, бронхолегеневої патології, патології сечової системи, неврологічних порушень.

При розвитку у матері хронічної некомпенсованої плацентарної недостатності на тлі рецидивного перебігу пієлонефриту, у новонародженого відмічається низька оцінка за шкалою Апгар (1-3 бали). Слід зазначити, що важка асфіксія реєструється у недоношених новонароджених [56].

За даними світової літератури [64, 168] інфекції уrogenітального тракту у жінок репродуктивного віку є не тільки основою для розвитку плацентарної недостатності, але також частою причиною внутрішньоутробного інфікування новонароджених. Ознаки вродженої інфекції відзначаються у дітей, внутрішньоутробний розвиток яких проходив на тлі хронічної суб- і декомпенсованої форми плацентарної недостатності. Серед вроджених форм інфекції клініцисти-неонатологи відзначають: везикульозне ураження шкіри при народженні і протягом перших 3-х днів життя, а також кон'юнктивіт новонародженого. Катамнестичне спостереження за дітьми до 3-х років життя зазвичай показує, що інфекційна патологія (кон'юнктивіт, дитячі кишкові інфекції) зустрічається частіше у дітей, що народились від жінок з ПН, у яких розвинулась некомпенсована плацентарна дисфункція [152, 168, 187, 209].

Згідно сучасних рекомендацій щодо діагностики та лікування пієлонефриту, що базуються на принципах доказової медицини, ПН у вагітних потребує лікування за відсутності ускладнень і / або загрози переривання вагітності амбулаторно антибактеріальними препаратами для прийому всередину до одужання (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендації А) [4]. Тривалість терапії неускладненого пієлонефриту у вагітних така ж, як у невагітних, - від 7 до 14 днів (рівень доказовості 1b, ступінь рекомендації В).

Вагітним з ускладненим пієлонефритом або при неможливості отримувати препарати всередину необхідна госпіталізація і призначення «ступінчастої» терапії (рівень доказовості 4, ступінь рекомендації B).

Препарати в якості стартової емпіричної терапії у вагітних:

- захищені амінопеніциліни: амоксицилін/клавуланова кислота в/в по 1,5-3 г на добу або всередину по 500 мг/125 мг 3 рази на день;
- цефалоспорини 2-3-го покоління: цефуроксим всередину по 250 мг 2 рази на день або в/в по 750 мг 3 рази на день; цефтибутен всередину по 400 мг на добу; цефіксим 400 мг в день; цефотаксим в/в або в/м по 1 г 2 рази на день; цефтриаксон в/в або в/м 1 г 2 рази на добу;
- аміноглікозиди (застосовують тільки за життєвими показами): гентаміцин в/в в дозі 120-160 мг на добу;
- протипоказані фторхінолони, тетрацикліни, сульфаніламідиди протягом всієї вагітності, ко-тримоксазол - в I і III триместрі [4].

На думку дослідників [65], якщо вагітність у жінок із ПН навіть за збереженої ниркової функції супроводжується підвищеною частотою акушерських і перинатальних ускладнень (пreekлампсія, передчасні пологи, необхідність оперативного розродження, проведення інтенсивної терапії новонародженим), то з погіршенням функції нирок зростає і частота цих ускладнень. Тобто, ниркова недостатність поряд з артеріальною гіпертонією і протеїнурією більше 1 г/доб. служать фактором ризику несприятливого результату для матері та новонародженого [65].

За даними авторів [63, 65, 135], стадію ниркової недостатності прийнято діагностувати за розрахунком на підставі показників швидкості клубочкової фільтрації, яка у вагітних визначається тільки при проведенні проби Реберга. Застосування розрахункових формул показників швидкості клубочкової фільтрації під час вагітності вважається некоректним.

За даними досліджень [63], прогресування порушень функції нирок призводить спочатку до консервативно-курабельної ниркової недостатності (хронічна хвороба нирок III і IV стадії, коли швидкість клубочкової фільтрації

становить 30-59 мл/хв та 15-29 мл/хв відповідно). Надалі розвивається термінальна, V стадія, коли швидкість клубочкової фільтрації менше 15 мл/хв), що передбачає необхідність проведення замісної терапії гемодіалізом, або перитонеальним діалізом, або трансплантацією нирки [63].

У доступній медичній літературі не знайдено даних про поширеність ниркової недостатності серед вагітних України, можливо, через те, що вона не включена до параметрів статистичної звітності пологових стаціонарів. Статистичній обробці підлягає тільки частота термінальної ниркової недостатності у осіб різних вікових груп без урахування факту вагітності. Це частково пояснюється рідкістю поєднання даної патології з вагітністю (зниження ниркової функції викликає підвищення концентрації пролактину і, відповідно, зниження фертильності).

На думку авторів [81], особливості перебігу вагітності та її наслідки при хронічній нирковій недостатності (ХНН) важко систематизувати ще і в зв'язку з неготовністю багатьох акушерів-гінекологів до діагностики початкової ниркової недостатності у вагітних. Гемодинамічні зміни при вагітності вносять свої корективи в показники азотовидільної функції нирок і швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ), яка збільшується, формально переводячи пацієнтку з початкової стадії в легшу, як правило, другу стадію хронічної хвороби нирок. Показники креатиніну сироватки крові, навпаки, зменшуються, наближаючи свої значення до верхньої межі норми для невагітних [81]. В результаті, без знання специфіки впливу перебудови гемодинаміки під час вагітності на показники ШКФ і креатиніну сироватки крові діагноз ХНН встановити досить важко. Як наслідок, час, який можна було б використовувати для корекції гомеостазу вагітної з ХНН, профілактики преєклампсії, плацентарної недостатності, виявляється втраченим, а діагностика ХНН часто відбувається при прогресуванні ниркового пошкодження, коли, як правило, вже пізно вплинути на ситуацію.

Оскільки переважна більшість пацієнток з хронічними хворобами нирок не мають скарг і погіршення самопочуття аж до термінальної ХНН, це

захворювання відноситься до категорії «тихих вбивць» [65], а лікарі будь-яких спеціальностей, в тому числі акушери-гінекологи, повинні бути готові до діагностики ХНН у вагітних з урахуванням специфіки гемодинамічної перебудови. Таким чином, за літературними даними [63, 65, 151], показники ШКФ менше 100 мл/хв і креатиніну сироватки більше 85 мкмоль/л у вагітних є підставою для ретельного нефрологічного обстеження, включаючи дослідження функції нирок.

1.2. Роль гіпергомоцистеїнемії в розвитку дистреса плода

На даний момент, в численних роботах [8, 31, 66, 77, 100, 105, 141, 160], що присвячені проблемам гіпергомоцистеїнемії, показано, що вона є фактором ризику для розвитку захворювань серцево-судинної системи, тромбозу артерій середнього і дрібного калібру, а також призводить до формування вроджених вад розвитку плода, еклампсії вагітних, передчасних пологів, гломерулярної дисфункції тощо. Однак механізм, що призводить до таких наслідків гіпергомоцистеїнемії, до сих пір залишається недостатньо вивченим.

Гомоцистеїн являє собою похідне незамінної амінокислоти метіоніну, яка у людей і тварин є лише одним метаболічним попередником гомоцистеїну. Метіонін, що надходить з їжею в складі білка, бере участь у всіх реакціях, де метильна група використовується для синтезу біологічно активних речовин (нуклеїнові кислоти, адреналін, креатинін, холін, фосфоліпіди та ін.). Фактично прямим донором СН₃-групи для цього процесу є активна форма метіоніну - S-аденозилметіонін, який після втрати метильної групи перетворюється в S-аденозилгомоцистеїн. В результаті подальшого гідролізу S-аденозилгомоцистеїна утворюється гомоцистеїн [33, 146].

За повідомленнями дослідників [9, 11, 99, 199, 211, 232], гомоцистеїн є цитотоксичною амінокислотою і його низький вміст в клітинах забезпечується: а) шляхом реметилювання до метіоніну, б) шляхом транссульфування до цистеїну. Реметилювання гомоцистеїну до метіоніну здійснюється двома шляхами (рис. 1.2). У першому з них в якості донора

метильної групи, необхідної для перетворення гомоцистеїну в метіонін, використовується 5-метилтетрагідрофолат, активна форма фолієвої кислоти. Каталізує дану реакцію фермент метіонін-синтетаза (5-метил-тетрагідрофолат-гомоцистеїн – метил-трансфераза), в якості коферменту при цьому виступає вітамін В₁₂. У другому випадку в якості донора метильної групи використовується бетаїн, і реакцію перетворення гомоцистеїну в метіонін каталізує фермент бетаїн-гомоцистеїн-метил-трансфераза. Реметилування за першим, фолат-залежним, шляхом відбувається у всіх тканинах організму людини, в той час як ферменти бетаїн-залежної реакції зосереджені майже виключно в печінці та нирках. В процесі транссульфування фермент цистатіонін-β-синтетаза каталізує перетворення гомоцистеїну і серину в цистатіонін, який потім піддається гідролізу з утворенням цистеїну і α-кетобутірату під впливом ферменту цистатіонази. При цьому в якості коферменту в обох реакціях використовується вітамін В₆. Надлишок цистеїну окиснюється до таурину і неорганічних сульфатів або виділяється з сечею.

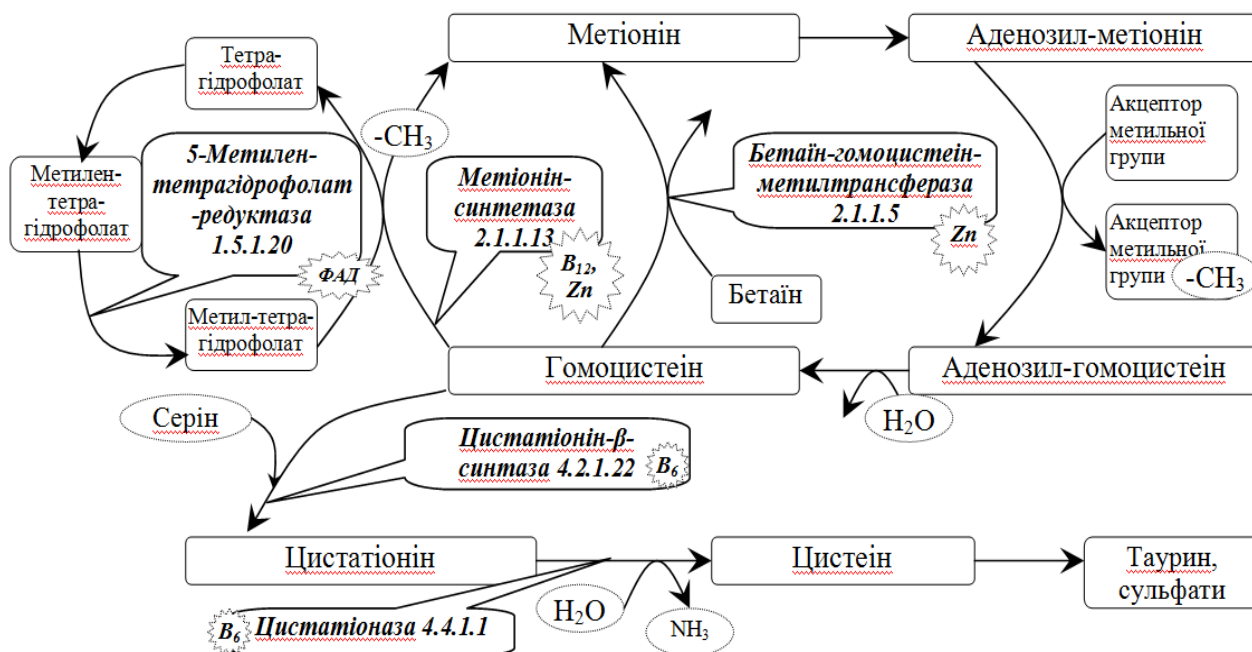


Рис 1.2. Шляхи метаболізму гомоцистеїну

На думку дослідників [8, 31, 119, 146], при порушенні внутрішньоклітинного метаболізму гомоцистеїну «зайвий» гомоцистеїн виводиться з клітини в позаклітинний простір і далі в кров, що призводить до виникнення гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ) і, отже, токсичного впливу на клітини ендотелію.

В нормі приблизно 80% загального гомоцистеїну плазми зв'язані з білком, перш за все з альбуміном, в той час як інші 20% існують у вільній формі. Вільний гомоцистеїн представлений окисненою (гомоцистин, гомоцистеїн-цистеїн) і відновленою формами (гомоцистеїн) [146].

Нормальний рівень гомоцистеїну в плазмі крові у дорослих становить 5-15 мкмоль/л. Протягом життя середній рівень гомоцистеїну збільшується на 3-5 мкмоль/л, і він дещо вищий у чоловіків, ніж у жінок [66; 71; 80]. Також знайдені дані про добові коливання гомоцистеїнемії [177]. Про гіпергомоцистеїнемію йдеться в тому випадку, якщо рівень гомоцистеїну в крові перевищує 15 мкмоль/л (для дорослих). Концентрація гомоцистеїну в плазмі в межах 15-30 мкмоль/л свідчить про помірну гіпергомоцистеїнемію, від 30 до 100 мкмоль/л – про гіпергомоцистеїнемію середньої важкості, а понад 100 мкмоль/л - про важку гіпергомоцистеїнемію.

Із сечею в нормі виділяється від 3 до 9,5 мкмоль гомоцистеїну на добу (в середньому 6 мкмоль/добу), що становить лише 0,3% гомоцистеїну первинної сечі (утвореної в процесі фільтрації). Інша його частина, яка надійшла в нирки, реабсорбується і метаболізується в клітинах каналців в основному по шляху транссульфування з утворенням цистатіоніну [146].

Вроджені стани, що супроводжуються гіпергомоцистеїнемією і гомоцистинурією, вперше були описані ще 1962 році при обстеженні дітей з порушеннями розумового розвитку. При цій вродженій патології спостерігається марфаноподібний фенотип, порушення зору, а також є схильність до тромбозів будь-якої локалізації, що призводить до ранньої загибелі пацієнтів. На сьогоднішній день аналіз літератури виявив низку вроджених патологій, що спричинені дефектами ферментів, відповідальних за

метаболізм сірковмісних амінокислот. Так, при дефекті цистатіонін- β -синтази розвивається гомоцистинурія I типу, при дефекті N5, N10 метилен-тетрагідрофолат-редуктази розвивається гомоцистинурія II типу, при дефекті гомоцистеїн-трансметилази розвивається гомоцистинурія III типу [146]. Вроджений дефект метіонін-аденозил-трансферази призводить до розвитку гіперметіонінемії, цистатіонази – до цистатіонінурії, сульфітоксидази - до сульфітурії, 3-меркапто-піруват-сульфід-трансферази - до 3-меркапто-піруват-цистеїн-дисульфідурії.

На думку авторів [146, 219, 221], причинами гіпергомоцистеїнемії є ряд ендогенних та екзогенних факторів. До нутрієнтних та середовищних чинників відносять: гіповітаміноз B₂, B₆, B₉, B₁₂; вживання алкоголю; надлишку кави; тютюну. Лікарські засоби, що сприяють ГГЦ, такі: сульфаніламід, ізоніазид, метотрексат, L-ДОФА, оральні контрацептиви, тощо [146, 219].

Клінічні дослідження останніх років довели вагомий внесок синдрому ГГЦ в розвиток наступних патологічних станів: хронічних гепатитів та цирозу [100], гіподинамії та ожиріння [100, 222], цукрового діабету [221], діабетичної нефропатії, ретинопатії [47], гіпотиреозу, псоріазу [100], системного червоного вовчака [100], лейкозів, ішемічної хвороби серця [31, 140], гіпертонічної хвороби [125, 233], артеріальних та венозних тромбозів [8, 31, 221], хронічної ниркової недостатності [47], хвороби Альцгеймера [118], атаксії, периферійних нейропатій [10], епілепсії, хвороби Паркінсона [9, 32, 80], депресивних станів, шизофренії [10, 184, 189], деменції у осіб похилого віку [9, 11], колоректального раку [178].

З іншого боку, виявлено негативний прогностичний вплив ГГЦ на перебіг вагітності, особливо тієї, яка супроводжується захворюваннями внутрішніх органів або ускладнена відшаруванням плаценти, гестозами, гіпоксією плода, антифосфоліпідним синдромом [27].

Існують дані [49, 200], що при фізіологічній вагітності, відзначається зниження концентрації гомоцистеїну в плазмі крові через фізіологічну

гемодилію, зниження рівня альбумінів – основного транспортного білка гомоцистеїну, підвищення активності ферментів, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну і в зв'язку з підвищеною потребою плода в метіоніні [49]. Зниження концентрації гомоцистеїну в плазмі крові відбувається на межі I та II триместру вагітності. Тому в момент запліднення на ембріон діють, ймовірно, набагато більш високі концентрації гомоцистеїну. Це може бути несприятливим фактором, тому що до 7-8 тижнів вагітності практично всі органи плода сформовані [200].

На сьогоднішній день рядом клінічних досліджень [110, 114, 141, 154, 159, 190, 192, 213, 230] доведено, що ГГЦ у вагітних є фактором ризику вроджених вад плода, а саме дефектів нервової трубки, синдрому Дауна. Вроджені вади розвитку плода справляють негативний вплив на демографічні показники, стійко займаючи провідні позиції в структурі перинатальної і малюкової смертності [122, 127, 153, 165, 192, 201]. Основним методом діагностики вроджених аномалій плода є ультразвукове дослідження, в той час, як біохімічні методи практично не використовуються в практиці акушерів-гінекологів і генетиків. В літературі останнього десятиріччя велика увага приділена ролі гомоцистеїну в генезі вад розвитку плода [115, 123, 149, 181, 191, 205, 234, 236]. Однак, дані про це досить суперечливі, більшість робіт присвячена вивченню зв'язку гомоцистеїну з вадами нервової трубки у плода [173, 211, 215, 235, 236], відсутні діагностичні критерії визначення рівня гомоцистеїну в біологічних середовищах організму, що дозволило б використовувати його в пренатальній діагностиці [75, 76].

На думку дослідників [74, 76], ультразвукове обстеження дозволяє візуалізувати до 70% важкої патології вроджених вад розвитку плода. Клінічно показано статистичний зв'язок вроджених аномалій розвитку дітей з високим вмістом гомоцистеїну в крові матерів. Так, гідроцефалія, вади нервової трубки, хромосомна патологія, вроджені вади серця у новонароджених асоціювались з рівнем ГГЦ у матерів від 48,55 до 109,47 мкмоль/л. Дослідниками не виявлено істотної різниці у вмісті

гомоцистеїну в плазмі крові вагітних, плоди яких мали такі вади розвитку, як скелетні дисплазії, аномалії черевної стінки (омфалоцеле, гастрошизис), полікістоз нирок та легенів тощо (до цієї підгрупи включені муковісцидоз, крижово-куприкова тератоми, атрезії шлунково-кишкового тракту) [74, 76].

Водночас, у вагітних, які народили здорових дітей, звертає на себе увагу помірна гіпергомоцистеїнемія. Тільки у 28% вагітних відзначений нормальний рівень гомоцистеїну плазми, а у 33% цей показник перевищував 30 мкмоль/л. Варто зазначити, що у 35,1% жінок мали місце гіпертензивні розлади на пізніх термінах вагітності [74].

В публікаціях за біжучий та минулий роки [189, 229] були знайдені результати проспективного популяційного дослідження в Данії щодо розвитку когнітивних здібностей та психологічних функцій і об'єму головного мозку у дітей шкільного віку (6-8 років) в залежності від пренатального рівня фолату, гомоцистеїну та вітаміну В₁₂ у матерів. Результати показали, що низькі пренатальні рівні фолату асоціюються з меншим загальним об'ємом мозку і є предикторами погіршення якості засвоєння мови і зорово-просторових доменів. Високий рівень гомоцистеїну (>9,1 мкмоль/л) асоціюється зі зниженням мовних здібностей і зорово-просторового орієнтування. Водночас, не знайдено зв'язку зазначених факторів з психологічними проблемами. Результати показали, що фолатна недостатність на ранніх термінах вагітності має довгостроковий характер, глобальний вплив на розвиток мозку і разом із збільшенням рівня гомоцистеїну пов'язана з погіршенням когнітивних функцій [204]. Подібні дослідження вчених з Іспанії підтверджують ці результати на 76 випадках (вік дітей від 4 місяців до 6 років) [134].

Протягом останнього десятиріччя в науковій літературі можна знайти дані про молекулярні механізми кардіо-васкулярної та нейронної токсичності гомоцистеїну [11, 105, 119, 125, 137, 164, 171, 176].

Гомоцистеїн приймає участь в окисно-відновних реакціях, і його спонтанні продукти окислення накопичуються у вигляді гомоцистеїнової кислоти [186]; в кровотоці він знаходиться або в окисленій формі, або у

зв'язаному стані з білками або цистеїном (70%).

Токсична дія гомоцистеїну на культивованих клітинах мозочка реалізовувалась через активацію рецепторів глутамату [120, 147]. Однак, більш точним місцем його прикладання можуть розглядатись NMDA-рецептори, активація яких призводить до зростання іонів кальцію і активних форм кисню (АФК) в нервових клітинах [148, 195]. Накопичення АФК може бути безпосередньою причиною токсичного ефекту, тому що інкубація нейронів з супероксид-дисмутазою або каталазою ефективно пригнічує токсичну дію гомоцистеїну [126, 187].

В експериментах *in vitro* показано, що інкубація нейронів протягом 12 год з великими концентраціями гомоцистеїну (200-300 мкмоль/л) індукує розвиток апоптозу, що підтверджено виділенням фосфатидил-серину за межі клітинних мембран без їх дезорганізації. Більший період інкубації та збільшення концентрації гомоцистеїну в два-три рази викликали розриви мембран нейронів, що є ознакою некротичної загибелі клітин [119].

Використання специфічних інгібіторів показало, що нейротоксична дія гомоцистеїну пригнічується не тільки МК-801, одним з антагоністів NMDA-рецепторів, але також α -метил-карбокси-феніл-гліцином, інгібітором метаботропних глутаматних рецепторів першої групи, що призводить до стимуляції фосфоліпази А2 і фосфатидил-інозитол-3-фосфат-індукованого вивільнення кальцію з ЕПР [132, 176]. Було також відкрито інший антагоніст першої групи метаботропних рецепторів глутамату, LY 367385, який може частково індукувати токсичну дію гомоцистеїну, якщо діє одночасно з МК-801 на повністю захищені від гомоцистеїну нейрони, в той час, як агоніст першої групи метаботропних рецепторів глутамату, t-ADA (транс-азетидин-2,4-дикарбонова кислота), індукує дегенерацію нейронів [126]. Автори [126] прийшли до висновку, що монотропні та метаботропні глутаматні рецептори беруть участь в нейротоксичних ефектах гомоцистеїну.

За даними авторів [175], незважаючи на описану токсичність гомоцистеїну, він, безумовно, є відносно слабким нейротоксином. В умовах *in*

vitro, його цитотоксична дія помітна лише в концентраціях вищих 1 ммоль/л. Гомоцистеїнова кислота є набагато більш токсичною, і тому може розглядатися в якості ендogenous нейротоксину [118, 186, 232]. Нейротоксичні концентрації гомоцистеїнової кислоти складають 0,3-0,5 ммоль/л, що близько до таких при важкої гіпергомоцистеїнемії.

Останнім часом було показано, що рецептори глутамату присутні не винятково в нервовій тканині. Метаботропні рецептори, пов'язані з G-білками знайдені у великій різноманітності тканин [11, 202]. Кілька років тому, NMDA-рецептори були описані у гризунів [232] і в людських лімфоцитах [119, 226]; було встановлено, що їх активація індукує накопичення іонів кальцію [120, 126] і активних форм кисню [137, 139, 147].

Одночасна присутність на мембранах активованих лімфоцитів обох іонотропних, і метаботропних рецепторів робить ці клітини подібними (в деякій мірі) нейронам, які використовують взаємодію між цими рецепторами для регуляції внутрішньоклітинного рівня вторинних месенджерів [11].

У нервових клітинах була описана можлива взаємодія між аденозиновими рецепторами A1 і NMDA-рецепторами. Активація A1 рецепторів на постсинаптичній мембрані супроводжувалась пригніченням транспорту йонів крізь канали NMDA-рецепторів [118, 147]. У той же час, на пресинаптичній мембрані аденозин пригнічує вивільнення глутамату. З іншого боку, активація NMDA-рецепторів полегшує вивільнення аденозину в синаптичну щілину [11].

Оскільки рецептори NMDA були нещодавно знайдені в лімфоцитах, можна припустити, що подібна взаємодія між аденозиновими рецепторами і NMDA-рецепторами має місце не тільки в головному мозку, а й в кровотоці.

Було встановлено, що нейтрофіли, виділені з ділянки запалення після лікування щурів опсонізованим зімозаном (експериментальний лікарський активатор лімфоцитів) мали на своїх мембранах велику кількість NMDA-рецепторів, на відміну від тих клітин, які виділені з інтактних тварин. Функціональне значення цього факту досі залишається незрозумілим, але

існує ймовірність, що NMDA-рецептори можуть брати участь в регуляції респіраторного вибуху і продукції активних форм кисню [120, 124, 232]. Таким чином, гомоцистеїн може індукувати гіперактивацію NMDA-рецепторів нервових клітин та імунокомпетентних клітин, які експресують рецептори NMDA. Це означає, що накопичення гомоцистеїну може призвести до виснаження нервової та імунної систем організму, що є відомою ознакою гіпергомоцистеїнемії.

Останнім часом була описана здатність гомоцистеїнової кислоти стимулювати гемоліз еритроцитів, що викликаний деякими несприятливими факторами [148]. Такий ефект досить передбачуваний з точки зору відкриття на мембрані еритроцитів білка, що реагує з антитілами до NMDA рецепторів і індукує надходження кальцію в еритроцити [126].

Токсична дія гомоцистеїну на тромбоцити також важлива. Високі рівні гомоцистеїну в крові стимулюють агрегацію тромбоцитів [31, 125, 222], що, можливо, пояснюється токсичною дією гомоцистеїну на ендотелій судин, пригніченням NO-синтази, активацією V фактора, зниженням активуючої дії C-реактивного білка, дисбалансом тромбомодулінової експресії і пригніченням зв'язування активатора тканинного плазміногену ендотеліальними клітинами [222]. Всі ці ефекти (або, принаймні, деякі з них) відіграють важливу роль у формуванні плацентарної недостатності на тлі ГГЦ вагітних [125, 199].

Гомоцистеїн легко проникає крізь гематоенцефалічний бар'єр і може спричиняти тератогенну і ембріотоксичну дію. Однією із важливих причин цього є порушення фолатного метаболізму, які справляють тератогенну дію на формування нервової трубки ембріона через різні молекулярні механізми наведені на рис. 1.3 [149, 154, 173, 191-193].

Багато авторів вважають, що причиною виникнення вад розвитку плода може бути пряма тератогенна дія гомоцистеїну [141, 153, 190, 211]. Крім того, гомоцистеїн і його похідне, гомоцистеїн-тіолактон, розбалансовують процеси апоптозу – основного механізму формування порожнин і конфігурації органів

у плода (виникнення щілин обличчя і твердого піднебіння [132, 175, 176]), впливають на процес міграції нейронів, регулюють потік іонів Ca^{2+} крізь мембрани, пригнічують синтез ферментів-антиоксидантів, активують оксидантний стрес і стрес ендоплазматичної сітки [100, 118, 144, 147]. Варто відзначити, що гомоцистеїн-тіолактон може індукувати апоптоз в цитотрофобластах [132, 175] і, крім того, може інкорпоруватися в структуру поліпептидного ланцюга і змінювати конформацію білків, що веде до порушення їх функціонування [119, 202, 232].

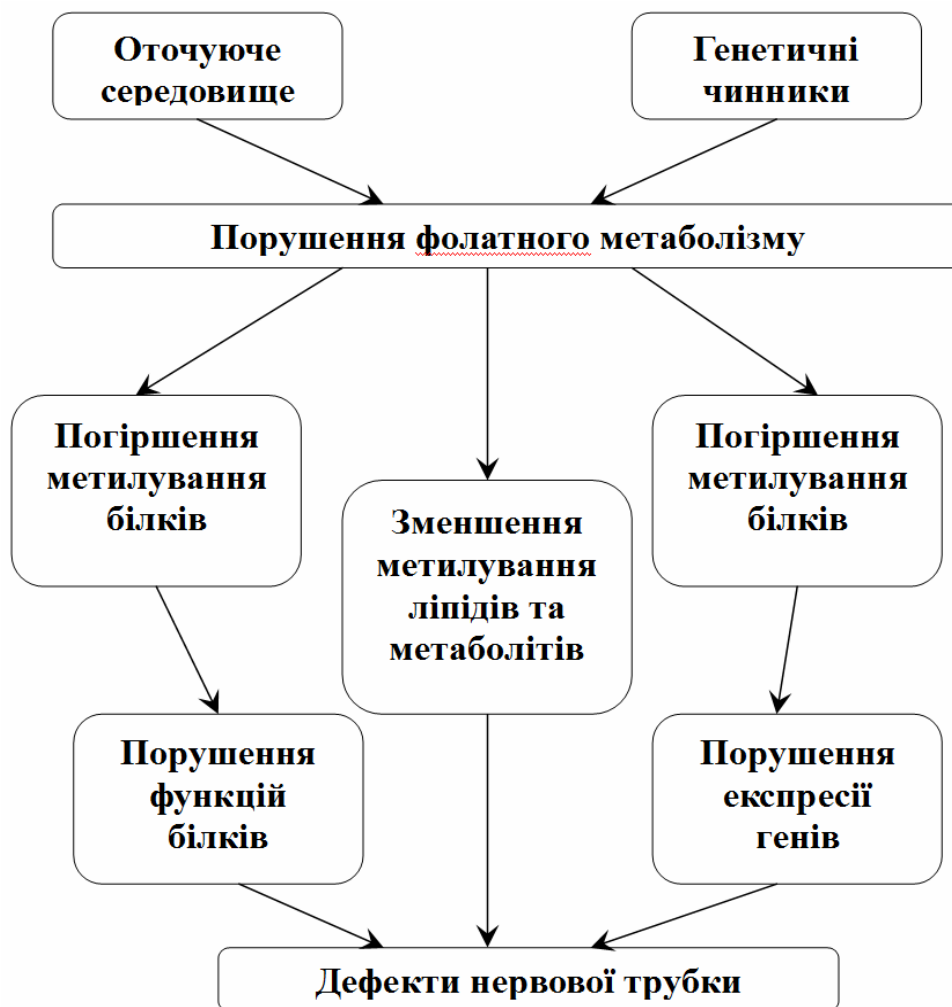


Рис 1.3. Механізми тератогенної дії фолатного дефіциту на формування нервової трубки ембріону

За клінічними дослідженнями [75, 76], була підтверджена роль гомоцистеїну в генезі вад центральної нервової системи і серця. Значно

підвищений рівень гомоцистеїну визначався при вагітностях, у яких народились діти з хромосомними аномаліями (в дослідженні це були випадки синдрому Дауна і синдрому Клайнфельтера). Можливою причиною хромосомної патології були порушення епігенезу. Під терміном «епігенез» мається на увазі модифікація певних ділянок ДНК (цитидин-гуанозин), що регулює реалізацію генетичної програми клітини без зміни нуклеотидної послідовності генома [217]. Основним механізмом епігенетичної регуляції є метилування ДНК і гістонів. Відомо, що гіпометилування ДНК в тканинах ембріона призводить до підвищення частоти дефектів нервової трубки [113, 131, 150, 178, 183, 217, 235]. Встановлено, що гомоцистеїн безпосередньо, або внаслідок накопичення S-аденозил-гомоцистеїну, пригнічує активність ДНК метил-трансферази і, тим самим, впливає на епігенез [131, 150]. З огляду на те, що значна кількість вроджених аномалій має вельми обмежене генетичне обґрунтування (хромосомні захворювання складають лише 3% серед усіх вроджених вад розвитку [113]), даний механізм може пояснити виникнення аномалій у плода.

Гіпергомоцистеїнемія на ранніх стадіях вагітності була визначена як одна з причин аненцефалії і незарощення щілини хребта [205, 215, 230, 234]. Формування аненцефалії веде до 100% летальності, а незарощення щілини хребта – до паралічу новонароджених, стійкої інвалідизації і передчасної смерті. На більш пізніх стадіях вагітності ГГЦ викликає порушення фетоплацентарного кровотоку, розвиток плацентарної недостатності, хронічної гіпоксії та дистресу плода [3, 47, 56, 211]. На сьогодні залишається невідомою роль гіпергомоцистеїнемії у формуванні дистреса плода у вагітних з пієлонефритом, а також нез'ясований вплив гіпогомоцистеїнемічної терапії на стан плода та новонародженого, що і стало предметом подальших наших досліджень.

1.3. Прогнозування та профілактика порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом

Із викладених вище даних стало зрозумілим, що прогнозування порушень стану плода та проспективного прогнозу здоров'я матері повинно ґрунтуватись не лише на даних сучасної апаратної ультрасонографії із залученням доплерівського сканування судин пуповини та середньої мозкової артерії плода з оцінкою систоло-діастолічних відношень [7, 34, 45, 48, 94]; але і поєднуватись із проведенням лабораторних тестів [49, 53, 74, 133, 182].

За умов пієлонефриту виникають різноманітні зміни в аналізах сечі [12, 35, 180, 182, 196]:

1. Зниження питомої ваги сечі нижче 1015 на тлі невеликого підвищення діурезу і ніктурії, оскільки ПН супроводжується порушенням концентраційної функції нирок, зниженням реабсорбції води, тому проба за Зімницьким обов'язкова.

2. Зміна кислотності сечі в лужну сторону від норми до 6,2-6,8.

3. Поява глюкозурії, що виявляється при активації запального процесу і пов'язана з порушенням ниркової реабсорбції.

4. Протеїнурія, що перевищує 1 г/добу.

5. Лейкоцитурія більше 2000 формених елементів в 1 мл сечі. Для виявлення прихованої лейкоцитурії використовують пробу з преднізолоновим навантаженням. Вказана проба розцінюється позитивною за зростання лейкоцитурії в 2 та більше разів.

6. Поява мікрогематурії за відсутності сечокам'яної хвороби, гломерулонефриту, гідронефрозу або туберкульозу нирки. Це вказує на високу ймовірність інтерстиціального нефриту, що викликаний специфічними збудниками (хламідії, мікоплазми, віруси).

7. Інші варіанти циліндрурії, крім гіалінових. Адже це вказує на можливість важкої патології нирок.

8. Кристали солей свідчать про дисметаболічні нефропатії. Значення не випадкової події має стійка оксалатна і уратна кристалурія. Також, встановлено

зв'язок між оксалатуриєю і хламідійною інфекцією [151].

9. Для виявлення бактеріурії використовують методи підрахунку кількості бактерій при мікроскопії пофарбованого осаду сечі, нітрит-тест і «золотий стандарт» - посів сечі на середовища з ідентифікацією мікроорганізмів і підрахунком колонієутворюючих одиниць (КУО). Бактерії в сечі можуть бути присутніми в мінімальній кількості, їх вміст в 1 мл не повинен перевищувати 10^4 КУО. Крім того, представники кишкової групи (*E.coli*, *Klebsiella spp.*, *Proteus spp.* та ін.), а також *Enterococcus* в сечових шляхах вважаються патогенними збудниками завжди і незалежно від концентрації вимагають обов'язкової елімінації [109; 179].

Гострий і загострення хронічного ПН супроводжуються змінами крові запального характеру (лейкоцитоз, зсув формули вліво, лімфопенія, істотне підвищення ШОЕ) різного ступеня вираженості, появою С-реактивного білка, анемією, гіпо- та диспротеїнемією. Негативна динаміка аналізів крові при наявності клінічних симптомів ПН повинна насторожувати в плані ризику трансформації серозного процесу в гнійний. При латентному процесі (хронічному і гестаційному) в загальному аналізі крові може відзначатись (не завжди) невелика лімфопенія, а також ознаки залізодефіцитного стану. Підвищення вмісту азотистих речовин (зазвичай не залишкового азоту, а його фракцій) можливо при важкому перебігу захворювання, або при нашаруванні ПН на іншу патологію нирок (гломерулонефрит, нефропатії різного походження, ХНН). Дослідження функцій фільтрації (проба Реберга) і реабсорбції проводиться за показаннями лише при поєднанні кількох патологій нирок, або при поєднанні ПН і гестозу [207].

Клінічне ведення вагітних з ПН включає такі міроприєєства [12, 35, 39, 81, 133, 151]:

1. При постановці на облік в жіночу консультацію направлення до профільного стаціонару для уточнення діагнозу і вибору методу лікування. Подальша госпіталізація показана при загостренні ПН, латентному процесі, що не піддається амбулаторній санації, виникненні акушерських ускладнень.

2. На всіх етапах спостереження - динамічний контроль аналізів сечі з акцентуванням уваги на гіпостенурії, лейкоцитурії, мікрогематурії і малій бактеріурії.

3. Виявлення вогнищ інфекції (у тому числі і специфічних) в організмі, перш за все в статевих шляхах, адекватна санація, корекція дисбактеріозу.

4. Регулярна оцінка стану плода, проведення заходів, спрямованих на профілактику та лікування хронічної плацентарної недостатності.

5. Своєчасна діагностика і лікування ускладнень вагітності (загроза переривання, гестоз тощо.)

6. Дологова госпіталізація в 38-39 тижнів з метою уточнення активності запального процесу, з'ясування ступеня зрілості шийки матки, проведення відповідної підготовки, санації статевих шляхів, вибору методу родорозрішення.

7. ПН не являється показом для дострокового родорозрішення, якщо немає прогресуючого порушення стану плода, важких акушерських ускладнень (гестоз, що не піддається корекції, відшарування плаценти та ін.).

В останні роки розроблені і продовжують вдосконалюватись різні методи лікування плацентарної недостатності, проте проблема далека від свого вирішення. Корекція плацентарної недостатності, особливо на ранніх стадіях, дозволяє значно поліпшити перинатальні показники. Лікування плацентарної недостатності найбільш доцільно проводити в умовах стаціонару. Виняток можуть становити вагітні з компенсованою формою плацентарної недостатності, якщо розпочате лікування дає позитивний ефект і є необхідні умови для динамічного клінічного та інструментального контролю за характером перебігу вагітності та ефективністю проведеної терапії. Достатній позитивний ефект спостерігається тільки на компенсованій і субкомпенсованій стадіях процесу. Лікування в третьому триместрі істотно не впливає на розвиток плода, але може поліпшити його стан, збільшити стійкість до гіпоксії і підготувати плід до народження. При ознаках декомпенсованої плацентарної недостатності питання про лікування не розглядається, і мова йде про дострокове розродження [34, 46].

Стандартної схеми лікування плацентарної недостатності не існує внаслідок

індивідуального поєднання етіологічних факторів і патогенетичних механізмів розвитку даного ускладнення. Першочергове значення при ПН вагітних займає перш за все корекція порушень в нирковій системі. Для нормалізації плацентарного комплексу прийнято усувати патологічні зміни реологічних і коагуляційних властивостей крові, а також поліпшувати мікроциркуляцію і судинний тонус, оптимізувати артеріальний кровообіг в системі мати-плацента-плід.

Загальними напрямками фармакотерапії плацентарної недостатності при ПН є корекція порушень матково-плацентарного кровотоку і мікроциркуляції, нормалізація газообміну в системі «мати-плацента-плід», поліпшення метаболізму в плаценті, відновлення порушеної функції клітинних мембран. Терапія повинна бути тривалою, не менше трьох тижнів, з них 10-12 днів в стаціонарі [46, 58]. Профілактику плацентарної недостатності у вагітних групи ризику доцільно проводити в 14-16 і 28-34 тижнів. Тривалість кожного з таких курсів повинна становити 3-4 тижні. Медикаментозна профілактика спрямована на посилення адаптаційно-компенсаторних реакцій матері і плода, попередження дисциркуляторних порушень, а також морфологічних порушень в плаценті. Невід'ємною частиною профілактичних заходів є визначення їх ефективності, оцінка розвитку вагітності, формування плаценти, росту і розвитку плода на підставі результатів ультразвукового і лабораторного скринінгу [45, 74, 94, 182]. Таким чином, підходи до лікування матково-плацентарної недостатності можна охарактеризувати як дуже різноманітні.

Терапія плацентарної недостатності повинна бути комплексною, тобто включати різні методи лікування. Це фізичні методи впливу (електрорелаксація матки, теплові процедури на навколонишкову ділянку - діатермія, індуктотермія). Також рефлекторно розслаблюють міометрій і розширюють судини абдомінальною декомпресією, що покращує матково-плацентарний кровотік. Використовують гіпербаричну оксигенацію, що забезпечує збереження активності дихальних ферментів, еферентні методи лікування.

За повідомленнями дослідників [62], серед немедикаментозних методів

лікування плацентарної недостатності заслуговує уваги методика абдомінальної декомпресії, що заснована на відомому позитивному впливі зниженого атмосферного тиску на органи малого тазу. Лікувальний ефект досягається пульсуючим зниженим тиском повітря в ділянці живота і малого тазу одночасно з тиском на нижні кінцівки. Локальний негативний тиск супроводжується значними місцевими зрушеннями кровообігу та метаболізму. Активна дія негативного тиску знімає спазм на рівні артеріол, справляє позитивний вплив на мікроциркуляцію та інтенсивність транскапілярного обміну рідини. Локальна декомпресія сприяє також нормалізації просвіту судин прекапілярної і посткапілярної ланки, підсилює транспортну функцію крові. В результаті відбувається зміна гемодинаміки в режимі термінового реагування [62].

Дослідники [54] запропонували спосіб профілактики плацентарної недостатності з використанням електромагнітних хвиль міліметрового діапазону на зону проекції судинного пучка в ділянки ліктьового згину вагітної курсом 10 процедур в період від 12 до 20 тижнів гестації, який показав клінічну ефективність.

Використання фолієвої кислоти під час прегравідарної підготовки жінок офіційно регламентовано в багатьох країнах світу, проте, в останнє десятиліття, за даними літератури [24, 52, 71, 91, 99, 156, 187, 204], не відзначається зниження кількості вад розвитку плода і смертності дітей від вроджених аномалій.

Нестача фолієвої кислоти порушує процес реметилування гомоцистеїну і призводить до гіпергомоцистеїнемії, що, на думку ряду авторів [128, 157, 198, 215, 220, 233-235, 237, 238], є причиною виникнення дефектів нервової трубки і вроджених аномалій серця. Тим більше, що метіонін-синтаза та цистатіонін- β -синтаза присутні в тканинах ембріона вже на ранніх стадіях розвитку [170, 190]. Цікаві дані щодо дефіциту фолатів наведені в роботі японських авторів [178, 220]. Хоча Японія вважається благополучною країною щодо забезпеченості вітамінами, так звана «вестернізація» способу життя, в тому числі і в питаннях харчування, призвела до збільшення частоти синдрому Дауна. Автори [178, 220] пов'язують це з підвищеним рівнем гомоцистеїну в

плазмі крові обстежених ними жінок. У США в 1993 році було прийнято постанову уряду (діє з 1998 року) про насичення злакових продуктів фолієвою кислотою [205, 224].

На думку авторів [34, 46, 48, 79], корисним з клінічної точки зору є той факт, що порушення метаболізму фолієвої кислоти можна встановити на прегравідарному етапі, і це дозволить оцінити як ризик розвитку акушерських ускладнень (в тому числі і ймовірність формування вроджених вад розвитку у плода), так і склад преконцепційної підготовки. На відміну від ультразвукового дослідження [34, 46, 48], інвазивних методів [79], які лише «констатують» грубі вади, виявлення підвищеного рівня гомоцистеїну задовго до настання вагітності, а також своєчасна корекція виявлених станів можуть зіграти величезну роль в профілактиці виникнення вад розвитку плода.

Для оцінки ефективності преконцепційної підготовки ряд дослідників [80, 142, 218, 221] проводили визначення рівня гомоцистеїну в плазмі крові у вагітних жінок до і після призначення їм вітамінних препаратів. При цьому встановлена середня концентрація гомоцистеїну, перевищення якої призводило до виникнення аномалій розвитку. Цей показник становить 7,91 мкмоль/л. Було встановлено, що зниження рівня гомоцистеїну було більш вираженим після сумісного курсу фолатів та кобаламіну, ніж за умов ізольованої корекції ГГЦ однією фолієвою кислотою [80]. Це має метаболічне обґрунтування, оскільки перехід гомоцистеїну в метіонін здійснюється метіонін-синтазою, яка є V_{12} -залежним ферментом [218]. Відома достатня кількість публікацій про субклінічний дефіцит кобаламіна [142, 221], коли метаболічна недостатність не виявляється ні мегалобластною анемією, ні неврологічними порушеннями. Тому, на думку дослідників, застосування фолієвої кислоти разом з вітаміном V_{12} , традиційно використовується в терапевтичній практиці і має бути ефективним в акушерстві для адекватного метаболізму гомоцистеїну.

Доза фолатів для невагітних, згідно з Європейськими рекомендаціями, становить 200 мкг/добу, вагітних - 400 мкг/добу, в період годування грудьми - 300 мкг/добу [34]. У США вагітним рекомендують дотримуватися режиму

застосування фолієвої кислоти в дозі 600 мкг/добу, в період годування грудьми - 500 мкг/добу щоденно [156, 180, 198]. В Україні, згідно Наказу Міністерства охорони здоров'я України від 15.07.2011 р. № 417, рекомендується щоденний прийом 400 мкг фолієвої кислоти до настання вагітності та в ранні терміни (до 12 тиж) для профілактики вад розвитку центральної нервової системи плода [61]. При гіпергомоцистеїнемії у вагітних рекомендовано збільшувати дозу до 1 мг/добу [156].

За даними літератури [74], гіпергомоцистеїнемія у вагітних може свідчити про неадекватну прекоцепційну підготовку, основним компонентом якої є прийом фолатів. Так, дослідниками в процесі анкетування встановлено, що фолієву кислоту напередодні запланованої вагітності і в перші 3 місяці вагітності, приймають лише 10% пацієток. При настанні вагітності, приблизно з 7 - 8 тижневого терміну, прийом фолату розпочинають близько 40% жінок, хоча формування нервової трубки і 4-х камерного серця відбувається до 28 дня від моменту запліднення і до 8 тижнів вагітності, відповідно. Тому призначення фолієвої кислоти в цьому терміні і пізніше втрачає свій протективний ефект. Нарешті, 50% жінок не приймають фолієву кислоту навіть в перші 12 тижнів вагітності. Більш того, приблизно третина пацієток не знають про необхідність прийому фолієвої кислоти для профілактики вад розвитку плоду [74].

Згідно публікацій інших авторів [11, 117], існують ще паралельні підходи до корекції ГГЦ саме під час вагітності. Не виключено, що вони ефективні і в інших випадках [11]. Оскільки ефекти гомоцистеїну і гомоцистеїнової кислоти на клітинах, що експресують NMDA-рецептори, призводять до накопичення АФК і розрегуляцію сигнальних механізмів клітин, то клінічне використання лігандів, що модулюють ці рецептори, може супроводжуватися небажаними наслідками. У той же час, використання природних метаболітів, здатних регулювати внутрішньоклітинні рівні АФК і, таким чином захищати клітини, може бути потенційно ефективним. Тому дослідники звертають увагу також на карнозин - природний дипептид, що є

особливим компонентом збудливих тканин і протектором функції нейронів головного мозку в умовах окисного стресу [88].

Авторами [121, 124] були отримані дані на щурах, що вказують на очевидну здатність карнозину захищати нейрони від пошкоджень, які викликані ексайтотоксичним ефектом NMDA. Факти свідчили про те, що регулярне введення карнозину поліпшує перебіг вагітності та захищає мозок плода від токсичних ефектів гомоцистеїну. Цікавим виявився факт, що загальний гомоцистеїн в крові тварин, які отримували карнозин + метионін був вище (від чотирьох до п'яти разів), в порівнянні з кров'ю тварин, що отримували тільки метионін. Це показало, що захисний ефект карнозину пов'язаний не з поліпшенням метаболізму гомоцистеїну та нормалізацією його рівня, а з реальним захистом клітин і тканин від токсичної дії гомоцистеїну. Донині не відомо який саме молекулярний механізм реалізує карнозин – чи модулює він спорідненість глутаматних рецепторів до гомоцистеїну, чи пригнічує внутрішньоклітинні рівні АФК, або демонструє інші (ще невідомі) захисні механізми [11]. На сьогодні залишається невідомим вплив гіпогомоцистеїнемічної терапії на стан плода у вагітних з пієлонефритом, що і стало одним із завдань нашого дослідження.

Резюмуючи вище викладене, ми прийшли до висновку, що не дивлячись на те, що проблема патології нирок та сечовивідних шляхів у вагітних в усьому світі вивчається достатньо широко і досягнуті успіхи у веденні вагітності і пологів у жінок із захворюваннями нирок, недостатньо вивчені питання прогнозування, профілактики та лікування порушень стану плода при даній патології. На сьогодні багато відомо про механізми розвитку порушень стану плода. Однак, залишається невідомим ступінь інтегрованості гіпергомоцистеїнемії, ендотеліальної дисфункції, системного запалення та оксидативного стресу в розвиток дистреса плода у вагітних з пієлонефритом, що гальмує розробку методів прогнозування, ефективних засобів профілактики порушення стану плода у даної групи вагітних.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для вирішення поставлених в нашій роботі завдань нами було комплексно обстежено 165 вагітних жінок, які були розподілені на 3 групи: I група (контроль) - 30 практично здорових вагітних жінок, II група - 75 вагітних з гестаційним пієлонефритом, III - 60 вагітних з хронічним пієлонефритом. Для встановлення діагнозу гестаційного та хронічного пієлонефриту враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, лабораторних досліджень (загальний та розгорнутий аналіз крові; біохімічні дослідження - загальний білок, вміст креатиніну та сечовини; загальний аналіз сечі; проба Альмейде-Нечипоренко; проба Зимницького; посів сечі з визначенням ступеню бактеріурії), ультразвукового дослідження нирок.

Групи жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом було розподілено на дві підгрупи: основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Жінки групи порівняння отримували базисну терапію, яка включала використання антибактеріальних, спазмолітичних та дезінтоксикаційних засобів. Основну групу склали вагітні (n = 45), яким до базисної терапії додатково включали препарати комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією та фолієву кислоту (шляхи введення та дозування детально описані в розділі 5).

Клінічні спостереження та дослідження проводились на базі акушерських відділень клінічних пологових будинків м. Одеси, біохімічні дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію № 002/10 від 11.01.2010 р.), медичної лабораторії «Сінево».

2.1. Клінічна характеристика обстежених вагітних

Обстежені групи вагітних жінок були репрезентативними за віком (табл. 2.1). Серед них приблизно половина жінок були віком від 18 до 25 років (52,0-53,3%), інші вагітні були у віці 26-35 років; лише 2,70-3,30% вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом були віком до 18 років.

Таблиця 2.1

Розподіл обстежених вагітних за віком, абс. %

| Вік вагітних, років | Групи жінок | | | | | |
|------------------------|---|------|--|------|---|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| < 18 | 2 | 2,70 | 2 | 3,30 | - | - |
| 18-25 | 39 | 52,0 | 32 | 53,3 | 16 | 53,3 |
| 26-30 | 21 | 28,0 | 15 | 25,0 | 9 | 30,0 |
| 31-35 | 13 | 17,3 | 11 | 18,4 | 5 | 16,7 |

За соціальним складом жінки досліджуваних груп розподілились наступним чином: в контрольній групі переважали жінки-службовці (46,7%), робітниці склали 30,0%, а сільські жителі - 23,3%. В групі жінок з гестаційним пієлонефритом розподіл цих показників становив відповідно - 48,0; 36,0 та 16,0%, а у вагітних з хронічним пієлонефритом - 45,0; 35,0 та 20,0%.

Обстежені вагітні в досліджуваних групах також були репрезентативні за масою тіла (табл. 2.2). Вагітні з нормальною масою тіла у всіх групах становили 85,0-88,0%, тоді як надмірна маса тіла у практично здорових вагітних становила – 13,3%, у вагітних з гестаційним пієлонефритом – 12,0%, а з хронічним пієлонефритом – 15,0%.

Таблиця 2.2

Маса тіла обстежених вагітних, абс. %

| Маса тіла, вагітних, кг | Групи жінок | | | | | |
|-------------------------------|---|------|---|------|---|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| <60 | 27 | 36,0 | 18 | 30,0 | 9 | 30,0 |
| 61-70 | 39 | 52,0 | 33 | 55,0 | 17 | 56,7 |
| 71-80 | 9 | 12,0 | 9 | 15,0 | 4 | 13,3 |
| > 80 | - | - | - | - | - | - |

Аналіз менструальної функції обстежених вагітних (табл. 2.3) показав, що у жінок усіх досліджуваних груп відсутні вірогідні відмінності початку менархе, тривалості менструального циклу та безпосередньо тривалості менструації, при цьому у жінок переважали регулярні, безболісні та помірні місячні. Порушення характеру менструальної функції було встановлено у незначної кількості вагітних усіх досліджуваних груп. Міжменструальні кровотечі відмічались лише у двох жінок з хронічним пієлонефритом, що становить 3,33%.

Таблиця 2.3

Менструальна функція обстежених жінок, M±m

| Характеристика менструальної функції | Групи жінок | | |
|--|---|--|---|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | Практично здорові вагітні, n = 30 |
| Менархе, років | 12,4±0,14 | 12,2±0,15 | 12,1±0,31 |

Продовження табл. 2.3

| | | | |
|--------------------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Тривалість менструального циклу, дів | 28,4±0,24 | 28,9±0,23 | 27,7±0,25 |
| Тривалість менструацій, дів | 6,20±0,15 | 6,40±0,13 | 6,10±0,12 |
| Характер менструації, %: | | | |
| Регулярні | 84,0 | 81,7 | 90,0 |
| Нерегулярні | 16,0 | 18,3 | 10,0 |
| Безболісні | 82,7 | 80,0 | 83,3 |
| Болючі | 17,3 | 20,0 | 16,7 |
| Помірні | 78,7 | 81,7 | 73,3 |
| Виражені | 21,3 | 17,3 | 26,7 |
| Міжменструальні кровотечі | - | 3,33 | - |

В таблиці 2.4 представлена характеристика обстежених вагітних в залежності від початку статевого життя та кількості статевих партнерів. Дані таблиці свідчать, що у більшості жінок досліджуваних груп (80,0-85,3%) початок статевого життя припадає на 18-24 роки. У групі практично здорових жінок початок статевого життя після 25 років реєструвався у 16,7% випадків, тоді як раннє (до 17 років) статеве життя в даній групі не мало місця. Натомість в групі вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом початок статевого життя до 17 років мав місце у 8,0-13,3%, а після 25 років – всього лише у 6,70% жінок.

Серед обстежених вагітних також відмічались відмінності в кількості статевих партнерів. В групі практично здорових вагітних переважали (86,7%) жінки, які мали одного статевого партнера. В той же час у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом переважала кількість жінок (48,0-

50,0%), які мали 2-3 статевих партнерів, а в 15,0-16,0% випадків кількість статевих партнерів у жінок була більше 3.

Таблиця 2.4

Розподіл обстежених вагітних в залежності від початку статевого життя та кількості статевих партнерів, абс. %

| Маса тіла, вагітних, кг | Групи жінок | | | | | |
|-------------------------------|---|-------|---|-------|---|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Початок статевого життя: | | | | | | |
| < 17 років | 6 | 8,0* | 8 | 13,3* | - | - |
| 18-24 років | 64 | 85,3 | 48 | 80,0 | 25 | 83,3 |
| > 25 років | 5 | 6,70 | 4 | 6,70 | 5 | 16,7 |
| Кількість статевих партнерів: | | | | | | |
| 1 | 27 | 36,0* | 21 | 35,0* | 26 | 86,7 |
| 2-3 | 36 | 48,0* | 30 | 50,0* | 4 | 13,3 |
| > 3 | 12 | 16,0* | 9 | 15,0* | - | - |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у практично здорових вагітних

Ранній початок статевого життя та часта зміна статевих партнерів можна вважати одним із чинників інфікування сечостатевих шляхів жінки та в подальшому розвитку чи загострення пієлонефриту у вагітних жінок.

Вивчаючи анамнестичні дані вагітних нами було з'ясовано, що жінки усіх груп майже не відрізнялись за кількістю вагітностей та паритетом (див. дані табл. 2.5). В більшості з них (50,0-55,0%) дана вагітність була першою, другою вона була у 24,0-33,3%, а третьою і більше – у 16,7-24,0 % вагітних усіх досліджуваних груп жінок.

Що стосується паритету обстежених вагітних, то в 60,0-66,7% випадків дані пологи були першими, у 26,7-32,0% - жінки мали в анамнезі одні чи двоє пологів. В той же час троє та більше пологів відмічалось дуже рідко серед обстежених вагітних, приблизно в 5,0-8,0% випадків.

Таблиця 2.5

Розподіл обстежених вагітних за кількістю вагітностей та пологів в анамнезі, абс. %

| Кількість вагітностей та пологів в анамнезі | Групи жінок | | | | | |
|---|---|------|--|------|--------------------------------------|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Кількість вагітностей: | | | | | | |
| 1 | 39 | 52,0 | 33 | 55,0 | 15 | 50,0 |
| 2 | 18 | 24,0 | 16 | 26,7 | 10 | 33,3 |
| 3 і більше | 18 | 24,0 | 11 | 18,3 | 5 | 16,7 |
| Пологи: | | | | | | |
| 0 | 45 | 60,0 | 36 | 60,0 | 20 | 66,7 |
| 1-2 | 24 | 32,0 | 21 | 35,0 | 8 | 26,7 |
| 3 і більше | 6 | 8,0 | 3 | 5,0 | 2 | 6,6 |

В табл. 2.6 наведений розподіл обстежених жінок в залежності від даних акушерського анамнезу та перенесених гінекологічних захворювань. З представлених даних стає очевидним, що самовільні викидні в пізніх термінах та передчасні пологи приблизно у 3 рази частіше мали місце у жінок із хронічним та гестаційним пієлонефритом у порівнянні з жінками з нормальним перебігом вагітності. Штучні аборти однаково часто мали місце

в усіх групах вагітних, що пов'язано з високою їх поширеністю серед жінок Подільського регіону.

Таблиця 2.6

**Розподіл жінок за кількістю абортів та передчасних пологів в анамнезі,
абс. %**

| Кількість абортів в анамнезі | Групи жінок | | | | | |
|------------------------------|---|------|--|------|--------------------------------------|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Самовільні (ранні терміни) | 11 | 14,7 | 8 | 13,3 | 8 | 26,7 |
| Самовільні (пізні терміни) | 8 | 10,7 | 6 | 10,0 | 1 | 3,33 |
| Штучні (ранні терміни) | 18 | 24,0 | 17 | 28,3 | 10 | 33,3 |
| Передчасні пологи | 9 | 12,0 | 6 | 10,0 | 1 | 3,33 |

Аналізуючи дані про наявність гінекологічних захворювань у вагітних обстежених груп ми встановили, що існують вірогідні відмінності, які стосуються частоти таких захворювань, як кольпіти різної етіології та хронічний аднексит (дані табл. 2.7). Так, у групі вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом у 12,0-13,3% обстежених констатовано кольпіти, у 14,6-16,7% - хронічний аднексит, в той час як у практично здорових жінок

кольпіти не спостерігались, а хронічний аднексит мав місце лише у 3,33 % обстежених. Нами також виявлена тенденція до збільшення частоти наявності ендocerвіцитів у жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

Таблиця 2.7

Спектр гінекологічних захворювань у обстежених жінок, абс. %

| Гінекологічні захворювання | Групи жінок | | | | | |
|---------------------------------|---|-------|--|-------|--------------------------------------|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Кольпіт | 9 | 12,0* | 8 | 13,3* | 0 | 0,0 |
| Хронічний аднексит (в анамнезі) | 11 | 14,6* | 10 | 16,7* | 1 | 3,33 |
| Фіброміома | 0 | 0,0 | 2 | 3,33 | 0,0 | 0,0 |
| Ендocerвіцит | 8 | 10,7 | 8 | 13,3 | 2 | 6,67 |
| Ендометриоз | 2 | 2,70 | 1 | 1,67 | 0 | 0 |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у практично здорових вагітних

Як вказувалось раніше всі обстежені жінки з гестаційним та хронічним пієлонефритом мали ознаки інфікування. Використовуючи дані анамнезу, консультації суміжних спеціалістів ми встановили, що частими екстрагенітальними інфекціями, які діагностувались у вагітних обох груп, були хронічний тонзиліт, хронічний цистит, карієс та гастродуоденіт (табл. 2.8). Порівняно з практично здоровими вагітними, серед яких не зустрічались випадки хронічного циститу, у вагітних з хронічним та гестаційним пієлонефритом ця патологія була досить поширеною – 21,3-25,0%. Частота хронічного тонзиліту (в 6 та 8,5 разів, відповідно), карієсу (в 4,4 та 4,5 разів, відповідно), гастродуоденіту (в 3,2 та 3,0 разів, відповідно), вища у вагітних з

гестаційним та хронічним пієлонефритом, ніж у жінок з нормальним перебігом вагітності.

Таблиця 2.8

Розподіл жінок за наявністю екстрагенітальної патології, абс. %

| Екстрагенітальна патологія | Групи жінок | | | | | |
|---------------------------------------|---|-------|--|-------|--------------------------------------|------|
| | Вагітні з гестаційним пієлонефритом n = 75 | | Вагітні з хронічним пієлонефритом, n = 60 | | Практично здорові вагітні, n = 30 | |
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Хронічний тонзиліт | 15 | 20,0* | 17 | 28,3* | 1 | 3,33 |
| Карієс | 11 | 14,7* | 9 | 15,0* | 1 | 3,33 |
| Гайморит | 6 | 8,0 | 6 | 10,0 | 1 | 3,33 |
| Хронічний гастродуоденіт | 16 | 21,3* | 12 | 20,0* | 2 | 6,67 |
| Виразкова хвороба | 5 | 6,70 | 3 | 5,0 | 0 | 0,0 |
| Хронічний цистит | 16 | 21,3* | 15 | 25,0* | 0 | 0,0 |
| Анемія 1 ст. | 45 | 60,0* | 41 | 68,3* | 8 | 26,7 |
| Анемія 2 ст. | 17 | 22,7* | 14 | 23,3* | 2 | 6,67 |
| Анемія 3 ст. | 6 | 8,00 | 6 | 10,0 | 1 | 3,33 |
| Ожиріння | 7 | 9,30 | 6 | 10,0 | 2 | 6,67 |
| Цукровий діабет | - | - | - | - | - | - |
| Захворювання серцево-судинної системи | 4 | 5,30 | 3 | 5,0 | - | - |
| Перенесені інфекційні захворювання | 17 | 22,7* | 15 | 25,0* | 2 | 6,67 |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у практично здорових вагітних

У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом достовірно частіше реєструвалась анемія 1 ст. (в 2,25 та 2,56 рази, відповідно), анемія 2 ст. (в 3,4 та 3,5 рази, відповідно), інфекційні хвороби (в 3,4 та 3,75 рази, відповідно). В той же час у цих груп вагітних поширеність карієсу, виразкової хвороби, серцево-судинних захворювань, ожиріння була вищою лише на рівні тенденції.

Таким чином усі групи вагітних жінок були репрезентативні за віком, масою, кількістю вагітностей та паритетом, кількістю абортів та передчасних пологів в анамнезі, менструальною функцією. В той же час у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом частіше реєструвався ранній початок статевого життя, більше 3 статевих партнерів, гінекологічні запальні захворювання - кольпіти різної етіології та хронічний аднексит, а також екстрагенітальні захворювання (анемія 1 та 2 ст., хронічний тонзиліт, хронічний цистит, карієс та хронічний гастродуоденіт), що може являтися важливими чинниками розвитку гестаційного та хронічного пієлонефриту.

2.2. Інструментальні методи дослідження

Для оцінки стану плода застосовували методи ультразвукового сканування, кардіотокографії, а також проводили визначення біофізичного профілю плода.

Ультразвукове дослідження плода виконували за допомогою апарату "Siemens" (Німеччина) в динаміці вагітності, розпочинаючи з її ранніх термінів. Визначали такі фетометричні показники, як біпаріетальний розмір головки, середній діаметр живота, грудної клітини, довжину стегнової кістки та ехоструктуру плаценти. Зменшення вказаних розмірів плода в порівнянні з середніми для даного терміну вагітності і, особливо, відставання темпів росту їх по мірі прогресування вагітності є вірогідними ознаками порушення розвитку плода. При зменшенні всіх зазначених параметрів нижче норми діагностували симетричну форму гіпотрофії плода, при переважному зменшенні розмірів живота і грудної клітини - асиметричну форму гіпотрофії. Про порушення стану плода також свідчили зміни в його серцевій

діяльності і обмежена активність рухів. Достовірними ознаками порушення стану плода були маловоддя та деструктивні зміни в плаценті.

Кардіотокографічну оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 30 тижня вагітності за допомогою приладу «Sonicaid» з комп'ютерною обробкою отриманих даних. Кардіотокографія – синхронний електронний запис серцевого ритму плода і маткових скорочень упродовж 20-30 хв. Використовували загальноприйнятту методику непрямой реєстрації серцевої діяльності плода протягом 30 хвилин в положенні жінки на лівому боці. Швидкість руху паперу складала 1 см в хвилину. При розрахунку показників кардіотокографічних кривих, останні були розподілені на десятихвилинні відрізки, в яких проводився розрахунок основних показників з наступним виведенням середніх для всієї півки в цілому. Слід відмітити, що характер серцевої діяльності відображає як загальні зміни материнського організму, так і місцеві порушення матково-плацентарного кровоплину, і в той же час дає змістовну уяву про функціональні можливості самого плода.

Таблиця 2.9

Шкала оцінки кардіотокограм за Fischer W.M. (1976)

| Показники | Оцінка стану плода, бали | | |
|-------------------------------------|--------------------------------------|---------------------|-----------------------------------|
| | 0 | 1 | 2 |
| Базальна ЧСС, уд/хв | <100, >180 | 100-119, 161-180 | 120-160 |
| Амплітуда осциляцій, уд/хв | <5 | 5-9, >30 | 10-30 |
| Частота осциляцій, хв ⁻¹ | <2 | 2-6 | >6 |
| Акселерації | Немає | Періодичні | Спорадичні |
| Децелерації | Пізні, несприятливі варібельні | Варібельні | Немає чи спорадичні (DIP 0) |

Оскільки функціональні можливості організму виявляються краще в

умовах дозованих навантажень, дослідження серцевої діяльності плода проводилось не лише в спокійному стані матері, але й в умовах проведення функціональних проб. Проводились проби з затримкою дихання під час вдоху та видоуху, а також холодова проба.

Інтерпретацію параметрів проводили за шкалою Fischer W.M. і співавт. [143] (табл. 2.9). Оцінка 0 балів означає виражені ознаки страждання плода, 1 бал - початкові ознаки, 2 бали - нормальні параметри. Сума балів характеризує наявність або відсутність порушення серцевої діяльності плода: 8-10 балів розцінюють як задовільний стан плода, 5-7 балів - як початкові порушення стану плода, 4 бали і менше - як патологічний стан - виражені порушення стану плода (важкий дистрес).

Для більш повного визначення стану плода нами проводилось визначення фетального біофізичного профілю за комплексною методикою, запропонованою A.Vintzileos [227] в модифікації Л.Г. Сичинави і О.І. Шраєр (табл. 2.10).

Таблиця 2.10

Оцінка параметрів біофізичного профілю плода за A.Vintzileos (1983)

| Параметри | Оцінка стану плода, бали | | |
|---------------------------|--|---|--|
| | 2 | 1 | 0 |
| Дихальні рухи плода (ДРП) | Не менше 1 епізоду ДРП тривалістю 60 с. і більше за 30 хв. спостереження | Не менше 1 епізоду ДРП тривалістю від 30 до 60с. за 30хв. спостереження | ДРП тривалістю менше 30с або їх відсутність за 30 хв спостереження |
| Рухова активність плода | Не менше 3 генералізованих рухів за 30 хв. спостереження | 1 або 2 генералізованих рухи за 30 хв спостереження | Відсутність генералізованих рухів |

Продовження табл. 2.10

| | | | |
|--------------------------------------|--|--|--|
| Розгинання і згинання (тонус плода) | 1 епізод і більше розгинань із поверненням у згинальне положення за 30 хв спостереження | Не менше 1 епізоду розгинання із поверненням у згинальне положення за 30 хв спостереження | Кінцівки в розгинальному у положенні |
| Об'єм навколоплодових вод | Води визначаються у матці, вертикальний діаметр вільної ділянки вод 2см і більше | Вертикальний діаметр вільної ділянки вод більше 1 см, але не менше 2 см | Вертикальний діаметр вільної ділянки < 1 см |
| Нестресовий тест | ≥ 5 акцелерацій амплітудою не менше 15уд/хв., тривалістю не менше 15с., пов'язаних із рухами плода за 20хв спостереження | 2-4 акцелерації амплітудою не менше 15уд/хв., тривалістю не менше 15с., пов'язаних із рухами плода за 20хв спостереження | 1 акцелерація або відсутність її за 20хв спостереження |
| Ступінь зрілості плаценти за Grannum | 0, 1, 2 ступені зрілості | Плацента по задній стінці, її важко досліджувати, 3 ступінь зрілості | 3 ступінь зрілості плаценти, кальциноз плаценти |

Біофізичний профіль плода є формалізованою шкалою біофізичної активності плода та дає можливість провести оцінку стану плода шляхом спостереження за наступними параметрами, такими як дихальні рухи плода, рухи тіла, тонус плода, об'єм амніотичної рідини і ступінь зрілості плаценти

(СЗП). Кожний параметр біофізичного профілю плода оцінюється в 0, 1 і 2 бали відповідно до критеріїв, наведених в табл. 2.10.

Оцінка в 9-12 балів вказує на задовільний стан плода; 7-8 балів – початкові порушення стану плода; 0-6 балів – виражені порушення стану плода, має місце дистрес плода.

Моніторинг основних показників матково-плодово-плацентарного кровообігу здійснювали за допомогою ультразвукової системи «Радмир». При цьому проводили доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці плацентації, артерії пуповини.

Методика доплерометрії передбачає отримання кривих швидкостей кровотоку (КШК) в судинах матки, плаценти, плода, обчислення індексів судинного опору (ІСО) та аналіз отриманих результатів. Зміна нормальних показників КШК є неспецифічним проявом багатьох патологічних станів плода, зокрема, дистресу плода, який у більшості випадків передуює появі клінічних симптомів. Саме тому для якісного аналізу стану кровотоку ми під час проведення дослідження обчислювали наступні індекси судинного опору:

- Систоло-діастолічне співвідношення (СДС);
- Пульсаційний індекс (ПІ);
- Індекс резистентності (ІР).

Всі індекси відображають ступінь згасання пульсової хвилі при проходженні через периферичне судинне русло і використовуються як показники, що характеризують стан периферійного судинного опору.

СДС є відношенням максимальної систолічної та кінцевої діастолічної швидкостей кровотоку ($СДС = A/D$). ПІ виражається відношенням різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до середньої швидкості кровотоку ($ПІ = (A-D)/M$). ІР визначається відношенням різниці між максимальною систолічною та кінцевою діастолічною швидкостями до максимальної систолічної швидкості кровотоку ($ІР = (A-D)/A$), де А – максимальна систолічна швидкість кровотоку, Д – кінцева діастолічна швидкість кровотоку, М – середня швидкість кровотоку.

2.3. Біохімічні методи дослідження

Дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію № 002/10 від 11.01.2010 р.).

Забір крові здійснювався в стандартних умовах - з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували зразу ж після її взяття шляхом центрифугуванням крові при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C . ТХО-фільтрат крові готували наступним чином: кров змішували з 10% трихлороцтовою кислотою (ТХО) у співвідношенні 1:10, далі центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. та відбирали надосад (ТХО-фільтрат) в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C .

Аргінін в сироватці крові визначали за реакцією Сакагучі, яка включає утворення забарвленого комплексу аргініну з альфа-нафтолом в присутності гіпоброміду в лужному середовищі [5]. Суму нітритів та нітратів в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависсю цинкового порошку в розчині аміаку [42]. Рівень протеїнових SH-груп в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Елмана - 5,5'-дітіобіс (2-нітробензоатом) [14]. Вміст S-нітрозотіолів визначали в безбілкових аліквотах сироватки за приростом нітрит-йонів після гідролізу S-N зв'язків ацетатом ртуті [86]. Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [15], а карбонільних груп протеїнів - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразином [68]. Вміст відновленого глутатіону визначали у трихлороцтовому фільтраті крові в глутатіонтрансферазній реакції [111]. Вміст білка визначали за методом Лоурі [208]. Активність NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) вимірювали по падінню поглинання NADPH при 340 нм [200]. Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцитину [43].

Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали з використанням набору фірми «Axis-Shield (UK)» на імуноферментному аналізаторі STAT

FAX 303/PLUS. Принцип методу полягає у відновленні зв'язаного з білком гомоцистеїну до вільного гомоцистеїну, який потім перетворюється в S-аденозил-L-гомоцистеїн (SAH) за участі SAH-гідролази. Наступним етапом дослідження є конкурентний варіант твердофазового імуноферментного аналізу, що заснований на конкуренції між SAH у зразку та SAH, який іммобілізований в ячейках планшета, за сайти зв'язування з моноклональними антитілами.

Вміст медіаторів запалення С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 визначали за допомогою наборів «hsCRP ELISA» (DRG, США) та «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франція) імуноферментними методами у відповідності до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

2.4. Комплекс лікувально-профілактичних заходів

Комплекс лікувально-профілактичних заходів, запропонований нами при терапії дистреса плода у вагітних з пієлонефритом, базувався на загальноприйнятих принципах і відрізнявся від загальновідомого тим, що додатково застосовувались препарати комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією та фолієва кислота. З метою профілактики дистреса плода у вагітних цієї групи до базисної терапії додатково включали препарати з метаболічними, вазотропними та гіпогомоцистеїнічними ефектами. Одним із таких був препарат комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією - гомеопатичний антигомотоксичний лікарський препарат з політропними властивостями. Цей препарат володіє ренопротекторною, діуретичною, спазмолітичною, протизапальною, імуномодельюючою, репаративною (посилює регенерацію слизових оболонок сечостатевого тракту), дезінтоксикаційною й антисептичною діями, а також виявляє гіпотензивний ефект, відновлює баланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами, зменшує активність процесів вільнорадикального окиснення. Препарат вводять по 2,2 мл (1 ампула) внутрішньом'язово 1 раз на добу через день (на курс 10 ін'єкцій).

Разом з препаратами комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією нами була використана фолієва кислота (Київський вітамінний завод) в дозі 1 мг/добу. Показано, що призначення фолієвої

кислоти супроводжується вираженим гіпогомоцистеїнемічним ефектом. Це пояснюється тим, що в організмі фолієва кислота перетворюється в активну форму – тетрагідрофолат, який є коферментом реакцій реметилювання гомоцистеїну і забезпечує утилізацію цієї сірковмісної амінокислоти і утворення метіоніну.

З метою порівняльної оцінки ефективності традиційної та запропонованої нами терапії у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом ми провели динамічне спостереження за 90 жінками з вказаною патологією у терміні вагітності від 30 до 37 тижнів. Ці вагітні були розподілені на дві групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Жінки групи порівняння (n = 45) отримували базисну терапію, яка включала використання антибактеріальних, спазмолітичних та дезінтоксикаційних засобів. Основну групу склали вагітні (n = 45), яким до базисної терапії додатково включали препарати комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією та фолієву кислоту.

2.5. Методи статистичної обробки результатів

Статистичний аналіз матеріалу проводився за допомогою стандартних методів із застосуванням пакету прикладних програм «MS Excel XP» та «Statistica SPSS 10.0 for Windows» (ліцензійний № 305147890). Оцінювали середнє значення, стандартні помилки, достовірність відмінностей. Для оцінки міжгрупової різниці застосовували параметричний t-критерій Ст'юдента, при визначенні зв'язків між показниками - кореляційний аналіз по Пірсону, при порівнянні частоти змін - критерій F Фішера [26]. Ризик розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом оцінювали за показником відносного ризику (odds ratio – OR) з розрахунком 95% довірчого інтервалу (CI - confidence interval) [6]. В програмі Statistica SPSS 10.0 for Windows методом множинного лінійного регресійного аналізу проводили визначення незалежних метаболічних предикторів формування дистреса плода, а при використанні ROC-аналізу (Receiver Operator Characteristic) оцінювали ймовірність клінічних маніфестацій дистреса плода в залежності від вмісту гомоцистеїну в сироватці крові. Достовірною вважали різницю при $p < 0,05$. Результати наведено як $M \pm m$.

РОЗДІЛ 3

ПЕРЕБІГ ВАГІТНОСТІ, ПОЛОГІВ, ПІСЛЯПОЛОГОВОГО ПЕРІОДУ, СТАН ПЛОДА ТА НОВОНАРОДЖЕНОГО У ВАГІТНИХ З ГЕСТАЦІЙНИМ ТА ХРОНІЧНИМ ПІЄЛОНЕФРИТОМ

В цьому розділі нами представлені дані обстеження 30 практично здорових вагітних та 135 вагітних з пієлонефритом, з яких 75 жінок з гестаційним пієлонефритом і 60 вагітних з хронічним пієлонефритом. Групи вагітних були репрезентативними за віком, масою, кількістю вагітностей та паритетом, кількістю абортів та передчасних пологів в анамнезі, менструальною функцією. Для встановлення діагнозу гестаційного та хронічного пієлонефриту враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, лабораторних досліджень (загальний та розгорнутий аналіз крові; біохімічні - загальний білок, вміст креатиніну та сечовини; загальний аналіз сечі; проба Альмейда-Нечипоренко; проба Зимницького; посів сечі з визначенням ступеня бактеріурії), ультразвукового дослідження нирок.

Нами був проведений аналіз ускладнень вагітності, стану плода (за даними кардіотокографічного дослідження, біофізичного профілю плода), гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, а також виду розродження, спектру ускладнень пологів, стану новонароджених, ускладнень післяпологового періоду та захворюваності новонароджених в групах вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

3.1. Перебіг вагітності та стан плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

Аналіз ускладнень вагітності показав, що у практично здорових вагітних відмічались лише ранні гестози з частотою 3,33%. У вагітних з гестаційним

та хронічним пієлонефритом статистично достовірно частіше реєструвалась загроза переривання вагітності, анемія вагітних, прееклампсія легкого або середнього ступеня тяжкості, плацентарна дисфункція (див. табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Ускладнення вагітності у жінок обстежених груп з гестаційним та хронічним пієлонефритом, абс. %

| № з/п | Ускладнення вагітності | Групи вагітних | | |
|-------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| | | Практично здорові вагітні, n=30 | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | Хронічний пієлонефрит, n=60 |
| 1 | Ранні гестози | Абс. | 1 | 9 |
| | | % | 3,33 | 12,0 |
| 2 | Прееклампсія легкого ступеня | Абс. | - | 12 |
| | | % | - | 16,0* |
| 3 | Прееклампсія середнього ступеня | Абс. | - | 6 |
| | | % | - | 8,0* |
| 4 | Загроза переривання вагітності | Абс. | - | 21 |
| | | % | - | 28,0* |
| 5 | Анемія вагітних | Абс. | - | 48 |
| | | % | - | 64,0* |
| 6 | Плацентарна дисфункція | Абс. | - | 27 |
| | | % | - | 36,0* |
| 7 | Маловоддя | Абс. | - | 3 |
| | | % | - | 4,0 |
| 8 | Багатоводдя | Абс. | - | 6 |
| | | % | - | 8,0 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом

Слід зауважити, що за умов хронічного пієлонефриту частота загрози переривання вагітності, анемії вагітних та плацентарної дисфункції достовірно вища, ніж у вагітних з гестаційним пієлонефритом. Отримані нами дані вказують на більш важкий перебіг саме хронічного пієлонефриту у вагітних жінок.

В той самий час поширеність ранніх гестозів, маловоддя та багатоводдя у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом була вищою, але достовірної відмінності з такими показниками у вагітних з нормальним перебігом вагітності знайдено не було (табл. 3.1).

В ході дослідження ми оцінили внутрішньоутробний стан плода в групах вагітних на основі результатів кардіотокографічного дослідження. За даними табл. 3.2 у практично здорових вагітних стан плода розцінювався як задовільний, при чому оцінка 8 балів відмічалась у 26,7% , 9 балів – у 26,7%, і 10 балів – у 46,6% вагітних.

Таблиця 3.2

Кардіотокографічна оцінка стану плода у обстежених вагітних, абс. %

| Бали за шкалою Fischer | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|------------------------|---------------------------------|------|-------------------------------|-------|-----------------------------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 4 | | 0,0 | | 0,0 | 6 | 10,0*# |
| 5 | | 0,0 | 12 | 16,0* | 15 | 25,0* |
| 6 | | 0,0 | 15 | 20,0* | 12 | 20,0* |
| 7 | | 0,0 | 42 | 56,0* | 27 | 45,0*# |
| 8 | 8 | 26,7 | 6 | 8,0* | | 0,0*# |
| 9 | 8 | 26,7 | | 0,0* | | 0,0 |
| 10 | 14 | 46,6 | | 0,0* | | 0,0 |
| Сума | 30 | 100 | 75 | 100 | 60 | 100 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом

В групі вагітних з гестаційним пієлонефритом достовірно зменшується частка жінок з оцінкою стану плода в 8-10 балів. За цих умов статистично вірогідно зростає частка вагітних у яких виявляються початкові порушення стану плода (5-7 балів за шкалою Fischer [143]). При наявності хронічного пієлонефриту погіршення внутрішньоутробного стану плода за даними кардіотокографії були вираженими. В цій групі жінок не реєструвалось вагітних із задовільним станом плода. Так, у 45,0% вагітних з хронічним пієлонефритом стан плода був оцінений в 7 балів, у 20,0% - 6 балів, у 25,0% - 5 балів, а в 10,0% - 4 бали (дані табл. 3.2).

Слід зауважити, що частка жінок з оцінкою стану плода 4 та 7 балів достовірно більша, а з оцінкою 8 балів - достовірно менша, ніж у вагітних з гестаційним пієлонефритом.

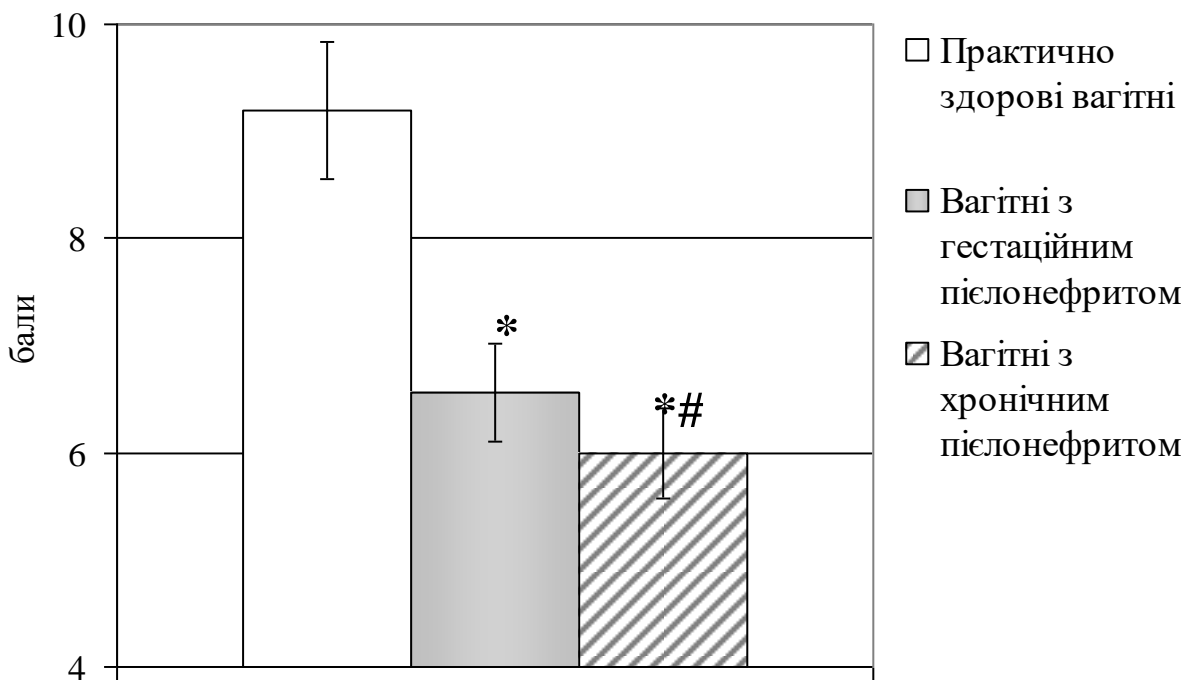


Рис. 3.1. Середній бал за шкалою Fischer в групі контролю і вагітних з пієлонефритом.

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно практично здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Порівняння середнього балу за шкалою Fischer [143] показало, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом цей показник на 28,7% менший ($p<0,05$) порівняно з практично здоровими вагітними. В той же час за хронічного пієлонефриту кардіотокографічний показник достовірно менший, ніж у вагітних з хронічним пієлонефритом: його падіння становить 34,8%, відносно практично здорових жінок.

Дослідження біофізичного профілю плода (див. дані табл. 3.3) показали, що у вагітних групи контролю розподіл балів за шкалою А.М. Vintzileos [227] відбувається наступним чином: у 13,3% випадків – 12 балів, у 20,0% - 11 балів, у 40,0% - 10 балів та у 26,7% вагітних – 9 балів.

Таблиця 3.3

Оцінка біофізичного профілю плода у обстежених вагітних, абс. %

| Бали за шкалою А.М. Vintzileos | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|--------------------------------|---------------------------------|------|-------------------------------|-------|-----------------------------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 4 | - | 0,0 | - | 0,0 | 6 | 10,0*# |
| 5 | - | 0,0 | 6 | 8,0* | 15 | 25,0*# |
| 6 | - | 0,0 | 21 | 28,0* | 9 | 15,0* |
| 7 | - | 0,0 | 21 | 28,0* | 15 | 25,0* |
| 8 | - | 0,0 | 18 | 24,0* | 15 | 25,0* |
| 9 | 8 | 26,7 | 9 | 12,0* | - | 0,0*# |
| 10 | 12 | 40,0 | - | 0,0 | - | 0,0 |
| 11 | 6 | 20,0 | - | 0,0 | - | 0,0 |
| 12 | 4 | 13,3 | - | 0,0 | - | 0,0 |

Примітки: 1. * - $p<0,05$ відносно показників у здорових вагітних;

2. # - $p<0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом.

У вагітних з гестаційним пієлонефритом відмічається достовірне зниження частки жінок у яких стан плода оцінений у 10-12 балів та,

водночас, вірогідно зростає частка вагітних, у яких біофізичний профіль був оцінений у 5-8 балів. В той самий час при хронічному пієлонефриті зміни біофізичного профілю плода були більш значущими. За даним табл. 3.3 розподіл балів був наступний: у 50,0% випадків цей показник становив 7-8 балів, у 15,0% - 6 балів, у 35,0% - 4-5 бали. Отже, у групі вагітних з хронічним пієлонефритом зростає частка жінок з вираженими порушеннями стану плода та достовірно зменшується кількість жінок з початковими змінами стану плода, ніж у жінок з гестаційним пієлонефритом.

Згідно даних рис. 3.2., порівняння середнього балу за шкалою Vintzileos показало, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом цей показник на 31,0 % менший ($p < 0,05$) у порівнянні з практично здоровими вагітними. В той же час при хронічному пієлонефриті цей показник біофізичного профілю плода достовірно менший, ніж у вагітних з хронічним пієлонефритом: його зниження становить 38,7% відносно практично здорових жінок.

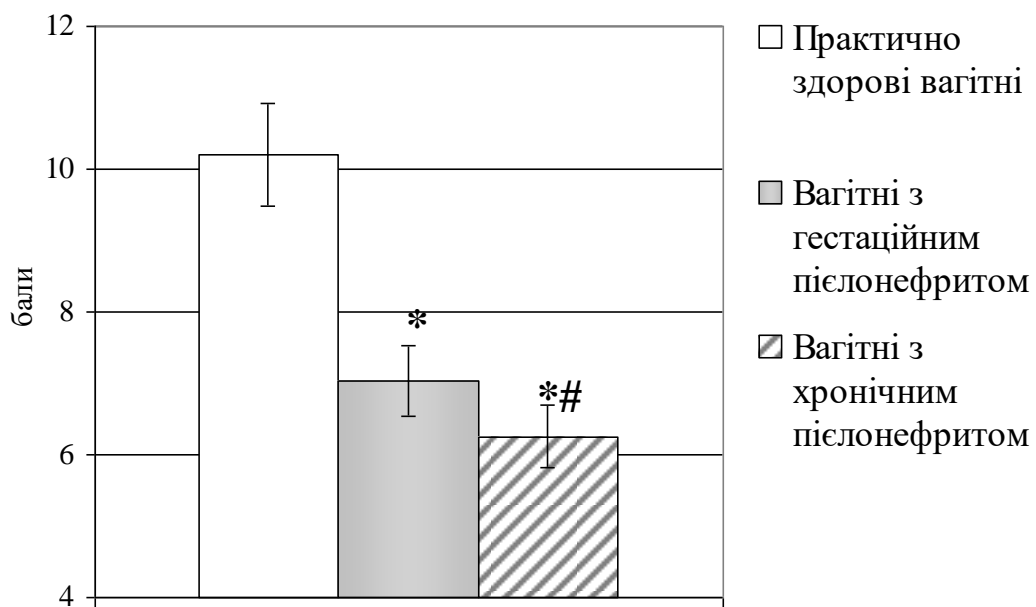


Рис. 3.2. Середній бал за шкалою Vintzileos в групі контролю і вагітних з пієлонефритом.

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно практично здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

В наступній частині роботи нами проведена оцінка показників гемодинаміки в системі мати-плацента-плід. Виявилось, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом в басейні маткових артерій достовірно зростають показники судинного опору (див. дані табл. 3.4).

Так, за даними табл. 3.4, в групі вагітних з гестаційним пієлонефритом відмічається збільшення на 15,4% СДС, на 18,5% ІР та на 15,8% ІІ. У жінок з хронічним пієлонефритом зміни фетоплацентарної гемодинаміки більш виражені. Зокрема, збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно 15,2%, 24,7%, 19,3%, відносно групи вагітних з гестаційним пієлонефритом, та 33,0%, 47,7%, 38,2%, порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3.4

Допплерометричні показники кровотоку в матковій артерії у обстежених вагітних, (M±m)

| Групи вагітних | n | СДС | ІР | ІІ |
|---------------------------|----|-------------|-------------|-------------|
| Практично здорові вагітні | 30 | 1,82±0,03 | 0,65±0,02 | 0,76±0,02 |
| Гестаційний пієлонефрит | 75 | 2,10±0,05* | 0,77±0,03* | 0,88±0,01* |
| Хронічний пієлонефрит | 60 | 2,42±0,07*# | 0,96±0,01*# | 1,05±0,03*# |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

За даними табл. 3.5, у вагітних з гестаційним пієлонефритом також порушується кровотік в басейні пупкової артерії: збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно на 14,7; 16,2 та 16,9%. В групі вагітних з хронічним пієлонефритом ще в більшій мірі поглиблюються зміни гемодинаміки в артеріях пуповини. За цих умов збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно 28,5; 41,9 та 41,0%, порівняно з контролем.

Таблиця 3.5

**Допплерометричні показники кровотоку в артерії пуповини
у обстежених вагітних, (M±m)**

| Групи вагітних | n | СДС | ІР | ПІ |
|---------------------------|----|-------------|-------------|-------------|
| Практично здорові вагітні | 30 | 3,12±0,05 | 0,62±0,01 | 0,83±0,02 |
| Гестаційний пієлонефрит | 75 | 3,58±0,03* | 0,72±0,02* | 0,97±0,03* |
| Хронічний пієлонефрит | 60 | 4,01±0,07*# | 0,88±0,03*# | 1,17±0,05*# |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Таким чином, за умов гестаційного пієлонефриту достовірно частіше відмічаються ускладнення вагітності такі, як прееклампсія легкого та середнього ступеня важкості, загроза переривання вагітності, анемія вагітних, плацентарна дисфункція, порівняно з практично здоровими вагітними. Поряд з цим відмічаються порушення стану плода (за даними кардіотокографії і біофізичного профілю) та зростає опір в судинах фетоплацентарної системи. За умов хронічного пієлонефриту вказані зміни носять більш виражений характер, порівняно з гестаційним пієлонефритом.

3.2. Перебіг пологів, післяпологового періоду та стан новонародженого у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

Аналіз часу виникнення регулярної пологової діяльності, яка призвела до пологів, показав, що у всіх практично здорових вагітних термін пологів становив 39-40 тижнів, тоді як серед жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом термінові пологи реєструвались лише у 72,0 та 60,0% жінок відповідно. В той же час передчасні пологи в терміні 35-38 тижнів мали місце у 20,0% та 25,0% жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом, а в

терміні – 30-34 тижні – у 8,0 та 15,0% вагітних з вказаною патологією нирок відповідно (дані табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Термін пологів у обстежених жінок, абс. %

| Термін пологів | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|----------------|---------------------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| 30-34 тижні | - | - | 6 | 8,0* | 9 | 15,0* |
| 35-38 тижнів | - | - | 15 | 20,0* | 15 | 25,0* |
| 39-40 тижнів | 30 | 100,0 | 54 | 72,0* | 36 | 60,0* |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних.

З'ясувалось, що у всіх практично здорових жінок відбулись пологи (табл. 3.7) через природні пологові шляхи в строк 39-40 тижнів (табл. 3.7). Натомість, у 40,0% жінок з гестаційним пієлонефритом та 55,0% з хронічним пієлонефритом проводили кесарський розтин. Відповідно через природні пологові шляхи пройшли пологи у третій частині вагітних з гестаційним пієлонефритом та приблизно у половини вагітних з хронічним пієлонефритом.

Таблиця 3.7

Вид розродження у жінок обстежуваних груп, абс. %

| Вид розродження | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|-------------------|---------------------------------|-------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Кесарський розтин | - | - | 30 | 40,0* | 33 | 55,0* |
| Природній | 30 | 100,0 | 45 | 60,0* | 27 | 45,0* |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних.

Відносно структури акушерських ускладнень нами було відмічено, що серед жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом у 26,0% і 40,0% відповідно пологи ускладнювались передчасним відходженням навколоплодових вод, на відміну від групи практично здорових вагітних, де ця цифра становила 3,33% (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Структура ускладнень під час пологів у обстежених жінок, абс. %

| Ускладнення в пологах | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|--|---------------------------------|------|-------------------------------|-------|-----------------------------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Передчасне відходження навколоплодових вод | 1 | 3,33 | 21 | 28,0* | 24 | 40,0* |
| Дистрес плода | 4 | 13,3 | 27 | 36,0* | 33 | 55,0*# |
| Аномалії пологової діяльності | 1 | 3,33 | 15 | 20,0* | 18 | 30,0* |
| Крововтрата в пологах більша за фізіологічну | - | - | 7 | 8,0* | 12 | 20,0* |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Згідно даних табл. 3.8, аномалії пологової діяльності у вагітних з патологією нирок відмічались у 20,0% жінок з гестаційним пієлонефритом і у 30,0% з хронічним пієлонефритом, а у здорових вагітних – у 3,33%. У групах жінок із захворюваннями нирок дистрес плода мав місце у 36,0% і 55,0% випадків відповідно, в той час як у групі контролю вона складала лише 13,3% випадків. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

крововтрату під час пологів більше за фізіологічну мали 8,0 та 20,0% жінок відповідно, тоді як серед контрольної групи така крововтрата не спостерігалась. Слід зауважити, що частота дистресу плода серед вагітних з хронічним пієлонефритом достовірно (на 19,0%) вища, ніж серед жінок з гестаційним пієлонефритом.

Стан новонароджених, які народились в результаті передчасних пологів та пологів в терміні 39-40 тижнів вагітності у жінок обох груп представлені в табл. 3.9.

Таблиця 3.9

Стан новонароджених у жінок досліджуваних груп, $M \pm m$

| Показники стану новонароджених | Практично здорові вагітні, n=30 | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | Хронічний пієлонефрит, n=60 |
|--|---------------------------------|-------------------------------|-----------------------------|
| Частота народження недоношених, абс. % | - | 21 (28,0%) | 24 (40,0%) |
| Вага доношених, г | 3520±110 | 3124±118* | 2870±105* |
| Вага недоношених, г | - | 2356±116 | 2014±104# |
| Оцінка за шкалою Апгар, бал | 8,37±0,13 | 7,48±0,13* | 6,93±0,20*# |
| Частота асфіксій легкого ст. % | 3,33 | 28,0* | 32,5* |
| Частота асфіксій середнього ст. % | - | 8,0* | 22,5*# |
| Частота асфіксій важкого ст. % | - | - | - |
| Перинатальна смертність, випадки | - | - | - |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом

Середня вага доношених дітей, які народились від жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом достовірно була меншою відповідно на 11,3 та 18,5%, в порівнянні з новонародженими практично здорових жінок (див. табл. 3.9). Що стосується недоношених новонароджених, то в групі з хронічним пієлонефритом їх вага була достовірно меншою (на 14,5%), ніж в групі з хронічним пієлонефритом.

При оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар нами отримано наступні дані (див. табл. 3.9): середня оцінка новонароджених від жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом була меншою відносно групи здорових вагітних ($p < 0,05$) відповідно на 10,6 та 17,1%. При цьому у вагітних з хронічним пієлонефритом цей показник був також достовірно меншим, відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

При аналізі ускладнень у новонароджених нами встановлено, що серед практично здорових вагітних відмічалась лише асфіксія легкого ступеня у 3,33% випадків. В той самий час у новонароджених від жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом відмічалось достовірне зростання частоти асфіксії легкого (відповідно у 28,0% і 32,5%) і середнього ступеня (відповідно у 8,0% та 22,5% випадків). При цьому за частотою асфіксії середнього ступеня важкості вагітні з хронічним пієлонефритом достовірно випереджали вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Нами також було оцінено перебіг післяпологового періоду у жінок досліджуваних груп (див. табл. 3.10).

З'ясувалось, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом у порівнянні з групою контролю у 4,8 рази частіше спостерігалась субінволюція матки ($p < 0,05$), в 2,1 рази частіше – лактостаз ($p > 0,05$), в 3,6 рази - субфібрилітет та в 6 разів – лохіометра ($p < 0,05$). В той же час у вагітних з хронічним пієлонефритом субінволюція матки спостерігалась у 6,8 разів частіше ($p < 0,05$), лактостаз - в 2,6 рази частіше ($p > 0,05$), субфібрилітет - в 4,75 рази, а лохіометра - в 7,5 рази ($p < 0,05$). Статистично достовірних відмінностей в структурі ускладнень післяпологового періоду між групами вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом виявлено не було, хоча зафіксована

тенденція щодо переважання частоти вказаних ускладнень саме серед жінок з хронічним пієлонефритом.

Таблиця 3.10

**Структура ускладнень післяпологового періоду
у жінок досліджуваних груп, абс. %**

| Перебіг післяпологового періоду | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|---------------------------------|---------------------------------|------|-------------------------------|-------|-----------------------------|-------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Субінволюція матки | 1 | 3,33 | 12 | 16,0* | 12 | 20,0* |
| Лактостаз | 2 | 6,67 | 9 | 12,0 | 9 | 15,0 |
| Субфібрилітет | 3 | 10,0 | 27 | 36,0* | 27 | 45,0* |
| Лохіометра | 2 | 6,67 | 30 | 40,0* | 30 | 50,0* |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних.

Разом з неонатологами нами було прослідковано перебіг раннього неонатального періоду у новонароджених від жінок досліджуваних груп. Отримані нами дані представлені в табл. 3.11. Зі структури захворюваності новонароджених найчастіше мав місце синдром ЗРП, який зустрічався у 16,0% випадків серед жінок з гестаційним пієлонефритом та у 30,0% випадків серед жінок з хронічним пієлонефритом.

Встановлено, що у новонароджених від жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом достовірно частіше зустрічається первинний ателектаз. Відмічається тенденція до збільшення частоти перинатального ураження ЦНС, кон'югаційної жовтяниці та гемолітичної хвороби новонароджених, порівняно з контрольною групою. Між групами з гестаційним та хронічним пієлонефритом існували достовірні відмінності щодо частоти розвитку синдрому ЗРП, який достовірно частіше виявлявся саме в групі жінок з хронічним пієлонефритом.

Таблиця 3.11

**Структура захворюваності новонароджених у жінок досліджуваних груп,
абс. %**

| Захворювання новонароджених | Практично здорові вагітні, n=30 | | Гестаційний пієлонефрит, n=75 | | Хронічний пієлонефрит, n=60 | |
|-----------------------------|---------------------------------|------|-------------------------------|-------|-----------------------------|--------|
| | Абс. | % | Абс. | % | Абс. | % |
| Первинний ателектаз | - | - | 15 | 20,0* | 12 | 20,0* |
| Перинатальне ураження ЦНС | - | - | 3 | 4,0 | 6 | 10,0 |
| Синдром ЗРП | - | - | 12 | 16,0* | 18 | 30,0*# |
| Гемолітична хвороба | 1 | 3,33 | 6 | 8,0 | 6 | 10,0 |
| Кон'югаційна жовтяниця | 1 | 3,33 | 9 | 12,0 | 6 | 10,0 |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у вагітних з гестаційним пієлонефритом

Отримані нами дані свідчать, що за умов гестаційного та, особливо, хронічного пієлонефриту збільшується частка передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічаються такі ускладнення пологів як передчасне відходження навколоплодових вод, дистрес плода, аномалії пологової діяльності та крововтрата більша за фізіологічну (більше 300 мл), післяпологового періоду, а саме субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра. Поряд з цим збільшується частка недоношених новонароджених, достовірно зменшується вага новонароджених, частіше виникає асфіксія легкого та середнього ступеня важкості, зростає захворюваність новонароджених (первинний ателектаз та синдром ЗРП).

Основні наукові результати розділу опубліковані в працях [60].

РОЗДІЛ 4

ДОСЛІДЖЕННЯ РОЛІ ГІПЕРГОМОЦИСТЕЇНЕМІЇ, ЗАПАЛЕННЯ,
ОКСИДАТИВНОГО СТРЕСУ ТА ПОРУШЕНЬ У СИСТЕМІ L-АРГІНІН /
NO В РОЗВИТКУ ДИСТРЕСА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

Пієлонефрит у вагітних являється досить актуальною проблемою практичного акушерства, адже несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду [37, 50, 51, 101]. Досить часто пієлонефрит супроводжується виникненням дисфункції плаценти та у 20-30% призводить до формування дистреса плода [45]. Висока поширеність пієлонефриту свідчить про невирішеність питань патогенезу, ранньої діагностики, прогнозування, ефективної профілактики та лікування дистреса плода у вагітних з хронічним пієлонефритом.

В патогенезі дистреса плода важливу роль відіграє активація процесів вільнорадикального окиснення ліпідів, окисної модифікації білків, порушення балансу в системі вазоконстриктори / вазодилататори та розвиток ендотеліальної дисфункції [16]. Однак, до кінця залишається невирішеним питання в якій мірі розлади цих процесів інтегровані в формування дистреса плода. Залишається невідомою роль інших метаболічних чинників, а саме гіпергомоцистеїнемії та цитокінового дисбалансу, у розвитку дисфункції плода за умов пієлонефриту у вагітних.

Метою нашого дослідження було оцінити роль гіпергомоцистеїнемії, запалення, оксидативного стресу та розладів в системі L-аргінін / NO у формування дистреса плода, ідентифікувати найбільш значущі метаболічні предиктори цього патологічного стану і на цій основі створити модель індивідуального прогнозування порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом.

Було обстежено 30 практично здорових вагітних жінок (1 група) та 90 вагітних з пієлонефритом. Хворі з пієлонефритом були розподілені на 2

групи: з гестаційним пієлонефритом (2 група, n=40); з хронічним пієлонефритом в стадії загострення (3 група, n=50). Серед вагітних з пієлонефритом (n=90) дистрес плода відмічався у 40 осіб, що становить 44,4%.

4.1. Оцінка вмісту гомоцистеїну, маркерів запалення, оксидативного стресу та рівня вазоактивних молекул в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

Дослідження вмісту гомоцистеїну в сироватці крові показало, що у вагітних з пієлонефритом відмічається формування синдрому гіпергомоцистеїнемії (див. табл. 4.1). У здорових вагітних вміст гомоцистеїну коливався в межах від 5,0 до 15,0 мкмоль/л і в середньому становив 8,87 мкмоль/л, тоді як у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом цей показник був відповідно на 42,0 та 57,0% ($p < 0,001$) вищим.

Таблиця 4.1

Вміст гомоцистеїну в сироватці крові та його ранжування у здорових вагітних і вагітних з гестаційним і хронічним пієлонефритом

| Характеристика груп | | ГЦ, мкмоль/л | Частота виявлення рівня ГЦ, n (%) | | |
|---------------------|---------------------------------|-----------------|-----------------------------------|---------------------|------------------|
| | | | оптимальний | гранично високий | високий |
| | | M±m | <10 мкмоль/л | 10-15 мкмоль/л | > 15 мкмоль/л |
| 1. | Практично здорові вагітні, n=30 | 8,87±0,58 | 21 70,0% | 6 20,0% | 3 10,0% |
| 2. | Гестаційний пієлонефрит, n=50 | 12,6±0,59 | 17 34,0% | 15 30,0% | 18 36,0% |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,001 |
| 3. | Хронічний пієлонефрит, n=40 | 14,0±0,60 | 8 20,0% | 14 35,0% | 18 45,0% |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,001 |
| | p _{2,3} | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

Ранжування вмісту гомоцистеїну виявило, що в групі вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом відмічається достовірне зменшення числа осіб з оптимальним (на 36,0 і 50,0% відповідно) та гранично високим рівнем гомоцистеїну (на 10,0 і 15,0% відповідно), тоді як частка осіб з високим вмістом гомоцистеїну (> 15 мкмоль/л) статистично вірогідно зростає (на 26,0 і 35,0% відповідно), порівняно з такими показниками у групі здорових вагітних.

Розвиток дистреса плода у вагітних з пієлонефритом супроводжується посиленням гіпергомоцистеїнемії (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Вміст гомоцистеїну в сироватці крові та його ранжування у вагітних з гестаційним і хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода

| Характеристика груп | | ГЦ, мкмоль/л | Частота виявлення рівня ГЦ, n (%) | | |
|---------------------|---|-----------------|-----------------------------------|---------------------|------------------|
| | | | оптималь- ний | гранично високий | високий |
| | | M±m | <10 мкмоль/л | 10-15 мкмоль/л | > 15 мкмоль/л |
| 1 | Вагітні з пієлонефритом без дистреса плода, n=50 | 10,4±0,40 | 25 50,0% | 24 48,0% | 1 2,0% |
| 2 | Вагітні з пієлонефритом та дистресом плода, n= 40 | 16,7±0,38 | 2 5,0 | 5 12,5% | 33 82,5% |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 | <0,05 | <0,001 |

Так, в групі вагітних у яких відмічається порушення стану плода вміст гомоцистеїну був на 60,6% ($p<0,001$) більшим, порівняно з таким у вагітних з гестаційним або хронічним пієлонефритом без дистреса плода. Під час ранжування вмісту гомоцистеїну у дослідній групі жінок виявлено, що серед вагітних у яких діагностовано дистрес плода відмічається достовірне зменшення частки осіб з оптимальним та гранично високим рівнем гомоцистеїну (в 10 і 2,7 разів відповідно) та вірогідне зростання частки осіб з високим рівнем гомоцистеїну в 1,7 рази. Отже, формування дисфункції плода асоціюється з поглибленням розладів обміну сірковмісної амінокислоти

гомоцистеїну в організмі вагітних жінок та збільшенням вираженості й поширеності гіпергомоцистеїнемії.

Нами проведена оцінка поширеності та вираженості запального синдрому за рівнем С-реактивного білку (СРБ) та інтерлейкіну-6 в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. Нами встановлено, що у здорових вагітних вміст СРБ коливався в межах від 1,5 до 5,8 мг/л і в середньому становив 3,01 мг/л (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

**Вміст С-реактивного білку в сироватці крові та його ранжування
у здорових вагітних та вагітних з гестаційним і хронічним
пієлонефритом**

| Характеристика груп | | СРБ, мг/л | Частота виявлення рівня СРБ, n (%) | | |
|---------------------|------------------------------------|-----------|------------------------------------|---------------------|---------------|
| | | | оптималь- ний | гранично високий | високий |
| | | M±m | <4,0 мг/л | 4,0-5,0 мг/л | > 5,0 мг/л |
| 1 | Практично здорові вагітні, n=30 | 3,01±0,23 | 22 73,3% | 7 23,3% | 1 3,4% |
| 2 | Гестаційний пієлонефрит, n=50 | 4,48±0,19 | 15 30,0% | 15 30,0% | 20 40,0% |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,001 |
| 3 | Хронічний пієлонефрит, n=40 | 4,98±0,21 | 7 17,5% | 14 35,0% | 19 47,5% |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,001 |
| | p _{2,3} | >0,05 | >0,05 | >0,05 | >0,05 |

В групі контролю превалювали особи з оптимальним рівнем СРБ (73,3%), тоді як частка вагітних з гранично високим та високим рівнем цього показника становила 23,3 та 3,4% відповідно. При гестаційному та, особливо, при хронічному пієлонефриті реєструвалось достовірне зростання вмісту

СРБ на 48,9 та 65,6% відповідно. Проведення ранжування показало, що в групі вагітних з пієлонефритом частка осіб з оптимальним рівнем СРБ на 43,3 і 55,8% менше, а з високим – на 36,9 і 44,2% відповідно з гестаційним і хронічним пієлонефритом вище ніж серед здорових вагітних. При цьому частота гранично високого рівня СРБ у здорових вагітних та жінок з пієлонефритом достовірно не відрізнялась між собою.

Виникнення дистреса плода у вагітних з пієлонефритом супроводжується достовірним зростанням рівня СРБ у сироватці крові на 24,3% (див. табл. 4.4). При цьому в групі жінок з пієлонефритом та діагностованим дистресом плода достовірно превалювала частка жінок з високими показниками СРБ в сироватці крові, тоді як за умов відсутності порушень стану плода високою була частка жінок з оптимальним та гранично високим рівнями СРБ в сироватці крові.

Таблиця 4.4

**Вміст С-реактивного білку в сироватці крові та його ранжування
у вагітних з гестаційним і хронічним пієлонефритом залежно від
наявності дистреса плода**

| Характеристика груп | | СРБ, мг/л | Частота виявлення рівня СРБ, n (%) | | |
|---------------------|---|-----------|------------------------------------|---------------------|-------------|
| | | | оптималь- ний | гранично високий | високий |
| | | M±m | <4,0 мг/л | 4,0-5,0 мг/л | > 5,0 мг/л |
| 1 | Вагітні з пієлонефритом без дистреса плода, n=50 | 4,24±0,19 | 16 32,0% | 21 42,0% | 13 26,0% |
| 2 | Вагітні з пієлонефритом та дистресом плода, n= 40 | 5,27±0,18 | 5 12,5% | 10 25,0% | 25 62,5% |
| | P _{1,2} | <0,001 | <0,05 | >0,05 | <0,001 |

Оцінка вмісту інтерлейкіну-6 в сироватці крові показало, що у здорових вагітних його рівень коливається від 4,7 до 9,4 нг/л і в середньому становить 6,54 нг/л (табл. 4.5). У цій групі вагітних переважає частка вагітних з оптимальним рівнем інтерлейкіну-6 і їй значно поступається частка вагітних з гранично високим та, особливо, з високим рівнем цього цитокіну. За умов гестаційного та хронічного пієлонефриту відмічається статистично вірогідне зростання рівня інтерлейкіну-6 на 30,8 та 40,3% відповідно. Проведене ранжування показало, що в групі вагітних з пієлонефритом відмічається статистично вірогідне зростання частки осіб з високим рівнем інтерлейкіну-6 порівняно з групою здорових вагітних.

Таблиця 4.5

Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові та його ранжування у здорових вагітних і вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

| Характеристика груп | | ІЛ-6, нг/л | Частота виявлення рівня ІЛ-6, n (%) | | |
|---------------------|---------------------------------|------------|-------------------------------------|------------------|---------------|
| | | | оптимальний | гранично високий | високий |
| | | M±m | <7,5 нг/л | 7,5-9,0 нг/л | > 9,0 нг/л |
| 1 | Практично здорові вагітні, n=30 | 6,54±0,25 | 20 66,7% | 8 26,7% | 2 6,6% |
| 2 | Гестаційний пієлонефрит, n=50 | 8,55±0,22 | 11 22,0% | 18 36,0% | 21 42,0% |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,001 |
| 3 | Хронічний пієлонефрит, n=40 | 9,17±0,26 | 6 15,0% | 15 37,5% | 19,0 47,5% |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 | >0,05 | <0,001 |

Наявність дистреса плода істотно впливає на рівень інтерлейкіну-6 в сироватці крові (табл. 4.6). Так, у вагітних з пієлонефритом та

діагностованим дистресом плода рівень інтерлейкіну-6 виявився на 23,2% ($p < 0,001$) вищим, ніж у жінок без дистреса плода.

За умов виникнення дистреса плода також змінюється частота розподілу серед вагітних різних рівнів цього цитокіну. Зокрема, в групі вагітних без дистреса плода частіше виявляють осіб з оптимальним та гранично високим рівнем інтерлейкіну-6. В той самий час серед жінок з діагностованим дистресом плода переважають жінки з високим рівнем інтерлейкіну-6, а частка осіб з оптимальним та гранично високим є низькою та достовірно меншою, порівняно з групою вагітних у яких дистрес плода відсутній.

Таблиця 4.6

Вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові та його ранжування у вагітних з гестаційним і хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода

| Характеристика груп | | ІЛ-6, нг/л | Частота виявлення рівня ІЛ-6, n (%) | | |
|---------------------|--|------------|-------------------------------------|------------------|-------------|
| | | | оптимальний | гранично високий | високий |
| | | M±m | <7,5 нг/л | 7,5-9,0 нг/л | > 9,0 нг/л |
| 1 | Вагітні з пієлонефритом без дистреса плода, n=50 | 8,01±0,15 | 15 30,0% | 26 52,0% | 9 18,0% |
| 2 | Вагітні з пієлонефритом та дистресом плода, n=40 | 9,87±0,25 | 2 5,0% | 10 25,0% | 28 70,0% |
| | p _{1,2} | <0,001 | >0,05 | <0,01 | <0,001 |

Далі нами проведено аналіз рівня медіаторів запалення від вмісту гомоцистеїну в сироватці (див. дані табл. 4.7). З'ясувалось, що зростання рівня гомоцистеїну у вагітних з пієлонефритом супроводжується накопиченням інтерлейкіну-6 та С-реактивного білка. Так, в групі пацієток з гіпергомоцистеїнемією вміст С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 на 14,0-

14,9% вищий, ніж у вагітних з гранично високим рівнем ГЦ, та на 32,8-59,3% більший порівняно з такими показниками у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. Між вмістом медіаторів запалення та рівнем гомоцистеїну виявляються прямі кореляційні зв'язки помірної сили та слабкі.

Таблиця 4.7

Вміст маркерів запалення в сироватці крові у вагітних жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від рівня гомоцистеїна (M±m)

| Характеристика груп | | С-реактивний білок, мг/л | Інтерлейкін-6, нг/л |
|--|---|--------------------------|---------------------|
| 1 | Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), n=25 | 3,44±0,25 | 7,46±0,21 |
| 2 | Гранично високий рівень ГЦ (10-15 мкмоль/л), n=30 | 4,77±0,14 | 8,69±0,19 |
| | P _{1,2} | <0,001 | <0,001 |
| 3 | ГГЦ (>15 мкмоль/л), n=35 | 5,48±0,18 | 9,91±0,26 |
| | P _{1,3} | <0,001 | <0,001 |
| | P _{2,3} | <0,01 | <0,01 |
| Коефіцієнти кореляції з рівнем гомоцистеїну, r | | 0,48* | 0,57* |

Примітка. * - достовірні коефіцієнти кореляції ($r \geq 0,34$, $p < 0,001$).

Результати ранжування засвідчили, що кількість жінок з високими рівнями СРБ та інтерлейкіну-6 була достовірно вищою в групі хворих з ГГЦ (дані табл. 4.8). У вагітних з гіпергомоцистеїнемією частота виявлення аберантних рівнів медіаторів запалення достовірно вища, ніж у жінок з гранично високим та оптимальним їх рівнем в сироватці крові.

Таким чином, у вагітних з пієлонефритом відмічається зростання вмісту гомоцистеїну в сироватці крові, що тісно асоціюється з розвитком запального

процесу. Формування дистреса плода на тлі пієлонефриту супроводжується посиленням гіпергомоцистеїнемії та поглибленням запального процесу.

Таблиця 4.8

Частота виявлення аберантних рівнів медіаторів запалення в сироватці крові у вагітних з дистресом плода залежно від рівня гомоцистеїну, n (%)

| Характеристика груп | | Частота виявлення аберантних рівнів медіаторів запалення, n (%) | |
|---------------------|---|---|---------------|
| | | С-реактивний білок | Інтерлейкін-6 |
| | | > 5,0 мг/л | > 9,0 нг/л |
| 1 | Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), n=25 | 3 12% | 2 8,0% |
| 2 | Гранично високий рівень ГЦ (10-15 мкмоль/л), n=30 | 8 26,7% | 8 26,7% |
| | P _{1,2} | >0,05 | >0,05 |
| 3 | ГГЦ (>15 мкмоль/л), n=35 | 26 74,3% | 27 77,1% |
| | P _{1,3} | <0,001 | <0,001 |

В подальшому ми оцінили активність процесів пероксидації ліпідів та білків у сироватці крові вагітних з пієлонефритом (табл. 4.9). Виявлено, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом посилюються процеси ліпопероксидації та окисної деструкції білків, доказом чого є достовірне зростання малонового діальдегіду (на 42,0%) та карбонільних груп білків (на 25,6%). При хронічному пієлонефриті реєструються більш масштабні зміни вмісту метаболітів перекисного окиснення ліпідів (збільшуються на 50,4%) та протеїнів (зростають на 33,8%) в сироватці крові.

Таблиця 4.9

Вміст продуктів пероксидації ліпідів та білків у сироватці крові вагітних з пієлонефритом ($M \pm m$)

| Характеристика груп | | Малоновий діальдегід, мкмоль/л | Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїну |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|--|
| 1 | Практично здорові вагітні, n=30 | 3,66±0,16 | 53,6±1,38 |
| 2 | Гестаційний пієлонефрит, n=50 | 5,20±0,15 | 67,3±1,24 |
| | P _{1,2} | <0,001 | <0,001 |
| 3 | Хронічний пієлонефрит, n=40 | 5,51±0,18 | 71,7±1,56 |
| | P _{1,3} | <0,001 | <0,001 |
| | P _{2,3} | >0,05 | <0,05 |

З'ясувалось, що вміст продуктів деградації ліпідів та білків досить відрізняється у вагітних залежно від наявності дистреса плода (див. табл. 4.10). Зокрема, у жінок з пієлонефритом та порушенням стану плода вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп білків у сироватці крові відповідно на 19,3 та 15,9% вищий, порівняно з такими показниками у вагітних без дистреса плода.

Таблиця 4.10

Вміст продуктів пероксидації ліпідів та білків у сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода (M±m)

| Характеристика груп | | Малоновий діальдегід, мкмоль/л | Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїну |
|---------------------|--|--------------------------------|--|
| 1 | Вагітні з пієлонефритом без дистреса плода, n=50 | 4,91±0,13 | 64,7±0,87 |
| 2 | Вагітні з пієлонефритом та дистресом плода, n=40 | 5,86±0,17 | 75,0±1,56 |
| | P _{1,2} | <0,001 | <0,001 |

Нами було виявлено, що у вагітних з пієлонефритом вміст маркерів окисної деструкції ліпідів та білків тісно асоціюється з рівнем гомоцистеїну в сироватці крові (дані табл. 4.11). А саме, у вагітних з гіпергомоцистеїнемією вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп білків в сироватці крові на 8,70 і 13,7% вищий, ніж у вагітних з гранично високим рівнем ГЦ, і на 21,8 і 43,3% більший порівняно з такими показниками у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. Проведений кореляційний аналіз встановив, що між вмістом метаболітів пероксидації ліпідів та білків і рівнем гомоцистеїну в сироватці крові вагітних з пієлонефритом виявляються прямі кореляційні зв'язки помірної сили.

Таблиця 4.11

Вміст продуктів пероксидації ліпідів та білків у сироватці крові вагітних з дистресом плода залежно від рівня гомоцистеїну ($M \pm m$)

| Характеристика групи | | Малоновий діальдегід, мкмоль/л | Карбонільні групи протеїнів, од.опт.щ./мг протеїну |
|--|---|--------------------------------|--|
| 1 | Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), n=25 | 4,23±0,13 | 61,6±1,01 |
| 2 | Гранично високий рівень ГЦ (10-15 мкмоль/л), n=30 | 5,33±0,15 | 69,0±1,07 |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 |
| 3 | ГГЦ (>15 мкмоль/л), n=35 | 6,06±0,16 | 75,0±1,77 |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 |
| | p _{2,3} | <0,01 | <0,01 |
| Коефіцієнти кореляції з рівнем гомоцистеїну, r | | 0,51* | 0,62* |

Примітка. * - достовірні коефіцієнти кореляції ($r \geq 0,34$, $p < 0,001$).

Ще одним доказом інтенсифікації процесів вільнорадикального окиснення у жінок з пієлонефритом є розвиток тіол-дисульфідного дисбалансу (див. рис. 4.1). Зокрема, у вагітних з гестаційним пієлонефритом реєструється достовірне зниження (на 14,7%) вмісту сульфгідрильних груп відносно здорових вагітних. Натомість за умов хронічного пієлонефриту відмічається більш виражений дефіцит відновлених тіольних груп: падіння їх вмісту в сироватці крові становить 21,2% відносно здорових вагітних.

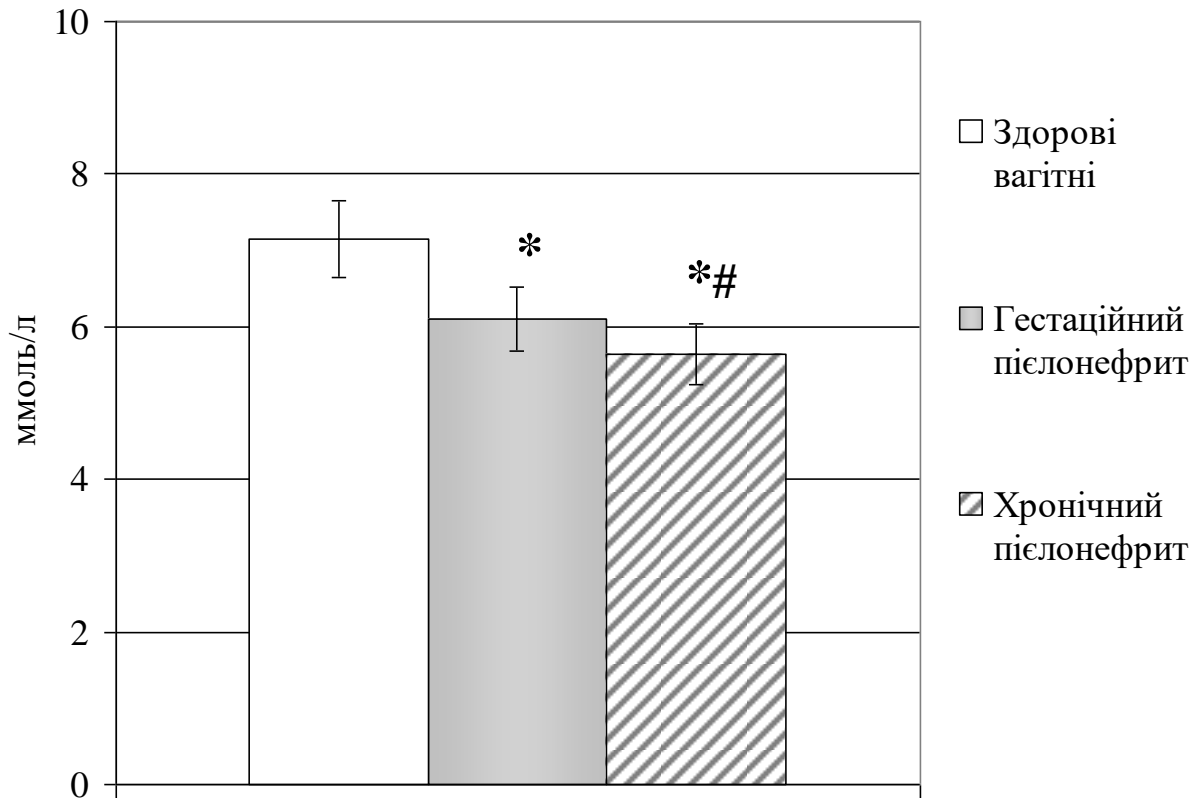


Рис. 4.1. Вміст протеїнових сульфгідрильних груп в сироватці крові вагітних з пієлонефритом.

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Нами проаналізовано зміни вмісту відновлених тіольних груп в сироватці крові вагітних залежно від наявності дистреса плода (рис. 4.2). Було встановлено, що розвиток порушень стану плода на тлі пієлонефриту у вагітних супроводжується поглибленням тіол-дисульфідного дисбалансу. Так, у вагітних без дистреса плода вміст тіольних груп коливається в межах від 5,18 до 7,15 ммоль/л і в середньому становить 6,30 ммоль/л. В той самий час за умов наявності порушень стану плода цей показник є меншим на 14,4% і в середньому становить 5,39 ммоль/л. Формування дефіциту тіольних груп має ряд негативних наслідків, адже супроводжується порушенням редокс-статусу тіолвмісних протеїнів і виявляє депримуєчий вплив на активність більшості регуляторних ензимів.

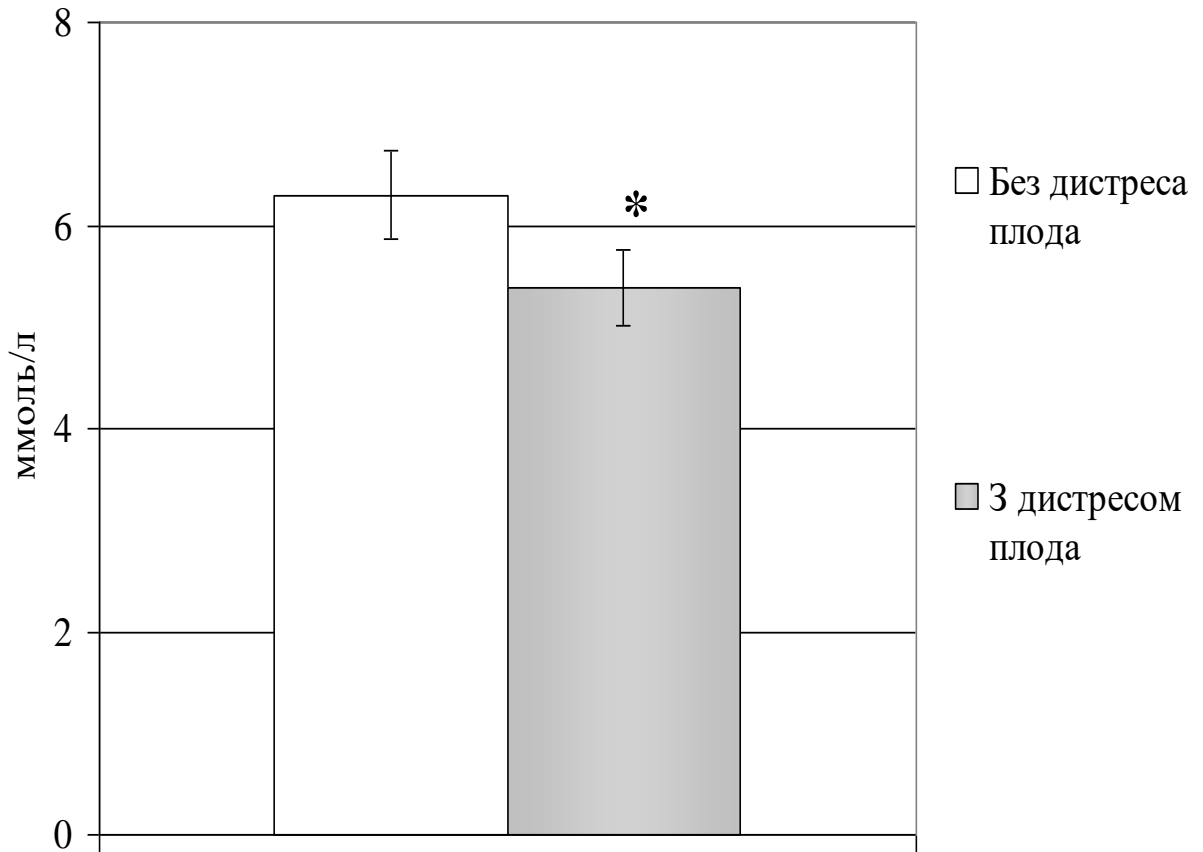


Рис. 4.2. Вміст протеїнових сульфгідрильних груп в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.

Примітка: 1. * - $p < 0,05$ відносно вагітних без дистреса плода.

Дослідження вмісту відновленого глутатіону виявило зменшення запасів цього ендogenous антиоксиданту за умов гестаційного та, особливо, хронічного пієлонефриту (див. рис. 4.3). У вагітних з гестаційним пієлонефритом реєструється достовірне зниження вмісту відновленого глутатіону на 20,8% відносно здорових вагітних. В той же час за умов хронічного пієлонефриту відмічається більш виражене зниження запасів ендogenous антиоксиданту: за цих умов вміст відновленого глутатіону в крові на 26,3% менший, ніж у здорових вагітних.

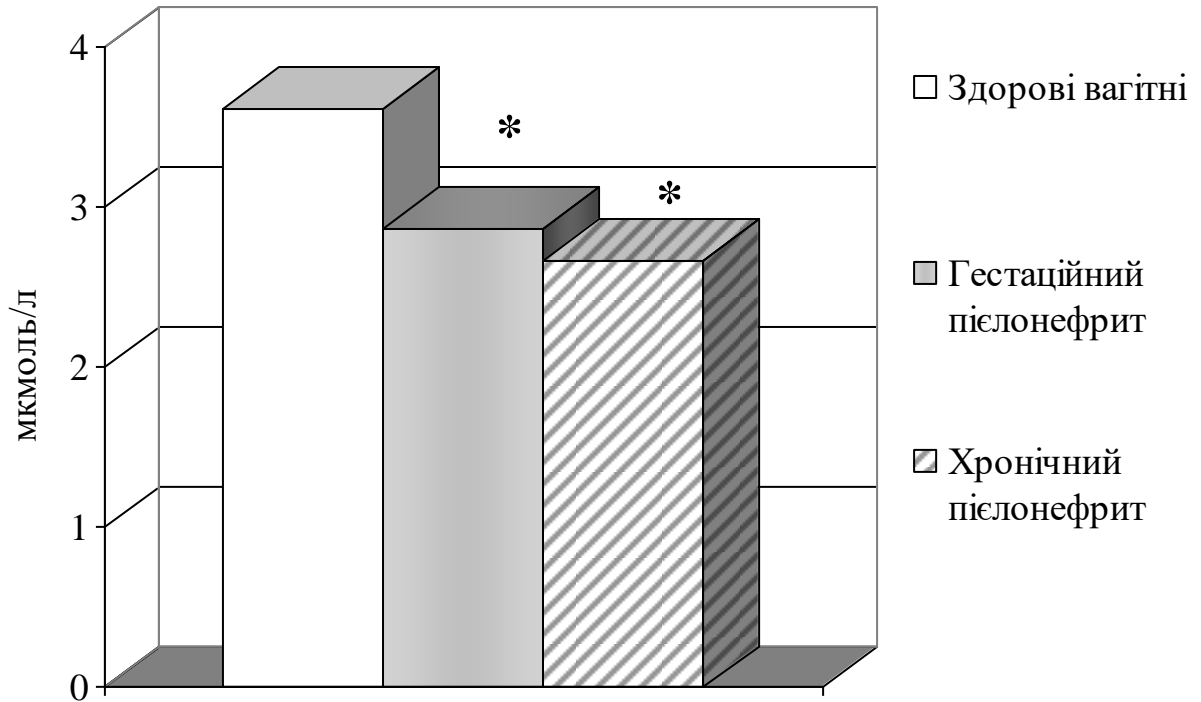


Рис. 4.3. Вміст відновленого глутатіону в крові вагітних з пієлонефритом.

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно здорових вагітних;

2. # - відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Істотні відмінності за вмістом глутатіону в крові виявились при аналізі його рівня у вагітних залежно від наявності функціональних порушень стану плода. Нами встановлено, що формування дистреса плода на тлі пієлонефриту у вагітних супроводжується поглибленням дефіциту ендогенних запасів глутатіону (рис. 4.4). Так, у вагітних без порушень стану плода вміст відновленого глутатіону коливається в межах від 1,56 до 3,70 ммоль/л і в середньому становить 3,12 мкмоль/л. В той же час за умов наявності дистреса плода цей показник є меншим на 42,6% і в середньому становить 2,35 мкмоль/л. Зниження рівня глутатіону у вагітних з пієлонефритом та дистресом плода може бути однією із причин

інтенсифікації процесів ліпопероксидації, окисної деструкції білків, адже ця біологічно активна молекула є кофактором антиоксидантного ензиму – глутатіонпероксидази (руйнує токсичний гідроген пероксид).

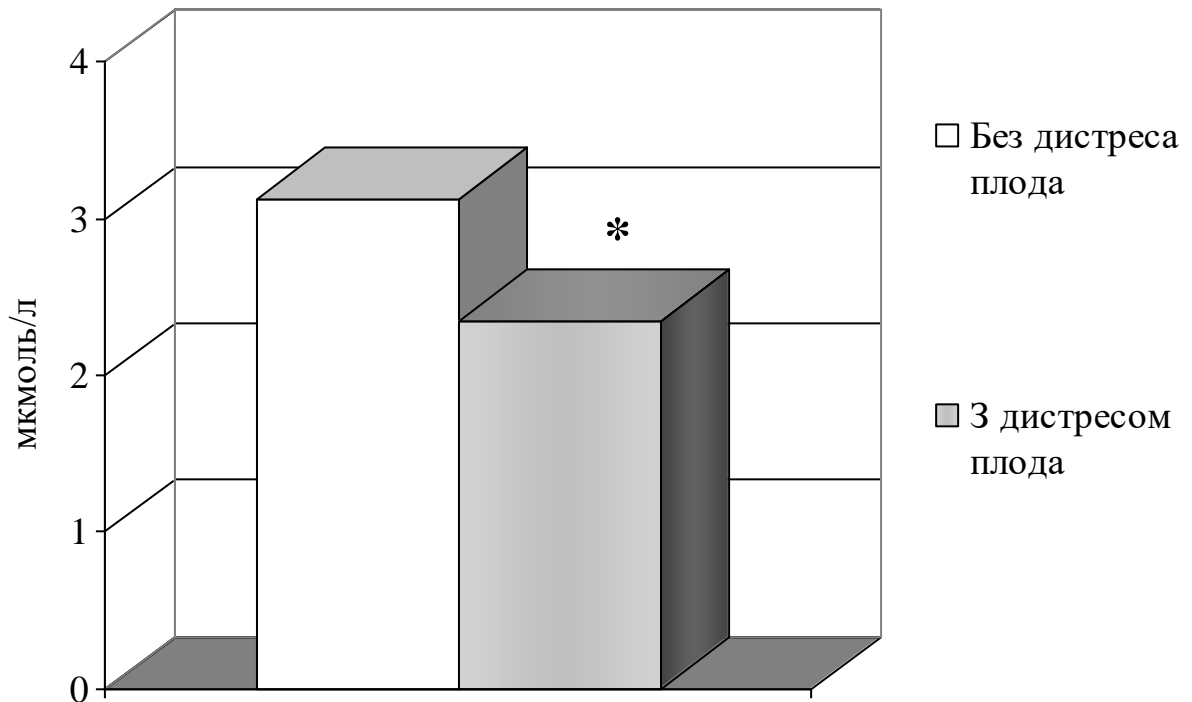


Рис. 4.4. Вміст відновленого глутатіону в крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно вагітних без дистреса плода

В наступній частині роботи ми провели оцінку активності анти- та прооксидантних ензимів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом (табл. 4.12). Нами встановлено, що за умов гестаційного пієлонефриту відмічається достовірне зростання (на 16,1%) активності НАДФН-оксидази (продуцент супероксидного аніон-радикалу) та, водночас, статистично вірогідне зниження (на 14,4%) активності супероксиддисмутази (ензим, який забезпечує інактивацію супероксидного аніон-радикалу) відносно здорових

вагітних. В групі вагітних з хронічним пієлонефритом відмічається більш виражений дисбаланс в системі анти- та прооксидантних ензимів: активність НАДФН-оксидази на 26,3% вища, а активність супероксиддисмутази на 21,0% нижча порівняно з такими показниками у здорових вагітних.

Таблиця 4.12

Активність анти- та прооксидантних ензимів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом ($M \pm m$)

| Характеристика груп | | НАДФН-оксидаза, нмоль/хв/мл | Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка |
|---------------------|---------------------------------|--------------------------------|---|
| 1 | Практично здорові вагітні, n=30 | 3,10±0,06 | 38,5±1,25 |
| 2 | Гестаційний пієлонефрит, n=50 | 3,60±0,07 | 32,9±0,79 |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 |
| 3 | Хронічний пієлонефрит, n=40 | 3,75±0,08 | 30,5±0,82 |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 |
| | p _{2,3} | >0,05 | <0,05 |

Отже, розвиток дистреса плода на тлі пієлонефриту у вагітних призводить до значних зрушень в системі анти- та прооксидантних ензимів (див. табл. 4.13). Так, у вагітних з пієлонефритом та дистресом плода активність НАДФН-оксидази на 13,6% вища, а активність супероксиддисмутази на 17,9% нижча, порівняно з такими показниками у вагітних з пієлонефритом без порушень стану плода.

Таблиця 4.13

Активність анти- та прооксидантних ензимів у сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода (M±m)

| Характеристика груп | | НАДФН-оксидаза, нмоль/хв/мл | Супероксиддисмутаза, ум.од./мг білка |
|---------------------|--|--------------------------------|---|
| 1 | Вагітні з пієлонефритом без дистреса плода, n=50 | 3,46±0,04 | 34,6±0,57 |
| 2 | Вагітні з пієлонефритом та дистресом плода, n=40 | 3,93±0,09 | 28,4±0,82 |
| P _{1,2} | | <0,001 | <0,001 |

З'ясувалось, що виражені відмінності в активності про- та антиоксидантних ензимів у вагітних з пієлонефритом виявляються також залежно від рівня гомоцистеїну (табл. 4.14). Так, у вагітних з гранично високим рівнем гомоцистеїну активність НАДФН-оксидази на 10,2% вища, а активність супероксиддисмутази на 12,2% нижча, ніж у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. В той самий час у вагітних з вмістом гомоцистеїну більше 15 мкмоль/л активність НАДФН-оксидази виявляється на 24,3% вищою, а активність супероксиддисмутази на 20,7% меншою, ніж у вагітних з вмістом гомоцистеїну менше 10 ммоль/л. Проведення кореляційного аналізу показало, що між вмістом гомоцистеїну та активністю ферментів НАДФН-оксидази та супероксиддисмутази виникають слабкі та помірної сили прямі кореляційні зв'язки.

Таблиця 4.14

Активність анти- та прооксидантних ензимів у сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від рівня гомоцистеїну ($M \pm m$)

| Характеристика групи | | НАДФН-оксидаза, нмоль/хв/мл | Супероксиддисмут аза, ум.од./мг білка |
|---|---|--------------------------------|--|
| 1 | Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), $n=25$ | $3,25 \pm 0,03$ | $36,2 \pm 0,65$ |
| 2 | Гранично високий рівень ГЦ ($10-15$ мкмоль/л), $n=30$ | $3,58 \pm 0,06$ | $31,8 \pm 0,87$ |
| | $P_{1,2}$ | $<0,001$ | $<0,001$ |
| 3 | ГГЦ (>15 мкмоль/л), $n=35$ | $4,04 \pm 0,09$ | $28,7 \pm 0,93$ |
| | $P_{1,3}$ | $<0,001$ | $<0,001$ |
| | $P_{2,3}$ | $<0,001$ | $<0,05$ |
| Коефіцієнти кореляції з рівнем гомоцистеїну, r | | $0,46^*$ | $0,59^*$ |

Примітка. * - достовірні коефіцієнти кореляції ($r \geq 0,34$, $p < 0,001$).

Отже, у вагітних з пієлонефритом відмічається посилення вільнорадикального окиснення білків і ліпідів та розвиток тіол-дисульфідного дисбалансу на тлі дефіциту ендогенних антиоксидантів (глутатіону), низької активності антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази та високої активності прооксидантного ензиму – НАДФН-оксидази.

На проведена оцінка змін в системі L-аргінін / NO у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом в залежності від наявності дистреса плода та вмісту гомоцистеїну в сироватці крові. З'ясувалось (див. табл. 4.15), що у вагітних з гестаційним пієлонефритом реєструється достовірне

зменшення запасів прекурсора нітроген монооксиду L-аргініну на 15,0% та стабільних метаболітів NO - нітритів та нітратів на 20,3%. В той же час у вагітних з хронічним пієлонефритом відмічаються більш масштабні зміни в системі синтезу нітроген монооксиду: вміст L-аргініну був статистично вірогідно меншим на 20,8%, а рівень нітритів та нітратів – на 32,2% порівняно зі здоровими вагітними.

Таблиця 4.15

Вміст L-аргініну та стабільних метаболітів нітроген монооксиду в сироватці крові вагітних з пієлонефритом (M±m)

| Характеристика груп | | L-аргінін, мкмоль/л | Нітрити та нітрати, мкмоль/л |
|---------------------|---------------------------------|------------------------|---------------------------------|
| 1 | Практично здорові вагітні, n=30 | 71,1±1,38 | 42,3±1,71 |
| 2 | Гестаційний пієлонефрит, n=50 | 60,4±1,20 | 33,7±1,33 |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 |
| 3 | Хронічний пієлонефрит, n=40 | 56,3±1,20 | 28,7±1,15 |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 |
| | p _{2,3} | <0,05 | <0,01 |

Встановлено, що стан системи L-аргінін / NO у вагітних з пієлонефритом досить чітко відображає стан плода (табл. 4.16). Так, у жінок з діагностованим дистресом плода відмічається, по-перше, достовірне виснаження ендогенних запасів L-аргініну на 13,8%, по-друге, формується дефіцит нітроген монооксиду, про що доказово свідчить зниження сумарного вмісту нітритів та нітратів в сироватці крові на 30,5%.

Таблиця 4.16

Вміст L-аргініну та стабільних метаболітів нітроген монооксиду у сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода (M±m)

| Характеристика груп | | L-аргінін, мкмоль/л | Нітрити та нітрати, мкмоль/л |
|---------------------|--|------------------------|---------------------------------|
| 1 | Вагітні з пієлонефритом без дистреса плода, n=50 | 62,4±1,01 | 36,4±0,92 |
| 2 | Вагітні з пієлонефритом та дистресом плода, n=40 | 53,8±1,13 | 25,3±1,17 |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 |

Істотні відмінності в системі синтезу нітроген монооксиду у вагітних з пієлонефритом відмічаються в залежності від насиченості їх організму амінокислотою гомоцистеїном (табл. 4.17).

Таблиця 4.17

Вміст L-аргініну та стабільних метаболітів нітроген монооксиду в сироватці крові вагітних з дистресом плода залежно від рівня гомоцистеїну (M±m)

| Характеристика групи | | L-аргінін, мкмоль/л | Нітрити та нітрати, мкмоль/л |
|--|---|------------------------|---------------------------------|
| 1 | Оптимальний рівень ГЦ (<10 мкмоль/л), n=25 | 67,1±0,98 | 40,9±0,93 |
| 2 | Гранично високий рівень ГЦ (10-15 мкмоль/л), n=30 | 57,9±1,01 | 31,2±0,85 |
| | p _{1,2} | <0,001 | <0,001 |
| 3 | ГГЦ (>15 мкмоль/л), n=35 | 53,0±1,24 | 24,9±1,29 |
| | p _{1,3} | <0,001 | <0,001 |
| | p _{2,3} | <0,01 | <0,001 |
| Коефіцієнти кореляції з рівнем гомоцистеїну, r | | 0,63* | 0,68* |

Примітка. * - достовірні коефіцієнти кореляції ($r \geq 0,34$, $p < 0,001$).

Так, у вагітних з вмістом гомоцистеїну 10-15 мкмоль/л рівень L-аргініну нижчий на 13,7%, а сумарний рівень нітритів та нітратів – на 23,7%, ніж у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. В той же час у вагітних з вмістом гомоцистеїну більше 15 мкмоль/л рівень L-аргініну нижчий на 39,2%, а сумарний рівень нітритів та нітратів – на 39,3%, ніж у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. Отже, в групі вагітних з пієлонефритом та гіпергомоцистеїнемією відмічається збільшення вагітних з вираженим дефіцитом L-аргініну та низьким рівнем метаболітів нітроген монооксиду. Проведення кореляційного аналізу показало, що між вмістом гомоцистеїну з одного боку та рівнем L-аргініну, нітритів та нітратів з іншого боку виникають прямі кореляційні зв'язки помірної сили.

Зниження рівня NO в крові може бути наслідком переважання процесів його деградації над процесами синтезу, адже відомо, що ця сполука є короткоживучою молекулою і легко руйнується активними формами кисню. Ще однією із можливих причин дефіциту нітроген монооксиду є зниження її синтезу, адже відомо, що за умов ГГЦ накопичується асиметричний диметил-аргінін, який являється інгібітором NO-синтази, зменшується доступність тетрагідробіоптерину до NO-синтази, та відбувається ковалентна модифікація ферменту синтезу NO активними формами кисню.

В наступній частині роботи ми нами оцінено вплив пієлонефриту у вагітних на процеси депонування нітроген-монооксиду. З цією метою в сироватці крові вагітних з пієлонефритом ми оцінили вміст S-нітрозотіолів (рис. 4.5). Виявилось, що у здорових вагітних цей показник коливався в межах від 1,66 до 2,92 мкмоль/л і в середньому становив 2,29 мкмоль/л. В той же час за умов гестаційного пієлонефриту вміст S-нітрозотіолів був достовірно меншим (на 14,0%) і в середньому становив 1,97 мкмоль/л. У вагітних з хронічним пієлонефритом відмічаються ще більш виражені порушення процесів інкорпорації нітроген монооксиду в низькомолекулярні тіоли. У цієї групи вагітних вміст S-нітрозотіолів на 14,2% менший, ніж у

вагітних з гестаційним пієлонефритом, та на 26,2% менший порівняно зі здоровими вагітними.

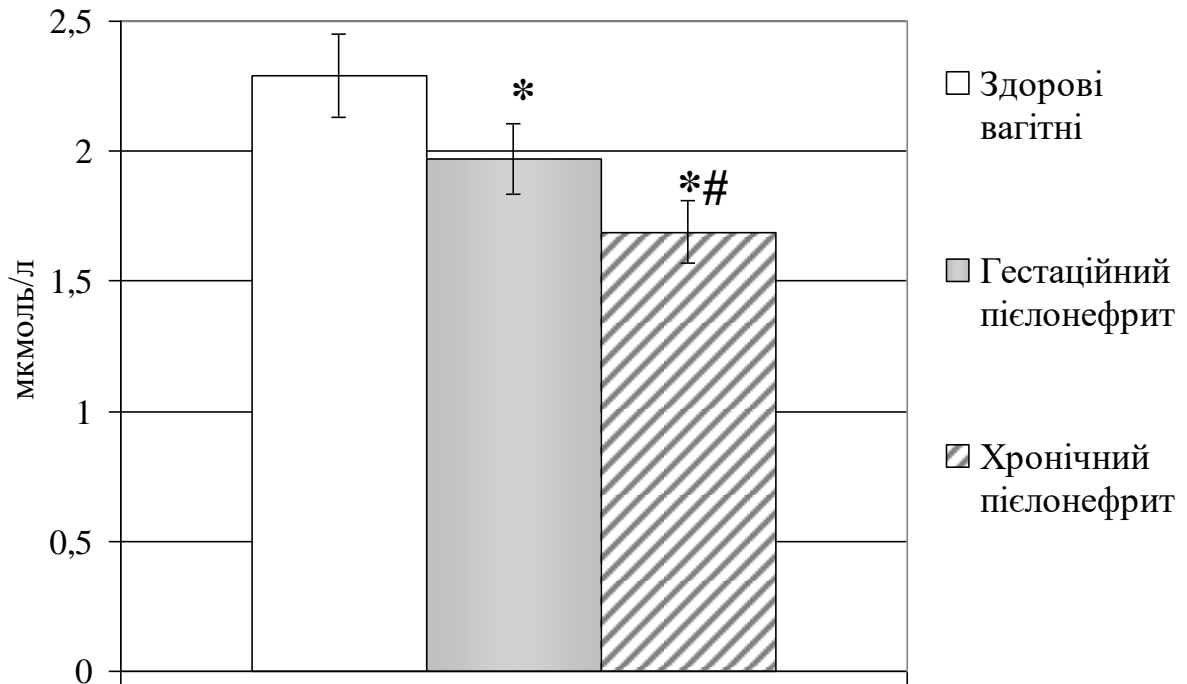


Рис. 4.5. Вміст S-нітрозотіолів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом.

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Виражені зміни процесів депонування нітроген-монооксиду відмічаються за умов розвитку порушень стану плода (рис. 4.6). У вагітних з пієлонефритом без дистреса плода вміст S-нітрозотіолів коливався від 1,44 до 2,65 мкмоль/л і в середньому становив 2,16 мкмоль/л. При розвитку дистреса плода реєструвалося достовірне зниження цього показника (на 32,8%) і його середній рівень становив 1,45 мкмоль/л. Порушення утворення нітрозотіолів ймовірно пов'язано з розвитком тіол-дисульфідного дисбалансу, що виникає у вагітних з пієлонефритом на тлі інтенсифікації процесів окисної деструкції. Слід зауважити, що прогресуюче зниження запасів S-нітрозотіолів досить негативно відображається на регуляції судинного тону в системі мати-

плацента-плід, оскільки нітрозильовані тіоли забезпечують постійне поповнення в крові нітроген-монооксиду – важливої вазорелаксуючої молекули.

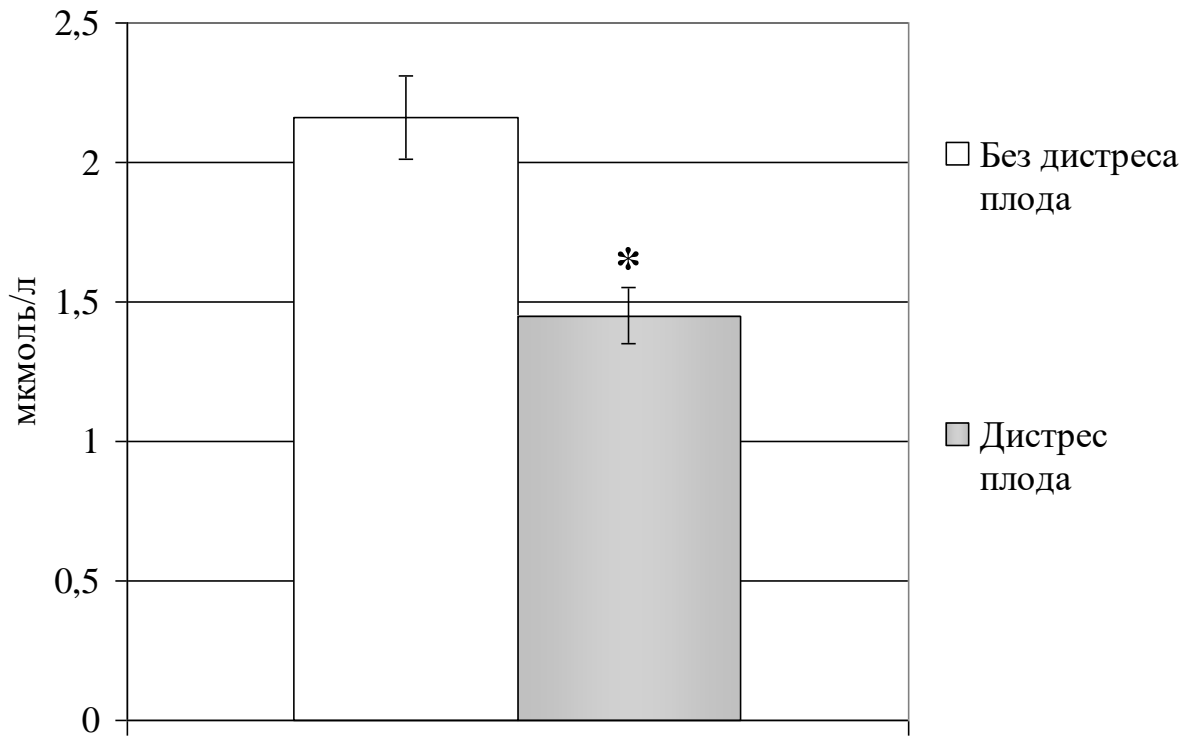


Рис. 4.6. Вміст S-нітрозотіолів в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно вагітних без дистреса плода.

Нами з'ясовано, що у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом вміст S-нітрозотіолів істотно відрізняється залежно від вмісту гомоцистеїну в сироватці крові (рис. 4.7). А саме, у вагітних з пограничним рівнем гомоцистеїну дефіцит нітрозотіолів становить 10,6% порівняно з таким рівнем у осіб з оптимальним рівнем гомоцистеїну. За умов гіпергомоцистеїнемії рівень нітрозотіолів на 32,0% менше, ніж у вагітних з пограничним рівнем гомоцистеїну, та на 39,2% менше, ніж у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. Проведений нами кореляційний аналіз показав, що між вмістом S-нітрозотіолів і рівнем гомоцистеїну в сироватці

крові вагітних з пієлонефритом виявляються прямі кореляційні зв'язки помірної сили ($r=0,63$, $p < 0,001$).

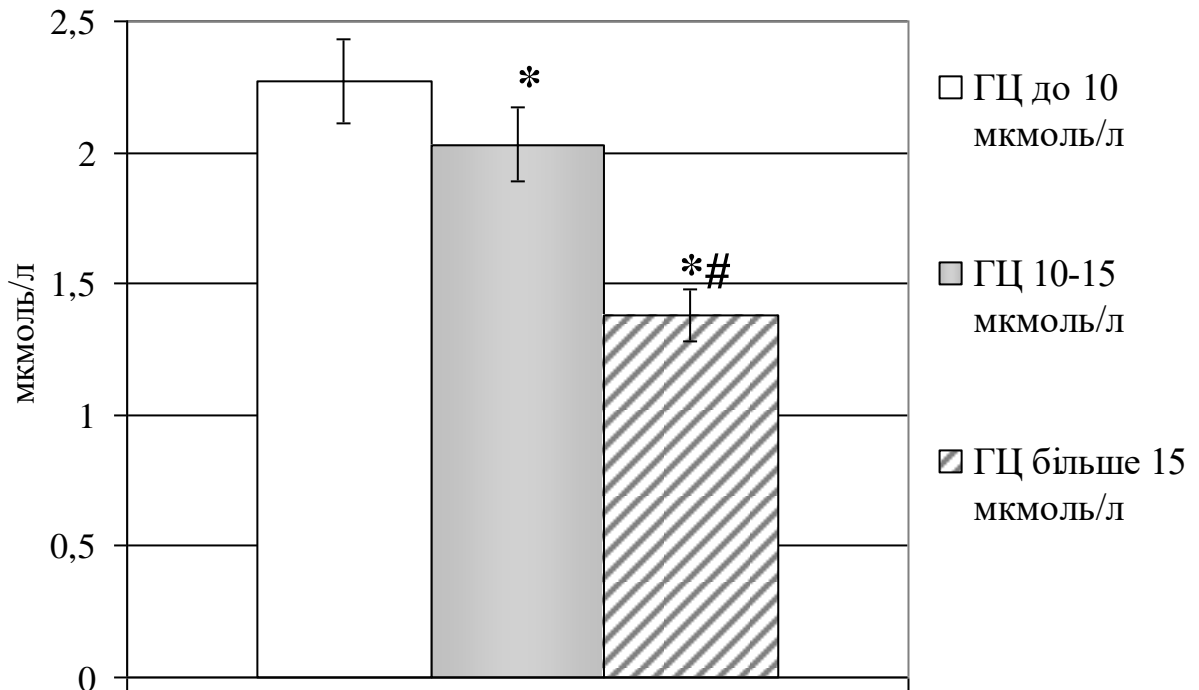


Рис. 4.7. Вміст S-нітрозотіолів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом залежно від рівня гомоцистеїну в сироватці крові.

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно здорових вагітних;

2. # - $p < 0,05$ відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Отже, у вагітних з гестаційним та, особливо, хронічним пієлонефритом реєструється: а) зниження запасів амінокислоти L-аргініну; б) формується дефіцит нітроген монооксиду, про що свідчить статистично вірогідне зниження вмісту нітритів та нітратів; в) порушується інкорпорація оксиду азоту в низькомолекулярні тіоли, доказом чого є достовірне зниження вмісту S-нітрозотіолів. При цьому формування порушень стану плода на тлі гестаційного чи хронічного пієлонефриту супроводжується значним збільшенням змін в системі синтезу та депонування нітроген-монооксиду.

4.2. Дослідження зв'язку між показниками стану плода, фетоплацентарної гемодинаміки та біохімічними показниками сироватки крові у вагітних з пієлонефритом

Перед нами постало питання, які з ідентифікованих нами метаболічних чинників у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом можуть слугувати надійними предикторами порушень стану плода. Для вирішення цього питання нами проведено кореляційний аналіз між показниками, які характеризують функціональний стан плода (середній бал за шкалами Fischer [143] та Vintzileos [227]), а також маркерами метаболічних порушень в організмі вагітних з пієлонефритом (див. дані табл. 4.18).

На нашу думку, найбільш вагомими незалежними детермінантами розвитку порушень стану плода являється вміст гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, нітрозотіолів в сироватці крові, адже саме з цими показниками зафіксовані найбільші по модулю коефіцієнти кореляції з показниками стану плода. Між вмістом ГЦ в сироватці крові та середнім балом за шкалами Fischer [143] та Vintzileos [227] виявлялись помірної сили обернені кореляційні зв'язки ($r=-0,64$ та $-0,69$) і дещо слабші по модулю кореляційні зв'язки виникали з вмістом інтерлейкіну-6 ($r=-0,60$ та $-0,61$) і S-нітрозотіолів ($r=+0,60$ та $+0,62$). Найслабші по модулю кореляційні зв'язки реєструвались між показниками кардіотокографії, біофізичного профілю плода та вмістом C-реактивного білка, малонового діальдегіду, відновлених тіольних груп, карбонільних груп, відновленого глутатіону, аргініну та нітритами і нітратами в сироватці крові. Таким чином, серед усіх виявлених нами метаболічних чинників дистреса плода саме гіпергомоцистеїнемія, цитокіновий дисбаланс (вміст інтерлейкіну-6) та порушення процесів інкорпорації нітроген-монооксиду в низькомолекулярні тіоли (рівень S-нітрозотіолів) мають найбільший внесок у формування порушень стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

Таблиця 4.18

Кореляційні зв'язки показників кардіотокографії, біофізичного профілю плода з маркерами метаболічних порушень в організмі вагітних з пієлонефритом (n=90)

| Біохімічні показники в сироватці крові | Середній бал за шкалою Fischer (КТГ) | Середній бал за шкалою А.М. Vintzileos (БПП) |
|--|--------------------------------------|--|
| Гомоцистеїн | -0,64* | -0,69* |
| СРБ | -0,44* | -0,49* |
| ІЛ-6 | -0,60* | -0,61* |
| Малоновий діальдегід | -0,23* | -0,26* |
| Карбонільні групи | -0,46* | -0,40* |
| Сульфгідрильні групи | +0,42* | +0,44* |
| Відновлений глутатіон | +0,32* | +0,34* |
| L-аргінін | +0,45* | +0,50* |
| Сума нітритів та нітратів | +0,38* | +0,42* |
| Нітрозотіоли | +0,60* | +0,62* |

Примітка. * - достовірність кореляційного зв'язку ($p < 0,05$).

Далі нами проведений кореляційний аналіз між показниками матково-плаценто-плодового кровотоку та маркерами метаболічних порушень в організмі вагітних з пієлонефритом (див. табл. 4.19). Виявилось, що найбільш вагомими незалежними детермінантами порушень фетоплацентарного кровотоку є вміст гомоцистеїну, аргініну, нітритів та нітратів і нітрозотіолів в сироватці крові, оскільки ці показниками виявляли найбільші по модулю коефіцієнти кореляції з індексами резистентності маткової артерії та артерії пуповини. Між вмістом ГЦ в сироватці крові та індексами резистентності в досліджуваних артеріях виявлялись помірної сили прямі кореляційні зв'язки ($r = +0,71$ та $+0,74$). Дещо слабші по модулю обернені кореляційні зв'язки

виникали між показниками фетоплацентарного кровотоку та вмістом S-нітрозотіолів ($r=-0,61$ та $-0,64$), L-аргініну ($r=-0,56$ та $-0,59$), нітритів і нітратів ($r=-0,50$ та $-0,52$). Найслабші по модулю кореляційні зв'язки реєструвались між індексами резистентності маткової артерії і артерії пуповини та вмістом C-реактивного білка, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп. При цьому такі метаболічні показники як вміст карбонільних груп, малонового діальдегіду, відновленого глутатіону в сироватці крові не виявляли достовірних кореляцій з показниками фетоплацентарного кровотоку. Отже, гіпергомоцистеїнемія, виснаження запасів S-нітрозотіолів, L-аргініну, дефіцит нітроген монооксиду в найбільшій мірі інтегровані в розвиток порушень матково-плаценто-плодового кровотоку у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

Таблиця 4.19

Кореляційні зв'язки показників фетоплацентарного кровотоку з маркерами метаболічних порушень в організмі вагітних з пієлонефритом (n=90)

| Біохімічні показники в сироватці крові | Індекс резистентності маткової артерії | Індекс резистентності артерії пуповини |
|--|--|--|
| Гомоцистеїн | +0,71* | +0,74* |
| СРБ | +0,40* | +0,38* |
| ІЛ-6 | +0,41* | +0,42* |
| Малоновий діальдегід | +0,10 | +0,14 |
| Карбонільні групи | +0,15 | +0,16 |
| Сульфгідрильні групи | -0,38* | -0,39* |
| Відновлений глутатіон | -0,14 | -0,10 |
| L-аргінін | -0,56* | -0,59* |
| Сума нітритів та нітратів | -0,50* | -0,52* |
| Нітрозотіоли | -0,61* | -0,64* |

Примітка. * - достовірність кореляційного зв'язку ($p<0,05$).

Відомо, що кореляції характеризують лише силу та напрямок зв'язку між двома змінними величинами, однак не виявляють причинно-наслідковий зв'язок. З метою виявлення незалежних метаболічних предикторів формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом ми застосували метод множинного лінійного регресійного аналізу. В якості можливих предикторів (регресорів) ми обрали вміст гомоцистеїну, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, відновленого глутатіону, L-аргініну, нітритів та нітратів, нітрозотіолів в сироватці крові. Оскільки в біологічних моделях існує висока інтерколінеарність регресорів, ми використали модель їх покрокового включення (Forward) в регресійне рівняння, тобто на кожному кроці до рівняння включались найбільш інформативні показники, які мали високий по модулю парціальний коефіцієнт кореляції і збільшували коефіцієнт детермінації лінійного рівняння регресії.

Встановлено, що найбільш значущими незалежними предикторами порушення стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом є вміст гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, аргініну та нітрозотіолів в сироватці крові (коефіцієнти регресії $\beta = -0,612, -0,698, 0,117, 0,143$ та $0,116$ відповідно). Статистична характеристика цих предикторів наведена в табл. 4.20. Встановлено, що нестандартизовані коефіцієнти регресії (B) моделі є значимими та достовірними ($t > 2, p < 0,05$), що дозволило створити регресійне рівняння $Y(X_i)$, яке описує математичний зв'язок між залежною змінною (біофізичним профілем плода, бали) та незалежними, обраними в процесі аналізу, предикторами. Враховуючи величину критерію Фішера та його значимість ($210,9, P = 0,000$), а також коефіцієнт множинної детермінації (df) можна вважати, що дана модель впливу цих предикторів є достатньо інформативною та статистично достовірною. Відповідно до даних множинного лінійного регресійного рівняння найбільш значущим предиктором розвитку порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом являється рівень гомоцистеїну та інтерлейкіну-6 в сироватці крові.

Таблиця 4.20

Характеристика незалежних предикторів дистреса плода

| Показники | β | B | Стандартна помилка B | t | p | | |
|--|---------|-----------------------------|----------------------|--------|-------|--------|-------|
| Константа | | 10,507 | 1,259 | 8,35 | 0,000 | | |
| X ₁ (Гомоцистеїн) | -0,612 | -0,055 | 0,015 | -3,74 | 0,000 | | |
| X ₂ (IL-6) | -0,698 | -0,862 | 0,062 | -13,81 | 0,000 | | |
| X ₃ (Тіольні групи) | 0,117 | 0,331 | 0,120 | 2,76 | 0,007 | | |
| X ₄ (Аргінін) | 0,143 | 0,034 | 0,009 | 3,90 | 0,000 | | |
| X ₅ (Нітрозотіоли) | 0,116 | 0,428 | 0,169 | 2,53 | 0,013 | | |
| Регресійне рівняння: $Y = 10,507 - 0,055 \cdot X_1 - 0,862 \cdot X_2 + 0,331 \cdot X_3 + 0,034 \cdot X_4 + 0,428 X_5$ | | | | | | | |
| Регресійна статистика | | Дисперсійний аналіз (ANOVA) | | | | | |
| Множинний R | 0,962 | Показник | SS | df | MS | F | p |
| Множинний R ² | 0,926 | Регресія | 329,08 | 5 | 65,82 | 210,90 | 0,000 |
| Скоригований R ² | 0,922 | Залишок | 26,214 | 84 | 0,312 | | |
| Стандартна похибка | 0,559 | Всього | 355,29 | 89 | | | |

Примітка. Залежна змінна Y: біофізичний профіль плода.

Для встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії та цитокінового дисбалансу, як факторів ризику формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, ми оцінили показники

відносного ризику (OR). Виявилось, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) збільшує ймовірність розвитку дистреса плода в 4-5 рази, а збільшення вмісту інтерлейкіну-6 більше 9 нг/л - в 2-3 рази (дані табл. 4.21). В той самий час поєднання ГГЦ з цитокіновим дисбалансом у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 5-6 разів.

Таблиця 4.21

Відносний ризик розвитку дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

| Метаболічний чинник | Ризик дистреса плода (p<0,05) | |
|-----------------------------------|-------------------------------|-----------|
| | OR | 95% CI |
| IL-6 > 9 нг/л | 2,42 | 0,81-7,26 |
| ГГЦ (> 15 мкмоль/л) | 4,40 | 2,08-9,30 |
| ГГЦ > 15 мкмоль/л + IL-6 > 9 нг/л | 5,88 | 2,26-15,2 |

В подальшому ми з'ясували в якій мірі підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові можна розцінювати як предиктор формування дистреса плода у вагітних з пієлонефритом. Для вирішення цього завдання був проведений ROC-аналіз ймовірності клінічних маніфестацій дистреса плода в залежності від вмісту гомоцистеїну в сироватці крові на прикладі осіб з гестаційним та хронічним пієлонефритом (див. рис. 4.8).

На основі ROC-аналізу було встановлено, що оптимальна «точка відсікання» (optimal cut-off value), обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, для визначення ризику дистреса плода відповідає рівню гомоцистеїну в сироватці крові 14,1 мкМ (чутливість - 0,921, специфічність - 0,985). Площа під кривою (AUC) становила 0,982 (95% CI 0,963-1,001). Як відомо, показник AUC від 0,9 до 1,0 свідчить про відмінну якість моделі, 0,8-0,9 – дуже добру, 0,7-0,8 – добру, 0,6-0,7 – задовільну. Отже, підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вагітних з пієлонефритом вище 14,1 мкмоль/л являється несприятливою

прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку порушень внутрішньоутробного стану плода.

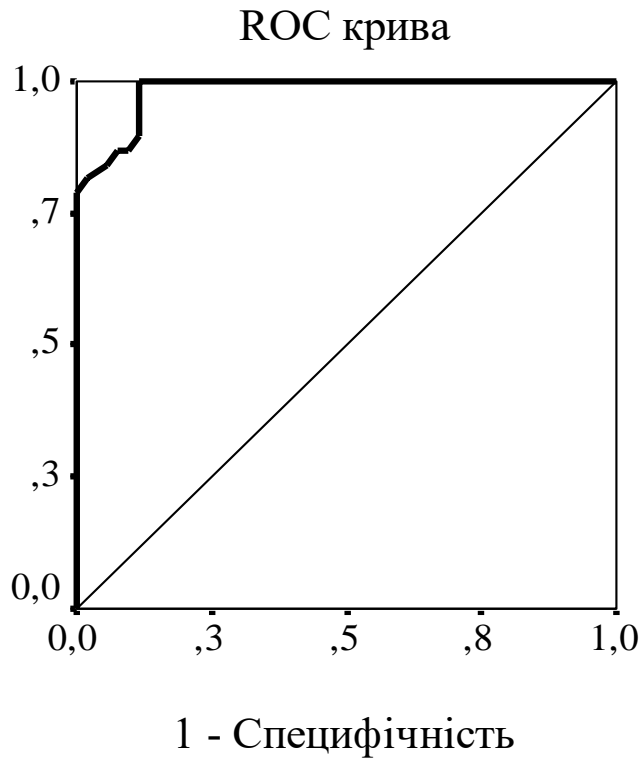


Рис. 4.8. Крива ROC-аналізу ймовірності дистреса плода у вагітних з пієлонефритом в залежності від рівня гомоцистеїну в сироватці крові.

Таким чином, в організмі вагітних з гестаційним і, в більшій мірі, з хронічним пієлонефритом відмічаються виражені метаболічні порушення. Реєструється зростання вмісту гомоцистеїну в сироватці крові, збільшення рівня маркерів запалення, що супроводжується розвитком дисбалансу в системі анти- та проксидантних ензимів, виснаження запасів ендogenous антиоксиданту глутатіону, формуванням дефіциту відновлених сульфгідрильних груп та посиленням процесів окисної модифікації ліпідів та білків за участі реактивних кисневих інтермедіатів. Поряд з цим відмічаються порушення в системі L-аргінін / NO, а саме зменшуються запаси амінокислоти L-аргініну, формується дефіцит нітроген-монооксиду та порушується інкорпорація останнього у низькомолекулярні тіоли. При цьому

значний внесок у розвиток несприятливих метаболічних змін в організмі вагітних з пієлонефритом відіграє зростання вмісту сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну. Виявлені метаболічні порушення тісно асоціюються з станом плода і при розвитку дистреса плода масштабність їх змін значно зростає.

Проведений кореляційний та регресійний аналіз дозволив ідентифікувати предиктори розвитку порушень стану плода. З'ясовано, що найбільш значущими факторами ризику формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом є гіпергомоцистеїнемія, збільшення вмісту інтерлейкіну-6, виснаження запасів L-аргініну та дефіцит нітрозотіолів і відновлених сульфгідрильних груп в сироватці крові. При цьому найбільший внесок у виникнення порушень стану плода відіграє зростання рівня гомоцистеїну та цитокіновий дисбаланс. На основі ROC-аналізу нами встановлено, що підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вагітних з пієлонефритом вище 14,1 мкмоль/л є несприятливою прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку порушень стану плода. Аналіз шансових відношень показав, що зростання вмісту гомоцистеїну вище 15,0 мкмоль/л у вагітних з пієлонефритом збільшує ймовірність формування дистреса плода в 4-5 разів, а при поєднанні гіпергомоцистеїнемії з високим рівнем інтерлейкіну-6 (більше 9,0 нг/л) ризик розвитку порушень стану плода збільшується в 5-6 разів.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [18, 19, 20].

РОЗДІЛ 5

КОМПЛЕКСНА ПРОФІЛАКТИКА ТА ТЕРАПІЯ ДИСТРЕСА ПЛОДА У ВАГІТНИХ З ПІЄЛОНЕФРИТОМ

Результати наших досліджень показали, що важливу роль в розвитку дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом відіграють метаболічні порушення в організмі матері, а саме гіпергомоцистеїнемія, цитокіновий дисбаланс, посилення окисної деградації білків та ліпідів, зниження запасів антиоксидантів глутатіону та сульфгідрильних груп, а також дисбаланс в системі вазоконстриктори-вазодилататори. Тому, з метою профілактики дистреса плода в терміні гестації від 30 до 37 тиж у вагітних з пієлонефритом до базисної терапії додатково включали препарати з метаболічними та вазотропними ефектами. Одним із таких був препарат комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією Солідаго композитум С, який володіє ренопротекторною, діуретичною, спазмолітичною, протизапальною, імуномодулюючою, репаративною (посилує регенерацію слизових оболонок сечостатевого тракту), дезінтоксикаційною й антисептичною діями, а також виявляє гіпотензивний ефект, відновлює баланс між вазоконстрикторами та вазодилататорами, зменшує активність процесів вільнорадикального окиснення. Препарат вводили по 2,2 мл (1 ампула) внутрішньом'язово 1 раз на добу через день, на курс 10 ін'єкцій.

Разом з препаратом комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією ми використовували фолієву кислоту (Київський вітамінний завод) в дозі 1 мг/добу. Доведено, що призначення фолієвої кислоти супроводжується вираженим гіпогомоцистеїнемічним ефектом. Це пояснюється тим, що в організмі фолієва кислота перетворюється в активну форму – тетрагідрофолат, який являється коферментом реакцій

реметилювання гомоцистеїну і забезпечує утилізацію цієї сірковмісної амінокислоти і утворення метіоніну.

З метою порівняльної оцінки ефективності традиційної та запропонованої нами терапії у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом нами проведено динамічне спостереження за 90 вагітними жінками з вказаною патологією у терміні гестації від 30 до 37 тижнів. Вагітні були розподілені на дві групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Основну групу склали вагітні (n = 45), яким до базисної терапії додатково включали препарати комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією та фолієву кислоту. Жінки групи порівняння (n = 45) отримували базисну терапію, яка включала використання антибактеріальних, спазмолітичних та дезінтоксикаційних засобів.

5.1. Дослідження стану плода та новонародженого у обстежених вагітних в процесі лікування

Проведені кардіотокографічні дослідження (див. дані табл. 5.1) показали, що запропонована нами терапія досить ефективно покращує стан плода. Так, за даними кардіотокографічного дослідження, до лікування в цій групі вагітних у 6,65% випадків реєструвались виражені порушення стану плода (0-4 бали за шкалою Fischer), а у 88,9% вагітних - початкові порушення стану плода (5-7 балів за шкалою Fischer, серед них: у 22,2% - 5 балів, у 17,8% - 6 балів, 48,9% - 7 балів), задовільний стан плода (8 балів) - у 4,45% вагітних. Середній бал по групі становив $6,22 \pm 0,16$.

Натомість, після проведення запропонованої нами терапії відмічалось покращення стану плода: достовірно (в 8,5 разів) збільшилась кількість жінок, у яких стан плода був задовільний (8 балів за шкалою Fischer), а також вірогідно зменшилась кількість вагітних з початковими (5-6 балів за шкалою Fischer) та вираженими (4 бали за шкалою Fischer) порушеннями стану плода.

При цьому середній бал кардіотокографії по групі був на 17,5% вищим, ніж до лікування, і становив $7,31 \pm 0,09$ балів.

Таблиця 5.1

Дослідження стану плода за даними кардіотокографії до та після лікування у вагітних основної групи

| Кардіотокографічна оцінка стану плода, бали | До лікування, n = 45 | | Після лікування, n = 45 | |
|---|----------------------|------|-------------------------|-------|
| | Абсолютне число | % | Абсолютне число | % |
| 8 | 2 | 4,45 | 17 | 37,8* |
| 7 | 22 | 48,9 | 25 | 55,6 |
| 6 | 8 | 17,8 | 3 | 6,60* |
| 5 | 10 | 22,2 | 0 | 0,0* |
| 4 | 3 | 6,65 | 0 | 0,0* |

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні зі станом плода до лікування.

Дані про стан плода за даними кардіотокографічного дослідження до та після проведеного лікування у вагітних групи порівняння (базисна терапія) представлені в табл. 5.2. У вагітних цієї групи до початку лікування стан 4,45% плодів оцінювався в 4 бали, у 17,8% - в 5 балів, у 22,2% - в 6 балів, 51,1% - в 7 балів та 4,45% - в 8 балів. Середній бал становив $6,33 \pm 0,15$. В результаті проведеної терапії достовірно зменшувалась частка жінок з вираженими (4 бали за шкалою Fischer), початковими порушеннями стану плода (5 балів за шкалою Fischer) та вірогідно (в 4 рази) зростала кількості жінок, у яких стан плода був задовільний. За цих умов лише на рівні тенденції зменшувалась кількість вагітних, у яких стан плода був оцінений у 6-7 балів. Середній бал кардіотокографії по групі виявився на 10,3% вищим порівняно з таким до лікування і становив $6,98 \pm 0,10$, при цьому він був достовірно меншим, порівняно з таким на тлі лікування пропонованою терапією.

Таблиця 5.2

Дослідження стану плода за даними кардіотокографії до та після лікування у вагітних групи порівняння (базисна терапія)

| Кардіотокографічна оцінка стану плода, бали | До лікування, n = 45 | | Після лікування, n = 45 | |
|---|----------------------|------|-------------------------|-------|
| | Абсолютне число | % | Абсолютне число | % |
| 8 | 2 | 4,45 | 8 | 17,8* |
| 7 | 23 | 51,1 | 30 | 66,6 |
| 6 | 10 | 22,2 | 5 | 11,1 |
| 5 | 8 | 17,8 | 2 | 4,5* |
| 4 | 2 | 4,45 | 0 | 0 |

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні зі станом плода до лікування.

Поряд з кардіотокографічним методом для оцінки ефективності проведеного лікування було застосоване ультразвукове дослідження плода з визначенням його біофізичного профілю.

За даними табл. 5.3, у вагітних основної групи до лікування у 42,15% біофізичний профіль плода розцінювався в 4-6 балів, у 51,2% в 7-8 балів, а у 6,65% - в 9 балів. Після проведеного курсу запропонованого нами лікування відмічалось статистично вірогідне зменшення (на 33,3%) кількості вагітних з вираженими порушеннями стану плода, а також достовірне зростання частки вагітних з початковими порушеннями стану плода (на 17,7%) та вагітних з задовільним станом плода (в 3,38 разів). Слід зауважити, що середній бал біофізичного профілю плода по групі до лікування становив $6,71 \pm 0,19$, тоді як після лікування він був на 16,5% ($p < 0,05$) вищим і дорівнював $7,82 \pm 0,13$ балів.

Таблиця 5.3

Дослідження стану плода за даними біофізичного профілю до та після лікування у вагітних основної групи

| Біофізичний профіль плода, бали | До лікування, n = 45 | | Після лікування, n = 45 | |
|---------------------------------|----------------------|------|-------------------------|-------|
| | Абсолютне число | % | Абсолютне число | % |
| 9 | 3 | 6,65 | 10 | 22,2* |
| 8 | 10 | 22,2 | 21 | 46,7* |
| 7 | 13 | 29,0 | 10 | 22,2 |
| 6 | 11 | 24,4 | 4 | 8,90* |
| 5 | 6 | 13,3 | 0 | 0,0* |
| 4 | 2 | 4,45 | 0 | 0,0* |

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні зі станом плода до лікування.

У вагітних групи порівняння (див. табл. 5.4) до лікування у 44,55% біофізичний профіль плода розцінювався в 4-6 балів, у 48,8% в 7-8 балів, а у 6,65% - в 9 балів. Після проведеного курсу базисного лікування відмічалось зменшення на 29,0% ($p < 0,05$) кількості вагітних з вираженими порушеннями стану плода, а також достовірне зростання на 26,7% ($p < 0,05$) частки вагітних з початковими порушеннями стану плода. За цих умов лише на рівні тенденції відмічалось збільшення (в 1,34 рази) числа вагітних з задовільним станом плода. Слід зауважити, що середній бал біофізичного профілю плода по групі до лікування становив $6,67 \pm 0,20$ балів, тоді як після курсу базисної терапії відмічалось його зростання на 5,0% ($p > 0,05$), при цьому він становив $7,00 \pm 0,18$ і був достовірно меншим, порівняно з таким на тлі лікування запропонованою нами терапією.

Таблиця 5.4

Дослідження стану плода за даними біофізичного профілю до та після лікування у вагітних групи порівняння

| Біофізичний профіль плода, бали | До лікування, n = 45 | | Після лікування, n = 45 | |
|---------------------------------|----------------------|------|-------------------------|-------|
| | Абсолютне число | % | Абсолютне число | % |
| 9 | 3 | 6,65 | 4 | 8,90 |
| 8 | 11 | 24,4 | 19 | 42,2* |
| 7 | 11 | 24,4 | 15 | 33,3 |
| 6 | 10 | 22,2 | 7 | 15,6 |
| 5 | 8 | 17,9 | 0 | 0,0* |
| 4 | 2 | 4,45 | 0 | 0,0* |

Примітка. * - $p < 0,05$ у порівнянні зі станом плода до лікування.

В групі вагітних, які отримували запропоновану нами терапію, опір кровотоку у фетоплацентарній системі був достовірно меншим, порівняно з таким у жінок, яким застосовувався традиційний метод лікування (див. дані табл. 5.5). Так, в групі жінок, пролікованих запропонованим нами комплексом показники систоло-діастолічного співвідношення, індексу резистентності та пульсаційного індексу в басейнах маткових артерій та артерії пуповини достовірно не відрізнялись від таких у практично здорових вагітних. При цьому, показники систоло-діастолічного в матковій та пуповинній артерії, а також пульсаційний індекс в артерії пуповини були достовірно вищими в групі жінок, яким проведено традиційне лікування, порівняно з тими, які отримували запропоновану нами терапію, що додатково включала призначення фолієвої кислоти та комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією.

Таблиця 5.5

**Оцінка ефективності лікування за доплерометричними показники
кровотоку в маткових артеріях та артерії пуповини у вагітних з
пієлонефритом (M±m)**

| Показники | Практично здорові вагітні, n=30 | Жінки, які отримували лікування | |
|------------------|---------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| | | Традиційне лікування, n=45 | Пропоноване лікування, n=45 |
| Маткові артерії | | | |
| СДС | 1,82±0,03 | 2,15±0,05* | 1,90±0,04# |
| ІР | 0,65±0,02 | 0,79±0,04* | 0,70±0,03 |
| ІІІ | 0,76±0,02 | 0,88±0,03* | 0,82±0,04 |
| Артерія пуповини | | | |
| СДС | 3,12±0,05 | 3,46±0,03* | 3,22±0,04# |
| ІР | 0,62±0,01 | 0,70±0,01* | 0,66±0,03 |
| ІІІ | 0,83±0,02 | 0,92±0,03* | 0,85±0,01# |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно практично здорових жінок;

2. # - $p < 0,05$ між групою жінок, що отримували традиційне та запропоноване нами лікування

Нами проведена оцінка стану новонароджених у обстежених жінок. За даними таблиці 5.6. в групі породіль, що під час вагітності лікувались запропонованим нами комплексом, стан новонароджених за шкалою Апгар був значно кращим, ніж у новонароджених, матері яких отримували традиційну терапію. Зокрема, в цій групі середній бал за шкалою Апгар достовірно не відрізнявся від цього показника у новонароджених контрольної групи, тоді як в групі дітей, матері яких лікувались за традиційними підходами, середній бал за шкалою Апгар був суттєво нижчим, ніж в

контрольній групі. В групі вагітних, які отримували запропонований нами комплекс, діти народжувались з достовірно вищою масою, яка до того ж практично не відрізнялась від такої, яку мали новонароджені у практично здорових жінок.

Таблиця 5.6

Стан новонароджених у жінок з хронічним та гестаційним пієлонефритом, що отримували традиційне лікування і запропоновану терапію (M±m)

| Показники | Практично здорові вагітні, n=30 | Жінки, які отримували лікування | |
|---|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|
| | | Традиційне лікування, n=45 | Запропоноване лікування, n=45 |
| Стан новонародженого за шкалою Апгар на 1 хвилині | 8,37±0,13 | 7,24±0,14* | 7,93±0,16# |
| Стан новонародженого за шкалою Апгар на 5 хвилині | 9,02±0,14 | 8,05±0,17* | 8,78±0,12# |
| Маса новонародженого, г | 3520±110 | 2874±92* | 3383±126# |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно практично здорових жінок;

2. # - $p < 0,05$ між групою жінок, що отримували традиційне та запропоноване нами лікування

Таким чином, запропонована нами терапія, порівняно з традиційним лікуванням, в значній мірі покращувала стан плода (за даними кардіотокографічного дослідження та біофізичного профілю), сприяла відновленню кровотоку в фетоплацентарній системі (за даними доплерометричного дослідження), а також ефективно впливала на стан новонароджених.

5.2. Динаміка змін біохімічних показників в сироватці крові обстежених вагітних в процесі лікування

Наведена оцінка впливу базисної та запропонованої нами терапії на вміст гомоцистеїну в сироватці крові у вагітних з пієлонефритом (рис. 5.1). Виявилось, що традиційна терапія не впливала на рівень цієї сірковмісної амінокислоти, тоді як включення в терапію фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією достовірно знижувало рівень гомоцистеїну. Так, у вагітних після використання запропонованої нами схеми лікування відмічалось статистично вірогідне ($p < 0,05$) зниження на 13,5% вмісту гомоцистеїну в сироватці крові. Проте під впливом вказаних препаратів повної нормалізації рівня гомоцистеїну не відбулось, його рівень все ще відрізнявся від такого показника у контрольній групі вагітних.

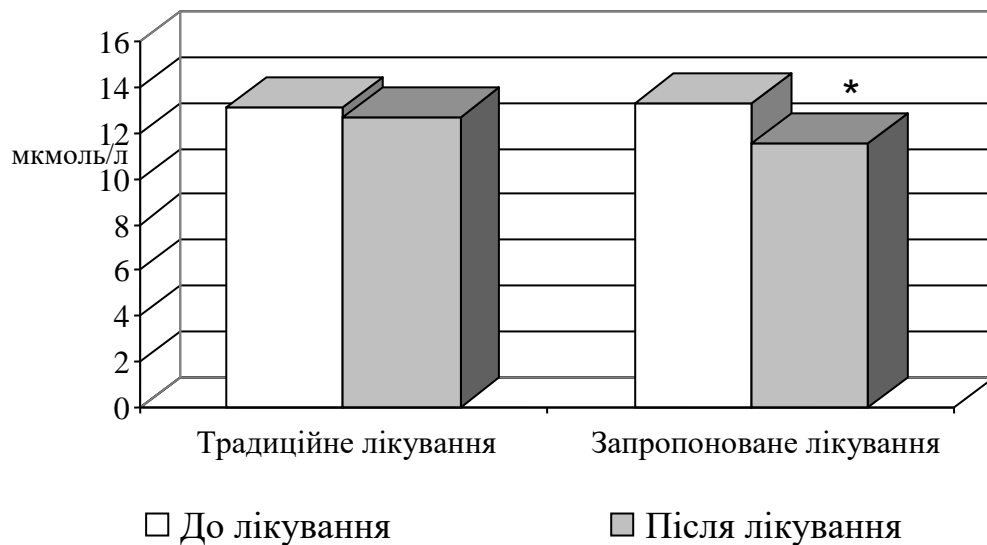


Рис. 5.1. Динаміка змін вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вагітних з пієлонефритом, які отримували традиційну та запропоновану нами терапію.

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування.

Здатність фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією зменшувати вміст гомоцистеїну, ймовірно, являється одним із основних чинників їх фетопротекторної дії, адже раніше нами показано, що гіпергомоцистеїнемія є значущим та незалежним предиктором розвитку дистреса плода.

Використання традиційної терапії, а також включення до неї фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією, зменшує інтенсивність запальної реакції та відновлює баланс цитокінів в організмі вагітних з пієлонефритом. За даними табл. 5.7, при використанні базисної терапії вміст С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 були відповідно на 19,4 та 16,8% меншими, ніж до лікування. Проте в цій групі вагітних показники медіаторів запалення все ще були достовірно вищими порівняно з такими до лікування. В той же час запропонована нами схема лікування мала більш виражений протизапальний ефект: рівні С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 були відповідно на 26,7 та 20,1% меншими і при цьому достовірно не відрізнялися від таких показників до лікування.

Таблиця 5.7

Динаміка змін вмісту С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 в сироватці крові вагітних з пієлонефритом в процесі лікування (M±m, n=45)

| Показники | Контрольна група | Традиційне лікування | | Запропоноване лікування | |
|------------|------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| СРБ, мг/л | 3,01±0,23 | 4,70±0,22# | 3,78±0,17*# | 4,70±0,18# | 3,44±0,13* |
| ІЛ-6, нг/л | 6,54±0,25 | 8,94±0,25# | 7,44±0,15*# | 8,73±0,23# | 6,97±0,17* |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у контрольній групі.

Застосування фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією разом з базисною терапією більш ефективно зменшує вираженість процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків, ніж традиційна терапія (табл. 5.8).

Таблиця 5.8

Динаміка змін вмісту малонового діальдегіду та карбонільних груп в сироватці крові вагітних з пієлонефритом в процесі лікування (M±m, n=45)

| Показники | Контрольна група | Традиційне лікування | | Запропоноване лікування | |
|---|------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| МДА, мкмоль/л | 3,66±0,16 | 5,26±0,17# | 4,15±0,14*# | 4,25±0,24 | 3,18±0,15* |
| Карбонільні групи білків, од.опт.щ./мг протеїну | 53,6±1,38 | 69,5±1,59# | 58,1±1,33*# | 69,0±1,22# | 54,2±0,95* |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у контрольній групі.

Так, використання традиційного лікування зменшує вміст малонового діальдегіду на 21,0% ($p < 0,05$), а рівень карбонільних груп білків на 16,4% ($p < 0,05$), однак ці показники все ще залишаються достовірно вищими, ніж до лікування. На противагу цьому застосування фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією супроводжується вірогідним зменшенням рівнів малонового діальдегіду на 29,9%, а карбонільних груп – на 21,5% порівняно з показниками до лікування. За цих умов концентрація вказаних метаболітів достовірно не відрізнялась від контрольної групи.

Таким чином застосування загальноприйнятого та запропонованого нами лікування зменшує активність вільнорадикального окиснення ліпідів та білків в організмі вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, проте саме використання фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією має більш потужний антиоксидантний ефект за базисну терапію.

Нами оцінено, як змінюється вміст тіольних груп протеїнів в сироватці крові вагітних основної групи та групи порівняння до та після лікування. За даними рис. 5.2 в ході традиційного лікування вагітних з пієлонефритом відмічається достовірне збільшення вмісту відновлених сульфгідрильних груп на 13,3%, але повної нормалізації показника не відбулось.

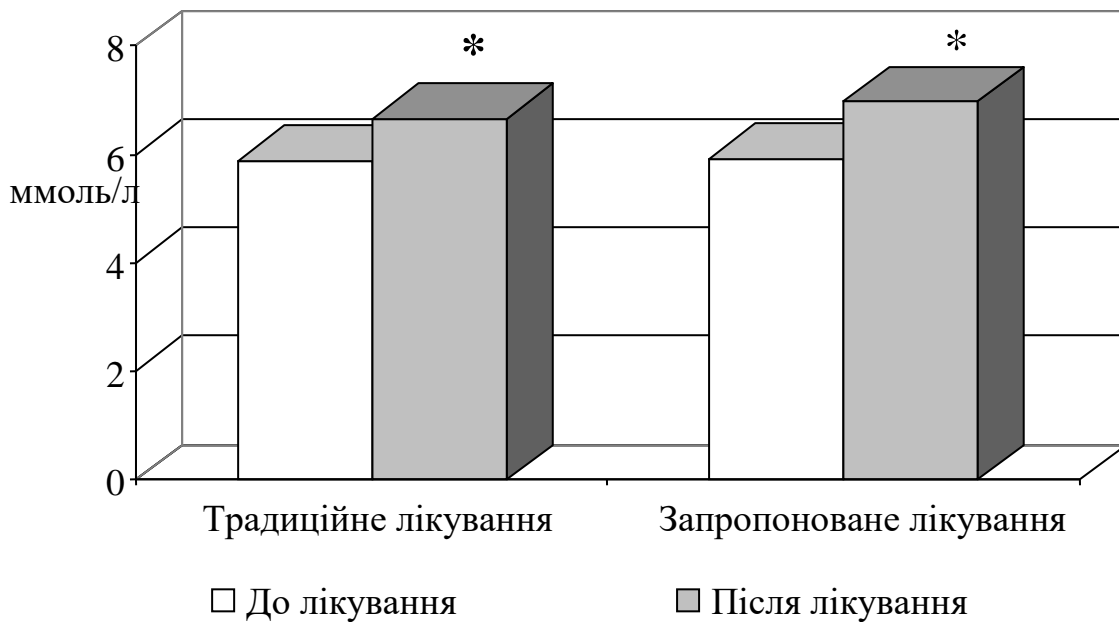


Рис. 5.2. Динаміка вмісту тіольних груп в сироватці крові вагітних з пієлонефритом, які отримували традиційну та запроповану нами терапію.

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування.

В той же час запропонована терапія викликала більш значне збільшення (на 18,0%) рівня відновлених сульфгідрильних груп в сироватці

крові її вміст наближався до такого у контрольній групі вагітних. Більш потужний вплив запропонованої нами схеми лікування на рівень відновлених тіолів ймовірно пов'язано зі здатністю фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією зменшувати вміст гомоцистеїну, який, як відомо ініціює S-гомоцистеїнування протеїнів, а також викликає ковалентну модифікацію SH- груп активними формами кисню.

З'ясувалось, що запропонована нами терапія має вплив на рівень глутатіону в крові вагітних з пієлонефритом (див. рис. 5.3). Так, в процесі лікування з використанням фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією відмічалось достовірне зростання вмісту відновленого глутатіону на 15,9% порівняно з показниками до лікування, але рівень цієї біологічно активної речовини залишався достовірно нижчим, ніж у контрольній групі вагітних. Натомість, застосування базисної терапії практично не впливало на запаси цього ендogenous антиоксиданту в крові.

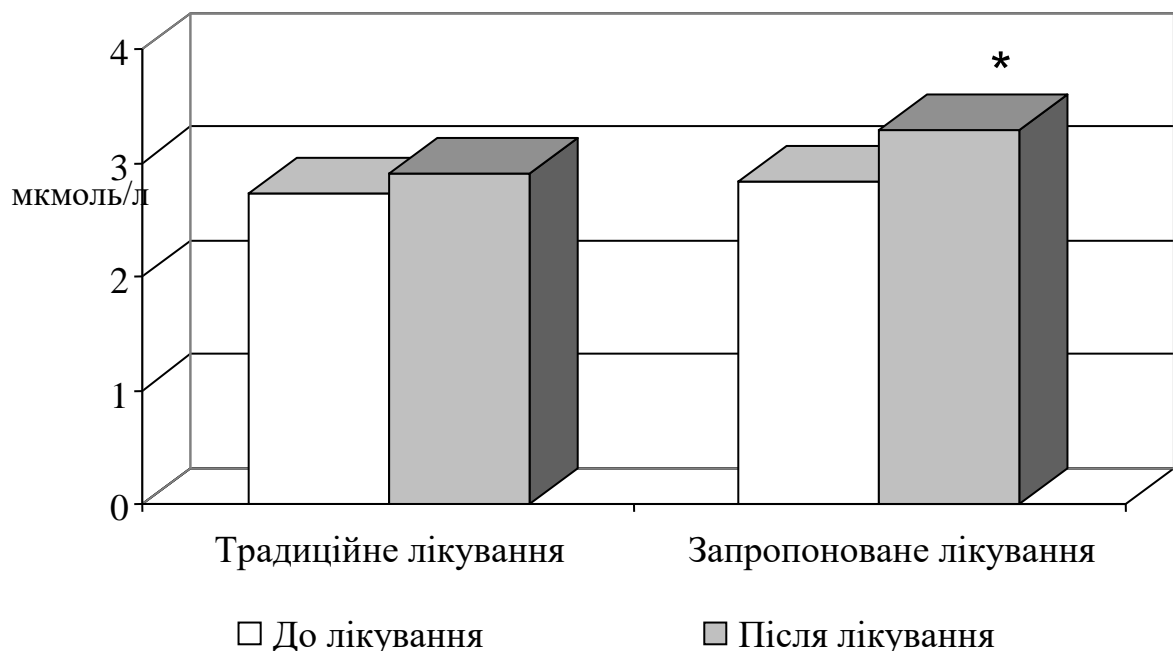


Рис. 5.3. Динаміка вмісту відновленого глутатіону в крові вагітних з пієлонефритом, які отримували традиційну і запропоновану нами терапію.

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування.

Можна висунути наступні припущення щодо позитивного впливу запропонованої нами терапії на вміст глутатіону. По-перше досліджувані препарати виявляють гіпогомощистеїнемічний ефект, а гіпергомощистеїнемія, як відомо, супроводжується депресією ферментів синтезу глутатіону. По-друге запропонована нами терапія сповільнює реакції вільнорадикального окислення, що ймовірно, зменшує процеси окисної модифікації відновленого глутатіону.

Дослідження активності НАДФН-оксидази та супероксиддисмутази в сироватці крові вагітних показало, що використання запропонованої нами схеми лікування достовірно зменшує дисбаланс в системі про- та антиоксидантних ензимів (див. табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Динаміка змін активності НАДФН-оксидази та супероксиддисмутази в сироватці крові вагітних з пієлонефритом в процесі лікування ($M \pm m$, $n=45$)

| Показники | Контроль-на група | Традиційне лікування | | Запропоноване лікування | |
|--|-------------------|----------------------|-----------------|-------------------------|-----------------|
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| НАДФН-оксидаза, нмоль/хв/мл | 3,10±0,06 | 3,63±0,08# | 3,31±0,07*# | 3,70±0,07# | 3,20±0,08* |
| Супероксиддисмутаза, ум.од/мг протеїну | 38,5±1,25 | 31,6±0,86# | 34,7±0,88*# | 32,1±0,80# | 36,9±0,75* |

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування.

Зокрема, включення до базисної терапії фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією супроводжується достовірним зменшенням активності основного продуценту супероксидного аніон-радикалу НАДФН-оксидази на 13,6%, а також достовірним збільшенням активності антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази на 15,0% відносно таких показників до початку лікування. На відміну від основної групи вагітних, в групі порівняння на тлі загальноприйнятого лікування зміни активності про- та антиоксидантних ензимів були також достовірними, але менш вираженими: активність НАДФН-оксидази зменшувалась на 8,79%, тоді як активність супероксиддисмутази збільшувалась на 9,82%.

Нами оцінено вплив лікування на вміст L-аргініну та стабільних метаболітів нітроген монооксиду (нітритів та нітратів) в сироватці крові (див. дані табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Динаміка змін вмісту L-аргініну, а також нітритів та нітратів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом, які отримували традиційну та запропоновану нами терапію (M±m, n=45)

| Показники | Контрольн а група | Традиційне лікування | | Запропоноване лікування | |
|------------------------------------|----------------------|----------------------|--------------------|----------------------------|--------------------|
| | | До лікування | Після лікування | До лікування | Після лікування |
| L-аргінін, мкмоль/л | 71,1±1,38 | 58,2±1,30# | 61,0±1,07# | 58,9±1,19 # | 67,9±1,11* |
| Нітрити та нітрати, мкмоль/л | 42,3±1,71 | 32,1±1,36# | 35,7±1,38# | 30,8±1,28 # | 38,5±1,09* |

Примітки: 1. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування;

2. # - $p < 0,05$ відносно показників у контрольній групі.

Доведено, що на тлі традиційної терапії рівень нітратів і нітритів, а також вміст метаболічного попередника нітроген-монооксиду L-аргініну в сироватці крові достовірно не відрізняються від таких показників до лікування. Натомість, застосування фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією в комплексі з базисною терапією досить ефективно нормалізує стан системи L-аргінін / NO. Виявилось, що за цих умов вміст амінокислоти L-аргініну був достовірно вищим (на 15,3%), ніж до лікування. Також на фоні запропонованої нами терапії відновлювався нормальний вміст оксиду азоту: рівень його стабільних метаболітів був на 24,9% вищим, порівняно з таким до лікування, і при цьому достовірно не відрізнявся від показників у контрольній групі вагітних.

З'ясувалось, що запропонована нами терапія впливає також на вміст депо-форм нітроген монооксиду S-нітрозотіолів в сироватці крові (рис. 5.4).

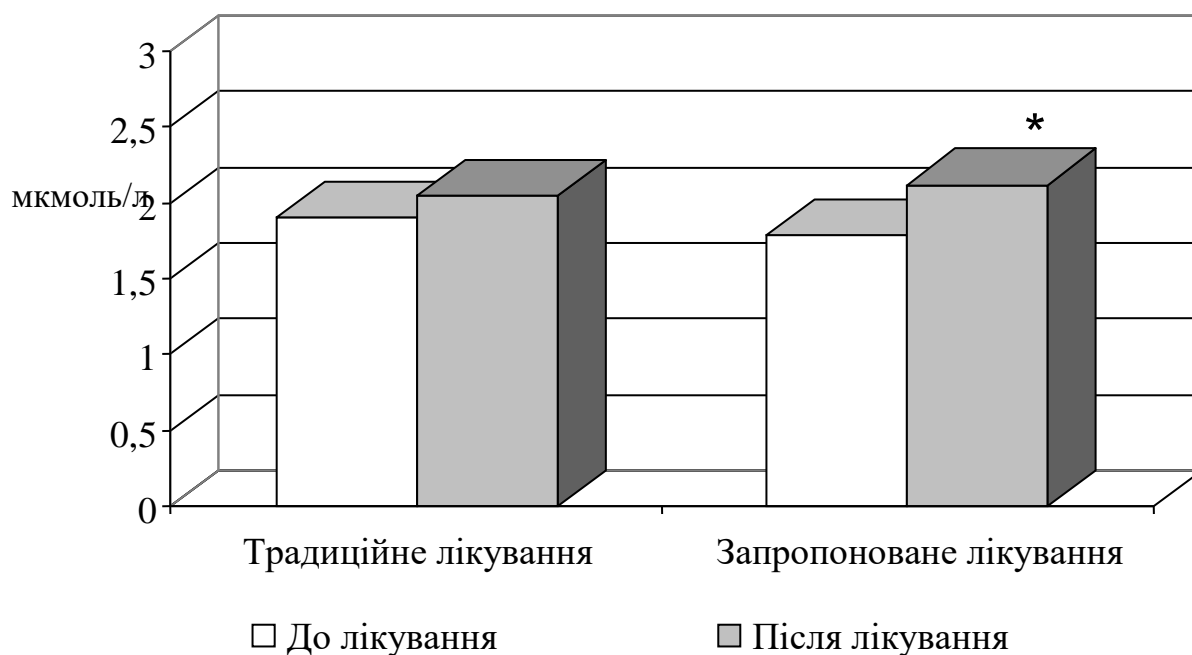


Рис. 5.4. Динаміка вмісту нітрозотіолів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом, які отримували традиційну та запропоновану нами терапію.

Примітка. * - $p < 0,05$ відносно показників у відповідних групах до і після лікування.

Так, використання фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією в комплексі з базисною терапією викликав достовірне зростання вмісту S-нітрозотіолів в сироватці крові на 18,7%, при цьому його рівень достовірно не відрізнявся від такого показника у контрольній групі вагітних. В той же час у ході традиційної терапії не виникає достовірних змін рівня S-нітрозотіолів в сироватці крові.

Отже, проведення комплексної терапії з використанням досліджуваних препаратів не лише нормалізує вміст L-аргініну в сироватці крові, але й ефективно відновлює запаси оксиду азоту та нормалізує процеси його інкорпорації в низькомолекулярні тіоли у вигляді S-нітрозотіолів, що є досить важливим, адже саме останні відіграють важливу роль в регуляції судинного тонусу.

Дослідження ефективності традиційної та запропонованої нами терапії, яка додатково включала призначення фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом показало, що саме запропонована нами схема лікування достовірно зменшувала розлади фетоплацентарної гемодинаміки та ефективно покращувала стан плода.

Висока фетопротекторна дія запропонованої схеми лікування асоціюється зі здатністю фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією виявляти гіпогомоцистеїнемічну дію, зменшувати активність запального процесу, цитокіновий дисбаланс, знижувати вираженість вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, відновлювати запаси ендогенних антиоксидантів - глутатіону та білкових тіолів, нормалізувати баланс між активністю прооксидантного (НАДФН-оксидази) та антиоксидантного (супероксиддисмутази) ензимів, відновлювати запаси L-аргініну, нормалізувати продукцію нітроген-монооксиду.

Основні наукові результати розділу висвітлені в наступних публікаціях [60, 69, 70].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ І УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Пієлонефрит у вагітних є актуальною проблемою сьогодення через високу поширеність, неухильну тенденцію до прогресування, високу частоту перинатальної захворюваності та смертності. Пієлонефрит посідає перше місце серед ниркової патології у вагітних, при цьому частота цієї патології коливається за даними різних авторів від 5 до 20% [2, 23, 37, 50, 51, 97, 108, 109]. Проведені епідеміологічні дослідження зареєстрували, що в Україні за останні роки захворюваність на пієлонефрит у вагітних не має тенденції до зниження, а навпаки прогресивно зростає.

Патологія нирок несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів і стан новонародженого [45]. Немовлята, від матерів хворих на пієлонефрит, часто народжуються в стані асфіксії, у них порушені адаптація й підвищена захворюваність у постнатальному періоді, чим обумовлене підвищення перинатальної смертності і збільшення ризику відставання в розумовому розвитку [101]. Отже, частим ускладненням пієлонефриту у вагітних являється порушення стану плода та новонародженого, що є важливим підтвердженням невирішеності питань прогнозування, профілактики та лікування дистресу плода при даній патології.

З'ясовано, що важливим чинником порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом є плацентарна дисфункція [97]. Функціональна неспроможність плаценти при даному патологічному стані причетна до розладів материнсько-плаценто-плодового кровотоку, обмеження газообміну та формування метаболічних розладів у фетоплацентарному комплексі, що призводить до розвитку дистреса та синдрому затримки розвитку плода [73].

На сьогодні багато відомо про механізми формування плацентарної дисфункції. Вважається, що у формування цього процесу інтегровані оксидативний стрес, розлади в системах гемокоагуляції та фібринолізу,

порушення апоптозу, ендотеліальна дисфункція, запалення [44, 97, 98]. Останнім часом виявлено, ще один важливий чинник плацентарної дисфункції - гіпергомоцистеїнемія, яка, як відомо, на ранніх термінах вагітності індукує порушення плацентації, розлади фетоплацентарного кровотоку та невиношування вагітності, а на більш пізніх термінах (II, III триместри) супроводжується розвитком хронічної плацентарної недостатності, дистреса плода, синдрому затримки розвитку плода та рядом ускладнень періоду новонародженості [27].

Однак, залишається невідомим ступінь інтегрованості гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних порушень (ендотеліальної дисфункції, системного запалення та оксидативного стресу) в розвиток дистреса плода у вагітних з хронічним та гестаційним пієлонефритом, що гальмує розробку методів прогнозування, ефективних засобів профілактики порушення стану плода у даної групи вагітних.

Тому, метою нашого дослідження було знизити частоту розвитку дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом шляхом розробки патогенетично обгрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних і гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

Для вирішення поставленої мети нами було комплексно обстежено 165 вагітних жінок, які були розподілені на 3 групи: I група (контрольна) - 30 практично здорових вагітних жінок, II група - 75 вагітних з гестаційним пієлонефритом, III - 60 вагітних з хронічним пієлонефритом (ПН). Для встановлення діагнозу гестаційного та хронічного пієлонефриту враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, лабораторних досліджень (загальний та розгорнутий аналіз крові; біохімічні - загальний білок, вміст креатиніну та сечовини; загальний аналіз сечі; проба Альмейда-Нечипоренко; проба Зимницького; посів сечі з визначенням ступеня бактеріурії), ультразвукового дослідження нирок.

Групи вагітних були репрезентативними за віком, масою, кількістю

вагітностей та паритетом, кількістю абортів та передчасних пологів в анамнезі, менструальною функцією. В той же час у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом частіше реєструвався ранній початок статевого життя, більше 3 статевих партнерів, гінекологічні запальні захворювання - кольпіти різної етіології та хронічний аднексит, а також екстрагенітальні захворювання (анемія легкого та середнього ступеня, хронічний тонзиліт, хронічний цистит, карієс та хронічний гастродуоденіт). Серед ускладнень вагітності у жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом достовірно частіше реєструвалась преєклампсія легкого або середнього ступеня тяжкості, загроза переривання вагітності, анемія вагітних, плацентарна дисфункція.

Дослідження стану плода на основі кардіотокографічного дослідження показало, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом показник середнього балу за шкалою Fischer на 28,7% менший ($p < 0,05$), порівняно з практично здоровими вагітними. В той же час за хронічного пієлонефриту кардіотокографічний показник був достовірно менший, ніж у вагітних з хронічним пієлонефритом: його падіння становило 34,8%, відносно практично здорових жінок.

Оцінка біофізичного профілю плода дозволила встановити, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом середній бал за шкалою Vintzileos [227] на 31,0 % менший ($p < 0,05$) порівняно з практично здоровими вагітними. В той же час при хронічному пієлонефриті показник біофізичного профілю плода достовірно менший, ніж у вагітних з гестаційним пієлонефритом, та його зниження становить 38,7%, відносно практично здорових жінок.

Визначення показників гемодинаміки в системі мати-плацента-плід показало, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом в басейні маткових артерій достовірно зростають показники судинного опору: на 15,4% СДС, на 18,5% ІР та на 15,8% ІІІ. При хронічному пієлонефриті масштабність змін фетоплацентарної гемодинаміки більш виражена: збільшення СДС, ІР та ІІІ становило відповідно 15,2%, 24,7%, 19,3%, відносно групи вагітних з

гестаційним пієлонефритом, та 33,0%, 47,7%, 38,2%, відповідно, порівняно з контрольною групою. Також у вагітних з гестаційним пієлонефритом порушується кровотік в басейні пупкової артерії: збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно на 14,7%, 16,2% та 16,9%. В той же час, у групі вагітних з хронічним пієлонефритом ще в більшій мірі поглиблюються зміни гемодинаміки в артеріях пуповини: збільшення СДС, ІР та ІІ становить відповідно 28,5%, 41,9% та 41,0%, порівняно з контролем.

Нами проведена оцінка перебіг пологів, післяпологового періоду та стану новонародженого у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. Встановлено, що у вагітних з патологією нирок передчасні пологи в терміні 35-38 тижнів мали місце у 20,0% і 27,5% жінок відповідно, а в термін – 30-34 тижні - у 8,0% і 12,5% вагітних відповідно з вказаною патологією нирок, тоді як у практично здорових вагітних дострокові пологи не зустрічались. У 38,0% жінок з гестаційним пієлонефритом і 52,5% вагітних з хронічним пієлонефритом проводили кесарський розтин, в той час як 100% здорових вагітних народжували через природні пологові шляхи.

Відносно структури акушерських ускладнень нами було відмічено, що серед жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом у 26,0% і 40,0% відповідно пологи ускладнювались передчасним відходженням навколоплодових вод, на відміну від групи практично здорових вагітних, де ця цифра становила 3,33%. Аномалії пологової діяльності у вагітних з патологією нирок відмічались у 20,0% жінок з гестаційним пієлонефритом і 30,0% з хронічним пієлонефритом, а у здорових вагітних – у 3,33%. У групах жінок із захворюваннями нирок дистрес плода мав місце у 36,0% і 55,0% випадків (відповідно з гестаційним та хронічним пієлонефритом), проти 13,3% у групі контролю. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом в 8,0% і 20,0% випадків відповідно відмічалась крововтрата більша за фізіологічну, тоді як в контрольній групі така крововтрата не спостерігалась.

Нами показано, що у вагітних з пієлонефритом відмічається порушення стану новонароджених при передчасних і термінових пологах. Так, середня вага доношених дітей, які народились від жінок з гестаційним та хронічним

пієлонефритом достовірно була меншою відповідно на 11,3 та 18,5%, в порівнянні з новонародженими практично здорових жінок. Що стосується недоношених новонароджених, то в групі з хронічним пієлонефритом їх вага була достовірно меншою на 14,5% ($p < 0,05$), ніж в групі з хронічним пієлонефритом.

При оцінці стану новонароджених за шкалою Апгар нами отримано наступні дані: середня оцінка новонароджених від жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом була меншою відповідно на 10,6 та 17,1% відносно групи здорових вагітних ($p < 0,05$). При цьому у вагітних з хронічним пієлонефритом цей показник був також достовірно меншим, відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом. При аналізі ускладнень у новонароджених нами було встановлено, що серед практично здорових вагітних відмічалась лише асфіксія легкого ступеня у 3,33% випадків. В той же час у новонароджених від жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом відмічалось достовірне зростання частоти асфіксії легкого ступеня (відповідно 28,0% і 32,5%), середнього ступеня (відповідно 8,0% та 22,5% випадків). За частотою асфіксії середнього ступеня важкості вагітні з хронічним пієлонефритом достовірно випереджали вагітних з гестаційним пієлонефритом.

В післяпологовому періоді у вагітних з гестаційним пієлонефритом у порівнянні з групою контролю у 4,8 разів частіше спостерігалась субінволюція матки ($p < 0,05$), в 2,1 разів частіше – лактостаз ($p > 0,05$), в 3,6 рази - субфібрилітет та в 6 разів – лохіометра ($p < 0,05$). В той же час у вагітних з хронічним пієлонефритом субінволюція матки спостерігалась у 6,8 разів частіше ($p < 0,05$), лактостаз - в 2,6 рази частіше ($p > 0,05$), субфібрилітет - в 4,75 рази, а лохіометра - в 7,5 разів ($p < 0,05$).

В ранньому неонатальному періоді у новонароджених від жінок досліджуваних груп в структурі захворюваності переважав синдром затримки розвитку плода, який зустрічався у 10,0% випадків серед вагітних з гестаційним пієлонефритом та 30,0% - серед вагітних з хронічним пієлонефритом.

Таким чином, при гестаційному пієлонефриті достовірно частіше

відмічаються ускладнення вагітності такі, як прееклампсія легкого та середнього ступеня важкості, загроза переривання вагітності, анемія вагітних, плацентарна дисфункція, порівняно з практично здоровими вагітними. Поряд з цим відмічаються порушення стану плода (за даними кардіотокографії і біофізичного профілю) та зростає опір в судинах фетоплацентарної системи. У вагітних з патологією нирок зростає частка передчасних пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічаються такі ускладнення пологів, як передчасне відходження навколоплодових вод, дистрес плода, аномалії пологової діяльності, крововтрата більша за фізіологічну), післяпологового періоду, а саме субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра. Поряд з цим збільшується частка недоношених новонароджених, достовірно зменшується вага новонароджених, частіше виникає асфіксія легкого та середнього ступеня важкості, зростає захворюваність новонароджених. При хронічному пієлонефриті вказані зміни носять більш масштабний характер, порівняно з такими при гестаційному пієлонефриті.

На наступному етапі дослідження нами проведена оцінка ролі гіпергомоцистеїнемії, запалення, оксидативного стресу та розладів в системі L-аргінін / NO у формуванні дистреса плода. Ми ідентифікували найбільш значущі метаболічні предиктори цього патологічного стану і на цій основі створили модель індивідуалізованого прогнозування порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом.

Дослідження вмісту гомоцистеїну в сироватці крові показало, що у вагітних з пієлонефритом відмічається формування синдрому гіпергомоцистеїнемії. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом вміст гомоцистеїну був відповідно на 42,0 та 57,0% ($p < 0,001$) вищим, ніж у практично здорових вагітних. Ранжування вмісту гомоцистеїну виявило, що в групі вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом відмічається достовірне зменшення числа жінок з оптимальним (на 36,0% і 50,0% відповідно) та гранично високим рівнем гомоцистеїну (на 10,0% і 15,0% відповідно), тоді як частка жінок з високим вмістом гомоцистеїну (> 15 мкмоль/л) статистично вірогідно зростала (на 26,0% і

35,0% відповідно), порівняно з такими показниками у групі здорових вагітних. Розвиток дистреса плода у вагітних з пієлонефритом супроводжується достовірним посиленням гіпергомоцистеїнемії. Так, в групі вагітних, у яких відмічається порушення стану плода, вміст гомоцистеїну був на 60,6% ($p < 0,001$) більшим, порівняно з таким у вагітних з гестаційним або хронічним пієлонефритом без дистреса плода.

Враховуючи той факт, що нирки є органом елімінації та деградації ГЦ, досить важливим є питання впливу порушення функції нирок на рівень ГЦ в плазмі. За даними літератури [129, 138, 172, 212], ГГЦ є досить частим симптомом серед хворих з хронічною нирковою недостатністю (ХНН). Так, у діалітичних хворих ГГЦ була виявлена більш як у 80% [212] та у 94% [106] випадків. У хворих з термінальною ХНН поширеність ГГЦ становить 85-100% [210]. Показано, що ГГЦ у хворих з патологією нирок виникає вже при зниженні швидкості клубочкової фільтрації до 60-70 мл/хв [231], причому існує зворотній сильний кореляційний зв'язок між рівнем ГЦ в плазмі крові та функціональними показниками нирок, зокрема кліренсом креатиніну.

За деякими даними [59, 158, 228], одним із предикторів ГГЦ при ХНН є зниження ренальної очистки крові від ГЦ. Ще однією із можливих причин ГГЦ при порушенні функцій нирок можуть бути розлади метаболізму сірковмісних амінокислот. Встановлено, що при ХНН змінюється вміст в крові основних метаболітів ГЦ. Зафіксовано зростання в крові S-аденозилметіоніну, S-аденозилгомоцистеїну, цистатіоніну, цистеїну, сульфатів, а також зменшення вмісту таурину, не виявлено змін вмісту вітамінів групи В та метіоніну [112, 155]. На основі цього були висунуті припущення, що можливими причинами формування ГГЦ є пригнічення процесів реметилювання та порушення деградації цистеїну, зокрема його перетворення в таурин. Дослідники [136] за допомогою ізотопного методу вивчали позанирковий метаболізм ГЦ у діалітичних хворих і виявили явне зниження процесів реметилювання ГЦ та тенденцію до пригнічення транссульфуразного шляху. Вважається, що гальмування метаболізму сірковмісних амінокислот при ХНН є наслідком негативної дії уремічних токсинів на активність ензимів обміну ГЦ. За сучасним уявленням

[167] до цих токсинів можуть бути віднесені АДМА, кінцеві продукти глікозилювання, ліпопероксидації, продукти оксидації білків, ГЦ, низько- та високомолекулярні інгібітори поліморфноядерних лейкоцитів та інші речовини.

Відомо, що важливим чинником розвитку ГГЦ є недостатність вітамінів В₆, В₉ та В₁₂. Тому, виникає питання яка роль недостатності цих вітамінів в формуванні ГГЦ за умов ХНН. За даними деяких досліджень [161, 188] встановлено, що у хворих з ХНН навіть в термінальних стадіях рівень вітамінів В₆, В₉ та В₁₂ практично не відрізняється від здорових. Також, показано, що гіперدوزи піридоксину та кобаламіну не впливають на рівень ГЦ у хворих з патологією нирок [161], тоді як використання високих доз фолієвої кислоти викликало помірну гіпогомоцистеїнемічну дію за умов ХНН [78].

Слід зауважити, що гіпергомоцистеїнемія, яка формується на тлі патології нирок у вагітних, також чинить негативний вплив на функціонування нирок [237]. Зокрема, високі рівні гомоцистеїну порушують синтез вазоактивних медіаторів, які залучені до регуляції фільтраційної функції в нирках, також змінюють співвідношення між процесами клітинного поділу та апоптозу, викликають модифікацію білків-транспортів в нирках, що призводить до порушення їх функції, а також сприяють розвитку запалення [237].

Гіпергомоцистеїнемія негативно впливає на кардіоваскулярну систему, що, ймовірно, асоціюється з порушенням стану плода. Серед патофізіологічних механізмів якими реалізується негативна дія ГГЦ на серцево-судинну систему виділяють такі, як розвиток ендотеліальної дисфункції (перважно через зменшення продукції NO та аденозину), активація проліферації гладеньких м'язів, прокоагулянтні зміни та виражений оксидативний стрес [174]. Вагома роль належить також пригніченню процесів трансметилування, що веде до пошкодження клітинних мембран ендотеліоцитів та гладеньких м'язів, а також супроводжується розвитком запалення [203].

Нами оцінені поширеність та вираженість запального синдрому за

рівнем С-реактивного білку (СРБ) та інтерлейкіну-6 в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. Нами виявлено, що при гестаційному та, особливо, при хронічному пієлонефриті реєструвалось достовірне зростання вмісту СРБ відповідно на 48,9 та 65,6%, рівня інтерлейкіну-6 на 30,8 та 40,3% відповідно. Проведення ранжування показало, що в групі вагітних з пієлонефритом відмічалось достовірне зростання частки жінок з високим рівнем СРБ та інтерлейкіну-6. Виникнення дистреса плода у вагітних з пієлонефритом супроводжувалось достовірним зростанням рівня СРБ та інтерлейкіну-6 у сироватці крові відповідно на 24,3 та 23,2%. При цьому, в групі жінок з пієлонефритом та діагностованим дистресом плода достовірно переважала кількість жінок з високими показниками СРБ та інтерлейкіну-6 в сироватці крові, тоді як при відсутності порушень стану плода високою була частка жінок з оптимальним та гранично високим рівнями вказаних маркерів запалення в сироватці крові. Слід зауважити, що рівні СРБ та інтерлейкіну-6 залежать від вмісту гомоцистеїну в сироватці. Так, в групі пацієток з гіпергомоцистеїнемією вміст С-реактивного білка та інтерлейкіну-6 на 14,0% і 14,9% (відповідно) вищий, ніж у вагітних з гранично високим рівнем ГЦ, та на 32,8% і 59,3% відповідно більший порівняно з такими показниками у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. Між вмістом медіаторів запалення та рівнем гомоцистеїну виявляються прямі кореляційні зв'язки помірної сили та слабкі.

В подальшому нами оцінено активність процесів пероксидації ліпідів та білків у сироватці крові вагітних з пієлонефритом. Виявлено, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом посилюються процеси ліпопероксидації та окисної деструкції білків, доказом чого є достовірне зростання малонового діальдегіду (на 42,0%) та карбонільних груп білків (на 25,6%). При хронічному пієлонефриті реєструються більш масштабні зміни вмісту метаболітів перекисного окиснення ліпідів (збільшуються на 50,4%) та протеїнів (зростають на 33,8%) в сироватці крові. Вміст продуктів деградації ліпідів та білків залежить від наявності дистреса плода, а також від рівня гомоцистеїну. Зокрема, у жінок з пієлонефритом та порушенням стану плода вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп білків у сироватці крові

відповідно на 19,3 та 15,9% вищий, порівняно з такими показниками у вагітних без дистреса плода. У вагітних з гіпергомоцистеїнемією вміст малонового діальдегіду та карбонільних груп білків в сироватці крові на 8,7% і 13,7% (відповідно з гестаційним та хронічним пієлонефритом) вищий, ніж у вагітних з гранично високим рівнем ГЦ, і на 21,8% і 43,3% відповідно більший порівняно з такими показниками у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну.

Виникає питання щодо чинників, які інтегровані в інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів та білків. Для відповіді на це запитання нами було оцінено вміст ендогенних антиоксидантів (відновлених тіольних груп, відновленого глутатіону), а також активність про- та антиоксидантних ензимів.

З'ясувалось, що у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом реєструється достовірне зниження вмісту сульфгідрильних груп (на 14,7% і 21,2% відповідно) та відновленого глутатіону (на 20,8% і 26,3% відповідно) відносно здорових вагітних. Нами встановлено, що у вагітних з патологією нирок рівень вказаних антиоксидантів залежить від вмісту гомоцистеїну та наявності дистресу плода. Так, формування дистресу плода та гіпергомоцистеїнемії супроводжується збільшенням рівня відновлених тіольних груп та відновленого глутатіону. Натомість за умов хронічного пієлонефриту відмічається більш виражений дефіцит відновлених тіольних груп: падіння їх вмісту в сироватці крові становить 21,2% відносно здорових вагітних.

Нами проаналізовано зміни вмісту відновлених тіольних груп в сироватці крові вагітних залежно від наявності дистреса плода. Було встановлено, що розвиток порушень стану плода на тлі пієлонефриту у вагітних супроводжується поглибленням тіол-дисульфідного дисбалансу. Так, у вагітних без дистреса плода вміст тіольних груп коливається в межах від 5,18 до 7,15 ммоль/л і в середньому становить 6,30 ммоль/л. В той же час за умов наявності порушень стану плода цей показник є меншим на 14,4% і в середньому становить 5,39 ммоль/л. Формування дефіциту тіольних груп при патології нирок у вагітних має ряд негативних наслідків, адже супроводжується порушенням редокс-статусу тіолвмісних протеїнів і виявляє

депримуючий вплив на активність більшості регуляторних ензимів.

Зниження рівня глутатіону у вагітних з пієлонефритом та дистресом плода може бути однією із причин інтенсифікації процесів ліпопероксидації, окисної деструкції білків, адже ця біологічно активна молекула є кофактором антиоксидантного ензиму – глутатіон-пероксидази (руйнує токсичний гідроген пероксид).

Дослідження активності анти- та прооксидантних ензимів в сироватці крові вагітних з пієлонефритом показало, що при гестаційному пієлонефриті відмічається достовірне зростання на 16,1% ($p < 0,001$) активності НАДФН-оксидази та, водночас, статистично вірогідне зниження на 14,4% ($p < 0,001$) активності супероксиддисмутази відносно здорових вагітних. В групі вагітних з хронічним пієлонефритом відмічається більш виразний дисбаланс в системі анти- та прооксидантних ензимів: активність НАДФН-оксидази на 26,3% вища, а активність супероксиддисмутази на 21,0% нижча порівняно з такими показниками у здорових вагітних.

Важливими чинниками, які визначають активність про-антиоксидантних ензимів при пієлонефриті у вагітних є рівень гомоцистеїну та стан плода. Розвиток дистреса плода у вагітних призводить до зростання активності НАДФН-оксидази на 13,6% та зменшення активності супероксиддисмутази на 17,9%, порівняно з такими показниками у вагітних з пієлонефритом без порушень стану плода. У вагітних з гранично високим рівнем гомоцистеїну активність НАДФН-оксидази на 10,2% вища, а активність супероксиддисмутази на 12,2% нижча, ніж у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну. В той же час у вагітних з вмістом гомоцистеїну більше 15 мкмоль/л активність НАДФН-оксидази виявляється на 24,3% вищою, а активність супероксиддисмутази на 20,7% меншою, ніж у вагітних з вмістом гомоцистеїну менше 10 ммоль/л.

Отже, у вагітних з пієлонефритом відмічається посилення вільнорадикального окиснення білків і ліпідів та розвиток тіол-дисульфідного дисбалансу на тлі дефіциту ендогенних антиоксидантів (глутатіону), низької активності антиоксидантного ензиму супероксиддисмутази та високої

активності прооксидантного ензиму – НАДФН-оксидази.

Далі ми оцінили зміни в системі L-аргінін / NO у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, а також в залежності від наявності дистреса плода та вмісту гомоцистеїну в сироватці крові. З'ясувалось, що у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом реєструється достовірне зменшення запасів прекурсора нітроген-монооксиду L-аргініну (відповідно на 15,0 та 20,8%), стабільних метаболітів NO - нітритів та нітратів (відповідно на 20,3 та 32,2%) та рівня нітрозотіолів (відповідно на 14,0 та 26,2%). Стан системи L-аргінін / NO у вагітних з пієлонефритом досить чітко відображає стан плода. Так, наприклад, у жінок з діагностованим дистресом плода відмічається: по-перше достовірне виснаження ендогенних запасів L-аргініну на 13,8%, а по-друге формується дефіцит нітроген-монооксиду, про що доказово свідчить зниження в сироватці крові вмісту нітритів та нітратів (на 30,5%) та нітрозотіолів (на 32,8%).

Істотні відмінності в системі синтезу нітроген-монооксиду у вагітних з пієлонефритом відмічаються в залежності від рівня гомоцистеїну. Так, у вагітних з вмістом гомоцистеїну більше 15 мкмоль/л рівень L-аргініну нижчий на 39,2%, сумарний рівень нітритів та нітратів – на 39,3%, вміст нітрозотіолів – на 39,2%, ніж у вагітних з оптимальним рівнем гомоцистеїну.

Зниження рівня NO в крові може бути наслідком переважання процесів його деградації над процесами синтезу, адже відомо, що ця сполука є короткоживучою молекулою і легко руйнується активними формами кисню. Ще однією із можливих причин дефіциту нітроген-монооксиду є зниження її синтезу, адже відомо, що за умов ГГЦ накопичується асиметричний диметил-аргінін, який являється інгібітором NO-синтази, зменшується доступність тетрагідробіоптерину до NO-синтази, та відбувається ковалентна модифікація ферменту синтезу NO активними формами кисню.

Постає питання, які з ідентифікованих нами метаболічних чинників у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом можуть слугувати надійними предикторами порушень стану плода. Кореляційний аналіз між показниками, які характеризують стан плода (середній бал за шкалами

Fischer [143] та Vintzileos [227]), а також маркерами метаболічних порушень в організмі вагітних з пієлонефритом показав, що найбільш вагомими незалежними детермінантами розвитку порушень стану плода являється вміст гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, нітрозотіолів в сироватці крові, адже саме з цими показниками зафіксовані найбільші по модулю коефіцієнти кореляції з показниками стану плода.

Кореляційний аналіз між показниками матково-плацентарно-плодового кровотоку та маркерами метаболічних порушень в організмі вагітних з пієлонефритом виявив, що найбільш вагомими незалежними детермінантами порушень фетоплацентарного кровотоку є вміст гомоцистеїну, аргініну, нітритів та нітратів і нітрозотіолів в сироватці крові.

З метою виявлення незалежних метаболічних предикторів формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом ми застосували метод множинного лінійного регресійного аналізу. В якості можливих предикторів (регресорів) ми обрали вміст гомоцистеїну, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, відновленого глутатіону, L-аргініну, нітритів та нітратів, нітрозотіолів в сироватці крові.

Встановлено, що значущими незалежними предикторами функціонального стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом є вміст гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, аргініну та нітрозотіолів в сироватці крові (коефіцієнти регресії $\beta = -0,612, -0,698, 0,117, 0,143$ та $0,116$ відповідно). Серед вказаних показників найбільш вагомими факторами ризику дистреса плода є гіпергомоцистеїнемія та збільшення в сироватці крові рівня інтерлейкіну-6.

Для встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії та цитокінового дисбалансу, як метаболічних чинників формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, ми оцінили показники відносного ризику (OR). Виявилось, що гіпергомоцистеїнемія (ГГЦ) збільшує ймовірність розвитку дистреса плода в 4-5 рази, а збільшення вмісту інтерлейкіну-6 більше 9 нг/л - в 2-3 рази. В той самий час поєднання ГГЦ з цитокіновим дисбалансом у вагітних з гестаційним та хронічним

пієлонефритом збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 5-6 разів.

На основі ROC-аналізу було встановлено, що оптимальна «точка відсікання», обрана за критерієм максимального балансу між чутливістю і специфічністю, для визначення ризику дистреса плода відповідає рівню гомоцистеїну в сироватці крові 14,1 мкМ (чутливість - 0,921, специфічність - 0,985). Отже, підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вагітних з пієлонефритом вище 14,1 мкмоль/л являється несприятливою прогностичною ознакою і вказує на високу ймовірність розвитку порушень стану плода.

Таким чином, в організмі вагітних з гестаційним і, в більшій мірі, з хронічним пієлонефритом відмічаються виражені метаболічні порушення. За цих умов реєструється зростання вмісту гомоцистеїну в сироватці крові, збільшення рівня маркерів запалення, що супроводжується розвитком дисбалансу в системі анти- та проксидантних ензимів, виснаження запасів ендogenous антиоксиданту глутатіону, формуванням дефіциту відновлених сульфгідрильних груп та посиленням процесів окисної модифікації ліпідів та білків за участі реактивних кисневих інтермедіатів. Поряд з цим відмічаються порушення в системі L-аргінін / NO, а саме зменшуються запаси амінокислоти L-аргініну, формується дефіцит нітроген-монооксиду та порушується інкорпорація останнього у низькомолекулярні тіоли. При цьому значний внесок у розвиток несприятливих метаболічних подій в організмі вагітних з пієлонефритом відіграє зростання вмісту сірковмісної амінокислоти гомоцистеїну. Виявлені метаболічні зміни тісно асоціюються з станом плода і за умов розвитку дистреса плода масштабність їх змін значно зростає.

Враховуючи метаболічні порушення, які розвиваються у жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом, з метою профілактики дистреса плода у вагітних цієї групи до базисної терапії додатково включали препарати з метаболічними, вазотропними та гіпогомоцистеїнічними ефектами: препарат комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією Солідаго композитум С (по 2,2 мл (1 ампула) внутрішньом'язово 1 раз на добу через день, на курс 10 ін'єкцій) і фолієва кислота (добова доза – 1 мг). З метою

порівняльної оцінки ефективності традиційної та запропонованої нами терапії у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом проведено динамічне спостереження за 90 жінками з вказаною патологією у терміні вагітності від 30 до 37 тижнів. Ці вагітні були розподілені на дві групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Основну групу склали вагітні ($n = 45$), яким до базисної терапії додатково включали препарати комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією та фолієву кислоту. Жінки групи порівняння ($n = 45$) отримували базисну терапію, яка включала використання антибактеріальних, спазмолітичних та дезінтоксикаційних засобів.

Проведені кардіотокографічні дослідження та оцінка біофізичного профілю плода показали, що на тлі запропонованої нами терапії середній бал по шкалам Fischer [143] та Vintzileos [227] були відповідно на 17,5 та 16,5% вищими, ніж до лікування, і достовірно вищими, ніж у вагітних, які отримували традиційну терапію.

В групі вагітних, які отримували запропоновану нами терапію, опір кровотоку у фетоплацентарній системі (СДС, ІР та ІІ в маткових та пуповинній артеріях) був достовірно меншим, порівняно з таким у жінок, яким проведено лікування традиційним методом.

В групі жінок, пролікованих запропонованим нами комплексом, стан новонароджених за шкалою Апгар був достовірно кращим, ніж у новонароджених, матері яких отримували традиційне лікування. Так, в основній групі вагітних середня величина балів новонароджених за шкалою Апгар достовірно не відрізнялась від такого показника у новонароджених контрольної групи.

Таким чином, запропонована нами терапія, порівняно з традиційним лікуванням, в значній мірі покращувала стан плода (за даними кардіотокографічного дослідження та біофізичного профілю), сприяла відновленню кровотоку в фетоплацентарній системі (за даними доплерометричного дослідження), а також ефективно коригувала стан новонароджених.

У вагітних основної групи відмічалось статистично вірогідне (на 13,5%) зниження вмісту гомоцистеїну в сироватці крові. В той самий час, традиційна терапія не чинила вірогідного впливу на рівень гомоцистеїну в крові. Здатність фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією зменшувати вміст гомоцистеїну, ймовірно, є одним із основних чинників їх фетопротекторної дії, адже раніше нами показано, що гіпергомоцистеїнемія є значущим та незалежним предиктором розвитку дистреса плода.

Включення до базисної терапії фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією в більшій мірі зменшувала активність запального процесу, ніж, виключно традиційна терапія. Запропонована нами схема лікування мала більш виражений протизапальний ефект: рівні С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 були відповідно на 26,7 та 20,1% меншими ($p < 0,05$).

Застосування фолієвої кислоти і комплексної антигомотоксичної терапії з політропною дією разом з базисною терапією мало більш ефективний вплив на процеси пероксидації ліпідів та білків, про-антиоксидантний дисбаланс, ніж традиційна терапія. Так, використання традиційного лікування зменшує вміст малонового діальдегіду на 21,0% ($p < 0,05$), а рівень карбонільних груп білків на 16,4% ($p < 0,05$), однак ці показники все ще залишаються вищими, ніж до лікування. В основній групі вагітних вміст МДА, карбонільних груп протеїнів, SH-, відновленого глутатіону, а також активність НАДФН-оксидази та су пероксид-дисмутази достовірно не відрізнявся від контрольної групи, тоді як за умов традиційної терапії вказані показники все ще різнились з практично здоровими вагітними.

Запропонована нами терапія ефективно усувала дисбаланс в системі L-аргінін / NO. За цих умов вміст L-аргініну, нітритів та нітратів, S-нітрозотіолів був достовірно вищим (відповідно на 15,3%, 24,9% та 18,7%), ніж до лікування.

Таким чином, дослідження ефективності традиційної та запропонованої терапії у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом показало, що

саме запропонована нами схема лікування більш ефективно зменшувала розлади гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, покращувала стан плода та стан новонародженого.

Висока фетопротекторна дія запропонованої схеми лікування, ймовірно, асоціюється зі здатністю фолієвої кислоти і комплексної антигомтоксичної терапії з політропною дією виявляти гіпогомоцистеїнемічну дію, зменшувати активність запального процесу, цитокіновий дисбаланс, знижувати вираженість вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, відновлювати запаси ендogenous антиоксидантів - глутатіону та білкових тіолів, нормалізувати баланс між активністю прооксидантного (НАДФН-оксидази) та антиоксидантного (СОД) ензимів, відновлювати запаси L-аргініну, нормалізувати продукцію NO та його інкорпорацію в низькомолекулярні тіоли.

За результатами власних досліджень та даних літератури нами було складено схему (рис. 6.1), на якій показані можливі молекулярні механізми, через які опосередковується негативний вплив гестаційного та хронічного пієлонефриту на стан плода. Так, за умов гестаційного та хронічного пієлонефриту відмічається розвиток запальної реакції (збільшується вміст в сироватці крові С-реактивного білку, інтерлейкіну-6), формується дисбаланс в про-антиоксидантній (в сироватці крові зменшується активність су пероксид-дисмутази і зростає активність НАДФН-оксидази) та тіол-дисульфідній (в сироватці крові зменшується вміст відновлених тіольних груп та відновленого глутатіону) системах, що призводить до розвитку оксидативного стресу (в сироватці крові зростає вміст продуктів ліпопероксидації та окисної деструкції білків - малонового діальдегіду карбонільних груп протеїнів), а також виникають розлади в системі L-аргінін / NO (в сироватці крові зменшується вміст L-аргініну, стабільних метаболітів NO - нітритів та нітратів, а також депо-форм NO - S-нітрозотіолів).

Поряд з цим реєструється розвиток гіпергомоцистеїнемії, який в свою чергу поглиблює вказані вище розлади метаболізму і до того ж супроводжується пригніченням процесів метилювання (гіпометилюванням).

Метаболічні розлади, які виникають на тлі хронічного та гестаційного пієлонефриту супроводжуються розвитком ендотеліальної дисфункції, порушенням експресії, структури та функції протеїнів, зміною структури та проникності клітинних мембран, що призводить до формування плацентарної дисфункції та дистреса плода.

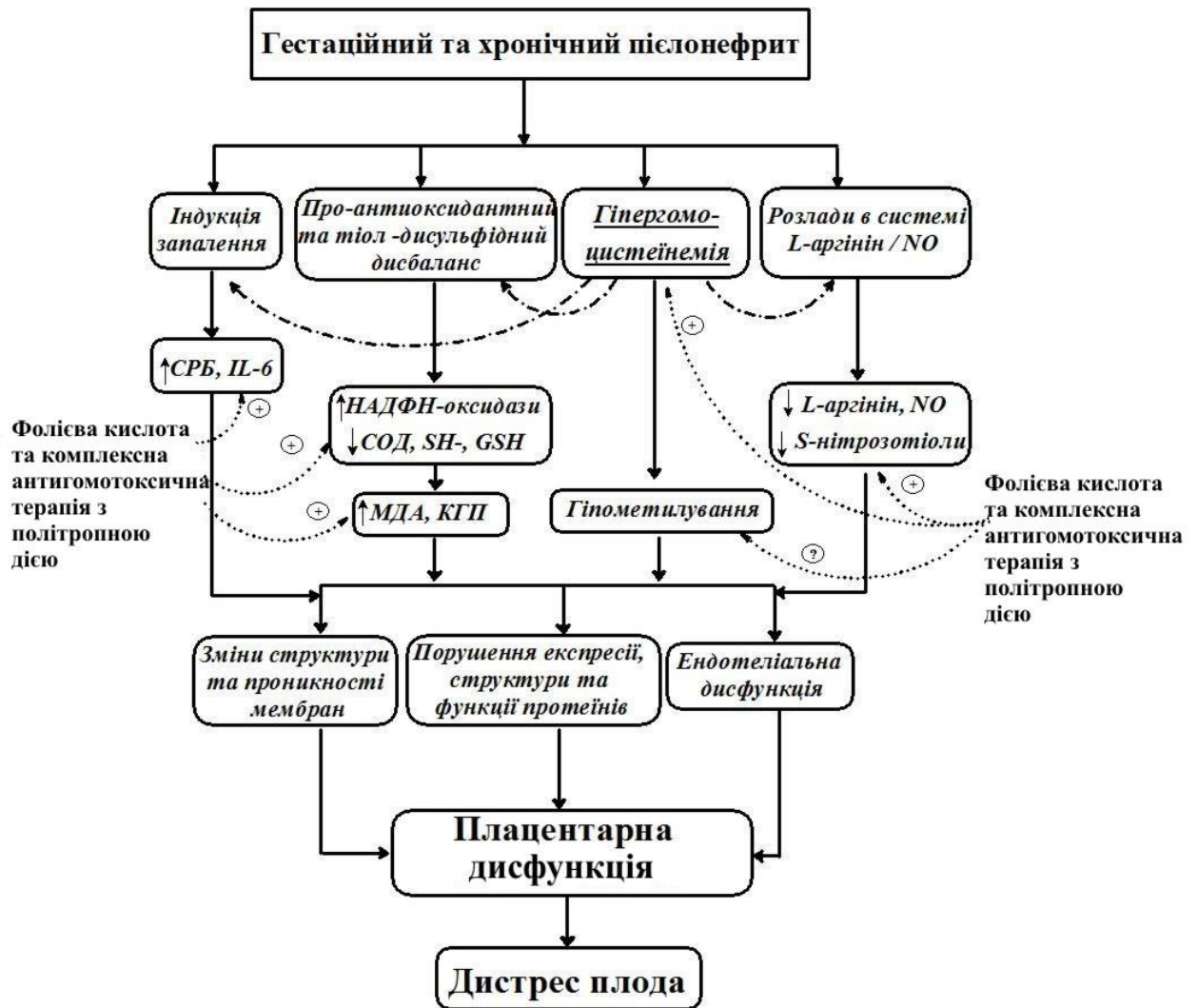


Рис 6.1. Біохімічні механізми розвитку дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом

Метаболічні мішені, через які реалізується фетопротекторна дія запропонованих нами фолієвої кислоти і комплексної антигемотоксичної терапії з політропною дією представлені на рис. 6.1, при цьому знаком «+» позначені доведені механізми, а знаком «?» - ймовірні.

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукового завдання, яке полягає в зниженні частоти розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом шляхом розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гіпергомоцистеїнемії та асоційованих з нею метаболічних та гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

1. Гестаційний та хронічний пієлонефрит супроводжується значною кількістю ускладнень вагітності (пreekлампсія легкого та середнього ступеня важкості - 24,0% і 35,0%, загроза переривання вагітності - 28,0% і 45,0%, анемія вагітних - 64,0% і 72,0%, плацентарна дисфункція - 36,0% і 55,0% відповідно), пологів (передчасне відходження навколоплодових вод - 28,0% і 40,0%, дистрес плода - 36,0% і 55,0%, аномалії пологової діяльності - 20,0% і 30,0%, крововтрата більша за фізіологічну - 8,0% і 20,0% відповідно), післяпологового періоду (субінволюція матки - 16,0% і 20,0%, субфібрилітет - 36,0% і 45,0%, лохіометра - 40,0% і 50,0% відповідно) та стану новонародженого (достовірно збільшується частка недоношених, зменшується вага новонароджених, частіше виникає асфіксія легкого та середнього ступеня важкості).

2. У жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом реєструється достовірне збільшення (на 14,7% і 18,5%, порівняно з практично здоровими вагітними) показників судинного опору в маткових та пуповинній артеріях, що супроводжується розвитком порушень стану плода (середні бали за шкалами Fischer та Vintzileos на 28,7% і 31,0% менші, ніж у практично здорових вагітних). У вагітних з хронічним пієлонефритом масштабність змін вказаних показників достовірно вища, ніж у жінок з гестаційним пієлонефритом.

3. При гестаційному та хронічному пієлонефриті відмічається зростання в сироватці крові вмісту гомоцистеїну (на 42,0% та 57,0%, відповідно, $p < 0,05$), С-реактивного білка (на 48,9% та 65,6%, відповідно, $p < 0,05$) та інтерлейкіну-6 (на 30,8% та 40,3%, $p < 0,05$), відносно практично здорових вагітних. Серед хворих на пієлонефрит реєструється зростання частки осіб з гіпергомоцистеїнемією (на 26,0% та 35,0%, відповідно, $p < 0,05$), високим рівнем С-реактивного протеїну (на 36,7% та 44,2%, відповідно, $p < 0,05$) та інтерлейкіну-6 (на 35,4% та 40,9%, відповідно, $p < 0,05$), порівняно з контрольною групою. Формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом супроводжується достовірним зростанням вмісту гомоцистеїну, С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, відносно таких показників у вагітних з пієлонефритом без дистреса плода.

4. У вагітних з гестаційним та, особливо, хронічним пієлонефритом відмічається посилення процесів ліпопероксидації (малоновий діальдегід зростає на 42,0% та 50,4%, відповідно, $p < 0,05$) та окисної модифікації білків (карбонільні групи протеїнів зростають на 25,6% та 33,8%, відповідно, $p < 0,05$), що асоціюється зі зменшення запасів відновленого глутатіону (на 20,8% та 26,3%, відповідно, $p < 0,05$), зростанням активності прооксиданту НАДФН-оксидази (на 16,0% та 26,3%, відповідно, $p < 0,05$), зменшенням активності антиоксиданту супероксиддисмутази (на 14,4% та 21,0%, відповідно, $p < 0,05$), а також формується дисбаланс в системі L-аргінін / NO, що виявляється в зниженні вмісту L-аргініну (на 15,0% та 20,8%, відповідно, $p < 0,05$), нітритів й нітратів (на 20,3% та 32,2%, відповідно, $p < 0,05$) та S-нітрозотіолів (на 14,0% та 26,2%, відповідно, $p < 0,05$). Масштабність змін вказаних біохімічних показників зростає за умов формування дистреса плода та збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові.

5. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом важливими предикторами формування дистреса плода є вміст в сироватці крові гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, аргініну та нітрозотіолів (коефіцієнти регресії $\beta = -0,112, -0,698, 0,117, 0,143$ та $0,116$ відповідно, $p < 0,005$). Створена на основі цих предикторів модель

прогнозування порушень стану плода є достатньо інформативною ($F=210, 9$; $p=0,000$), статистично достовірною.

6. Включення до базисної терапії вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом фолієвої кислоти та комплексної антигемотоксичної терапії більш ефективно (порівняно з традиційною терапією) та статистично достовірно зменшувало розлади гемодинаміки в системі мати-плацента-плід, покращувало стан плода, що асоціювалось з вірогідним зменшенням вмісту в сироватці крові гомоцистеїну, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, зниженням вираженості вільнорадикального окиснення ліпідів та протеїнів, відновленням балансу в системі про-антиоксиданти, зростанням запасів L-аргініну, вмісту стабільних метаболітів NO та S-нітрозотіолів.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. В клінічному акушерстві з метою неінвазивної діагностики дистреса плода у хворих з гестаційним та хронічним пієлонефритом доцільно використовувати визначення сумарного балу біофізичного профілю плода, який необхідно розраховувати за формулою: $[Y = 10,507 - 0,055 \cdot X1 - 0,862 \cdot X2 + 0,331 \cdot X3 + 0,034 \cdot X4 + 0,428 X5]$, де Y – прогнозований бал біофізичного профілю плода, $X1$ вміст гомоцистеїну в сироватці крові, мкмоль/л; $X2$ вміст інтерлейкіну-6 в сироватці крові, нг/л; $X3$ – вміст SH-груп в сироватці крові, ммоль/л; $X4$ - вміст L-аргініну в сироватці крові, мкмоль/л; $X5$ – вміст S-нітрозотіолів в сироватці крові. Величина $Y \leq 6,25$ з чутливістю 90% та специфічністю 84% дозволяє прогнозувати наявність вираженого дистреса плода.

2. В план обстеження жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом доцільно включити визначення вмісту гомоцистеїну та інтерлейкіну-6 в сироватці крові. Підвищення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом вище 14,1 мкмоль/л є фактором ризику розвитку дистреса плода. Гіпергомоцистеїнемія збільшує ймовірність розвитку дистреса плода в 4-5 рази, а збільшення вмісту інтерлейкіну-6 більше 9 нг/л - в 2-3 рази. Поєднання гіпергомоцистеїнемії з дисбалансом цитокінів у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом збільшує ризик розвитку порушень стану плода в 5-6 разів.

3. В комплекс лікування вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом доцільно включати фолієву кислоту (1 мг/добу) та комплексну антигомтоксичну терапію з політропною дією.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ЛІТЕРАТУРНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Актуальные проблемы антимикробной терапии и профилактики инфекций в акушерстве, гинекологии и неонатологии / В.И. Кулаков, Б.Л. Гуртовой, А.С. Анкирская, А.Г. Антонов // Акуш. и гин. - 2004. - № 1. - С. 3-6.
2. Акушерство: Підручник для студентів стоматологічних факультетів вищих медичних навчальних закладів України III-IV рівнів акредитації / за редакцією В.К.Ліхачова, – Полтава: Дивосвіт, 2015. – 336 с.
3. Антонова И. В. Роль экзогенных факторов в формировании врожденных пороков развития (обзор) / Ирина В. Антонова, Е. В. Богачева, Ю. Ю. Китаева // Экология человека.- 2010.- № 6.- С. 30-35.
4. Архипов Е.В. Современные рекомендации по диагностике и лечению пиелонефрита с позиции доказательной медицины / Е.В. Архипов, О.Н. Сигитова, А.Р. Богданова // Вестник современной клинической медицины. - 2016. - № 6, Т.8. - С. 115-120.
5. Асатиани В.С. Методы биохимических исследований: руководство для врачей-лаборантов и биохимиков / В.С. Асатиани. - М.: Медгиз. - 1956. - 471 с.
6. Бабич П. Н. Применение современных статистических методов в практике клинических исследований. Сообщение третье. Отношение шансов: понятие, вычисление и интерпретация / П. Н. Бабич, А. В. Чубенко, С. Н. Лапач // Укр. мед. часопис. - 2005. - № 2 (46). - С.113-119.
7. Баркова С.Н. Допплеровское исследование гемодинамики в венах плода / С.Н. Баркова, М.В. Медведев // Ультразвуковая диагностика. - 1998. - № 1. - С.24-34.
8. Безсмертний Ю. О. Вплив гомоцистеїну та гідрогену сульфїду на тонус стегнових артерій щурів та його зміни за умов модулювання обміну сірковмісних амінокислот / Ю.О. Безсмертний, Н.В. Заїчко, А.В. Мельник // Буковинський медичний вісник. - 2011. - Т. 15, № 4. - С. 82-86.
9. Біохімічні аспекти нейротоксичної дії гіпергомоцистеїнемії / Н.В.Заїчко, П.О.Юрченко, А.В.Мельник, О.І. Штатяко //Вісник морфології. – 2014. –Т. 20, № 2. - С. 520-524.
10. Біохімічні та морфологічні маркери нейродегенерації у щурів при

комбінованій гіпергомоцистеїнемії та її корекції вітамінами, есміном та бетаїном / П.О.Юрченко, А.П.Король, Н.В.Заїчко, Н.А. Камінська // Вісник морфології. –2015. - Т. 21, № 1. – С.41-44.

11. Болдырев А.А. Молекулярные механизмы токсичности гомоцистеина / А.А. Болдырев // Биохимия. - 2009. - Т. 74, № 6. - С. 725-736.

12. Вартанова А.О. Особенности течения беременности и перинатальные исходы у пациенток с острым гестационным пиелонефритом / А.О. Вартанова // Акуш. и гинекол. - 2006.- № 2. - С. 8-11.

13. Вдовиченко Ю.П., Калугіна Л.В. Актуальні аспекти материнських втрат при патології нирок / Ю.П. Вдовиченко, Л.В. Калугіна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 1. – С. 60–63.

14. Веревкина И. В. Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис(2-нитробензойной кислоты) кислоты / И. В. Веревкина, А. И. Точилкин, Н. А. Попова // В кн. «Современные методы в биохимии»; под. ред. Ореховича В.Н. - М.: «Медицина», 1977. – С 223-228.

15. Владимиров Ю.В., Арчаков А.И. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах. - М.: Наука, 1972. - 252 с.

16. Гайструк А.Н. Неотложные состояния в акушерстве: учебник / А.Н. Гайструк, Н.А. Гайструк, О.В. Мороз; ред. А. Н. Гайструк. - Изд. 3-е.- Винница: Книга-Вега, 2009.- 576, [15] с.

17. Гайструк Н. А. Структурні зміни плаценти у вагітних з піелонефритом / Н.А. Гайструк, М.В. Наєждін, М.В. Шевчук // Вісник морфології. - 2011. - Т. 17, № 3. - С. 565-569.

18. Гайструк Н. А. Перспективи застосування визначення рівня гомоцистеїну у вагітних з гестаційним піелонефритом для ранньої діагностики дистресу плода / Н.А. Гайструк, М.В. Наєждін, М.О Черних // Вісник морфології. - 2012. - Т. 18, № 1. - С. 152-153.

19. Гайструк А. Н. Роль гіпергомоцистеїнемії в розвитку дистреса плода у вагітних з піелонефритом / А.Н. Гайструк, Н.А. Гайструк, М.В. Наєждін, А.В. Мельник // Збірник наукових праць науково-практичної конференції з міжнародною участю «Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій» м. Київ, 26-28 вересня 2012 р. - С. 85-89.

20. Гайструк Н. А. Встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії як фактору ризику формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним піелонефритом / Н.А. Гайструк, М.В. Наєждін,

- Р.П. Стенянський // *Science and Education a New Dimension: Natural and Technical Sciences* - 2013. - Vol. 1, № 2. - P. 79-81.
21. Гайструк Н. А. Сучасні аспекти патогенезу дистресу плода у вагітних із гіпергомоцистеїнемією (огляд літератури) / Н. А. Гайструк, М. В. Наєждін, Т. В. Супрунова // *Досягнення біології та медицини*. - 2016. - № 1. - С. 66-69.
22. Гомоцистеин, полиморфизмы гена MTHFR и осложнения беременности (обзор) / Е. А. Трифонова // *Акушерство и гинекология*. - 2011. - № 2. - С. 8-15.
23. Гормональна діагностика в акушерстві і гінекології: Керівництво для лікарів / Ліхачов В.К.- Полтава: Дивосвіт, 2015. - 162 с.
24. Голубенко М.Ю. Роль алельного поліморфізму гена ендотеліальної синтази оксиду азоту в прогнозуванні виникнення плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом // *ПАГ*. – 2011. - № 4. – С. 26-29.
25. Гродницкая Е.Э. Роль нарушений обмена фолатов и гомоцистеина в развитии осложненной беременности / Е. Э. Гродницкая // *Российский вестник акушера-гинеколога*. - 2010. – Т. 10, № 4. - С. 20-24.
26. Гублер Е. В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов / Е. В. Гублер. – Л. : Медицина, 1978. - 296 с.
27. Доброхотова Ю.Э. Гипергомоцистеинемия и фолиевая кислота при невынашивании беременности / Ю.Э. Доброхотова, Г.Т. Сухих, Э.М. Джобава // *Рос. вестник акушера-гинеколога*. – 2007. - № 5. - С. 9–12.
28. Жук С. И. Коррекция гипергомоцистеинемии у беременных с невынашиванием /С. И. Жук, С. Б. Чечуга // *Репродуктивное здоровье женщины*. – 2006. - № 4 (29). – С. 82-84.
29. Жук С. И. Современные аспекты патогенеза, диагностики и лечения гипергомоцистеинемии у женщин с невынашиванием беременности /С. И. Жук, С. Б. Чечуга // *Жіночий лікар*. – 2008. – № 5 (19) – С. 14-17.
30. Жук С. І. Прегравідарна підготовка та патогенетична корекція невиношування вагітності в жінок із гіпергомоцистеїнемією та гестагенною недостатністю /С. І. Жук, С. Б. Чечуга // *Здоровье женщины*. – 2009. - № 1 (37). – С. 127-131.
31. Заїчко Н. В. Біохімічні механізми формування тромбофілії, індукованої хронічним навантаженням тіолактоном гомоцистеїну та його комбінацією з L-name. Корекція вітамінно-мікроелементним комплексом / Н. В. Заїчко // *Вісник проблем біології і медицини*. - 2010. - № 1. - С. 126-132.
32. Заїчко Н.В. Вплив модуляторів обміну H₂S на рівень мозкового

- нейротрофічного фактору у щурів з гіпергомоцистеїнемією / Н.В. Заїчко, П.О. Юрченко // Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології : мат. III Міжнар. наук. конф., 24-25 вересня 2015 р. –Дніпропетровськ, 2015. - С. 70.
33. Заїчко Н.В. Процеси метилування, транссульфування, метаболізму цистеїну та аденозину в печінці щурів за гострої метіонінової гіпергомоцистеїнемії та її корекції комплексом вітамінів В6, В9, В12 / Н. В. Заїчко // Вісник проблем біології і медицини. - 2010. - № 2. - С. 73-79.
34. Звягина О. Н. Оценка функционального состояния плода на исходе беременности при хроническом пиелонефрите / О. Н. Звягина, Г. А. Лазарева, А. Н. Мальцева // Журнал Курский научно-практический вестник "Человек и его здоровье". - 2009. - № 1. - С.63-67.
35. Зефирова Т.П. Акушерские аспекты инфекционно-воспалительных заболеваний мочевых путей / Т.П. Зефирова // Практическая медицина.- 2009. - № 34. - С. 38-43.
36. Кадимова Ш.Г. Оценка функционального состояния плода у матерей с хроническим пиелонефритом / Ш.Г. Кадимова // Вестник Российской академии медицинских наук. - 2013. - № 12. - С. 80-82.
37. Камінський В.В. Шляхи зниження материнської смертності в Україні і тактика ведення вагітних груп високого ризику // Здоровье женщины. – 2011, № 2 (58). – С. 66-68.
38. Карапетян Т.Э. Значение оппортунистических инфекций влагалища в развитии внутриутробной инфекции плода и новорожденного (ретроспективное исследование) / Т.Э. Карапетян, А.Р. Антонов // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 4. - С. 59-63.
39. Карахалис Л.Ю. Перинатальные исходы при очень ранних преждевременных родах в зависимости от метода родоразрешения / Л. Ю. Карахалис, Н. В. Селина // Кубанский научный медицинский вестник.- 2013. - № 1. - С. 91-95.
40. Кобчикова А. В. Исследование уровня гомоцистеина и показателей наследственной тромбофилии у беременных с гестозом / А. В. Кобчикова, А. В. Арутюнян, М. С. Зайнулина // Журнал акушерства и женских болезней. - 2012. - Т. 61, № 2. - С. 21-26.
41. Колесник М.О., Медведь В.І., Дударь І.О., Ромашенко О.В., Лебідь Л.О. Особливості фармакотерапії захворювань сечової системи під час вагітності //Український журнал нефрології та діалізу. – 2004, № 1. – С.42-46.

42. Коренман И.М. Методы определения органических соединений.- М.: Химия, 1975. - 360с.
43. Костюк В.А., Потапович А.И., Ковалева Ж.В. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина // Вопр. мед. химии. - 1990. - № 2. - С. 88-91.
44. Крукиер И.И. Продукция NO и окислительная деструкция белков в плаценте при физиологической беременности и плацентарной недостаточности / И.И. Крукиер // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. - 2003. - № 10. - С. 418-420.
45. Кулаков В.И. Возможности антенатальной кардиотокографии в оценке состояния плода в третьем триместре беременности / В.И. Кулаков, В.Н. Демидов // Акуш. и гинекол. - 2001. - № 5. - С. 12-16.
46. Лазарева Г.А. Современный взгляд на проблему фетоплацентарной недостаточности / Г.А. Лазарева, А.Б. Хурасева, О.И. Клычева // Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация. - 2014. - № 18 (189), Т.27. - С. 5-10.
47. Лебеденкова М. В. Клиническое значение гипергомоцистеинемии в прогрессировании нефропатий (Обзор литературы) / М. В. Лебеденкова // Нефрология и диализ. - 2006. - № 4, Т. 8. - С. 36-42.
48. Майсурадзе Л. В. Эффективность эхографии и доплерометрии в диагностике плацентарной недостаточности у беременных с инфекционными заболеваниями / Л. В. Майсурадзе // Вестник новых медицинских технологий. - 2008. - № 4, Т. XV. - С. 53-54.
49. Макацария А.Д. Гипергомоцистеинемия и осложнения беременности / А.Д. Макацария, Е.В. Белобородова, С.М. Баймурадова. – Москва: Триада-Х, 2005. - 220 с.
50. Медведь В.І., Ісламова О.В., Наконечна І.В., Шкабаровська О.М. Частота та фактори ризику хронізації патології нирок після перенесеного гестаційного пієлонефриту // Перинатологія та педіатрія. – 2001, № 4. – С. 13-15.
51. Медведь В.І., Туманова Л.Є. Неускладнені інфекції сечових шляхів у вагітних //Thegaria. Український медичний вісник. – 2007. - № 3 (13). - С. 35-39.
52. Метаболизм фолатов и врожденные аномалии развития / [А.С. Вайнер, Д.А. Жечев, А.А. Кечин та ін.] // Мать и дитя в Кузбассе. - 2011. - № 2. - С. 3-

- 10.
53. Минасян А. М. Беременность на фоне хронического пиелонефрита (обзор) / А.М. Минасян, М.В. Дубровская // Саратовский научно-медицинский журнал. - 2012. - № 4, Т.8. - С. 920-925.
54. Михеенко Г.А. Профилактика плацентарной дисфункции при гестационной аутогемодилуции с использованием электромагнитных волн миллиметрового диапазона / Г.А. Михеенко, О.А. Кавунова // Сибирский медицинский журнал. - 2008. - № 4-1, Т.23. - С. 27-29.
55. Міщенко В. П., Ліхачов В.К., Руденко І. В. Preventive maintenance of obstetrics-gynecologic complications from positions etiopatogenetic approaches (Профілактика акушерсько-гінекологічних ускладнень з позицій етіопатогенетичних підходів) / Australian Journal of Education and Science. - 2016. - № 1(17), Vol. 9. - P. 575-582.
56. Мониторинг врожденных пороков развития среди новорожденных города Белгорода и оценка роли наследственных факторов в их формировании / [В.И. Евдокимов, Н.М. Судакова, И.Н. Верзилина та ін.] // Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки.- 2009. - № 3, Т.14. - С. 540-541.
57. Морозкина Т.С. Витамины - незаменимые элементы питания / Т.С. Морозкина, В.Н. Суколинский // Здоровоохранение. - 2006. - № 7. - С. 36 - 44.
58. Морфологическая оценка влияния урогенитальной инфекции на структурную организацию маточно-плацентарной области в первом триместре беременности / Е.В. Хон, Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов, С.Ю. Юрьев // Сибирский медицинский журнал. - 2010. - № 4-2, Т. 25. - С. 88-91.
59. Мухин Н. А. Гипергомоцистеинемия - кардиоваскулярные проблемы нефрологических больных / Н. А. Мухин, С. В. Моисеев, В. В. Фомин // Кардиовааскулярная терапия и профилактика. - 2002. - Т. 1, № 3. - С. 85-94.
60. Надєждін М.В. Комплексна профілактика та терапія дистресу плода у вагітних з піелонефритом / М.В. Надєждін // Медико-соціальні проблеми сім'ї. - 2014. - Т. 19, № 2. - С. 41-46.
61. Наказ МОЗ України від 15.07.2011 № 417 "Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні".
62. Немедикаментозные методы профилактики и лечения плацентарной недостаточности в условиях женской консультации / В.А. Кулавский, С.Ф. Насырова, Ф.Л. Хайруллина, Е.В. Кулавский // Мать и дитя в Кузбассе.- 2013.

- № 3. - С. 53-56.

63. Никольская И.Г. Пиелонефрит и беременность. Этиология, патогенез, классификация, клиническая картина, перинатальные осложнения / И.Г. Никольская, Т.Г. Тареева, А.В. Микаелян // Рос. вестн. акушера-гинеколога. - 2003. - № 2, Т. 3. - С.34-36.

64. Нозологическая структура врожденных пороков развития плодов в Новосибирске / [Н.Ф. Доброскокова, В.П. Аксенова, А.П. Надеев та ін.] //Арх. патологии. - 2010. - № 1. - С. 16-19.

65. Осложнения и исходы беременности при хронической почечной недостаточности / [И.Г. Никольская, Е.И. Прокопенко, С.В. Новикова та ін.] // Альманах клинической медицины. - 2015. - № 37. - С. 52–69.

66. Особливості обміну гомоцистеїну та гідроген сульфїду в центральній нервовій системі / П.О.Юрченко, А.В.Мельник, Н.В.Заїчко, М.М.Йолтухівський // Медична хімія. – 2014. - Т.16, № 3(60). - С.90-96.

67. Оценка эффективности лечения острого гестационного пиелонефрита / [В.П. Авдошин, С.Г. Морозов, В.А. Соболев та ін.] // Акуш. и гинекол. - 2005. - № 3. - С. 23-27.

68. Пат. України на винахід №58110А, МПК 7 А61К35/16. Спосіб визначення карбонільних сполук в сироватці крові / С. В. Шевчук, О. О. Пентюк, Р. А. Мусін, Н. В. Заїчко; заявник та патентовласник Український державний НДІ реабілітації інвалідів МОЗ України. - № 2002107890; заявл. 04.10.2002; опубл. 15.07.2003; Бюл. № 7. - 2 с.

69. Пат. України на корисну модель №70461 UA МПК (2012) А61К 31/00 Спосіб лікування гестаційного піелонефриту у вагітних на фоні плацентарної недостатності / Н.А. Гайструк, М.В. Надеждін, М.В. Шевчук; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. - № u2011 14588; заявл. 08.12.11; опубл. 11.06.2012; Бюл. № 11.

70. Пат. України на корисну модель №74475 UA МПК (2012) А61К 31/00 Спосіб лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного піелонефриту / Н.А. Гайструк, М.В. Шевчук, М.В. Надеждін; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. - № u2012 05409; заявл. 03.05.12; опубл. 25.10.2012; Бюл. № 20.

71. Пат. України на корисну модель №87885 UA МПК (2014) А61К 31/00 Спосіб корекції вікових змін обміну H₂S в тканинах препаратом «Есмін» / Заїчко Н.В., Ольховський О.С., Юрченко П.О., Мельник А.В., Штатько О.І.; заявник та патентовласник НДІ реабілітації інвалідів ВНМУ ім.

М.І.Пирогова. -№ u2013 10025; заявл. 12.08.2013; опубл. 25.02.2014; Бюл. № 4.

72. Патент України на винахід № UA 105352 C2, МПК (2014.01). Спосіб профілактики фетоплацентарної дисфункції у вагітних із залізодефіцитною анемією на тлі хронічної уrogenітальної патології / Запорожан В.М., Рожковська Н.М., Садовнича О.О.; заявник та патентовласник Одеський національний медичний університет. - № UA 105352 C2; заявл. 15.04.2013; опубл. 25.04.2014; Бюл. № 8.

73. Патогенетичне обґрунтування виникнення плацентарної дисфункції у жінок з пієлонефритом / М. Ю. Голубенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. - 2012. - № 1. - С. 67-70.

74. Плоцкий А.Р. Возможности прогнозирования и диагностики врожденных пороков развития плода на основе определения уровня гомоцистеина в плазме крови беременных женщин / А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова, А.В. Наумов // Журнал Гродненского Государственного медицинского университета. - 2009. - № 1 (25). - С.56-58.

75. Плоцкий А.Р. Гомоцистеин и пороки развития плода / А.Р. Плоцкий, Т.Ю. Егорова, А.В. Наумов // Журнал Гродненского Государственного медицинского университета. - 2007. - № 1 (17). - С.167-170.

76. Плоцкий А.Р. Связь уровня гомоцистеина у беременных с наличием различных видов врожденных пороков развития у плода / А.Р. Плоцкий // Журнал Гродненского Государственного медицинского университета. -2007. - № 2 (18). - С.39-42.

77. Полиморфизм С677Т гена МТНFR как фактор риска врожденной патологии у потомства / Е.Е. Панкова, Л.В. Зинченко, С.А. Матулевич, В.И. Голубцов // Кубанский научный медицинский вестник. - 2009. - № 6. - С. 144-147.

78. Постовітенко К. П. Гіпергомоцистеїнемія у хворих з хронічною нирковою недостатністю: зв'язок з ураженням серцево-судинної системи, вітамінним статусом та дисліпідемією (клініко-експериментальне дослідження): автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.02. «Внутрішні хвороби» / Постовітенко К. П. - К., 2006. - 22 с.

79. Прибушеня О.В. Сравнительная характеристика инвазивных методов пренатальной диагностики генетических аномалий плода: диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук. 14.00.01 / О.В. Прибушеня. - Минск, 2006. - 116 л.

80. Продукція гідрогенсульфіду в мозку щурів за умов хронічної гіпергомоцистеїнемії та її корекції вітамінними та мікроелементними комплексами / Н.В. Заїчко, О.І. Штатко, П.О. Юрченко, О.М. Колошко, А.В. Мельник // Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології: II міжнар.наук.конф., 24-25 вересня, 2013 р. – Дніпропетровськ, 2013. - С. 28.
81. Прокопенко Е.И. Беременность у женщин с хронической почечной недостаточностью / Е.И. Прокопенко, И.Г. Никольская // Врач. - 2013. - № 8. - С. 9–17.
82. Рожковська Н.М., Садовнича О.О. Феномен взаємного обтяження при сполученні залізодефіцитної анемії та хронічної урогенітальної інфекції у вагітних // Вісник проблем біології і медицини. – 2014. – Вип. 4, Т. 2 (114). – С. 182-185.
83. Роль гомоцистеина при синдроме потери плода / И. Б. Манухин, М. В. Балуда, И. В. Зинченко и др // Проблемы репродукции. - 2008. – Т. 14, № 1. - С. 90-94.
84. Роль ранних нарушений продукции цитокинов в формировании патологии беременности / [Н.Ю. Сотникова, А.В. Кудряшова, Н.В. Крошкіна та ін.] // Рос. иммунологический журн. - 2007. - Т.10, № 4. - С. 258-265.
85. Роль урогенитальной инфекции в развитии акушерской и перинатальной патологии / [Н.Ю. Сотникова, И.А. Панова, Н.С. Лукина та ін.] // Рос. иммунологический журн. - 2007. - Т. 9, № 3. - С. 99-100.
86. Садляк О.В., Любінець Л.А., Іванків О.Л., Качмарська М.О. Визначення продуктів NO-синтазної активності у лімфоцитах білих щурів до та після їх інкубації з ендотеліоцитами за умов хронічної гіперімунотоксичності // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. - 2008. - Т. 4, № 44. - С. 15-19.
87. Садовнича О.О. Стан редокс-гомеостазу та ферокінетики у вагітних, що страждають на хронічний пієлонефрит / Н.М. Рожковська, О.О. Садовнича // Актуальні проблеми акушерства і гінекології, клінічної імунології та медичної генетики. – 2014. – Луганськ. – Вип. 27. – С. 56-57.
88. Садовнича Е.А. Состояние фетоплацентарного комплекса у беременных с железодефицитной анемией на фоне хронического пиелонефрита / Е.А. Садовнича, Н.Н. Рожковская, В.А. Ситникова // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения./ КГМУ – 2009. – Т. 145. (ч. 3). – С.213-214.

89. Сафиуллина А. Р. Анализ факторов риска развития врожденных септальных пороков сердца / А. Р. Сафиуллина, Л. В. Яковлева // Современные проблемы науки и образования. - 2012. - № 4. - С. 148-155.
90. Серов В. Н. Гестационный пиелонефрит: диагностика, профилактика, лечение / В.Н. Серов, В.Л. Тютюнник // РМЖ. - 2008. - № 1, Т.16. - С. 10-13.
91. Система фолатного обмена и врожденные пороки развития: эффект материнского генотипа / [А.С. Вайнер, Д.А. Жечев, А.Н. Ширшова та ін.] // Мать и дитя в Кузбассе. - 2012. - № 4. - С.7-12.
92. Систематический анализ взаимосвязи витаминов и пороков развития / О.А. Громова, И.Ю. Торшин, Н.К. Тетруашвили, Е.Ю. Лисицына // Акушерство и гинекология. - 2010. - № 12. - С. 51-58.
93. Сичинава Л.Г. Биофизическая активность плода в родах при ОПГ – гестозе /Л.Г. Сичинава, О.Т. Шраер //Акушерство и гинекология. – 1992. - № 1. - С. 27-30.
94. Стрижаков А.Н. Допплерометрическая оценка гемодинамики в сосудах вертебральнобазиллярной системы плода / А.Н. Стрижаков // Вопр. гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2007. - № 1, Т. 6. - С. 5-12.
95. Стрижаков А.Н. Нарушения материнской и плодовой гемодинамики в патогенезе гестоза / А.Н. Стрижаков, З.М. Мусаев // Вестник РАМН. - 2001. - № 8. - С. 43-48.
96. Талаев А. М. Особенности иммунного статуса у беременных с хроническим пиелонефритом / А. М. Талаев, Н. Ю. Сотникова, Е. М. Талаева // Вестник Ивановской медицинской академии. - 2012. - № 4. - Т. 17. - С. 51-54.
97. Талалаєнко Ю.О. Перинатальні ускладнення у вагітних з піелонефритом (діагностика, патогенез, лікування, профілактика, прогнозування): автореф. дис. на здобуття наук. ступ. д. мед. н.: спец. 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» / Ю.О. Талалаєнко. - Донецьк, 2007. - 40 с.
98. Тезиков Ю.В. Прогнозирование и диагностика плацентарной недостаточности / Ю.В. Тезиков, И.С. Липатов // Акушерство и гинекология. - 2012. - № 1. - С. 35-43.
99. Цейцель Э.И. Первичная профилактика врожденных дефектов: поливитамины или фолиевая кислота? / Э.И. Цейцель // Русский медицинский журнал. - 2012. - № 21, Т. 20. - С. 1122-1132.
100. Цыбиков Н. Н. Роль гомоцистеина в патологии человека / Н.Н.

- Цыбиков, Н.М. Цыбикова // Успехи современной биологии. - 2007. - № 5, Т. 127. - С. 471-481.
101. Чайка В.К. Комплексна програма введення вагітних з інфекцією нирок / В.К. Чайка, Ю.А. Талаенко, С.В. Черних // Педіатрія, акушерства та гінекологія. – 2007. – № 1. – С. 70-76.
102. Чечуга С. Б. Ассоциация гипергомоцистеинемии с невынашиванием беременности /С. Б. Чечуга //Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. Труды Крымского государственного медицинского университета им. С. И. Георгиевского. – 2008. – Т. 144, Ч.III. – С. 269-272.
103. Чечуга С. Б. Прогнозування та профілактика невиношування вагітності у жінок з гіпергомоцистеїнемією. - Автореферат дис. на здоб. наук. ступ. доктора мед. наук. – Вінниця, 2009. – 32 с.
104. Эпидемиология и ранняя диагностика врожденных пороков развития позвоночника и спинного мозга / Г. М. Еликбаев, В. А. Хачатрян, И. Б. Осипов, С. А. Сарычев // Вопросы современной педиатрии. - 2008. - № 4, Т. 7. - С. 58-61.
105. Юрченко П.О. Вплив бетаїну на стан системи гідрогенсульфіду в мозку щурів з гіпергомоцистеїнемією/ П.О. Юрченко, Н.В. Заїчко, О.І. Штатяко // Актуальні проблеми сучасної біохімії та клітинної біології : мат. III Міжнар. наук. конф., 24-25 вересня 2015 р. – Дніпропетровськ, 2015. - С. 88.
106. A low, rather than a high, total plasma homocysteine is an indicator of poor outcome in hemodialysis patients / K. Kalantar-Zadeh, G. Block, M. H. Humphreys [et al.] // J Am Soc Nephrol. - 2004. - Vol. 15, № 2. - P. 442-453.
107. A second common mutation in the methylenetetrahydrofolate reductase gene: an additional risk factor for neural-tube defects? / [N.M. van der Put, F. Gabreels, E.M. Stevens та ін.] // Am. J. Hum. Genet. - 1998. - № 62. - С. 1044-51.
108. Acute Pyelonephritis during Pregnancy Changes the Balance of Angiogenic and Anti-Angiogenic Factors in Maternal Plasma / [T. Chaiworapongsa, R. Romero, F. Gotsch та ін.] // J. Matern. Fetal Neonatal Med. - 2010. - № 23, Т. 2. - С. 167–178.
109. Acute pyelonephritis in pregnancy / [JB Hill, JS Sheffield, DD McIntire та ін.] // Jr. Obstet. Gynecol. - 2005. - № 105. - С. 18–23.
110. Analysis of MTR and MTRR polymorphisms for neural tube defects risk association / [Y. Wang, Y. Liu, W. Ji та ін.] // Medicine (Baltimore). - 2015. - № 94(35). - С. 554-558.

111. Asaoka K., Takahashi K. An enzymatic assay of reduced glutathione using glutathione S-aryltransferase with O-dinitrobenzene as a substrate // *J. Biochem.* - 1981. - Vol.90, № 5. - P. 1237-1242.
112. Association of hyperhomocysteinemia with plasma sulphate and urine excretion in patients with progressive renal disease / T. Nakanishi, Y. Otaki, Y. Hasuike [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2002. – Vol. 40. – P. 909–915.
113. Associations between single nucleotide polymorphisms in folate uptake and metabolizing genes with blood folate, homocysteine, and DNA uracil concentrations / L. Devos, A. Chanson, Z. Liu et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2008. - №. 88, T. 4. - C. 1149-1158.
114. Autoantibodies against homocysteinylated protein in a mouse model of folate deficiency-induced neural tube defects. / [K.J. Denny, C.F. Kelly, V. Kumar та ін.] // *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* - 2016. - Feb 22.
115. Beaudin A.E. Folate-mediated one-carbon metabolism and neural tube defects: balancing genome synthesis and gene expression / A.E. Beaudin, P.J. Stover // *Birth. Defects Res. C Embryo Today.* - 2007. - № 81, T. 3. - C. 183-203.
116. Biological and clinical implications of the MTHFR C677T polymorphism / [P.M. Ueland, S. Hustad, J. Schneede та ін.] // *Trends Pharmacol. Sci.* - 2001.- № 22, T. 4. - C. 195-201.
117. Boldyrev A.A. Effect of carnosine and related compounds on proliferation of cultured rat pheochromocytoma PC-12 cells / Alexandr A. Boldyrev, Y.S. Rybakova // *Bull. Exp. Biol. Med.* - 2012. - № 154, T. 1. - C. 136-140.
118. Boldyrev A.A. Homocysteine and its derivatives as possible modulators of neuronal and non-neuronal cell glutamate receptors in Alzheimer's disease. Review. / Alexandr A. Boldyrev, P. Johnson // *J. Alzheimers Dis.* - 2007. - № 11, T. 2. - C. 219-228.
119. Boldyrev A.A. Homocysteinic acid causes oxidative stress in lymphocytes by potentiating toxic effect of NMDA / Alexandr A. Boldyrev // *Bull. Exp. Biol. Med.* - 2005. - № 140, T. 1. - C. 33-37.
120. Boldyrev A.A. NMDA receptors in immune competent cells / Alexandr A. Boldyrev, E.A. Bryushkova, E.A. Vladychenskaya // *Biochemistry (Mosc).*- 2012. - № 77, T. 2. - C. 128-134.
121. Boldyrev A.A. Physiology and pathophysiology of carnosine / Alexandr A. Boldyrev, G. Aldini, W. Derave // *Physiol. Rev.* - 2013. - № 93, T.4. - C. 1803-1845.
122. Bone morphogenetic proteins regulate hinge point formation during neural

- tube closure by dynamic modulation of apicobasal polarity / D.S. Eom, S. Amarnath, J.L. Fogel, S. Agarwala // *Birth. Defects. Res. A Clin. Mol. Teratol.* - 2012. - № 94, T.10. - C. 804-816.
123. Botto L.D. Vitamin supplements and the risk for congenital anomalies other than neural-tube defects / L.D. Botto, R.S. Olney, J.D. Erickson // *Am. J. Med. Genet.* - 2004.- № 1250. - C. 12-21.
124. Carnosine prevents necrotic and apoptotic death of rat thymocytes via ouabain-sensitive Na/K-ATPase / [L.V. Smolyaninova, A.A. Dergalev, K.Y. Kulebyakin та ін.] // *Cell Biochem Funct.* - 2013. - № 31, T. 1. - C. 30-35.
125. Clinical use and rational management of homocysteine, folic acid, and B vitamins in cardiovascular and thrombotic diseases / [O. Stanger, W. Herrmann, K. Pietrzik та ін.] // *Z. Kardiol.* - 2004. - № 93, T. 6. - C. 439-53.
126. Colleen M. Niswender and P. Jeffrey Conn Metabotropic Glutamate Receptors: Physiology, Pharmacology, and Disease / M. Colleen // *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* - 2010. - № 50. - C. 295–322.
127. Copp A. J. Genetics and development of neural tube defects / Andrew J. Copp, N.D.E. Greene // *J. Pathol.* - 2010. - № 220, T. 2. - C. 217–230.
128. Correlation between offspring congenital heart disease and MTHFR 677C/T polymorphism and general status of pregnant women [Article in Chinese] / [Y. Jiang, J. Mei, W. Zhang та ін.] // *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* - 2015. - № 36(10). - C. 1245-1247.
129. C-reactive protein and homocysteinemia in patients undergoing on-line hemodiafiltration / M. Gonella, G. Calabrese, A. Mengozzi [et al.] // *G Ital Nefrol.* - 2004. - Vol. 21. - P. 201-203.
130. Decline in the prevalence of spina bifida and anencephaly by race/ethnicity: 1995-2002 / [L.J. Williams, S.A. Rasmussen, A. Flores та ін.] // *Pediatrics.* - 2005. - № 116, T. 3. - C. 580-586.
131. Detich N. The methyl donor S-adenosylmethionine inhibits active demethylation of DNA / N. Detich // *J Biol Chem.* - 2003. - № 278. - C. 20812 - 20820.
132. Di Simone N. Homocysteine induces trophoblast cell death with apoptotic features / N. Di Simone // *Biol Reprod.* - 2003. - № 69. - C. 1129 - 1134.
133. Duration of treatment for asymptomatic bacteriuria during pregnancy / [M. Widmer, I. Lopez, A.M. Gülmezoglu та ін.] // *Cochrane Database Syst Rev.* - 2015. - Nov 11:11.
134. Early pregnancy B vitamin status, one carbon metabolism, pregnancy

- outcome and child development / P. Solé-Navais, P. Cavallé-Busquets, J.D. Fernandez-Ballart, M.M. Murphy // *Biochimie*. - 2015. - Dec 15.
135. Edipidis K. Pregnancy in women with renal disease. Yes or no? / K. Edipidis // *Hippokratia*. - 2011. - № 15, T. 1. - C. 8–12.
136. Effect of folic acid on methionine and homocysteine metabolism in end-stage renal disease / F. Stam, C. van Guldener, P. M. ter Wee [et al.] // *Kidney Int* 2005. – Vol. 67. – P. 259–264.
137. Effect of homocysteine on properties of neutrophils activated in vivo / E.A. Bryushkova, E.A. Vladychenskaya, M.S. Stepanova, A. A. Boldyrev // *Biochemistry (Mosc)*. - 2011. - № 76, T. 4. - C. 467-472.
138. Efficacy and safety of two vitamin supplement regimens on hyperhomocysteinemia in maintenance hemodialysis (MHD) patients / J. E. Sanchez Alvarez, L. Perez Tamajon, D. Hernandez [et al.] // *Nefrologia*. - 2005. - Vol. 25, №3. - P. 288-296.
139. Experimental gestational pyelonephritis induces preterm births and low birth weights in C3H/HeJ mice / [A.K. Kaul, S. Khan, M.G. Martens та ін.] // *Infect. Immun*. - 1999. - № 67, T. 11. - C. 5958-5966.
140. Experimental study of the effects of sodium ion concentrations on the function of the myocardium exposed to cardioplegic ischemia / [Alexandr A. Boldyrev, L.A. Bokeriya, R.R. Movsesyan та ін.] // *Bull. Exp. Biol. Med*. - 2014. - № 156, T.6. - C. 880-884.
141. Failure of homocysteine to induce neural tube defects in a mouse model / [G.D. Bennett, J. Vanwaes, K. Moser та ін.] // *Birth. Defects Res. B Dev. Reprod. Toxicol*. - 2006. - № 77, T. 2. - C. 89-94.
142. Fenech M. The role of folic acid and Vitamin B12 in genomic stability of human cells / M. Fenech // *Mutat. Res*.- 2001.- № 475, T. 1-2.- C. 57-67.
143. Fischer W.M. Ein vorschlag zur beurteilung des antepartualen kardiogramms / W.M. Fischer, I. Stude, H. Brandt // *Z. Geburtshilfe Perinatol*. - 1976. - № 180. - C. 116-122.
144. Folic acid and homocysteine affect neural crest and neuroepithelial cell outgrowth and differentiation in vitro / [M.J. Boot, R.P. Steegers-Theunissen, R.E. Poelmann та ін.] // *Dev. Dyn*. - 2003. - № 227, T. 2. - C. 301-308.
145. Folic acid supplementation and risk for imperforate anus in China / [M.F. Myers, S. Li, A. Correa-Villasenor та ін.] // *Am. J. Epidemiol*. - 2001. - № 154. - C. 1051-1056.
146. Fowler B. Homocysteine: overview of biochemistry, molecular biology, and

- role in disease processes / B. Fowler // *Semin Vasc Med.*- 2005.- № 2, T. 5.- C. 77 - 86.
147. Functional Interaction Between Na/K-ATPase and NMDA Receptor in Cerebellar Neurons / [Alexandr A. Boldyrev, E.E. Akkuratov, O.M. Lopacheva та ін.] // *Mol. Neurobiol.*- 2015.- № 52, T.3.- C. 1726-1734.
148. Functional NMDA receptors in rat erythrocytes / [A. Makhro, J. Wang, J. Vogel та ін.] // *Am. J. Physiol. Cell Physiol.*- 2010.- № 298, T. 6.- C1315-1325.
149. Gene-environment interactions in the causation of neural tube defects: folate deficiency increases susceptibility conferred by loss of Pax3 function / [K.A. Burren, D. Savery, V. Massa та ін.] // *Hum. Mol. Genet.*- 2008.- № 17, T.23.- C. 3675-3685.
150. Germ-line variants in methyl-group metabolism genes and susceptibility to DNA methylation in normal tissues and human primary tumors / [M.F. Paz, S. Avila, M.F. Fraga та ін.] // *Cancer Res.*- 2002.- № 62, T.15.- C. 4519-4524.
151. Gilstrap L.C. Urinary tract infections during pregnancy / L.C. Gilstrap, S.M. Ramin // *Obstet Gynecol Clin North Am.*- 2001.- №3.- C. 581-591.
152. Glaser A.P. Urinary Tract Infection and Bacteriuria in Pregnancy. Review / A.P. Glaser, A.J. Schaeffer // *Urol. Clin. North. Am.*- 2015.- № 42, T.4.- C. 547-560.
153. Greene N.D. Homocysteine is embryotoxic but does not cause neural tube defects in mouse embryos / N.D. Greene, L.E. Dunlevy, A.J. Copp // *Anat. Embryol. (Berl.)*.- 2003.- № 206, T.3.- C. 185-191.
154. Greene N.D.E. Neural Tube Defects / Nicholas D.E. Greene, A. J. Copp // *Annu. Rev Neurosci.*- 2014.- № 37.- C. 221–242.
155. Herrmann W. Homocysteine, cystathionine, methylmalonic acid and B-vitamins in patients with renal disease / W. Herrmann, H. Schorr // *Clin Chem Lab Med.* - 2001. - Vol. 39, № 8. - P. 739–746.
156. High concentrations of folate and unmetabolized folic acid in a cohort of pregnant Canadian women and umbilical cord blood / [L. Plumptre, S.P. Masih, A. Ly та ін.] // *Am. J. Clin. Nutr.*- 2015.- № 102, T. 4.- C. 848-857.
157. Hobbs C.A. Congenital heart defects and abnormal maternal biomarkers of methionine and homocysteine metabolism / [C.A. Hobbs, M.A. Cleves, S. Melnyk та ін.] // *Am J Clin Nutr.*- 2005.- Vol 81, № 1.- C. 147 - 153.
158. Homocysteine clearance and methylation flux rates in health and end-stage renal disease: association with S-adenosylhomocysteine / F. Stam, C. van Guldener, P. M. ter Wee [et al.] // *Am J Physiol Renal Physiol.* – 2004. – Vol. 287.

– P.215–223.

159. Homocysteine concentrations in adults with trisomy 21: effect of B vitamins and genetic polymorphisms / [Fillon-Emery N., Chango A., Mir-cher C. та ін.] // *Am. J. Clin. Nutr.*- 2004.- № 80, T.6.- С. 1551-1557.

160. Homocysteine in embryo culture media as a predictor of pregnancy outcome in assisted reproductive technology / B.A. Boyama, I. Cepni, M. Imamoglu та ін.] // *Gynecol. Endocrinol.*- 2016.- № 32(3).- С. 193-195.

161. Homocysteine, cysteine, and B vitamins as predictors of kidney disease progression / M. J. Sarnak, S. R. Wang, G. J. Beck [et al.] // *Am J Kidney Dis.* - 2002. - Vol. 40, № 5. - P. 932–939.

162. Homocysteine, endothelin-1 and nitric oxide in patients with hypertensive disorders complicating pregnancy / Y. Zeng, M. Li, Y. Chen, S. Wang // *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*- 2015.- №8, T.11.- С. 15275-15279.

163. Homocysteinemia after hypertensive pregnancy disorders at term / [S. Visser, W. Hermes, H.J. Blom та ін.] // *J. Womens Health (Larchmt).*- 2015.- №24, T.6.- С. 524-529.

164. Hultberg B. Hypomethylation as a cause of homocysteine-induced cell damage in human cell lines / B. Hultberg // *Toxicol.*- 2000.-№ 147.- С. 69 - 75.

165. Human neural tube defects: developmental biology, epidemiology, and genetics / [E.R. Dtrait, T.M. George, H.C. Etchevers та ін.] // *Neurotoxicol. Teratol.*- 2005.- № 27.- С. 515–524.

166. Hyperhomocysteinemia and MTHFR polymorphisms as antenatal risk factors of white matter abnormalities in two cohorts of late preterm and full term newborns / [L.M. Marseglia, A. Nicotera, V. Salpietro та ін.] // *Oxid. Med. Cell Longev.*- 2015.- № 20, T.15.- С. 433-440.

167. Horl W. H. Uremic toxins: new aspects // W. H. Horl // *J Nephrol.* - 2000. - Vol. 13. - P. 83-88.

168. Incidence and management of uncomplicated recurrent urinary tract infections in a national sample of women in the united states; Urologic diseases of America project / [A.M. Suskind, C.S. Saigal, J.M. Hanley та ін.] // *Urology.*- 2016 Jan 26.

169. Increased homocysteine levels exist in women with preeclampsia from early pregnancy / [N.S. Wadhwani, V.V. Patil, S.S. Mehendale та ін.] // *J Matern Fetal Neonatal Med.*- 2015.- №9.- С. 1-7.

170. Inhibition of transmethyltion disturbs neurulation in chick embryos / [L.A. Afman, H.J. Blom, M.J. Drijt та ін.] // *Brain Res. Dev. Brain Res.*- 2005.- № 158,

T.1-2.- C. 59-65.

171. Interactions between markers of endothelial damage (homocysteine and asymmetric dimethylarginine) and antioxidants and B-vitamins in preeclamptic women / [M. López-Alarcón, V.S. Vital-Reyes, I. Montalvo-Velarde та ін.] // *Ginecol. Obstet. Mex.*- 2015.- № 83(6).- C. 329-339.

172. Intravenous treatment of hyperhomocysteinemia in patients on chronic hemodialysis - a pilot study / U. Poge, M. Look, T. Gerhardt [et al.] // *Ren Fail.* - 2004. - Vol. 26, №6. - P. 703-708.

173. Is disordered folate metabolism the basis for the genetic predisposition to neural tube defects? / [Yates J.R., Ferguson-Smith M.A., Shenkin A. та ін.] // *Clin. Genet.*- 1987.- № 31, T.5.- C. 279-287.

174. Jakubowski H. The pathophysiological hypothesis of homocysteine thiolactone-mediated vascular disease / H. Jakubowski // *Journal of physiology and pharmacology.* – 2008. – Vol. 59. – P. 155-167.

175. Kamudhamas A. Homocysteine thiolactone induces apoptosis in cultured human trophoblasts: a mechanism for homocysteine-mediated placental dysfunction? / A. Kamudhamas // *Am. J. Obstet. Gynecol.*- 2004.- № 191.- C. 563 - 571.

176. Knott L. Homocysteine oxidation and apoptosis: a potential cause of cleft palate / L. Knott // *In Vitro Cell Dev Biol Anim.* 2003.- № 39, T. 1-2.- C. 98 - 105.

177. Lavie L. Daily rhythms in plasma levels of homocysteine / L. Lavie // *J. Circadian Rhythms.*- 2004.- № 3.- C. 25 - 29.

178. Le Leu R.K. Folate deficiency diminishes the occurrence of aberrant crypt foci in the rat colon but does not alter global DNA methylation status / R.K. Le Leu, G.P. Young, G.H. Mcintosh // *J. Gastroenterol. Hepatol.*- 2000.- № 15, T. 10.- C. 1158-1164.

179. Macejko A.M. Asymptomatic bacteriuria and symptomatic urinary tract infections during pregnancy / A.M. Macejko, A.J. Schaeffer // *Urol Clin North Am.*- 2007.- № 1, T.34.- C. 35-42.

180. MacFarlane A.J. Vitamin B-12 and homocysteine status in a folate-replete population: results from the Canadian Health Measures Survey / A.J. MacFarlane, L.S. Greene-Finestone, Y. Shi // *Am J Clin Nutr.*- 2011.- №94(4).- C. 1079-1087.

181. Massarwa R. Morphogenetic movements in the neural plate and neural tube: mouse / R. Massarwa, H.J. Ray, L. Niswander // *Wiley Interdiscip. Rev. Dev. Biol.* - 2014. - № 3, T.1.- C. 59-68.

182. Maternal and neonatal consequences of treated and untreated asymptomatic

- bacteriuria in pregnancy: a prospective cohort study with an embedded randomised controlled trial / [B.M. Kazemier, F.N. Koningstein, C. Schneeberger та ін.] // *Lancet Infect. Dis.* - 2015. - № 15, T. 11. - C. 1324 -1333.
183. Maternal epigenetics and methyl supplements affect agouti gene expression in Avy/a mice / G.L. Wolff, R.L. Kodell, S.R. Moore, C.A. Cooney // *Faseb. J.*- 1998. - № 12, T.11. - C. 949-957.
184. Maternal folate status as a risk factor for autism spectrum disorders: a review of existing evidence / E.A. DeVilbiss, R.M. Gardner, C.J. Newschaffer, B.K. Lee // *Br. J. Nutr.*- 2015. - № 114, T. 5. - C. 663-672.
185. Medical complications during pregnancy and childbirth in women with pinal cord injuries in Switzerland / S. Bertschy, C. Bostan, T. Meyer, J. Pannek // *Spinal Cord.* - 2015 Dec 1.
186. Medina M. Roles of homocysteine in cell metabolism: old and new functions / M. Medina // *Eur. J. Biochem.*- 2001. - № 286. - C. 3871 - 3882.
187. Meher A. Maternal nutrition influences angiogenesis in the placenta through peroxisome proliferator activated receptors: A novel hypothesis. Review. / A. Meher, D. Sundrani, S. Joshi // *Molecular Reproduction and Development.*- 2015. - № 82, T. 10. - C. 726-734.
188. Metabolic consequences of hyperhomocysteinemia in uremia / A. F. Perna, D. Ingrosso, E. Satta [et al.] // *Am J Kidney Dis.* – 2001. – Vol. 38. – P. 85-90
189. Moderately elevated maternal homocysteine at preconception is inversely associated with cognitive performance in children 4 months and 6 years after birth / M. M. Murphy, J. D. Fernandez-Ballart, A. M. Molloy, J. Canals // *Matern Child Nutr.* - 2016. - Jan 27.
190. Morphogenetic movements during cranial neural tube closure in the chick embryo and the effect of homocysteine / [M.R. Brouns, L.A. Afman, B.A. Vanhauften та ін.] // *Anat. Embryol.* - 2005. - № 210, T. 2. - C. 81 - 90.
191. Neural tube and craniofacial defects with special emphasis on folate pathway genes / R.H. Finnell, K.A. Greer, R.C. Barber, J.A. Piedrahita // *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.* - 1998. - № 9, T.1. - C. 38-53.
192. Neural tube defects and folate pathway genes: family-based association tests of gene-gene and gene-environment interactions / [A.L. Boyles, A.V. Billups, K.L. Deak та ін.] // *Environ Health Perspect.* - 2006. - № 114, T.10. - C. 1547-1552.
193. Neural tube defects and folate: case far from closed / Henk J. Blom, Gary M. Shaw, Martin den Heijer, Richard H. Finnell // *Nat Rev Neurosci.* - 2006. - № 7, T. 9. - C. 724–731.

194. Nicolle L.E. Management of asymptomatic bacteriuria in pregnant women. / L.E. Nicolle // *Lancet Infect. Dis.* - 2015. - № 15, T. 11. - C. 1252-1254.
195. NMDA receptors are expressed in lymphocytes activated both in vitro and in vivo / A.P. Mashkina, D. Cizkova, I. Vanicky, A. A. Boldyrev // *Cell Mol. Neurobiol.* - 2010. - № 30, T. 6. - C. 901-907.
196. Non-Latin European descent could be a requirement for association of NTDs and MTHFR variant 677C > T: a meta-analysis / M.R. Amorim, M.A. Lima, E.E. Castilla, I.M. Orioli // *Am. J. Med. Genet.* - 2007. - № 143A, T.15. - C. 1726-1732.
197. Oakley G.P.Jr. When will we eliminate folic acid-preventable spina bifida? / G.P.Jr. Oakley // *Epidemiology.*- 2007.- № 18, T. 3.- C.- 362 - 366.
198. Obstructive heart defects associated with candidate genes, maternal obesity, and folic acid supplementation. National Birth Defects Prevention Study / [X. Tang, M.A. Cleves, T.G. Nick та ін.] // *Am. J. Med. Genet. A.*- 2015.- №167, T. 6.- C. 1231-1242.
199. Obwegeser R. Homocysteine – a pathophysiological cornerstone in obstetrical and gynecological disorders? / R. Obwegeser, M. Hohlagschwandtner, H. Sinzinger // *Hum. Reprod. Update.*- 1999.- № 5, T. 1.- C. 64-72.
200. p22phox mRNA expression and NADPH oxidase activity are increased in aortas from hypertensive rats / T. Fukui, N. Ishizaka, S. Rajagopalan [et al.] // *Circ. Res.* - 1997. - Vol. 80, №1. - P. 45-51.
201. Padmanabhan R. Etiology, pathogenesis and prevention of neural tube defects / R. Padmanabhan // *Congenit Anom (Kyoto).*- 2006.- № 46, T.2.- C. 55-67.
202. Perla-Kajan J. Mechanisms of homocysteine toxicity in humans / J. Perla-Kajan, T. Twardowski, H. Jakubowski // *Amino Acids.*- 2007.- № 32, T.4.- C. 561-572.
203. Possible mechanisms of homocysteine toxicity / A. F. Perna, D. Ingrosso, C. Lombardi [et al.] // *Kidney Int Suppl.* - 2003. - № 84. - P. 137–140.
204. Prenatal folate, homocysteine and vitamin B12 levels and child brain volumes, cognitive development and psychological functioning: the Generation R Study / [C.L. Ars, I.M. Nijs, H.E. Marroun та ін.] // *Br J Nutr.*- 2016.- Jan 22:1-9.
205. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study / [MRC Vitamin Study Research Group] // *Lancet.* - 1991. - № 338, T. 8760. - C. 131-137.
206. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China / [G. Chen, X. Song, Y. Ji та ін.] // *Birth. Def. Res.*

- A Clin. Mol. Teratol.- 2008.- № 82, T.8.- C. 592-596.
207. Prognostic Value of Cardiovascular Disease Risk Factors Measured in the First-Trimester on the Severity of Preeclampsia / [P.J. Cheng, S.Y. Huang, S.Y. Su та ін.] // *Medicine (Baltimore)*.- 2016.- Feb;95(5).
208. Protein measurement with the Folin phenol reagent / O. H. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Farr, R. J. Randall // *J. Biol. Chem.* - 1951. - Vol. 193. - P. 265-276.
209. Recall bias in a case-control study on the use of medicine during pregnancy. EuroMAPgroup / [M. Rockenbauer, J. Olsen, A.E. Czeizel та ін.] // *Epidemiology*.- 2001.- № 12.- C. 461-466.
210. Reduced plasma total homocysteine concentrations in Type 1 diabetes mellitus is determined by increased renal clearance / B. A. Veldman, G. Vervoort, H. Blom, P. Smits // *Diabet Med.* – 2005. – Vol. 22. – P. 301–305.
211. Relation between hypomethylation of long interspersed nucleotide elements and risk of neural tube defects / [L. Wang, F. Wang, J. Guan та ін.] // *Am. J. Clin. Nutr.*- 2010.- № 91, T.5.- C. 1359-1367.
212. Response of homocysteine, cystathionine, and methylmalonic acid to vitamin treatment in dialysis patients / R. Obeid, M. K. Kuhlmann, H. Kohler [et al.] // *Clin Chem.* - 2005. - Vol. 51, №1. - P. 196-201.
213. Role of folate-homocysteine pathway gene polymorphisms and nutritional cofactors in Down syndrome: A triad study / [K.K. Sukla, S.K. Jaiswal, A.K. Rai та ін.] // *Hum. Reprod.*- 2015.- № 30, T.8.- C. 1982-1993.
214. Rosenquist T.H. Genes, folate and homocysteine in embryonic development / T.H. Rosenquist, R.H. Finnel // *Proc. Nutr. Soc.*- 2001.- № 60.- C. 53 - 61.
215. Rosenquist T.H. Homocysteine induces congenital defects of the heart and neural tube: effect of folic acid / T.H. Rosenquist, S.A. Ratashak, J. Selhub // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.*- 2006.- № 93, T.26.- C. 15227-15232.
216. Sadovnichaya O.O. Iron deficiency in pregnant women suffering from chronic pyelonephritis / N.N. Rozhkovska, O.O.Sadovnichaya // *Journal of Health Sciences of Radom University in Radom, Poland*, 2014 – Vol. 04(01) – P. 145-150.
217. Santos F. Epigenetic reprogramming during early development in mammals / F. Santos // *Reproduction.* - 2004. - № 127. - C. 643 - 651.
218. Sauer H. Cobalamin dependent methionine synthesis and methylfolate-trap in human vitamin B12 deficiency / H. Sauer, W. Wilmanns // *Br. J. Haematol.* - 1977. - № 36, T. 2. - C.189-198.

219. Smith A.D. Is folic acid good for everyone? / A.D. Smith, Y.I. Kim, H. Refsum // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2008. - № 87, T.3. - C. 517-533.
220. SNPs of folate-related genes and risks of spina bifida and conotruncal heart defects / G.M. Shaw, W. Lu, H. Zhu et al. // *BMC Med. Genet.* - 2009. - № 10.- C. 49.
221. Stover P.J. Physiology of folate and vitamin B12 in health and disease / P.J. Stover // *Nutr. Rev.* - 2004.- № 62, T. 6.2. - C. 3-12.
222. Study on relationships among deep vein thrombosis, homocysteine & related B group vitamins / [M. Ekim, H. Ekim, Y.K. Yilmaz та ін.] // *Pak J. Med. Sci.* - 2015. - № 31, T. 2. - C. 398-402.
223. Swaminathan S. B-vitamin interventions for women and children in low-income populations / S. Swaminathan, T. Thomas, A.V. Kurpad // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* - 2015. - № 18, T. 3. - C. 295-306.
224. Takamura N. Abnormal folic acid-homocysteine metabolism as maternal risk factors for Down syndrome in Japan / N. Takamura // *Eur. J. Nutr.* - 2004. - № 43. - C. 285-287.
225. The evaluation of homocysteine level in patients with preeclampsia / [F. Şanlıkan, F. Tufan, A. Göçmen та ін.] // *Ginekol. Pol.*- 2015.- №86, T.4.- C. 287-291.
226. The excitotoxic effect of NMDA on human lymphocyte immune function / [A.P. Mashkina, O.V. Tyulina, T.I. Solovyova та ін.] // *Neurochem. Int.* - 2007. - № 51, T. 6-7. - C. 356-360.
227. The fetal biophysical profile and its predictive value / A.M. Vintzileos, W.A. Campbell, C.J. Ingardia, D.J. Nochimson // *Obstet. Gynecol.* - 1983. - № 62, T. 3. - C. 271-278.
228. The kidney and homocysteine metabolism / [A.N. Friedman, A.G. Bostom, J. Selhub et al.] // *J Am Soc Nephrol.* - 2001. - Vol. 12, № 10. - P. 2181-2189.
229. Van Beijnum I.M. Total homocysteine and its predictors in Dutch children / I.M. Van Beijnum // *Am. J. Clin. Nutr.* - 2005. - № 81. - C. 1110-1116.
230. Van der Put N.M.J. Folate, homocysteine and neural tube defects: an overview / N.M.J. Van der Put // *Exp. Biol. Med.* - 2001. -№ 226, T.4. - C. 243-270.
231. Van Guldener C. Why is homocysteine elevated in renal failure and what can be expected from homocysteine-lowering? / C. Van Guldener // *Nephrology Dialysis Transplantation.* - 2006. - Vol. 21, № 5. - P. 1161-1166.
232. Vladychenskaya E.A. Effect of homocysteine and homocysteic acid on

- glutamate receptors on rat lymphocytes / E.A. Vladychenskaya, O.V. Tyulina, A.A. Boldyrev // *Bull. Exp. Biol. Med.* - 2006. - № 142, T. 1. - C. 47-50.
233. Wald D.S. Homocysteine and cardiovascular disease: evidence on causality from a meta-analysis / D.S. Wald, M. Law, J.K. Morris // *Bmj.* - 2002. - № 325, T.7374. - C. 1202.
234. Wald N.J. Folic acid and the prevention of neural-tube defects / N.J. Wald // *Lancet.* - 2004. - № 350. - C. 101-103.
235. Wilde J. J. Genetic, Epigenetic, and Environmental Contributions to Neural Tube Closure / Jonathan J. Wilde, J. R. Petersen, L. Niswander // *Annu Rev. Genet.* - 2014. - № 48. - C. 583–611.
236. Yamaguchi Y. How to form and close the brain: insight into the mechanism of cranial neural tube closure in mammals / Y. Yamaguchi, M. Miura // *Cell Mol. Life Sci.* - 2013. - № 70, T. 17. - C. 3171-3186.
237. Yi F. Mechanisms of homocysteine-induced glomerular injury and sclerosis / F. Yi, P. L. Li // *Am J Nephrol.* - 2008. Vol. 28, № 2. - P. 254-264.
238. Zhu H. Are the methyltransferase genes risk factors for spina bifida and orofacial clefts? / H. Zhu // *Am. TJT Med. Genet. A.* - 2005. - № 15. - C. 274-277.
239. Zhu H. Importance of gene-environment interactions in the etiology of selected birth defects / H. Zhu, S. Kartiko, R.H. Finnell // *Clin. Genet.* - 2009. - № 75, T.5. - C. 409-423.