

**ДЕРЖАВНИЙ ЗАКЛАД
«ЛУГАНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ»
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ**

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

БІЧЕВСЬКА РОЗАЛІЯ ГАЗІЗЯНІВНА

УДК 612.017.1:616.31-08

**ДИСЕРТАЦІЯ
ОСОБЛИВОСТІ ІМУНОПАТОГЕНЕЗУ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЇ У ЖІНОК
З НЕВИНОШУВАННЯМ ВАГІТНОСТІ НА ФОНІ ХРОНІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАНЬ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ**

14.01.01 – акушерство та гінекологія

222 – Медицина

Подається на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук

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

_____ Р. Г. Бічевська

(підпис)

Ініціали та прізвище дисертанта

Науковий консультант: Лоскутова Ірина Володимирівна,
доктор медичних наук, професор

Рубіжне – 2021

АНОТАЦІЯ

Бічевська Р.Г. Особливості імунопатогенезу та імункорекції у жінок з невиношуванням вагітності на фоні хронічних захворювань гепатобіліарної системи. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора медичних наук (доктора наук) за спеціальністю 14.01.01 «Акушерство та гінекологія» (222 – медицина). – Державний заклад «Луганський державний медичний університет» МОЗ України. Одеський національний медичний університет, МОЗ України, Одеса, 2021.

У дисертації наведені дані комплексного клініко-лабораторного обстеження 226 жінок репродуктивного віку з невиношуванням вагітності (НВ) у першому триместрі в анамнезі. У всіх жінок діагностовано хронічну патологію гепатобіліарної системи (ГБС) у вигляді неалкогольного стеатогепатиту (НАСГ) та стеатозу печінки. Для виявлення імуні-метаболических зсувів було обстежено 118 жінок з терміном гестації 7-10 тижнів (I-й триместр), з яких у 64 пацієнток на момент надходження до стаціонару встановлено загрозу викидня (за клінічними симптомами та інструментальним дослідженням). На момент обстеження клінічна картина хронічних захворювань ГБС характеризувалася тривалим перебігом хвороби у фазі помірного загострення або нестійкої клінічної ремісії.

В період підготовки до вагітності (прегравідарний) було обстежено 108 жінок з НВ у I-му триместрі гестації, з яких у 57 пацієнток встановлено загострення НАСГ, у решти – стеатоз печінки. Лікування пацієнток із НВ в анамнезі та захворюваннями ГБС було поетапним: перший етап – в періоді прегравідарної підготовки, із продовженням в період гестації (другий етап) до критичного періоду (14-15 тижнів). Обов'язкова фармакотерапевтична підготовка в прегравідарному періоді включала застосування фолієвої кислоти. Методом рандомізації пацієнтки, які включені у дослідження, були розділені на дві групи - основну (68 осіб) і зіставлення (40 осіб). Хворі основної групи додатково використовували імуніактивний препарат рибонуклеїнової кислоти по 2 капс. (500 мг) двічі на добу протягом 1 місяця поспіль в комбінації із засобами з антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину

сукцинат). У хворих з клініко-лабораторними проявами загострення НАСГ (I підгрупа - 36 осіб) було застосовано препарат аргініну глутамат по 1 табл. (750 мг) тричі на добу 1 місяць, а при стеатозі печінки (II підгрупа – 32 особи) – етилметилгідроксипіридину сукцинат по 1 табл. (250 мг) двічі на добу протягом 1 місяця.

При виконанні антенальної програми (другий етап) в I-му триместрі гестації 88 жінкам до 14-15 тижня (критичний період) призначали гормонотерапію (препарати прогестерону) в комбінації з фолієвою кислотою. Пацієнтки основної групи (49 осіб) в періоді гестації додатково отримували пробіотик на основі бактерій *Bacillus* по 1 флак. на добу в комбінації з есенціальними фосфоліпідами (ЕФЛ) по 2 капс. двічі на добу до 14-15 тижня гестації.

Із дослідження було виключено жінок з наявністю антифосфоліпідного синдрому, інфікованих TORCH-комплексом, із запаленням матки та придатків у фазі загострення, дисгормональними порушеннями, а також інфікованих вірусами гепатитів В та С, ВІЛ. Всі супружні пари консультовані у спеціалізованих медико-генетичних центрах.

Групу контролю складала 39 жінок із повторною фізіологічною вагітністю (I триместр) того ж віку без клініко-лабораторних та інструментальних ознак ураження ГБС. У даних жінок не було абортів та викиднів в анамнезі, а попередні вагітності закінчувалися фізіологічними пологами.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше дана комплексна оцінка імунологічного та метаболічного гомеостазу при НВ у I-му триместрі у жінок з хронічною патологією ГБС (стеатозом печінки та НАСГ). В результаті проведених досліджень уточнено імунопатогенез НВ при екстрагенітальній патології з визначенням кількісних характеристик гуморальної ланки імунітету (за вмістом та фракційним складом ЦІК), неспецифічної резистентності (показників ФАМ), динаміки цитокінового профілю (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8 та IL-10) у сироватці крові та цервікальному слизі у I-му триместрі гестації. Встановлена патогенетична значущість імунних порушень у I-му триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном, що характеризувалося зниженням показників ФАМ, особливо індексів, які характеризують поглинальну фазу (ФІ) і фазу

наближення (IA), та активацією імунотоксичних реакцій із накопиченням ЦІК у крові за рахунок токсигенної середньомолекулярної фракції. Найбільш виражені порушення макрофагально-фагоцитуючої системи (МФС) та гуморальної ланки системного імунітету спостерігалися у жінок із загрозою виникнення передчасного переривання вагітності. Вперше доведено, що загострення НАСГ є чинником розвитку мимовільного викидня на ранньому терміні у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі.

Дана розгорнута характеристика цитокинового профілю сироватки крові та цервікального слизу при НВ у ранньому періоді при наявності хронічної патології ГБС. У жінок з НВ виявлено різноспрямовані зміни прозапальних цитокінів у сироватці та цервікальному слизі: у сироватці крові - зростання IL-8 та IL-6 та збереження на рівні при фізіологічній вагітності TNF α та IL-2; у цервікальному слизі - збільшення TNF α та IL-8 при збереженні в межах фізіологічної гестації IL-2 та IL-6. Вміст протизапального (IL-10) цитокіну у біологічних рідинах обстежених не відрізнявся від показника при фізіологічній вагітності. Оцінена значимість динаміки прозапальних цитокінів у сироватці крові та цервікальному слизі вагітної жінки як прогностичного показника діагностики мимовільного викидня в ранній термін.

Обґрунтована нова концепція щодо спільних взаємопов'язаних механізмів НВ у I-му триместрі та хронічних захворювань ГБС. Основою сформульованої концепції є те, що поглиблення метаболічних процесів в печінці із підвищеним синтезом атерогенних ліпідів та активацією ПОЛ призводять до зменшення антиоксидантного потенціалу крові та пероксидантної активності еритроцитів (зростання показника ПГЕ), що може провокувати передчасне переривання вагітності у I-му триместрі.

Вперше запропоновано визначення молекулярного складу ЦІК у сироватці крові, аналіз співвідношення опозиційних цитокінів (TNF α /IL-10 та IL-2/IL-10) та ліпідний спектр крові для своєчасної діагностики загрози викидня у пацієнток з хронічними захворюваннями ГБС.

Вперше проаналізовано зміни системного імунітету та метаболічні порушення у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі в коморбідності з хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді в залежності від активності патологічного процесу у печінці. Показано збереження дисбалансу молекулярного складу ЦК з накопиченням у крові токсигенних середньо- і дрібномолекулярних фракцій, пригнічення активності макрофагів (ФАМ), порушення цитокінового профілю крові з тривалим збереженням підвищеного рівня прозапальних (TNF α , IL-2, IL-6 та IL-8) цитокінів на тлі відносної недостатності протизапального (IL-10) цитокіну. В прегравідарний період у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі при наявності хронічних захворювань ГБС спостерігалася активація процесів ліпопероксидації на фоні пригнічення спроможності системи глутатіону та порушення ліпідного обміну.

На основі запропонованої концепції імунно-метаболічних порушень розроблено лікувальний комплекс прегравідарної підготовки жінок з обтяженим акушерським анамнезом, який направлений на імюнокорекцію хронічної патології ГБС та профілактику НВ, що включає імуніоактивний засіб рибонуклеїнової кислоти в комбінації з диференційованим застосуванням антиоксидантів (аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинат) в залежності від активності функціонального стану печінки. Встановлено позитивний вплив імюнокорекції в комбінації з антиоксидантом на відновлення імунного гомеостазу – зменшення концентрації ЦК з нормалізацією їх фракційного складу, покращення активності МФС та відновлення профілю сироваткових цитокінів, а також зменшення дисліпідемії, проявів оксидативного стресу, покращення структурно-функціонального стану еритроцитів, що свідчило про стабілізацію стану печінки.

Вперше запропоновано та патогенетично обґрунтовано ефективність імюнокорекції в I-му триместрі гестації хворих з обтяженим преморбідним фоном після фармакологічної прегравідарної підготовки із використанням пробіотика на основі бактерій *Bacillus* з імунотропною активністю в комбінації з ЕФЛ, що сприяло збереженню імунно-метаболічного статусу і позитивно впливало на перебіг вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. Отримано дані про високу діагностичну значимість визначення концентрації фракційного складу ЦІК у крові, показників ФАМ, дисбалансу цитокінів у цервікальному слизі з переважанням прозапального пула та порушенням стану ПОЛ-АОЗ в бік збільшення метаболітів пероксидації ліпідів та ліпідного обміну у пацієток із НВ в І-му триместрі та хронічними захворюваннями ГБС. Розроблено патогенетично обґрунтований підхід до поетапного лікування пацієток із хронічною патологією ГБС на фоні репродуктивних втрат в анамнезі з використанням імуноактивного засобу рибонуклеїнової кислоти та антиоксидантних (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) препаратів у прегравідарному періоді і комбінації пробіотика на основі бактерій *Bacillus*, що володіє імуномодулюючою активністю, та ЕФЛ у І-му триместрі гестації.

В розділах дисертаційного дослідження наведені результати власного дослідження та порівняно з даними літератури.

В результаті проведеного дослідження доведено порушення показників ФАМ у пацієток з НВ у І-му триместрі гестації в анамнезі на фоні хронічної патології ГБС; збільшення концентрації ЦІК у сироватці крові із накопиченням середньомолекулярної фракції імунних комплексів. Виявлені зміни порівняно із аналогічними показниками при фізіологічній вагітності. Найбільш виражені зміни параметрів вродженого імунітету та активація імунокомплексних реакцій відмічалися при загрозі передчасного переривання вагітності. Визначення динаміки ЦІК у сироватці крові можна використовувати як діагностичний критерій оцінки клінічного перебігу гестації для раннього виявлення загрози передчасного переривання вагітності у жінок із екстрагенітальною патологією. Встановлено наявність зсувів цитокінового профілю у сироватці крові в бік переважання прозапальних цитокінів за рахунок $TNF\alpha$, IL-6, IL-8 на фоні тенденції до зниження протизапального IL-10, що проявлялося збільшенням інтегральних індексів $TNF\alpha/IL-10$, IL-6/IL-10. Вміст цитокінів у слизі цервікального каналу також характеризувався переважанням прозапальних цитокінів над протизапальним. При розвитку загрози викидня у жінок з

хронічною патологією ГБС відмічалось суттєве зростання $\text{TNF}\alpha$ і IL-2 та зменшення IL-10 , тому співвідношення опозиційних цитокінів, які характеризують Th1/Th2 , у цих пацієнток суттєво збільшувалися. Отримані дані щодо функціонування цитокінів дозволяють уточнити їх патогенетичну значимість і подальшому використовувати як діагностичні маркери для раннього виявлення формування ускладнень вагітності у жінок з хронічною патологією ГБС.

Встановлено, що у пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі при наявності хронічної патології ГБС у прегравідарному періоді знижуються функціональні спроможності МФС та зростають концентрації ЦК у сироватці крові з накопиченням вмісту середньо- та дрібномолекулярних фракцій. Найбільш суттєві порушення у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі виявлено при наявності загострення НАСГ. При загостренні хронічного патологічного процесу в печінці у пацієнток з НВ на ранньому терміні в анамнезі у цей період виявлено зростання прозапальних ($\text{TNF}\alpha$, IL-2 , IL-6 , IL-8) цитокінів на фоні недостатності протизапального (IL-10) у сироватці крові. У хворих зі стеатозом печінки спостерігалось помірне зростання всіх досліджуваних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$, IL-2 , IL-6 , IL-8 та IL-10).

Обстеження пацієнток з репродуктивними втратами в I-му триместрі гестації в анамнезі та хронічними захворюваннями ГБС виявило дисбаланс між про- та антиоксидантними системами в бік переважання процесів пероксидації ліпідів (зростання у крові первинних та кінцевих метаболітів), зростання SH-груп у депротейнаті крові. На фоні активації процесів ПОЛ має місце зниження концентрації відновленого глутатіону на тлі підвищення його окисленої фракції. Ступінь активації процесів ПОЛ, окисної модифікації небілкових компонентів клітин (тіолових груп) робить ці параметри інтегративними критеріями для виявлення системних метаболічних розладів в періоді гестації у жінок з хронічною патологією ГБС. В I-му триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном встановлено гіперліпідемію за рахунок накопичення атерогенних фракцій холестерину та тригліцеридів. Визначено збільшення концентрації матриксної

металопротеїнази 9 типу (ММР-9) та тканинного інгібітору металопротеїназ 1 типу (ТІМР-1) у сироватці крові при вагітності у жінок з обтяженим преморбідним фоном, що свідчить про їх роль на початку процесу плацентації. Встановлено суттєве зростання ферменту тканинного протеолізу (ММР-9) зі зменшенням концентрації ТІМР-1 у крові жінок із загрозою викидня, що можна вважати ознакою порушення гомеостазу екстрацелюлярного матриксу.

В прегравідарному періоді у хворих із порушеннями функції печінки (НАСГ, стеатоз печінки) відмічається інтенсифікація ПОЛ (збільшенням метаболітів у крові) та недостатність в системі глутатіону, що визначає глибину деструктивних процесів на системному рівні. В обстежених пацієнток відмічається порушення ліпідного спектру крові у вигляді гіперхолестеринемії та зростання його атерогенних фракцій. При хронічних захворюваннях ГБС встановлено зростання вмісту ММР-9 у сироватці крові, причому максимально високий її рівень виявлено при загостренні НАСГ, що свідчило про активацію запального процесу та трансформацію стеатозу у фіброз. Концентрація тканинного інгібітору ТІМР-1 корелювала з вираженістю запального процесу – зростання його рівня при НАСГ більше, ніж при стеатозі печінки.

Розуміння механізмів імунології вагітності дозволило своєчасно розробляти оптимальні підходи до профілактики та терапії НВ у жінок з хронічною патологією ГБС. Включення імуноактивних препаратів на першому етапі (прегравідарний період) лікування пацієнток з обтяженим репродуктивним анамнезом та хронічними захворюваннями ГБС сприяло відновленню показників ФАМ, нормалізації рівня ЦІК у сироватці крові зі зменшенням дисбалансу молекулярного складу імунних комплексів, що у свою чергу зменшило вираженість синдрому імунотоксикозу. Відмічено позитивний вплив комбінації рибонуклеїнової кислоти з аргініну глутаматом або етилметилгідроксипіридину сукцинатом на відновлення цитокінової регуляції, що призводить до стабілізації запально-деструктивного процесу у печінці. Включення аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату в комбінації з рибонуклеїновою кислотою до комплексу профілактичного лікування хворих із хронічними захворюваннями ГБС позитивно впливало на динаміку

біохімічних показників, які характеризували стан про-/антиоксидантної системи пацієнток. Використання антиоксидантів (аргініну глутамату або етилметил-гідроксипіридину сукцинату) в комбінації з імуноактивним (рибонуклеїною кислотою) препаратом в комплексі профілактичного лікування у прегравідарному періоді хворих на НАСГ та стеатоз печінки є патогенетично обґрунтованим, оскільки сприяє відновленню імунологічного та метаболічного гомеостазу.

Використання пробіотику на основі бактерій *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ (другий етап) на фоні гормонотерапії (препарати прогестерону) у вагітних в І триместрі гестації з обтяженим преморбідним фоном сприяє відновленню імунного статусу організму, що проявлялося стабільним рівнем ЦІК та їх молекулярного складу у крові. Застосування пробіотику на основі бактерій *Bacillus* в період I-го триместру гестації сприяло ліквідації імунної дисфункції з переключенням з Th1 на Th2-тип імунної відповіді - переважання протизапального ІІ-10 над прозапальними цитокінами, що призводило до збереження вагітності. Препарати ЕФЛ, які включені в терапевтичний комплекс вагітних з хронічними захворюваннями ГБС зменшувало вираженість дисліпідемії та покращувало самопочуття жінок в період гестації.

Ключові слова: невиношування вагітності, загроза викидня, стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, імунопатогенез, метаболічні порушення, імунокорекція.

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Корнієць Н.Г. Нові аспекти в патогенезі невиношування вагітності в жінок із екстрагенітальною патологією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021., №3., С. 2-6. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних пацієнток, проведено аналіз отриманих лабораторних результатів). (Scopus).

2. Bichevska R.G., Loskutova I.V. Manifestation of oxidative stress during pregnancy in women with chronic diseases of hepatobiliary system against the background of reproductive losses. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021.;

11(04)., Р. 177-184 (здобувачем проведено клінічне обстеження вагітних пацієнток, проведено аналіз отриманих лабораторних даних) (Польща).

3. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Нарушение врожденного иммунитета и выраженности иммунокомплексных реакций у беременных с невынашиванием на фоне экстрагенитальной патологии. *Проблемы репродукции*. 2021. №1. С. 30-35. (проведено аналіз отриманих імунологічних досліджень). (Казахстан).

4. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Імунопатологічні порушення у жінок з невиношуванням вагітності. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2010., Вип.6 (102)., С. 150-156. (здобувачем підібрано клінічний матеріал, проведено аналіз отриманих імунологічних даних).

5. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Стан клітинної ланки системного імунітету у жінок з невиношуванням вагітності при наявності патології гепатобіліарної системи. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.1 (103). С. 103-110. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних хворих проведено імунологічне дослідження).

6. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Порушення метаболічного гомеостазу у жінок з привичним викиднем у ранній термін *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 1., Т.3. С.23-26. (здобувачем відібрані жінки за темою дослідження та проаналізовано показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту).

7. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Функціональна активність печінки та жовчовивідних шляхів у жінок зі звичним невиношуванням. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип..2 (104). С. 482-488. (здобувачем проведено аналіз показників цитолізу та холестазу у жінок із невиношуванням в анамнезі).

8. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Стан неспецифічної резистентності організму у жінок з невиношуванням вагітності у періоді предгравідарної підготовки. *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 2.,Т. 3. С. 24–27. (проведено клінічне обстеження тематичних хворих та проаналізовано показники тіолових груп та показник стабільності клітинних мембран еритроцитів).

9. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Фагоцитарна активність моноцитів у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін в періоді предгравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.5 (107). С. 143-149. (проведено імунологічні дослідження та аналіз отриманих результатів у тематичних пацієнток)

10. Германов В.Т., Бічевська Р.Г. Зміни неферментативної ланки антиоксидантного захисту у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип..6 (108). С. 172-178. (здобувачем клінічно обстежені тематичні хворі та проаналізовано дані системи глутатіону у жінок з патологією та без патології печінки).

11. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Динаміка прозапальних цитокінів локального імунітету у жінок з привичним не виношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип.1 (109). С. 88-95. (здобувачем відібрані тематичні пацієнтки, проведено забір матеріалу для імунологічного дослідження та проаналізовано отримані результати).

12. Бічевська Р.Г. Вплив реамберину на показники пероксидації ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи у жінок з не виношуванням вагітності в періоді предгравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип..2 (110). С. 226-233.

13. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Інформативність біохімічних та імунологічних показників в прогнозуванні невиношування вагітності у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 2. С. 24-27. (на результатах імунологічного та біохімічного дослідження здобувачем проаналізовано показники та визначено найбільш інформативні для прогнозування передчасного переривання вагітності).

14. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності. *Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2012. Вип. 23. С. 12-17. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних пацієнток).

15. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Стан аденілової системи у жінок з невиношуванням вагітності в ранній термін у періоді предгравідарної підготовки. *Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2012. Вип. 24. С. 272-277. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних пацієнток)

16. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Липидный спектр крови у беременных с привычным невынашиванием в раннем сроке при хронических заболеваниях печени. *Sciences of Europe*. 2017. № 20 (1). Р. 72-76. (здобувачем проведено порівняльний аналіз клінічного обстеження тематичних хворих із результатами ліпідного обміну) (Чехія).

17. Лоскутова И.В. Бичевская Р.Г. Активность ферментов цитолитического синдрома у женщин с привычным невынашиванием беременности в ранние сроки. *Norwegian Journal of development of the International Scienet*. 2017. №11., Part.1. Р.38-41. (здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнток із невиношуванням вагітності та відбір хворих із хронічною патологією печінки) (Норвегія).

18. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Зміни концентрації циркулюючих імунних комплексів при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можасєва*. 2017. №3.,Т.18. С.100-106. (здобувачем проведено імунологічні дослідження та аналіз отриманих результатів).

19. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Патогенетична роль цитокінів при невиношуванні в ранній термін у жінок з екстрагенітальною патологією. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можасєва*. 2017. №4.,Т.18. С.63-68. (здобувачем відібрано та клінічно обстежено пацієнтки з патологією печінки та проаналізовано імунологічні дослідження).

20. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Патогенетичне обґрунтування імунокорекції при стеатозі печінки в періоді передгравідарної підготовки у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі. *Хірургія Донбасу*. 2017. № 4. Т.6. С. 4-11. (здобувачем клінічно обстежено, призначено лікування та проаналізована клінічна ефективність імунокорекції).

21. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність глутаргіну в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у передгравідарному періоді у жінок з невиношуванням вагітності. *Хірургія Донбасу*. 2018. № 1. Т.7. С. 5-13. (здобувачем проаналізована клініко-лабораторна ефективність глутаргіну у тематичних пацієнток).

22. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В., Мацюх Н.В. Лікування жінок із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів при невиношування. *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 1. С. 8-12. (здобувачем клінічно обстежено, призначено лікування та проаналізована ефективність профілактичного лікування тематичних хворих).

23. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Мацюх Н.В., Ефективність натуральних фосфоліпідів в профілактиці невиношування у жінок із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 3. С. 30-34. (здобувачем обґрунтовано та клінічно доведена ефективність запропонованих засобів в лікуванні не виношування вагітності у жінок із хронічною патологією печінки).

24. Бичевская Р.Г., Лоскутова И.В. Выраженность фиброза печени у женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы. *Danish Scientific Journal*. 2018. № 8. Р. 39-44. (здобувачем проаналізовано лабораторні показники прогресування хронічної патології печінки у жінок з не виношуванням вагітності в анамнезі) (Данія).

25. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність корекції імунних порушень в період гестації у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи/ // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можсаєва*. 2020. Т. 20, № 1., С.13-20. (здобувачем проведено відбір пацієнток для проведення імунологічного моніторингу в період імуноткорекції у вагітних).

26. Бічевська Р.Г. Концентрація ІЛ-2 і ІЛ-4 у крові жінок зі звичним не виношуванням вагітності / Матеріали V пленуму наукового товариства патофізіологів України присвяченого 110-річчю з дня народження М.М.Горєва. 09-10 вересня 2010. Луганськ, 2010. С. 10-11.

27. Бічевська Р.Г. Імуномодулююча дія глютаргіну та імуномаксу у жінок із звичним невиношуванням при хронічній персистуючій вірусній інфекції змішаного типу (герпетиченою та Epstein-Barr) / Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології: матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю. 2010. Київ, 2010. С. 148.

28. Бічевська Р.Г. Імунокомплексні реакції у жінок з невиношуванням вагітності в ранні терміни при наявності хронічної патології гепатобіліарної системи / Сучасні питання клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації: міжнародна науково-практична конференція 12-13 квітня 2011 р. Київ. 2011. С. 45-46.

29. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Вираженість аутоімунних реакцій у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін/ Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій: IX міждисциплінарна науково-практична конференція 26-27 квітня 2012. Київ, 2012. С.12-13.

30. Бічевська Р.Г. Стан локального імунітету у жінок з привичним невиношуванням вагітності у ранній термін з хронічною патологією гепатобіліарної системи / Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю 29-30 листопада 2012. Київ, 2012. С. 18-19.

31. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність медичної реабілітації у жінок із стеатозом печінки при невиношуванні вагітності/ Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини: матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, 5-6 жовтня 2017, м. Чернівці, 2017 року. С.9.

32. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Активність сироваткової лактатдегідрогенази та її ізоферментний спектр у жінок з невиношуванням вагітності/ Медична наука в практику охорони здоров'я: матеріали Всеукраїнської конференції молодих учених, 17 листопада, 2017. Полтава, 2017. - С.50

33. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Комплексна реабілітація вагітних жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи/ Сучасні теоретично-практичні аспекти у розв'язанні послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної

і нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я: науковий форум з міжнародною участю, 26 жовтня 2018. Київ, 2018. - С.111.

34. Лоскутова І. В. Бічевська Р.Г. Ефективність ліволін форте при хронічних захворюваннях гепатобілярної системи у жінок із звичним невиношуванням вагітності у ранній термін/ Актуальні питання комплементарної/альтернативної (народної і нетрадиційної медицини у підготовці фахівців) : матеріали конференції з міжнародною участю, 13-14 квітня 2019 р., Київ, 2019. - С.50-51.

35. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Ефективність профілактичного лікування невиношування вагітності у передгравідарний період у жінок із хронічними захворюваннями гепатобілярної системи/ Сучасні теоретично-практичні аспекти у розв'язанні послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я: науковий форум з міжнародною участю, 22 листопада 2019. Київ, 2019. С.64.

36. Бічевська Р.Г. Порушення вродженого імунітету у вагітних з хронічними захворюваннями гепатобілярної системи на фоні привичного невиношування / Актуальні питання клінічної медицини: XIV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю 20 листопада 2020 р., Запоріжжя, 2020. – С. 16-18.

37. Р.Г.Бічевська, І.В.Лоскутова Значення імунокомплексних реакцій у невиношуванні вагітності у жінок з хронічними захворюваннями гепатобілярної системи/ Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems. International school in pulmonology: VIII Scientific Symposium, 01-03 October, 2020 Ternopil, Ukraine. – Тернопіль, 2020. С.12-14.

38. Пат. № 69263 Україна МПК (2012) А61К 35/00. Спосіб медичної реабілітації жінок в періоді предгравідарної підготовки з невиношуванням вагітності/ Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. - № u2011 11704; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

39. Пат. № 69262 Україна МПК (2006) G01N 33/48. Спосіб прогнозування викиднів у ранній термін вагітності у жінок з невиношуванням в анамнезі/

Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. - № u2011 11703; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

40. Пат. № 69261 Україна МПК (2012) А61Р 31/00 А61К 35/14. Спосіб лікування загрози викидня у жінок з патологією гепатобіліарної системи / Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. - № u2011 11702; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

41. Пат. № 121530 Україна МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 1/16 (2006.01) А61Р 15/00. Спосіб профілактики невиношування вагітності в першому триместрі у жінок із стеатозом печінки / Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. - № u2017 05747; заявл. 09.06.17; опубл. 11.12.2017;12; Бюл. № 23.

ANNOTATION

Bichevska RG Features of immunopathogenesis and immunocorrection in women with miscarriage on the background of chronic diseases of the hepatobiliary system. - Qualifying scientific work on the rights of the manuscript.

The dissertation on competition of a scientific degree of the doctor of medical sciences (doctor of sciences) on a specialty 14.01.01 "Obstetrics and gynecology" (222 - medicine). - State Establishment "Luhansk State Medical University" of the Ministry of Health of Ukraine. Odessa National Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Odessa, 2021.

The dissertation presents the data of a comprehensive clinical and laboratory examination of 226 women of reproductive age with miscarriage in the first trimester in the anamnesis. All women were diagnosed with chronic pathology of the hepatobiliary system (GBS) in the form of non-alcoholic steatohepatitis (NASH) and liver steatosis. To detect immuno-metabolic shifts, 118 women with a gestational period of 7-10 weeks (first trimester) were examined, of which 64 patients at the time of admission to the hospital had a risk of miscarriage (according to clinical symptoms and instrumental studies). At the time of examination, the clinical picture of chronic diseases of the GBS was characterized by a long course of the disease in the phase of moderate exacerbation or unstable clinical remission.

In the period of preparation for pregnancy (pregravidar), 108 women with miscarriage in the first trimester of gestation were examined, of which 57 patients had an exacerbation of NASH, the rest had - liver steatosis. Treatment of patients with miscarriage in anamnesis and diseases of the GBS was phased: the first stage - in the period of pregravidar preparation, with the continuation during pregnancy (the second stage) until the critical period (14-15 weeks). Mandatory pharmacotherapeutic preparation in the pregravidar period included the use of folic acid. By randomization, the patients included in the study were divided into two groups - the main (68 people) and comparison (40 people). Patients in the main group additionally used the immunoactive preparation of the ribonucleic acid 2 capsules (500 mg) twice a day for 1 month in a row in combination with remedies with antioxidant activity (arginine glutamate or ethylmethylhydroxypyridine succinate). In patients with clinical and laboratory manifestations of exacerbation of NASH (first subgroup - 36 people) was used arginine glutamate 1 tablet (750 mg) three times a day for 1 month, and in liver steatosis

(second subgroup - 32 people) - ethylmethylhydroxypyridine succinate 1 tablet (250 mg) twice a day for 1 month.

When performing the antenatal program (second stage) in the first trimester of pregnancy, 88 women under 14-15 weeks (critical period) were prescribed hormone therapy (progesterone preparations) in combination with folic acid. Patients in the main group (49 people) during gestation additionally received a probiotic based on *Bacillus* bacteria 1 vial per day in combination with essential phospholipids (EPL) 2 capsules twice a day until 14-15 weeks of gestation.

The study excluded women with antiphospholipid syndrome, infected with TORCH-complex, inflammation of the uterus and appendages in the acute phase, dyshormonal disorders, as well as infected with hepatitis B and C viruses, human immunodeficiency virus. All couples are consulted in specialized medical and genetic centers.

The control group consisted of 39 women with recurrent physiological pregnancy (first trimester) of the same age without clinical, laboratory and instrumental signs of damage of the GBS. These women hadn't of abortions or miscarriages in anamnesis, and previous pregnancies ended in physiological childbirth.

Scientific novelty of the obtained results. For the first time, a comprehensive assessment of immunological and metabolic homeostasis in miscarriage in the first trimester in women with chronic pathology of the GBS (liver steatosis and NASH) is given. As a result of the conducted studies, the immunopathogenesis of miscarriage in extragenital pathology was clarified with the determination of quantitative characteristics of the humoral link of immunity (by the content and fractional composition of circulating immune complexes), non-specific resistance (indicators of phagocytic activity of monocytes), dynamics of the cytokine profile (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8 and IL-10) in blood serum and cervical mucus in the first trimester of gestation. The pathogenetic significance of immune disorders in the first trimester of gestation in women with a burdened premorbid background was established, which was characterized by a decrease in the phagocytic activity of monocytes, especially the indices characterizing the absorption phase (FI) and the approximation phase (IA), and the activation of immunocomplex reactions with the accumulation of circulating immune complexes in the blood due to the toxigenic average molecular fraction. The most pronounced disorders of the

macrophage-phagocytic system (MPS) and the humoral link of systemic immunity were observed in women with the risk of premature termination of pregnancy. For the first time, it is proved that exacerbation of NASH is a factor in the development of spontaneous miscarriage at an early stage in women with reproductive losses in anamnesis.

The detailed characteristic of the cytokine profile of blood serum and cervical mucus in case of miscarriage in the early period in the presence of chronic pathology of the hepatobiliary system is given. In women with miscarriage, multidirectional changes in proinflammatory cytokines in serum and cervical mucus were found: in serum - an increase in IL-8 and IL-6 and preservation at the level of TNF α and IL-2 during physiological pregnancy; in cervical mucus - an increase in TNF α and IL-8 while maintaining within the physiological gestation of IL-2 and IL-6. The content of anti-inflammatory (IL-10) cytokine in the biological fluids of the subjects did not differ from that in physiological pregnancy. The significance of the dynamics of proinflammatory cytokines in the blood serum and cervical mucus of a pregnant woman as a prognostic indicator for the diagnosis of spontaneous miscarriage at an early stage was assessed.

A new concept of joint interrelated mechanisms of miscarriage in the first trimester and chronic diseases of the hepatobiliary system is substantiated. The basis of the formulated concept is that the deepening of metabolic processes in the liver with increased synthesis of atherogenic lipids and activation of lipid peroxidation lead to a decrease in the antioxidant potential of blood and peroxidant activity of red blood cells (an increase in the indicator of peroxid hemolysis of red blood cells), which can provoke premature termination of pregnancy in the first trimester.

For the first time, it is proposed to determine the molecular composition of circulating immune complexes in blood serum, the analysis of the ratio of opposition cytokines (TNF α / IL-10 and IL-2 / IL-10) and blood lipid spectrum for the timely diagnosis of the threat of miscarriage in patients with chronic diseases of the hepatobiliary system.

For the first time, changes in systemic immunity and metabolic disorders in women with reproductive losses in anamnesis in comorbidity with chronic diseases of the hepatobiliary system in the pregravidar period depending on the activity of the pathological process in the liver were analyzed. It is shown to maintain an imbalance of the molecular composition of circulating immune complexes with the accumulation of

toxigenic medium and small molecular fractions in the blood, inhibition of macrophage activity (phagocytic activity of monocytes), violation of cytokine profile of the blood with long-term preservation of elevated level of pro-inflammatory (TNF- α and IL-6, IL-6, IL-8) cytokines on the background of the relative insufficiency of anti-inflammatory (IL-10) cytokine. In the pregravidar period in women with a reproductive losses in anamnesis in the presence of chronic diseases of the hepatobiliary system experienced activation of lipoperoxidation processes was observed against the background of suppression of glutathione system ability and impaired lipid metabolism.

Based on the proposed concept of immuno-metabolic disorders, a therapeutic complex of pregravidar training of women with a burdened obstetric anamnesis has been developed, which is aimed at immunocorrection of chronic pathology of the hepatobiliary system and prevention of miscarriage, including immunoactive remedy of the ribonucleic acid in combination with differentiated use of antioxidants (arginine glutamate or ethylmethylhydroxypyridine succinate) depending on the activity of the functional state of the liver. The positive effect of immunocorrection in combination with an antioxidant on the restoration of immune homeostasis was established – reducing the concentration of circulating immune complexes with normalization of their fractional composition, improving the activity of the macrophage-phagocytic system and restoring the profile of serum cytokines, as well as reducing dyslipidemia, manifestations of oxidative stress, improving the structural and functional state of red blood cells, which indicated the stabilization of the liver.

For the first time, the effectiveness of immunocorrection in the first trimester of gestation of patients with burdened premorbid background after pharmacological pregravidar preparation using a probiotic based on *Bacillus* bacteria with immunotropic activity in combination with essential phospholipids was proposed and pathogenetically substantiated.

The practical significance of the obtained results. Data were obtained on the high diagnostic significance of determining the concentration of the fractional composition of circulating immune complexes in the blood, indicators of phagocytic activity of monocytes, an imbalance of cytokines in cervical mucus with a predominance of proinflammatory pool and a violation of the state of lipid peroxidation - antioxidant protection (LPO-AOP) in the direction of increasing metabolites of lipid peroxidation and lipid metabolism in patients with

miscarriage in the first trimester and chronic diseases of the hepatobiliary system. The developed of the pathogenetically based approach to the step-by-step treatment of patients with chronic pathology of the hepatobiliary system on the background of reproductive losses in the anamnesis using the immunoactive remedy of ribonucleic acid and antioxidant (arginine glutamate or ethylmethylhydroxyviridine succinate) preparations in the pregravidar period and a combination of a probiotic based on *Bacillus* bacteria, which has immunomodulatory activity, and essential phospholipids in the first trimester of gestation.

In the sections of the dissertation research present the results of our own research and in comparison with the literature data.

As a result of the study, a violation of the phagocytic activity of monocytes in patients with a miscarriage in the first trimester of gestation in the anamnesis on the background of chronic pathology of the hepatobiliary system was proved; increasing the concentration of circulating immune complexes in the blood serum with the accumulation of the average molecular fraction of immune complexes. The detected changes was compared with similar indicators in physiological pregnancy. The most pronounced changes in the parameters of innate immunity and activation of immunocomplex reactions were observed at the threat of premature termination of pregnancy. Determination of the dynamics of circulating immune complexes in blood serum can be used as a diagnostic criterion for assessing the clinical course of gestation for early detection of the threat of premature termination of pregnancy in women with extragenital pathology. The presence of shifts in the cytokine profile in the blood serum towards the predominance of pro-inflammatory cytokines due to $\text{TNF}\alpha$, IL-6, IL-8 was established on the background of a tendency to decrease anti-inflammatory IL-10, which was manifested by an increase in the integral indices $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, $\text{IL-6}/\text{IL-10}$. The content of cytokines in the mucus of the cervical canal was also characterized by the predominance of pro-inflammatory cytokines over anti-inflammatory. With the development of the threat of miscarriage in women with chronic pathology of the hepatobiliary system, there was a significant increase in $\text{TNF}\alpha$ and IL-2 and a decrease in IL-10, so the ratio of oppositional cytokines that characterize Th1/Th2 in these patients significantly increased. The obtained data on the functioning of cytokines allow us to clarify their pathogenetic significance and further use as diagnostic markers for

early detection of pregnancy complications in women with chronic pathology of the hepatobiliary system.

It was found that in patients with a history of reproductive losses in the presence of chronic pathology of the hepatobiliary system in the pregravidar period decreases the functional abilities of the macrophage-phagocytic system and increases the concentration of circulating immune complexes in blood serum with the accumulation of medium- and small-molecular fractions. The most significant disorders in women with a reproductive loss in anamnesis were detected in the presence of an exacerbation of NASH. With exacerbation of the chronic pathological process in the liver in patients with miscarriage at an early stage in anamnesis in this period revealed an increase in proinflammatory (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8) cytokines on the background of the insufficiency of anti-inflammatory (IL-10) in the blood serum. In patients with liver steatosis a moderate increase of all studied cytokines (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8 and IL-10) was observed.

Examination of patients with a reproductive losses in the first trimester of gestation in anamnesis and chronic diseases of the hepatobiliary system revealed an imbalance between pro- and antioxidant systems in the direction of the predominance of lipid peroxidation processes (growth of primary and final metabolites in the blood) and growth of SH-group in deproteinate of the blood. Against the background of activation of lipid peroxidation processes, there is a decrease in the concentration of reduced glutathione against the background of an increasing in its oxidized fraction. The degree of activation of lipid peroxidation processes, oxidative modification of non-protein components of cells (thiol groups) makes these parameters integrative criteria for the detection of systemic metabolic disorders in the period of the gestation in women with chronic pathology of the hepatobiliary system. In the first trimester of gestation in women with a burdened premorbid background was established of the hyperlipidemia due to the accumulation of atherogenic fractions of cholesterol and triglycerides. An increase in the concentration of matrix metalloproteinase type 9 (MMP-9) and tissue inhibitor of metalloproteinase type 1 (TIMP-1) in the blood serum during pregnancy in women with a burdened premorbid background was determined, which indicates their role at the beginning of the placentation process. The significant increase in the enzyme of tissue proteolysis (MMP-9) with a decrease in the concentration of TIMP-1 in the

blood of women with a threat of miscarriage was established, which can be considered a sign of impaired homeostasis of the extracellular matrix.

In the pregravidar period in patients with impaired liver function (NASH, liver steatosis) there is an intensification of lipid peroxidation (an increase of the metabolites in the blood) and insufficiency in the glutathione system, which determines the depth of destructive processes at the systemic level. In the examined patients there is a violation of the lipid spectrum of the blood in the form of hypercholesterolemia and the growth of its atherogenic fractions. In chronic diseases of the hepatobiliary system, an increase in the content of MMP-9 in the blood serum was found, and its highest level was detected in the exacerbation of NASH, which indicated the activation of the inflammatory process and the transformation of steatosis into fibrosis. The concentration of the tissue inhibitor TIMP-1 correlated with the severity of the inflammatory process - the increase in its level in NASH more than in hepatic steatosis.

Understanding the mechanisms of pregnancy immunology allowed to develop timely optimal approaches to the prevention and treatment of miscarriage in women with chronic pathology of the hepatobiliary system. The inclusion of immunoactive preparations at the first stage (pregravidar period) of the treatment of patients with a burdened reproductive anamnesis and chronic diseases of the hepatobiliary system contributed to the restoration of phagocytic activity of monocytes, normalization of the level of circulating immune complexes in the blood serum with a decrease in the imbalance of the molecular composition of immune complexes, which in turn reduced the severity of immunotoxicosis syndrome. There is a positive effect of the combination of ribonucleic acid with arginine glutamate or ethylmethylhydroxypyridine succinate on the restoration of cytokine regulation, which leads to the stabilization of the inflammatory and destructive process in the liver, was noted. The inclusion of arginine glutamate or ethylmethylhydroxypyridine succinate in combination with ribonucleic acid in the complex of preventive treatment of patients with chronic diseases of the hepatobiliary system had a positive effect on the dynamics of biochemical parameters that characterize the state of the pro- / antioxidant system of patients. The use of antioxidants (arginine glutamate or ethylmethylhydroxypyridine succinate) in combination with an immunoactive (ribonucleic acid) preparation in the complex of prophylactic treatment in the pregravidar period of patients with NASH and liver

steatosis is pathogenetically justified, as it contributes to the restoration of immunological and metabolic homeostasis.

The use of a probiotic based on *Bacillus* bacteria in combination with essential phospholipids (second stage) on the background of hormone therapy (progesterone preparations) in pregnant women in the first trimester of gestation with a burdened premorbid background helps to restore the immune status of the body, which was manifested by a stable level of circulating immune complexes and their molecular composition in the blood. The use of a probiotic based on *Bacillus* bacteria during the first trimester of gestation helped to eliminate immune dysfunction with switching from Th1 to Th2-type of immune response - the predominance of anti-inflammatory IL-10 over pro-inflammatory cytokines, which led to the preservation of pregnancy. Preparations of essential phospholipids, which are included in the therapeutic complex of pregnant women with chronic diseases of the hepatobiliary system, reduced the severity of dyslipidemia and improved the well-being of women during gestation.

Key words: miscarriage, risk of miscarriage, liver steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, immunopathogenesis, metabolic disorders, immunocorrection.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АДФ	- аденозіндифосат
АлАТ	- аланінова амінотрансфераз
АМФ	- аденозінмонофосфат
АОА	- антиоксидантна активність
АОЗ	- антиоксидантний захист
АсАТ	- аспарагінова амінотрансфераз
АТФ	- аденозінтрифосфат
ВГ	- відновлений глутатіон
ГБС	- гепатобіларна система
ГГТП	- γ-глутамінтранспептидаза
ДК	- дієнові кон'югати
ЕКПТ	- екстракт клітин плацентарної тканини
ЕФЛ	- есенціальні фосфоліпіди
ЗХ	- загальний холестерин
ІА	- індекс атракції
ІП	- індекс перетравлення
ІФА	- імуоферментний аналіз
ЛІТ	- лімфоцитотерапія
ЛПС	- ліпополісахарид
ЛУП	- лікарське ураження печінки
ЛФ	- лужна фосфатаза
МДА	- малоновий діальдегід
МФС	- макрофагально-фагоцитуюча система
НАСГ	- неалкогольний стеатогепатит
НВ	- невинашування вагітності
ОГ	- окислений глутатіон
ПГЕ	- перекисний гемоліз еритроцитів
ПЕГ	- поліетиленгліколь
ПНЖК	- поліненасичені жирні кислоти
ПОЛ	- перекисне окислення ліпідів
СОД	- супероксиддисмутаза
СРБ	- С-реактивний білок
ТГ	- тригліцериди

УДХК	- урсодезоксихолева кислота
УЗД	- ультразвукове дослідження
ФАМ	- фагоцитарна активність моноцитів
ФІ	- фагоцитарний індекс
ФЧ	- фагоцитарне число
ХНХ	- хронічний некалькульозний холецистит
ХС	- холестерин
ХС ЛПВЩ	- холестерин ліпопротеїди високої щільності
ХС ЛПДНЩ	- холестерин ліпопротеїди дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	- холестерин ліпопротеїди низької щільності
ЦІК	- циркулюючі імунні комплекси
CD	- кластери диференціації
ІСА	- супресорна активність сироватки
Ig	- імуноглобулін
ІІ	- інтерлейкін
LAK	- лімфокінактивууючі кілери
MMP	- матриксна металопротеїназа
NK	- натуральні кілери
NO	- оксид азоту
PIBF	- прогестрон-інгібуючий фактор
SH-	- сульфгідрильні
TIMP	- тканинний інгібітор металопротеїнази
Th	- хелпери
TLR	- толл-подібні рецептори
TNF α	- тумор некротизуючий фактор α
T-per	- Т-регуляторний лімфоцит
TRF- β	- трансформуючий ростовий фактор β

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ.....	25
ВСТУП.....	30
РОЗДІЛ 1 ІМУНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ЛІКУВАННЯ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)	41
1.1 Імунологічні аспекти НВ у першому триместрі	41
1.2 Роль оксидативного стресу в патогенезі ускладнень вагітності у першому триместрі.....	48
1.3 Захворювання ГБС як фактор ризику акушерських ускладнень та репродуктивних втрат у ранньому періоді гестації.....	53
1.4 Особливості прегравідарного періоду та медикаментозної корекції при НВ у першому триместрі та хронічній патології ГБС	60
1.5 Обґрунтування застосування імуноактивних препаратів у лікуванні хворих з НВ.....	68
1.6 Обґрунтування імунокорекції та застосування метаболічних засобів у лікуванні жінок із хронічною патологією ГБС та обтяженим акушерським анамнезом.....	76
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	84
2.1. Загальна характеристика обстежених хворих	84
2.2 Методи дослідження, які використовували при виконанні дисертації	88
2.3 Імунологічний та метаболічний стан у жінок з фізіологічною вагітністю (група контролю).....	92
РОЗДІЛ 3 РОЛЬ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У МЕХАНІЗМАХ ФОРМУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ	102
3.1 Вираженість імунокомплексних реакцій та стан макрофагально-фагоцитуючої системи в період гестації у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі.....	102

3.2 Особливості імунологічного статусу	
у вагітних з хронічними захворюваннями ГБС при загрозі викидня	106
3.3. Оцінка цитокінової продукції у пацієток у першому триместрі вагітності	
на фоні репродуктивних втрат в анамнезі з хронічною патологією ГБС	110
РОЗДІЛ 4 ІМУННІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ	
ЗАХВОРЮВАННЯ ПЕЧІНКИ ТА РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ	
В ПРЕГРАВІДАРНМУ ПЕРІОДІ.....	120
4.1 Вираженість імунокомплексних реакцій у жінок з хронічними	
захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі.....	120
4.2 Показники ФАМ у жінок з хронічними захворюваннями печінки	
у прегравідарному періоді.....	123
4.3 Прогностичне значення порушень цитокінової продукції у жінок	
з хронічною патологією печінки при репродуктивних втратах у першому	
триместрі	126
4.4. Профілактичне лікування жінок у прегравідарному періоді	
при застосуванні загальноприйнятої терапії.....	130
РОЗДІЛ 5 ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ЯК НЕСПЕЦИФІЧНА	
ПАТОГЕНЕТИЧНА ЛАНКА РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ	140
5.1 Роль оксидативного стресу, стану системи глутатіону, ліпідного профілю	
крові в період вагітності у жінок з хронічними захворюваннями ГБС.....	140
5.2 Стан прооксидантно-антиоксидантного статусу і ліпідний спектр крові	
у пацієток з хронічними дифузними захворюваннями ГБС при обтяженому	
акушерському анамнезі в прегравідарному періоді	148
5.3 Діагностичне значення активності ММР-9 та ТІМР-1 при обтяженому	
преморбідному фоні у жінок під час вагітності та у прегравідарному періоді....	156
РОЗДІЛ 6 ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ	
ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ	
У ПРЕГРАВІДАРНІЙ ПЕРІОД У ЖІНОК З РЕПРОДУКТИВНИМИ	
ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ	163
6.1 Ефективність комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну	
глутамату в профілактичному лікуванні жінок із НАСГ при обтяженому	
акушерському анамнезі	163

6.2 Вплив комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та етилметилгідроксипіридину сукцинату на імунологічний гомеостаз у хворих на стеатоз печінки в періоді прегравідарної підготовки.....	170
6.3 Антиоксидантна активність препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації з аргініном глютаматом або етилметилгідроксипіридином сукцинатом при обтяженому акушерському анамнезі у жінок з хронічними захворюваннями ГБС	176
РОЗДІЛ 7 ІМУНОКОРЕКЦІЯ У ЖІНОК В ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ З ОБТЯЖЕНИМ ПРЕМОРБІДНИМ ФОНОМ	185
7.1 Вплив імунокорекції на вираженість імунокомплексних реакцій у вагітних з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі	185
7.2 Динаміка сироваткових цитокінів у ході імунокорекції вагітних в першому триместрі гестації на фоні обтяженого преморбідного анамнезу	190
7.3 Патогенетичне обґрунтування використання препаратів ЕФЛ в комплексній терапії вагітних з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі	196
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	203
ВИСНОВКИ.....	223
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	227
СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ	228
ДОДАТКИ.....	263

ВСТУП

Актуальність теми. Проблема невиношування вагітності (НВ) актуальна як в медичному, так і соціальному аспектах, оскільки її частота складає 10-25% всіх вагітностей (Самігулліна А.Е. зі співавт., 2018; Chiokadze M. et al., 2019; Deshmukh H. et al., 2019). На особливу увагу заслуговує переривання вагітності в першому триместрі (до 50% від загального числа викиднів), що обумовлено дією різних несприятливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовища (Радзинський В.Є. зі співавт., 2018; Odendaal J. et al., 2019). Однак, у клінічній практиці майже в половині випадків немає можливості встановити причину переривання вагітності, і ці пацієнтки складають групу «нез'ясованого» НВ.

При фізіологічній вагітності найважливішим джерелом цитокінів є макрофаги. Ці медіатори контролюють інвазію трофобласту з формуванням імунологічної толерантності в системі мати-плід, а також відповідальні за синтез прогестерону, який відіграє велику роль в плані забезпечення сприятливого перебігу вагітності. При нестачі прогестерону активується продукція прозапальних цитокінів, які обмежують інвазію трофобласта і сприяють запуску механізмів мимовільних викиднів у ранній термін (до 12 тижнів) гестації (Семенюк Л.М., 2016; Chau A. et al., 2016; Mekinian A. et al., 2017). Антагоністами цих патологічних процесів є протизапальні цитокіни, які синтезуються Th-2 типу. За даними Кротік О.І. (2015) встановлено, що у 20% жінок з НВ має місце різке зменшення концентрації ІЛ-4 у слизі цервікального каналу, тоді як у 60% осіб відмічається помірне його зростання (Chau A. et al., 2016; Krieg S. et al., 2015). Надвисокий рівень прозапальних цитокінів у слизі цервікального каналу було встановлено у передгравідарному періоді у жінок з обтяженим акушерським анамнезом (Chau A. et al., 2016; Kuon R.J. et al., 2015).

Відомо, що при фізіологічній гестації відзначається незначне підвищення кількості циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) у крові жінок. Однак, майже у половини жінок з непрогресуючою вагітністю спостерігалось зростання ЦІК (переважно середньомолекулярної фракції), що вказувало на схильність у цих

пацієнок до формування імунopatологічних реакцій (Вавилова Т.В. та співавт., 2012, Малышкіна А.І. та співат., 2020).

Перший триместр вагітності по глибині біохімічних змін вважається найбільш критичним, оскільки в даний період параметри системи перекисного окислення ліпідів – антиоксидантного захисту найбільш лабільні. При загрозі переривання вагітності відзначалося збільшення вмісту малонового діальдегіда, що свідчило про інтенсифікацію процесів ПОЛ, викликало клітинні ушкодження і розвиток проліферативних процесів у тканинах. У жінок з загрозою викидня в I-му триместрі гестації на тлі підвищеного рівня продуктів ПОЛ відбувається зниження вмісту різних компонентів АОЗ (Мамедалієва Н.М. та співавт., 2017; Петров Ю.А. та співавт., 2021). Порушення процесів ПОЛ-АОЗ у вагітних з НВ, ймовірно, лежить в основі патогенезу ускладнень вагітності, зокрема передчасного переривання.

Останнім часом обговорюється ризик порушення функції печінки у вагітних після застосування гормональних препаратів на етапі планування вагітності і протягом періоду гестації для лікування і профілактики НВ. Встановлено взаємозв'язок між порушенням функції печінки в першій половині вагітності і високою частотою НВ (Успенская Ю.Б. и соавт., 2013, 2020; Борисова І.В. та співав., 2017). Водночас прогестерон, рівень якого збільшується при вагітності, впливає на тонус і моторику жовчовивідних шляхів, що провокує розвиток холелітазу та холестазу в період гестації, навіть у здорових жінок. Печінка виконує не лише екскреторну, детоксикуючу та метаболічну функції, але й є важливим імунологічним органом. Прозапальні цитокіни, особливо TNF α , IL-6, IL-8 здатні відігравати певну роль у прогресуванні запально-некротичного процесу в паренхімі печінці (Mikolasevic I. et al., 2018; Джуманязов С. С. та співавт., 2019). Активація процесів ПОЛ у печінці призводить до накопичення потенційно токсичних первинних продуктів (дієнових кон'югат), які можуть викликати або посилювати запальні процеси в організмі (Jakovljevic B. et al., 2012; Zhang Y. et al., 2020). Дані про стан окислювально-антиоксидантної системи при НВ нечисленні, тому вивчення даного питання дозволить виявити її роль в патогенезі розвитку

НВ у жінок із захворюваннями ГБС, що дає можливість цілеспрямовано підійти до розробки комплексної терапії та профілактики патологічного процесу.

Лікування пацієток з НВ повинне бути комплексним, з усуненням причин, які викликають порушення системних та локальних імунних реакцій. Тому ми вважали перспективним проаналізувати ефективність сучасних вітчизняних імуноактивних препаратів (рибонуклеїнова кислота, пробіотик на основі бактерій групи *Bacillus*) із засобами з антиоксидантними властивостями (аргініна глютамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) та есенціальними фосфоліпідами у жінок з хронічною патологією ГБС при обтяженому акушерському анамнезі. Препарат рибонуклеїнової кислоти нормалізує фагоцитарну активність макрофагів, підсилюючи активність чинників неспецифічної резистентності, а також має антиоксидантну та органопротекторну активність (Шевченко А.Н., 2013; Васкул Н.В., 2015; Attarwala H. et al., 2018). Гепатопротектор аргініна глютамат бере участь у регуляції ліпідного обміну - знижує вміст вільних жовчних кислот і загальних ліпідів у крові, нормалізує продукцію і етерифікацію холестерину в печінці. При патології вагітності аргініна глютамат виявляє антитоксичну дію і виступає як неспецифічний метаболічний регулятор обмінних процесів. Завдяки цим властивостям аргініна глютамат в період вагітності знижується рівень ЦІК у крові, активуються компенсаторно-приспосувальні реакції організму матері (Самігулліна А.Е. та співавт., 2018). Окрім мембранопротекторної дії, етилметилгідроксипіридину сукцинат володіє гіполіпідемічною активністю - знижує в плазмі крові рівень загального холестерину (ЗХ), ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ) і збільшує концентрацію ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ) (Шульгін А.В., 2016). Встановлено протизапальний ефект етилметилгідроксипіридину сукцинат при метаболічних ураженнях печінки (стеатозі і стеатогепатитах), що сприяло дренажу печінки (Смирнов А.В. та співавт., 2014; Адріанова Є.В. та співавт., 2020). Сукцинат, який є складовою препарату, може полегшувати гормональну перебудову організму під час вагітності, запобігаючи токсикозам, підтримуючи

активність імунної системи і знижуючи ймовірність різних ускладнень, зокрема викиднів (Попов І.А., 2020).

До гепатопротекторів, що дозволені до використання в будь-які терміни вагітності, відносяться препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ). ЕФЛ відіграють важливу роль у формуванні клітинних мембран, а також стимулюють активність різних глутатіонзалежних ферментів, в зв'язку з чим вважається доцільним застосування ЕФЛ для корекції функціональних і структурних порушень печінки при хронічній патології (Жданович Л.Г. та співавт., 2015; Демченко О.С., 2017; Бунатян Н.Д. та співавт., 2019). Нормалізація структури клітинних мембран сприяє зниженню активності ПОЛ і утворення вільних радикалів. Однак, незважаючи на широке використання препаратів цієї групи, в літературі відсутні дослідження їх ефективності при лікуванні НВ у жінок з хронічною патологією ГБС.

У клінічних дослідженнях було продемонстровано, що введення бактерій *Bacillus* викликає активацію макрофагів (Савустьяненко А.В., 2016; Sorokulova I., 2013; Olmos J. et al., 2014; Hanifi A. et al., 2015). Доведено, що *Bacillus subtilis* володіє протизапальною дією за рахунок зниження рівня прозапальних цитокінів (IL-6, IL-17, IL-23, TNF α), що дозволяє ефективно використовувати його при лікуванні запальних захворювань. Штами *Bacillus subtilis* мають високу антиоксидантну активність, яка стримує пошкодження ДНК при оксидативному стресі в результаті надмірної дегрануляції нейтрофілів при запальному процесі (Назаренко Л.Г. та співавт., 2013; Савустьяненко А.В., 2016; Petrof E.O. et al., 2012; Sumi C.D. et al., 2015).

Раніше не вивчався вплив рибонуклеїнової кислоти, аргініну глютамату, етилметилгідроксипіридину сукцинат та препаратів ЕФЛ на імунологічні показники при імунокорекції в період гестації та профілактичному лікуванні під час передгравідарного періоду хворих з НВ у ранньому терміні при наявності хронічної патології ГБС (стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано відповідно до основного плану науково-дослідних робіт ДЗ

«Луганський державний медичний університет» за темами «Патогенетичні аспекти звичного невиношування вагітності та його лікування» (№ держреєстрації 0109U004613) та «Імунопатогенетичні особливості метаболічного синдрому у хворих із хронічною патологією гепатобіліарної системи та розробка нових методів корекції» (№ держреєстрації 0116U006129). Дисертант є співвиконавцем тем НДР - проводила відбір та клінічне обстеження пацієнток з хронічною патологією ГБС, аналізувала результати імунологічного дослідження та розробила курс лікувальних заходів в передгравідарному періоді та періоді гестації.

Мета і завдання досліджень. *Мета* – оптимізація профілактики переривання вагітності у I триместрі у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі та хронічною патологією гепатобіліарної системи на підставі вивчення особливостей патогенезу та розробка комплексу лікувальних заходів на прегравідарному етапі та під час вагітності.

Для досягнення мети були поставлені такі конкретні **завдання**:

1. Дослідити зміни неспецифічної реактивності за показниками фагоцитарної активності моноцитів (ФАМ) та зміни гуморальної ланки системного імунітету за рівнем циркулюючих імунних комплексів із визначенням їхнього молекулярного складу в крові вагітних у I триместрі з обтяженим преморбідним фоном.

2. Вивчити особливості цитокінового профілю у сироватці крові та цервікальному слизі в ранньому періоді гестації у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи на фоні обтяженого акушерського анамнезу.

3. Проаналізувати особливості реакцій імунітету та баланс цитокінів у жінок із загрозою переривання вагітності у I триместрі при обтяженому преморбідному фоні.

4. Оцінити стан системного імунітету за рівнем циркулюючих імунних комплексів, показниками фагоцитарної активності моноцитів та цитокіновий профіль у сироватці крові в прегравідарному періоді у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи та невиношуванням вагітності в анамнезі.

5. Оцінити вміст продуктів перекисного окиснення ліпідів і компонентів неферментативної антиоксидантної системи (системи глутатіону та сульфгідрильних (SH)груп у крові жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи та невиношуванням вагітності в анамнезі у I триместрі гестації та прегравідарному періоді.

6. Проаналізувати рівень матриксної металопротеїнази (ММР-9) та її тканинного інгібітору (ТІМР-1) у I триместрі гестації та в періоді прегравідарної підготовки у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі та хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи.

7. Вивчити характер зрушень ліпідного спектра крові в I триместрі вагітності та прегравідарному періоді у жінок з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи та обтяженим акушерським анамнезом.

8. Розробити комплекс лікування із застосуванням рибонуклеїнової кислоти в комбінації з антиоксидантами в періоді прегравідарної підготовки жінок з обтяженим акушерським анамнезом та патологією гепатобіліарної системи в залежності від вираженості патологічного процесу в печінці.

9. Проаналізувати характер змін імунітету та ліпідного спектра у жінок з обтяженим преморбідним фоном в динаміці профілактичного лікування за допомогою пробіотику на основі бактерій групи *Bacillus* в комбінації з есенціальними фосфоліпідами під час вагітності у I триместрі.

Об'єкт дослідження – особливості патогенезу, вплив імунокорекції та профілактичного лікування на імунологічні та біохімічні показники у пацієнток із хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі.

Предмет дослідження – показники гуморальної ланки системного імунітету, неспецифічної реактивності, сироватковий та локальний цитокіновий профіль, показники ПОЛ, стан редокс-системи, оцінка ефективності імунокорекції та профілактичного лікування жінок в прегравідарному та гравідарному періодах з використанням імуноактивних препаратів в комбінації з метаболічними засобами.

Методи дослідження – клінічні, імунологічні, біохімічні, інструментальні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше дана комплексна оцінка імунологічного та метаболічного гомеостазу при НВ у I-му триместрі у жінок з хронічною патологією ГБС (стеатозом печінки та НАСГ). В результаті проведених досліджень уточнено імунопатогенез НВ при екстрагенітальній патології з визначенням кількісних характеристик гуморальної ланки імунітету (за вмістом та фракційного складу ЦІК) та неспецифічної резистентності (показників ФАМ), динаміку цитокінового профілю (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8 та IL-10) у сироватці крові та цервикального слизу у I-му триместрі гестації. Встановлена патогенетична значущість імунних порушень у I-му триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном, що характеризувалося зниженням показників ФАМ, особливо ФІ та ІА, активацією імунокомплексних реакцій із накопиченням ЦІК у крові за рахунок токсигенної середньомолекулярної фракції. Найбільш виражені порушення макрофагально-фагоцитуючої системи (МФС) та гуморальної ланки системного імунітету спостерігалися у жінок із загрозою виникнення передчасного переривання вагітності. Вперше доведено, що загострення НАСГ є чинником розвитку мимовільного викидня у ранньому терміні у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі.

Дана розгорнута характеристика цитокінового профілю сироватки крові та цервикального слизу при НВ у ранньому періоді при наявності хронічної патології ГБС. У жінок з НВ виявлено різноспрямовані зміни прозапальних цитокінів у сироватці та цервикальному слизу: зростання IL-8 та IL-6 та збереження на рівні при фізіологічній вагітності TNF α та IL-2 у сироватці крові; збільшення TNF α та IL-8 при збереженні в межах фізіологічної гестації IL-2 та IL-6 у цервикальному слизу. Вміст протизапального (IL-10) цитокіну у біологічних рідинах не відрізнявся від показника при фізіологічній вагітності. Оцінена значимість динаміки прозапальних цитокінів у сироватці крові та цервикальному слизу вагітної жінки як прогностичного показника діагностики при загрозі переривання вагітності в ранні терміни.

Обґрунтована нова концепція щодо спільних взаємопов'язаних механізмів НВ у I-му триместрі та хронічних захворювань ГБС. Основою сформульованої

концепції є те, що поглиблення метаболічних процесів в печінці із підвищеним синтезом атерогенних ліпідів та активацією ПОЛ призводять до зменшення антиоксидантного потенціалу крові та пероксидантної активності еритроцитів, що може провокувати передчасне переривання вагітності у І-му триместрі.

Вперше запропоновано визначення молекулярного складу ЦІК у сироватці крові, аналіз співвідношення опозиційних цитокінів ($\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ та $\text{IL-2}/\text{IL-10}$) та ліпідний спектр крові для своєчасної діагностики загрози викидня у пацієнток з хронічними захворюваннями ГБС.

Вперше проаналізовано зміни системного імунітету та метаболічні порушення у жінок з акушерськими втратами в анамнезі в коморбідності з хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді в залежності від активності патологічного процесу у печінці. Показано збереження дисбалансу молекулярного складу ЦІК з накопиченням у крові токсигенних середньо- і дрібномолекулярних фракцій, пригнічення активності моноцитів (ФАМ), порушенням цитокінового профілю крові з тривалим збереженням підвищеного рівня прозапальних цитокінів ($\text{TNF}\alpha$, IL-2 , IL-6 та IL-8) на тлі відносної недостатності протизапального (IL-10) цитокіну. Відмічається активація процесів ліпопероксидації, показника ПГЕ та пригнічення спроможності системи глутатіону, ліпідного обміну.

На основі запропонованої концепції імуно-метаболічних порушень розроблено лікувальний комплекс прегравідарної підготовки жінок з обтяженим акушерським анамнезом, який одночасно направлений на імунокорекцію хронічної патології ГБС та НВ, який включає імуноактивний засіб рибонуклеїнової кислоти в комбінації з диференційованим застосуванням антиоксидантів (аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинат) в залежності від активності функціонального стану печінки. Встановлено позитивний вплив імунокорекції в комбінації з антиоксидантом на відновлення імунного гомеостазу – зменшення концентрації ЦІК з нормалізацією їх фракційного складу, покращення активності МФС та відновлення профілю сироваткових цитокінів, а також зменшення дисліпідемії, проявів оксидативного стресу,

покращення структурно-функціонального стану еритроцитів, що свідчило про стабілізацію стану печінки.

Вперше запропоновано та патогенетично обґрунтована ефективність імунотропної корекції в I-му триместрі гестації хворих з обтяженим преморбідним фоном після фармакологічної прегравідарної підготовки із використанням пробіотику на основі бактерій групи *Bacillus* з імунотропною активністю в комбінації з ЕФЛ, що сприяло збереженню імунітету та метаболічного статусу і позитивно впливало на перебіг вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. Отримано дані про високу діагностичну значимість визначення концентрації фракційного складу ЦК у крові та показників ФАМ у пацієток із НВ в I-му триместрі на фоні хронічних захворювань ГБС. У хворих із загрозою викидня рівень ЦК у сироватці крові збільшувався майже удвічі, переважно за рахунок високого вмісту середньомолекулярної фракції, дисбалансу цитокінів у цервикальному слизу з переважанням прозапального пула та порушенням стану ПОЛ-АОЗ в бік збільшення метаболітів пероксидації ліпідів та ліпідного обміну.

Розроблено патогенетично обґрунтований підхід до поетапного лікування пацієток із хронічною патологією ГБС на фоні репродуктивних втрат в анамнезі з використанням імунотропного (рибонуклеїнової кислоти) та антиоксидантних (аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинат) препаратів у прегравідарному періоді і комбінації пробіотику на основі бактерій *Bacillus* з імунотропною активністю та ЕФЛ - у I-му триместрі гестації. Запропонована терапія пацієткам з даною патологією забезпечувало покращення показників системного імунітету та метаболічного гомеостазу, що клінічно проявлялося сприятливим перебігом вагітності.

За матеріалами дисертації отримано 4 патенти України на корисну модель (№ 69261, № 69262, № 69263, № 121530). Наукові результати, які отримані в дисертації, використовуються у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології, внутрішньої медицини, клінічної імунології та алергології у ДЗ «Луганський державний медичний університет», Національному медичному

університеті ім. О.О.Богомольця (м. Київ), Тернопільському національному медичному університеті ім. І. Я. Горбачевського. Матеріали дисертаційної роботи впроваджено до клінічної практики лікувально-профілактичних закладів Луганської області.

Особистий внесок здобувача. Здобувач самостійно провела у повному обсязі відбір хворих та клінічні дослідження за темою дисертації, а також вивчила ефективності запропонованих способів профілактичного лікування і імунокорекції обстежених пацієнток. Дисертант безпосередньо брала участь у імунологічному, біохімічному обстеженні хворих, що були під наглядом. Вона здійснила статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки та практичні рекомендації, проводила впровадження результатів дослідження в клінічну практику.

Персональний внесок автора у всіх опублікованих зі співавторами працях наводиться за текстом дисертації та в авторефераті у списку наукових праць.

Апробація результатів дисертації. На V пленумі наукового товариства патологіологів України присвяченого 110-річчю з дня народження М.М.Горєва (Луганськ, 2010); Українській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології» (Київ, 2010); міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні питання клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації» (Київ, 2011); IX міждисциплінарній науково-практичній конференції «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (Київ, 2012); науково-практичної конференції з міжнародною участю «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій» (Київ, 2012); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини» (Чернівці, 2017); Всеукраїнської конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017); науковому форумі з міжнародною участю «Сучасні теоретично-практичні аспекти у розв'язанні послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і

нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я» (Київ, 2018); конференції з міжнародною участю «Актуальні питання комплементарної/альтернативної (народної і нетрадиційної медицини у підготовці фахівців)» (Київ, 2019); XIV всеукраїнській науково-практичній конференції молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини» (Запоріжжя, 2020); науковий форум з міжнародною участю «Сучасні теоретично-практичні аспекти у розв'язанні послідовності реалізації впровадження «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я» (Київ, 2019); VIII Scientific Symposium «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems. International school in pulmonology» (Тернопіль, 2020).

РОЗДІЛ 1

ІМУНО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ, ЛІКУВАННЯ ТА ІМУНОКОРЕКЦІЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ХВОРИХ З УРАЖЕННЯМИ ПЕЧІНКИ НЕВІРУСНОГО ТА НЕАЛКОГОЛЬНОГО ГЕНЕЗУ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1 Імунологічні аспекти НВ у першому триместрі

Останнім часом науковий інтерес дослідників до НВ змістився в бік вивчення ролі імунологічних порушень між організмом матері і плодом [12; 13; 38; 39]. Імунні механізми, що зберігають або переривають вагітність, запускаються на 6-7-й день після зачаття (вікно імплантації). Чужорідні антигенні структури плода викликають сенсibiliзацію організму матері із формуванням специфічних реакцій клітинного і гуморального типу. Численними дослідженнями доведено, що майже у 80% жінок з НВ виявляються суттєві патологічні зрушення імунної регуляції, що призводить до порушень адаптаційних механізмів у системі мати – плацента – плід, наслідком чого є передчасне переривання вагітності [7; 11; 42]. Однак, імунні механізми, що опосередковують викидні, залишаються маловивченими.

У здорових вагітних активізація утворення імунних комплексів спостерігається тільки в період фізіологічного підвищення проникності плаценти (на 34-36 тижні гестації і пізніше) [98; 105; 133; 193]. При цьому у складі ЦІК переважають антитіла над антигенами, і тому кількість імунних комплексів відносно невелика, що обумовлює менш сильну імунну відповідь. Головним фактором, що перешкоджає розвитку імунокомплексних реакцій із ушкодженням тканин, є швидка елімінація ЦІК [202; 206; 207; 218].

Дисфункція гуморальної ланки характерна для стану вагітності, що сприяє зменшенню інтенсивності фагоцитозу, продукції цитотоксичних Т-лімфоцитів, які переважають під час вагітності, а також пригнічують здатність В-лімфоцитів до продукції захисних антитіл [14; 238; 239]. За даними [7; 49; 56], до НВ може

призводити надмірна стимуляція з боку трофобласта, що є індукуючим фактором для продукції різних видів антитіл. Виявлений паралелізм між підвищеним вмістом ЦІК і аутоантитіл дає підставу припускати синергічну дію їх в здійсненні імунної деструкції фетоплацентарного комплексу.

Прояви патогенних властивостей ЦІК суттєво залежать від місця їх переважної локалізації. При акушерських ускладненнях (гестоз, преєклампсія, НВ) відбувається імунне ушкодження клітин ендотелію і субендотеліального шару судин органів з розвиненою системою мікроциркуляції - плацента, нирки, печінка, легені, мозок, де є фільтраційні мембрани, при цьому уповільнений або, навпаки, інтенсивний кровотік з турбулентними завихреннями. Відомо, що судинні порушення спочатку розвиваються в плаценті, а далі відбувається генералізація судинних ушкоджень в різних тканинах і органах [22; 24; 63; 73]. Збільшення часу циркуляції імунних комплексів призводить до мікротромбоутворення із підвищенням проникності судинної стінки [109; 135], а відкладення ЦІК на ендотеліальній поверхні посилює агрегацію тромбоцитів із залученням до цього процесу волокон колагену, фібрину, імуноглобулінів G і M та компонентів системи комплементу [166; 193; 222; 224]. Аналіз результатів оцінки імунологічного статусу жінок з НВ показав зниження вмісту IgG, IgA, IgM у крові, проте достовірне зниження має місце тільки у відношенні IgG в порівнянні з фізіологічною вагітністю ($p < 0,05$), що свідчить про зниження імунологічної толерантності як важливого чинника збереження і розвитку вагітності у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі [234; 244; 256].

У жінок з обтяженим акушерським анамнезом у складі ЦІК переважають антигени плоду, які відносять до «агресивних». При цьому вони довго циркулюють у крові, важко елімінуються і, як наслідок, накопичуються в тканинах і клітинах органів-мішеней [23; 263; 323]. Підвищення середньомолекулярних ЦІК виявлено у 45% жінок з акушерськими ускладненнями в анамнезі, що може вказувати на схильність у цих пацієнток до розвитку імунопатологічних реакцій [5; 19; 50]. Високий вміст ЦІК у крові при ефективній роботі фагоцитів сам по собі не викликає патологічного їх

відкладення, але навіть незначне підвищення ЦК при зниженому або паралізованому фагоцитозі може призвести до зростання відкладення імунних комплексів [65; 79; 85]. Необхідно відзначити зниження фагоцитарного показника і фагоцитарного числа у всіх пацієток з наявністю супутньої хронічної патології (сечовидільної системи, захворюваннями шлунково-кишкового тракту), що підтверджує наявність автоімунного процесу у таких жінок. Зниження фагоцитарної активності нейтрофілів призводить до порушення виведення ЦК з організму, що посилює імунопатологічний стан організму жінки в період гестації, що сприяє НВ.

Однак, імунні комплекси, що відклалися в тканинах, також видаляються шляхом фагоцитозу, і істотну роль в цьому процесі відіграють плазмін та лізосомальні ферменти [87; 91; 107; 128]. Розвиток імунопатологічної реакції пов'язаний з припиненням елімінації ЦК та руйнівною дією на мембрани клітин (мембраноатакуючий імунний комплекс). Таким чином, захисною системою від імунотоксичної патології також є структурна повноцінність бар'єрних мембран [93; 129; 132; 135]. Необхідно відзначити, що важливе значення має функціональний стан печінки, де відбувається руйнування імунних комплексів.

У момент імплантації заплідненої яйцеклітини відбувається посилене накопичення НК-клітин, Т-лімфоцитів, а також макрофагів [14; 99; 105; 147]. Вважається, що у пацієток з НВ, чий викидні мають нормальний хромосомний набір, переривання вагітності може бути пов'язано з активацією НК-клітин (CD16-лімфоцитів) [251; 302; 315; 318]. Їх збільшення може чинити негативний вплив на зв'язок трофобласту і децидуальної оболонки. Збільшення вмісту CD16+/56+-клітин і CD3+-лімфоцитів вважають показником розвитку НВ [78; 89; 131; 134], хоча у 5,8% жінок з обтяженим акушерським анамнезом відзначалося зменшення НК-клітин, що відповідає нормальному перебігу вагітності [151; 177; 211; 213]. Активація НК-клітин, фагоцитів в крові і підвищення радикал-продукуючої здатності клітин викликає збільшення синтезу прозапальних цитокінів, лізосомних ферментів, що приводить до деструктивних процесів у клітинах і судинному ендотелії. Встановлено, що при НВ в анамнезі рівень CD8+-

цитотоксичних/ супресорних лімфоцитів був достовірно знижений ($P < 0,05$) [230; 235; 250; 288]. Таким чином, у пацієток з НВ в анамнезі спостерігається зниження CD8-лімфоцитів і зсуви в співвідношенні натуральних кілерів, що виражається в зниженні індексів CD56+/CD16+ і CD8+/CD16+ [130].

У недавніх дослідженнях було показано обмеження «класичної» парадигми Th1/Th2, яка була доповнена описом значення регуляторних Т-лімфоцитів (Т-рег) і Th17 - опосередкованих механізмів [99; 284; 289; 319]. Плід може виступати в якості мішені для локальної клітинної імунної реакції, у жінок, які страждають на НВ. Антигени трофобласту активізують макрофаги і лімфоцити, що викликає індукцію клітинної імунної відповіді регульованого цитокінами Th1-типу та призводить до припинення розвитку ембріону, а також зростання і функціонування трофобласта [103; 135; 178].

В останні роки особлива роль в забезпеченні виживання плоду в материнському організмі віддається Т-рег, які роблять особливий внесок у підтримання імунологічної толерантності до плодово-плацентарного комплексу протягом вагітності. Т-рег пригнічують активність Т-хелперів як 1, так і 2 типу проти алоантигенів ембріону. Число циркулюючих в крові Т-рег збільшується в ранні терміни вагітності і знижується після пологів до вихідного рівня, характерного для невагітних жінок. При самовільному аборті вміст Т-рег в децидуальній оболонці і периферичній крові знижується до рівня, що спостерігається у жінок поза вагітністю. Встановлено, що Т-рег здійснюють імунорегуляцію за рахунок продукції імунорегуляторних цитокінів (TRF- β і IL-10) [182; 183; 249; 258]. Зниження експресії TRF- β на поверхні Т-рег сприяє активації імунної системи материнського організму проти плодово-плацентарного комплексу із порушенням процесів імплантації, плацентації, інвазії трофобласту з подальшим прогресуванням вагітності [279; 287; 295; 303].

Відповідно до сучасних уявлень, процес плацентації вимагає сильної запальної реакції, при цьому відбувається пошкодження тканин, хоча і формуються кровоносні судини для забезпечення кровопостачання плаценти [10; 39; 76; 84]. У теперішній час чітко визначена імуносупресуюча роль плаценти за

рахунок продукції цитокінів і білків вагітності, які перешкоджають відторгненню плода як носія генетично чужорідної інформації. Встановлено що плацента здатна синтезувати широкий спектр цитокінів, як прозапальних, так і протизапальних. Серед зазначених цитокінів плаценти найбільш важлива роль належить $TNF\alpha$, який різко збільшується у жінок з ускладненим перебігом вагітності та загрозою викидня [9; 82; 83]. Доведено, що у зоні контакту імунокомпетентних клітин матері і плаценти ІЛ-6 перешкоджає ефекторним реакціям материнських лімфоцитів завдяки активації $CD8+$ -клітин-супресорів [76; 79; 95]. Таким чином, виявлене низкою авторів [98; 121; 149; 159] зменшення продукції ІЛ-6 у вагітних з гестозами може бути одним з патогенетичних факторів пригнічення імуносупресивних реакцій і зриву імунологічної толерантності матері по відношенню до антигенів плода. Порушення продукції плацентою цитокінів, які регулюють імунну відповідь, може мати місце при запальних процесах [165; 171; 189]. Підвищення проникності матково-плацентарного бар'єру і, відповідно, проникнення антигенів плода до кровотоку матері з індукцією імунної відповіді може мати місце і при різних формах екстрагенітальної патології, яка характеризується розвитком хронічної циркуляторної гіпоксії у хворих із серцевою і легеневою недостатністю, різними ендокринопатіями, патологією нирок, що супроводжується порушенням судинного тону, васкуляризації і трофіки тканин [190; 192; 208; 210].

До теперішнього часу накопичені дані показують, що цитокіни можуть безпосередньо впливати на процеси репродукції, а також функціонування трофобласту, утворення і розвиток ембріона [230; 323]. За результатами більшості досліджень виявлено, що критерієм загрози переривання вагітності може бути підвищення рівня прозапальних цитокінів (ІЛ- 1β , ІЛ-6, $TNF\alpha$) в сироватці крові. Так, встановлено підвищений рівень $TNF\alpha$ і ІЛ-2 у периферичній крові жінок з НВ. В середньому у 60-80% жінок, які перенесли декілька спонтанних викиднів (в анамнезі), виявляються порушення $Th1$ -типу імунної відповіді на антигени трофобласту, хоча у 3% жінок з фізіологічною вагітністю можуть спостерігатися такі ж зміни [191; 194; 230]. Слід враховувати, що рівень ІЛ-2 у пацієнток із

акушерськими ускладненнями в анамнезі був невисокий, хоча і вищий по відношенню до групи з фізіологічним перебігом вагітності [98; 121]. У жінок із загрозою передчасного перериванні вагітності у I-му триместрі було виявлено статистично достовірне ослаблення супресорної активності сироватки крові (ІСА). При цьому ІСА у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом був майже удвічі ($p < 0,05$) меншим, ніж при фізіологічній гестації. Ці дані показують, що у вагітних з НВ спостерігається дисбаланс цитокінів і ослаблення активності протизапальних цитокінів (ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-4). Значне підвищення експресії цитокінів Th1-типу в активованих клітинах може бути основою імунних механізмів репродуктивних втрат [82; 88; 99].

У той же час, в літературі [9; 38; 82] є вказівки на зниження рівня TNF α в сироватці крові у жінок з загрозою переривання вагітності у порівнянні з фізіологічним перебігом. Отримані значення інтерпретуються авторами як наслідок зниження функціональної активності клітинної ланки імунітету.

Дослідження [91; 98] показали низькі рівні ІЛ-10, ІЛ-10-продукуючих клітин і співвідношення Th1-цитокінів / ІЛ-10 у жінок з самовільним абортom. У роботах Козелкової Є.В. та співавт. [121] зазначено, що низькі рівні циркулюючих протизапальних цитокінів в період раннього дозрівання пов'язані зі звичними викиднями. Протизапальні цитокіни виконують безліч функцій під час нормальної вагітності шляхом сприяння формуванню плаценти, модуляції інвазії і диференціювання трофобласта, процесів ангиогенезу і пригнічення прозапальних цитокінів. Зниження рівня ІЛ-4 і ІЛ-10 сприяє персистуючому запаленню і, в залежності від рівня, терміна вагітності, системних і локальних ефектів, може призвести до спектру гестаційних ускладнень. Однак, дискусійним є також визначення концентрації ІЛ-4 як представника протизапальної групи цитокінів при різних типах перебігу гестаційного процесу: у літературі вказуються різко виражені зміни його рівня [121; 134].

Взаємодію імунної та ендокринної систем забезпечують цитокіни, які можуть безпосередньо брати участь у вивільненні ряду гормонів [39; 53; 241]. Вважають, що серед механізмів розвитку вагітності значну роль відіграє прогестерон, який

бере участь в нормалізації імунної відповіді на ранніх стадіях вагітності. Вважають, що незрозумілі форми НВ можуть бути обумовлені саме порушеннями в ланках клітинного і гуморального імунітету. Важливу роль у попередженні мимовільних викиднів і підтримці вагітності на ранніх термінах відіграє вплив на рецептори прогестерону [57; 62; 184; 241]. При цьому основна дія прогестерону направлена на забезпечення імунологічної толерантності матері і активації CD4⁺ - клітин, які викликають Th2-відповідь. При низькому вмісті гормону або ураженні рецепторів прогестерону знижується кількість прогестерон-індукованого блокуючого фактора (PIBF), що володіє істотною антиабортивною активністю [185; 188; 241]. При цих умовах, імунна відповідь матері на трофобласт спрямована в бік лімфокін-активованих кілерів (LAK, які несуть маркери CD56⁺ / CD16⁺) та більш активної відповіді через Th1-типу з продукцією прозапальних цитокінів [50; 79; 99]. Крім того, надмірна кількість прозапальних цитокінів веде до активації протромбінази, що обумовлює тромбози, інфаркти трофобласта і його відшарування, і в кінцевому підсумку – викидень. Регуляторні (протизапальні) цитокіни, навпаки, сприяють розвитку трофобласта, контролюють ангиогенез, а також здійснюють імуносупресію [98; 121; 133]. Низка досліджень показала, що зниження рівня прогестерону при вагітності веде до підвищення цитолітичної активності НК-клітин крові, в результаті цього відбувається відторгнення плодового яйця [159; 251; 287; 302].

Наведені дані про імунологічні зміни при вагітності свідчать про різнобічність імунологічних концепцій, що пов'язано з одностороннім трактуванням авторами отриманих результатів з позиції або імунної агресії, або імунного захисту. Дуже важливо усвідомлювати, що кожна перервана вагітність негативним чином позначається на стані репродуктивної системи в цілому, за рахунок наслідків самого переривання вагітності і посилення тих патологічних процесів, які призводять до НВ, що все більше ускладнює вирішення цієї проблеми.

1.2 Роль оксидативного стресу в патогенезі ускладнень вагітності у першому триместрі.

За даними літератури, I-й триместр вагітності по глибині біохімічних змін вважається найбільш важливим, оскільки в цей період параметри системи ПОЛ-АОЗ найбільш лабільні, що може привести до порушень регуляторних і захисних функцій біомембран в організмі вагітної [104; 120; 122]. Однак в цьому триместрі виділяють періоди, які є критичними для розвитку плода - імплантація, органогенез і плацентація [104; 123]. Універсальний процес вільнорадикального окислення - необхідна стадія ряду синтезу і метаболічних шляхів нормального функціонування клітин, обмінних процесів і захисних функцій організму. При фізіологічній вагітності швидкість ініційованого окиснення підвищується приблизно в 3 рази, при цьому не зазначається суттєвої різниці між цими показниками в терміни 3-6 і 8-12 тижнів вагітності [169; 171]. Однак, висока концентрація гідроперекисів в плазмі, підвищена окислюваність і швидкість ініційованого перекисного окислення свідчать про інтенсифікацію ПОЛ в крові у вагітних вже в ранній термін вагітності.

Згідно з дослідженнями, саме активація реакцій вільнорадикального окислення є пусковим моментом виникнення ускладнень (гестозів, НВ, фетоплацентарної недостатності) при вагітності в I-му триместрі [169; 199; 207], що розглядається як окислювальний стрес, який виникає при порушенні рівноваги між прооксидантами і компонентами системи АОЗ. При високому ризику розвитку ускладнень в період вагітності ключова роль в патогенезі належить процесам пероксидації, що проявлялося статистично значущим збільшенням вмісту первинних ($p < 0,05$) і кінцевих ($p < 0,05$) продуктів ПОЛ у порівнянні з показниками у жінок з фізіологічним перебігом вагітності. При цьому встановлено, що у пацієток з групи ризику в ході вагітності відбувається посилення процесів ПОЛ до III-го триместру гестації, тоді як у здорових жінок їх значення залишаються на рівні раннього періоду гестації. За результатами низки досліджень, в умовах ускладненої вагітності, як правило, відбувається зміщення окислювально-оксидантної рівноваги в напрямку домінування активації ПОЛ

[206; 260; 303]. Володіючи високою токсичністю і реактивністю, продукти ПОЛ ушкоджують ендотелій судин, руйнуючи його мембрани, і тим самим порушують синтез простацикліну. Дисбаланс простацикліну і тромбоксану в організмі вагітної в бік переважання останнього викликає агрегацію тромбоцитів, чинить шкідливу дію на тканини трофобласту і плаценти, призводячи до деградації клітинної стінки ендотелію судин, активації системи згортання і посиленого тромбоутворення [10; 21; 59; 73] з подальшим перериванням гестаційного процесу. З іншого боку, в результаті активації процесів пероксидації синтезується токсичний метаболіт ПОЛ, зокрема малоновий діальдегід (МДА), як біомаркер руйнування клітинних мембран з накопиченням активних форм кисню і збільшенням оксидативного стресу в клітині. Це формує патологічне коло реакцій, яке надає несприятливий перебіг формуванню плацентарного комплексу і виступає значущим чинником розвитку акушерських ускладнень [59; 69; 120; 161]. Доведено також, що інтенсифікація ПОЛ поряд з іншими причинами відіграє важливу роль не тільки в розвитку, але і корелює з вираженістю тяжкості ускладнень при вагітності.

Виявлено, що в плаценті і амніотичній рідині зміна вмісту продуктів ПОЛ має ту ж тенденцію, що і в крові [120].

Таким чином, у вагітних з високим ризиком розвитку акушерської патології відзначаються більш високі показники пероксидації.

Прояву шкідливої дії вільних радикалів і перекисних сполук на ранніх етапах перешкоджає складна багатокomпонентна система АОЗ, що складається з неферментативної і ферментативної ланок [120; 122; 171]. У жінок репродуктивного віку в період вагітності відзначалася активація процесів ліпопероксидації на тлі зниження резервів АОЗ [166; 169]. Разом з тим, неконтрольований синтез вільних радикалів при надмірній активації процесів пероксидації або ослабленні АОЗ може привести до незворотних ушкоджень молекул, ліпідів, білків і нуклеїнових кислот, що провокують дисфункцію внутрішньоклітинних метаболічних процесів, сприяючи розвитку і прогресуванню поліорганної недостатності [207; 219; 256]. Однак встановлено,

що в групі вагітних з високим ступенем акушерського ризику в 1-2 триместрах гестації середні значення компонентів АОЗ статистично значимо збільшувалися в порівнянні з фізіологічною вагітністю, що виражалось в підвищенні рівня загальної антиокислювальної активності (АОА) крові ($P < 0,05$), α -токоферолу ($P < 0,05$) і активності СОД ($P < 0,05$) [219; 263], а також виявлено різке підвищення хемілюмінесценції плазми [62; 143]. Високий рівень даних компонентів у пацієток по мірі прогресування гестаційного процесу, може бути пов'язаний з підвищенням компенсаторно-приспосувальних механізмів організму вагітної у відповідь на активацію процесів ПОЛ [13; 19; 38]. За даними інших авторів, у жінок з загрозою переривання вагітності відзначалося значне зниження рівня аскорбінової кислоти та α -токоферолу в плазмі крові в I-му триместрі гестаційного періоду ($P < 0,05$), що пояснюється необхідністю впливу на механізми, що перешкоджають підвищенню вмісту активних форм кисню в тканинах з регуляцією процесів гіперпероксидації [63; 65].

Вміст глутатіону в крові у вагітних, за даними різних авторів, відрізняється: низький [106] або підвищений [39]. При неускладненій вагітності рівень відновленого глутатіону (ВГ) зростає зі збільшенням гестації, а при загрозі переривання вагітності та передчасних пологах його концентрація знижувалася [106]. Встановлено підвищення рівня глутатіону в плаценті і амніотичній рідині з 12-го тижня вагітності у жінок з патологічним перебігом вагітності [42; 85].

У порівнянні з контролем показники окисно-відновної рівноваги в тіол-дісульфідній системі крові вагітних з групи ризику акушерських ускладнень змінюються в бік превалювання окислювальних компонентів. Особливо чітко це проявляється в зміні тіол-дісульфідного коефіцієнту. При цьому відбувається зниження абсолютного значення коефіцієнту небілкової фракції і білкової фракції в порівнянні з контрольною групою. Отримані дані свідчать про те, що у вагітних з ускладненою вагітністю мають місце більш виражені порушення в неферментативній ланці АОЗ, особливо небілкової фракції [120; 206]. Все сказане свідчить про те, що недостатність системи АОЗ крові може сприяти ушкодженню системи мати - плацента - плід.

Посилена пероксидація ліпідів і недостатня активація компенсуючих механізмів, зокрема антиокисних компонентів під час вагітності, сприяє зміні структурно-функціональних властивостей клітинних мембран, в тому числі і в плаценті, зі зниженням в ній синтезу плацентарних гормонів, що може явитися одним з факторів загрози переривання вагітності [13; 53; 95]. Прогестерон знижує вихід вільних радикалів у позамітохондріальне середовище під час роботи дихального ланцюга. Прогестерон в силу структурних особливостей не є істинним антиоксидантом, водночас, високий рівень цього гормону ефективно знижує пошкодження клітин вільними радикалами [20; 26; 57; 102]. Крім того, прогестерон підвищує рівень мітохондріального глутатіону [61; 80; 106] тобто прогестерон знижує ПОЛ і оксидативний стрес, зменшуючи продукцію вільних радикалів і стимулюючи антиокислювальний захист.

В експерименті підтверджена роль прогестерону в регуляції функціонування металопротеїназ (ММР) - гормон підвищує рівень ферменту ММР [124; 152]. У оболонках плода міститься підвищений рівень проММР-1 проММР-3 та проММР-9, але не проММР-2. Формування плаценти починається з інвазії та міграції клітин трофобласту у материнські тканини із формуванням контакту з судинами [133]. Трофобласт експресує високі рівні ММР-9 [124; 158], тоді як інгібування ММР в пробірці або делеція гена ММР-9 у мишей пригнічували міграцію і руйнування позаклітинного матриксу клітинами трофобласту [124; 292]. Епітелій амніона секретує ММР-2 *in vitro* і, мабуть, відповідає за секрецію ММР-2 в амніотичній рідині у II-му триместрі вагітності [124]. ММР-1 і ММР-2 також присутні в оболонках плоду у незмінній кількості перед пологами [124; 292]. Протеїн ММР-9 знайдено в макрофагах епітелію амніону людини, гладкому хоріоні і децидуальних клітинах після пологів [152]. При акушерських ускладненнях (гестоз, преєклампсія) процес інвазії сильно порушується – не відбувається перебудови судин в достатньому обсязі і лише поодинокі клітини цитотрофобласту вбудовуються в стінку судини. Встановлено, що концентрація ММР-2 ($p < 0,001$) та ММР-9 ($p < 0,001$) в крові була нижче у жінок з преєклампсією [124; 292].

В експериментах *in vitro* L.K. Harris et al. було показано, що MMP-12 секретується клітинами трофобласту, бере активну участь в процесі деградації еластину стінок спіралеподібних маткових артерій [273]. S.A. Founds et al. виявили зниження експресії мРНК MMP-12 в клітинах плацентарної тканини в I-му триместрі у жінок з акушерськими ускладненнями (гестозом, загрозою переривання вагітності і розвитку еклампсії). В ході дослідження показано, що концентрація MMP-12 в сироватці жінок в I-му триместрі вагітності була високою в порівнянні з невагітними [266]. Водночас, в групі ризику і при ускладненому перебігу вагітності вміст MMP-12 знижувався, що демонструвало високу біохімічну активність MMP-12 на початкових етапах плацентації. Низька секреція біохімічного фактора призводить до порушення протеолітичної активності клітин трофобласта, що сприяє порушенню будови і повноцінного функціонування матково-плацентарного комплексу. Різке збільшення значень концентрації MMP-12 в крові у вагітних з преєклампсією свідчить про компенсаторну гіперсекрецію MMP-12, тоді як при фізіологічній вагітності спостерігалось поступове зниження його концентрації [236].

На ранніх термінах вагітності рівні TIMP високі, з максимумом TIMP-1 в середині вагітності в матці, децидуальній оболонці і плаценті мишей. У плаценті експресія TIMP-2 підвищується в 7 разів після 14-го дня вагітності у мишей. Пік експресії TIMP-1 корелюється з найбільш інвазивним періодом розвитку ембріона [66; 124]. Таким чином, TIMP-1 не є критичним інгібітором MMP протягом вагітності. Оскільки активність MMP контролюється фізіологічним інгібітором TIMP-1 [124], а концентрація MMP може сильно залежати від ступеня їх розведення в крові, то важливо аналізувати не тільки абсолютні концентрації цих ферментів, а й відношення концентрацій фермент / інгібітор в крові [152]. Визначення особливостей функціонування та регуляції цих ферментів при різних захворюваннях дозволить не тільки розширити уявлення про патогенез, але також обґрунтувати і впровадити в практичну медицину нові методи лікування.

Під час вагітності у зв'язку зі зростанням основного обміну і збільшенням споживання кисню в крові відбувається низка значних біохімічних змін:

підвищується концентрація нейтрального жиру, холестерину і ліпідів. В результаті їхньої дії в крові збільшується концентрація ненасичених жирних кислот, які є безпосереднім субстратом для перекисного окислення. При наявності факторів ризику НВ (інфекції, гестоз) у жінок відзначалася гіперхолестеринемія і гіпертригліцеридемія з відповідним підвищенням рівня ЛПНЩ і ЛПДНЩ, а також з тенденцією до перевищення рівня загального холестерину (ЗХ). Таким чином, можна зробити висновок, що подібні зміни ліпідного обміну являються компенсаторною захисною реакцією, на що мікроорганізмами виділяються токсини, ряд з яких володіє ліполітичними властивостями [2; 60; 146]. За даними Воскресенського С.Л. та Трішиної В.Л. (2019) вміст ЗХ, ЛПНЩ, ЛПВЩ та тригліцеридів (ТГ) в крові вагітних на протязі I-го триместру статистично достовірно не змінювався [61].

Отже, активація ПОЛ і зниження антиоксидантної активності ліпідів є важливою патогенетичною ланкою виникнення акушерських ускладнень. Вивчення стану окисного стресу при ускладненні гестації і можливості корекції його деструктивного потенціалу за допомогою антиоксидантів є важливою науковою задачею. Тому моніторинг цих процесів – ПОЛ і АОЗ – при спостереженні за пацієнтками з групи високого ризику НВ для прогнозування, діагностики, контролю та терапії абсолютно виправданий.

1.3 Захворювання ГБС як фактор ризику акушерських ускладнень та репродуктивних втрат у ранньому періоді гестації

При вагітності функціональні резерви печінки мобілізуються для знешкодження продуктів життєдіяльності плода та забезпечення його пластичним матеріалом. Відхилення окремих показників від норми слід розглядати як прояви метаболічної активності і адаптації організму вагітної, тому при огляді жінок з фізіологічним перебігом вагітності можна виявити еритему долонь і судинні зірочки, а зменшення рухливості жовчного міхура призводить до утворення жовчних каменів [68; 112; 116; 237]. Під час вагітності часто виникають фізіологічні зміни жовчовивідної системи, обумовлені цілим комплексом

складних метаболічних і гормональних зрушень. Однак у частини жінок після вагітності ці зміни з розряду фізіологічних переходять в патологічні стани [223; 294; 299; 300].

Процес гестації супроводжується суттєвим збільшенням продукції багатьох гормонів, особливо естрогену і прогестерону, які метаболізуються і інактивуються в печінці [70; 184; 227]. Під час вагітності прогестерон приймає участь в процесі імплантації, перетворенні ендометрію в децидуальну тканину, а також пригніченні імунної системи матері, накопиченні поживних речовин у вигляді підшкірного жиру для забезпечення плода і глікогену в печінці матері [20; 184]. Зменшення продукції гормону веде до переривання вагітності [184; 185]. Необхідно враховувати, що прогестерон впливає на тонус і моторику жовчовивідних шляхів та сприяє розвитку холелітіазу і холестазу навіть при фізіологічному перебігу вагітності у здорових жінок [125]. Доведено, що прогестерон здатний зменшувати білковосинтезуючу функцію печінки, що проявляється появою та наростанням ендогенної інтоксикації [184; 227].

Захворювання травної системи, особливо ГБС, займають найбільшу питому вагу, будучи найпоширенішими хронічними хворобами у вагітних жінок [301; 305; 311]. За даними дослідників, патологія печінки та біліарного тракту (хронічний некалькульозний холецистит, хронічний гепатит невірусного генезу, стеатоз) у жінок з НВ складає від 3% до 12% від загальної соматичної захворюваності [308; 309]. На дітородну функцію негативно впливає наявність цирозу печінки внаслідок метаболічних і ендокринних розладів [70; 270; 150; 275]. При цьому захворюванні помітно зростає частота прееклампсії і еклампсії, загроза переривання вагітності, самовільні аборти і передчасні пологи, аномалії пологової діяльності, кровотечі в післяпологовому і ранньому післяпологовому періодах, що є однією з важливих причин материнської і перинатальної летальності [52; 154; 297]. Встановлено, що для жінок з репродуктивними втратами в анамнезі характерні не тільки ускладнений перебіг наступної вагітності та післяпологового періоду, а й високий ризик розвитку захворювань

шлунково-кишкового тракту (виразкова хвороба шлунка, гастрит, жирова дистрофія печінки) [39; 117; 155; 198].

При наявності захворювань ГБС у вагітних компенсаторно-приспосувальні можливості печінки вичерпуються швидше, ніж у невагітних. Наявні до вагітності структурні і функціональні зміни печінки можуть клінічно проявитися під час вагітності, маніфестуватися в патологічний процес з боку самої печінки або призвести до розвитку акушерських ускладнень, в першу чергу гестозу, НВ, плацентарної недостатності [155; 215; 216]. Низка авторів [186; 237; 268] зазначає взаємозв'язок між порушенням функції печінки в I-му триместрі вагітності і високою частотою НВ. За даними Е. Mei-Dan (2013) зазначено, що підвищення рівня амінотрансфераз (АлАТ, АсАТ) в перші 20 тижнів вагітності призводить до збільшення частоти розвитку важкого гестозу і навіть НВ [297; 317].

У період гестації важливе значення має функціональний стан печінки, де відбувається руйнування і елімінація ЦК. Однією з причин розвитку акушерських ускладнень є утворення антитіл імунокомпетентними клітинами матері у відповідь на проникнення до материнського кровотоку через матково-плацентарний бар'єр антигенів плода. Циркуляція імунних комплексів у крові з відкладенням їх в тканинах викликає запуск складних імунологічних механізмів із каскадом патологічних процесів в організмі матері і плода [101; 224; 234]. Дослідженнями [101] показано, що більшість форм акушерських ускладнень обумовлені функціональною недостатністю системи макрофагів печінки, коли припиняється і різко послаблюється процес елімінації ЦК.

Під час вагітності створюються умови для розвитку жирової тканини, біологічний сенс якої полягає в метаболічному захисті майбутньої дитини, але в той же час стимулюється її відкладення в організмі жінки. Дослідження останніх років показали зв'язок втрати вагітності з надмірною масою тіла матері [110]. Наявність у вагітних загального ожиріння супроводжується жировою інфільтрацією печінки (стеатозом), для якого характерна малосимптомна клініка [15; 68; 71]. Однак, за даними [72; 186] тільки у 42,5% вагітних з ожирінням визначалися ознаки стеатозу печінки з гіпертригліцеридемією,

гіперхолестеринемією, що супроводжувалося холестатичним (24,5%) та/або цитолітичним (18%) синдромами. Розвиток акушерських ускладнень проявлявся у вигляді гестозу у 64,7%, хронічної плацентарної недостатності з порушеннями гемодинаміки I-II ступеня і гіпотрофією плода - у 47,0% вагітних. Більшість дослідників відзначають, що у вагітних, які страждають на ожиріння рано виявляються поєднані форми гестозу з тривалим перебігом, причому частота його наростає з посиленням ступеня ожиріння [110; 186].

Стеатоз печінки здатне викликати не тільки ожиріння, але й лікарські препарати з гепатотоксичним потенціалом, зокрема, синтетичні естрогени (оральні контрацептиви), тетрациклін, нестероїдні протизапальні засоби [1]. Вагітність відноситься до факторів ризику розвитку лікарського ураження печінки (ЛУП). При вагітності відбувається ряд фізіологічних змін, які можуть впливати на всмоктування, розподіл, метаболізм, виведення лікарських препаратів і підвищувати їх гепатотоксичну дію. До них відносяться: збільшення рН шлункового соку, зниження перистальтики кишечника, підвищення серцевого викиду, підвищення швидкості клубочкової фільтрації [5; 95; 214]. В останні роки в літературі обговорюється ризик порушення функції печінки у вагітних після застосування допоміжних репродуктивних технологій, з використанням гормональних препаратів на етапі планування і протягом вагітності для лікування та профілактики НВ [1; 5; 12; 23].

Одним з ускладнень стеатозу печінки під час вагітності може бути формування внутрішньопечінкового холестазу, як прояву метаболічних порушень, що пов'язують з надлишком ендогенних статевих гормонів, які надають стимулюючий вплив на процеси жовчоутворення і інгібуючий – на жовчовиділення [97; 320]. Біліарна обструкція і холестаз пов'язані з порушеннями секреції жовчі і часто спостерігаються у хворих з хронічними захворюваннями печінки. У цих вагітних можуть відмічатися НВ [156; 158; 206], багатоводдя, смерть плода [13; 52; 61; 63], схильність до кровотечі під час пологів [109].

Токсичні агенти, що викликають жирову дистрофію печінки, можуть зумовити також розвиток некротично-запальних змін у гепатоцитах. Стеатоз

печінки є початковою стадією статогепатиту, а тривалий перебіг стеатозу печінки без терапії має несприятливі наслідки і може стати причиною криптогенного цирозу з подальшим розвитком гепатоцелюлярної карциноми [15; 220; 311; 316]. Трансформація стеатозу в стеатогепатит (другий етап) обумовлена наявністю надлишкового бактеріального росту в кишечнику, що пов'язано з дисбіозом кишечника. Вагітність є сприяючим фактором розвитку дисбактеріозу кишечника, що клінічно може проявлятися хронічними запорами, які, за даними ряду авторів, у вагітних зустрічаються з частотою від 11 до 50% випадків. Основною причиною є розвиток гіпомоторної дискінезії жовчовивідних шляхів і товстої кишки внаслідок гормональної перебудови організму [39; 275].

При надмірному бактеріальному рості в кишечнику порушуються процеси ферментативного гідролізу білків і синтезу вітамінів, що призводить до дефіциту білків, які беруть участь в синтезі ЛПДНЩ, внаслідок чого жир не виводиться з гепатоцита, а накопичується в печінці. При порушенні кишкового бар'єру в портальну систему печінки надходять бактерії і їх токсини, що призводить до розвитку запалення і некрозу гепатоцитів [68; 114; 275]. Високу чутливість вагітності до впливу ендотоксину було пояснено тим, що матка гіперчутлива до ендотоксину, як результат наявності в ній великої кількості активованих макрофагів [114; 115]. Клітини трофобласту, виконуючи імунну функцію, реагують на патогенні мікроорганізми за допомогою толл-подібних рецепторів (TLR). При активації TLR-4 відбувається вироблення прозапальних цитокінів [82; 121], які викликають апоптоз клітин трофобласту із руйнуванням ендотелію судин шляхом надмірної цитотоксичної стимуляції NK-клітин і фагоцитарної активності макрофагів в ендометрії і децидуальній тканині [251; 315]. Підвищена кількість прозапальних цитокінів підсилює вироблення протромбінази, активує коагуляційні механізми та знижує антикоагулянтну і фібринолітичну активність крові, в результаті чого відбувається утворення тромбів в судинах трофобласту [24; 84; 133]. У жінок з дисбіозом кишечника та НВ виявлено гіперкоагуляційні зміни з достовірною різницею показників гемостазу у жінок з фізіологічною вагітністю. У жінок з загрозою переривання вагітності підтверджуються і

доповнюються відомості про формування у них тромбофілічного статусу, причиною якого може бути системна ендотоксинемія внаслідок дисбактеріозу кишечника [118]. Проникнення в кров і в печінку кишкових ендотоксинів сприяє посиленню синтезу прозапальних цитокінів [114; 118; 121], які володіють не тільки прямим ембріотоксичним ефектом, але також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи його нормальне формування [141; 149; 203].

У розвитку НАСГ важливу роль відіграють прозапальні цитокіни – TNF α , IL-6 та IL-8 [9; 68;], які потенціюють розвиток запалення, некрозу та активацію фіброгенезу. У пацієнтів з НАСГ виявлена гіперекспресія мРНК TNF α в печінці, що проявляється більш високими плазмовими концентраціями TNF α [13; 82]. Рівень сироваткового TNF α неоднаковий у пацієнтів зі стеатозом печінки і НАСГ і, як правило, вище у хворих з НАСГ, хоча різниця не завжди статистично значима [87; 97]. Прозапальні цитокіни IL-6 та IL-8 є «гепатоцитаktivуючими факторами» і можуть індукувати синтез прозапальних білків, таких як фібриноген і С-реактивний білок. Однак, дані про вміст IL-6 при НАСГ суперечливі. Повідомлялося про підвищення [121; 132; 134] і про зниження концентрацій IL-6 в крові при еволюції стеатозу в стеатогепатит [147]. Разом з тим було виявлено збільшення вмісту в крові протизапального цитокіну IL-10. Підвищені рівні IL-10 у пацієнтів з НАСГ мають, можливо, позитивне клінічне значення. Більшість цитокінів надає шкідливу дію, тоді як для IL-10 виявлено протективні властивості [149; 151; 159]. Кореляційний аналіз між вмістом IL-10 і показниками цитолітичних ферментів виявив позитивний взаємозв'язок між IL-10 і ГГТП, а також між IL-10 і АЛАТ, що демонструє прямий взаємозв'язок між біохімічною активністю запалення і вмістом в крові IL-10. Цей медіатор пригнічує ефекторні функції макрофагів, Т-клітин, НК-клітин, нейтрофілів [213; 238], що обмежує і усуває запальний процес.

Патогенетична роль у розвитку запального процесу належить індукованим комплексам «антиген-антитіло», які здійснюють шкідливий вплив на різні органи і тканини, в тому числі і паренхіму печінки [178; 258].

Центральну роль в механізмах розвитку НАСГ грає індукція оксидативного стресу, що веде до стимуляції процесів ПОЛ, гіперпродукції прозапальних цитокінів та виникнення запальних змін в печінці [97; 265; 266]. Реактивні форми кисню, які утворюються в процесі ПОЛ, мають пряму цитотоксичність, можуть провокувати загибель гепатоцитів та сприяти секреції цитокінів мононуклеарними фагоцитами, що потенціуює зазначені патологічні процеси. Токсини, включаючи кишкову ендотоксемию, в реакціях окислення індукують надлишкову продукцію і накопичення в печінкових клітинах вільних радикалів та інших токсичних метаболітів. Вільні радикали запускають реакції ПОЛ і секрецію прозапальних цитокінів. Ці патологічні реакції призводять до некрозу гепатоцитів і посилення запальної клітинної інфільтрації [88; 120; 125].

Концентрація сироваткових прозапальних цитокінів залежить від рівня ліпідів. Гіперхолестеринемія патогенетично є закономірною для стеатозу печінки. Вільні жирні кислоти, що надходять до печінки з кишечника або синтезовані безпосередньо в печінці, можуть етерифікуватися з утворенням ТГ, які потім відкладаються в гепатоцитах або надходять до ЛПДНЩ [60; 72; 278; 286]. Ключову роль відіграє зміна метаболізму у вагітних, що супроводжується посиленням ліполізу і пов'язаного з ним підвищення вмісту в крові ЗХ, ТГ, вільних жирних кислот, гормонів, що володіють антиокислювальними властивостями (стероїдів і ін.) [45; 71; 146; 285]. При ускладненому перебігу вагітності, загрози переривання виявлено збільшення вмісту МДА, що свідчило про інтенсифікацію процесів ПОЛ [59; 69; 120; 171].

На сьогоднішній день в експерименті доведено взаємозв'язок між запаленням, пошкодженням в печінці, бактеріальними ендотоксинами та фіброгенезом [76; 112; 117]. У відповідь на ендотоксин вивільняється цілий каскад цитокінів, що запускає процеси запалення, фіброгенезу і фібролізу та призводить до надмірного накопичення позаклітинного колагену. Накопичення в печінці вільних жирних кислот приводить до гіперсинтезу ТГ, які стимулюють запальні реакції і фіброз. З іншого боку, оксидативний стрес і протизапальні цитокіни індукують апоптоз гепатоцитів, що також має істотне значення в механізмах фіброгенезу

[122; 169; 207]. При усуненні шкідливого чинника гепатоцити починають виробляти речовини, що пригнічують фіброутворення та стимулюють розсмоктування накопиченого позаклітинного матриксу. Клітини печінки спроможні гальмувати активацію ММП шляхом пригнічення активності плазміну. Однак, джерелом ММП і ТІМР можуть виступати пошкоджені молекули екстрацелюлярного матриксу. В результаті відбувається повна резорбція колагену, що складається в основному з фібрилярного компонента, який стимулює апоптоз активованих клітин печінки з наступною регенерацією гепатоцитів [66; 124; 152; 158].

1.4 Особливості прегравідарного періоду та медикаментозної корекції при НВ у першому триместрі та хронічній патології ГБС

Преконцепційна оцінка факторів ризику та їх своєчасна корекція є основною умовою запобігання акушерських і перинатальних ускладнень [12; 47; 74; 91]. Незважаючи на те, що за останні роки досягнуто вагомні успіхи в профілактиці і лікуванні НВ, частота цієї патології залишається досить високою. Прегравідарна підготовка необхідна для батьків, що мають хронічні захворювання і є обов'язковою умовою, що визначає перебіг вагітності і її результат [18; 81; 126; 217]. Важливо пам'ятати, що ризик НВ зростає з кожною вагітністю.

Система прегравідарної підготовки партнерів складається з декількох етапів [150; 195; 202; 219]. На першому етапі прегравідарної підготовки необхідно визначити стан здоров'я майбутніх батьків. Соматичні захворювання майбутньої матері значно підвищують ризики, які пов'язані з вагітністю, знижуючи ймовірність своєчасного народження здорової дитини. Алгоритм прегравідарної підготовки при наявності соматичних захворювань пацієнток проводять фахівці різного профілю (ендокринолог, гематолог, нефролог, терапевт, кардіолог, генетик і ін.) [18; 119; 136; 197].

У зв'язку з тим, що є високо достовірні лабораторні та інструментальні методи діагностики НАСГ, в період прегравідарної підготовки для своєчасного виявлення захворювання та проведення його терапії слід застосовувати саме їх. У

деяких пацієнтів, в яких використовують візуалізуючі методи обстеження органів черевної порожнини з причин, не пов'язаних з симптомами, ознаками або біохімічними змінами, та неасоційованих з патологією печінки, може спостерігатися стеатоз печінки, про наявність якого не підозрювали на початку обстеження [23; 44; 125; 180]. При обстеженні пацієнтів із вперше запідозреним НАСГ важливо виключити інші причини хронічного захворювання печінки - гемохроматоз, автоімунні захворювання печінки, хронічний вірусний гепатит і хворобу Вільсона [48; 155; 229]. Загальновизнано, що біопсія печінки є найбільш адекватним методом діагностики стеатогепатиту і фіброзу у пацієнтів з НАСГ, однак в більшості випадків слід звернути увагу на обмеження для проведення біопсії [2; 23; 116].

Малоінвазивні методи верифікації стеатозу печінки засновані на біохімічному дослідженні венозної крові [21; 154; 186; 290]. При стеатозі печінки функція гепатоцитів порушується. Результати лабораторних досліджень при стеатозі печінки дозволяють визначити активність цитолітичного синдрому, біохімічних показників холестазу, виключити вірусну етіологію ураження. Активність АсАТ і АлАТ може перевищувати норму в 3-5 разів, збільшуються рівні γ -глутамілтранспептидази (ГГТП) і лужної фосфатази (ЛФ), а гіпербілірубінемія спостерігається у 20-25% [186; 215; 265; 270]. У розвитку і перебігу уражень печінки, зокрема стеатозу печінки, важлива роль належить порушенням ліпідного обміну, які визначають за гіперглікемією і гіпертригліцеридемією та пов'язують з супутніми метаболічними розладами. Кількість накопичених в печінці ліпідів може оцінюватися за результатами ліпідного профілю крові [2; 60; 277; 282]. Однак, слід зазначити, що при початкових стадіях стеатозу печінки рутинні біохімічні показники не завжди змінені [21; 45; 71], а ступінь інфільтрації печінки жиром може бути визначена за допомогою різних методів візуалізації.

За даними УЗД диференціювати стеатоз і стеатогепатит неможна [47; 155; 163; 180]. Чутливість УЗД у виявленні стеатозу печінки коливається між 60 і 94% [44; 91; 112; 180] і варіює залежно від ступеня його вираженості. При відсутності

у пацієнтів клінічної симптоматики та виявленні відхилень функціональних печінкових тестів, дослідження тканини печінки УЗД може бути єдиним методом, необхідним для розпізнавання стеатозу печінки, особливо при наявності у хворого одного або декількох факторів ризику [186; 270; 283], але визначити ступінь тяжкості і вираженості деструктивних змін печінки методом УЗД неможливо [15; 44; 180; 267]. Інша складність полягає в неможливості виявлення запальних змін печінкової паренхіми і розмежування стеатозу печінки і НАСГ. При стеатозі печінки порушення метаболізму ліпідів призводять до змін в стінці судин і, відповідно, змінюють жорсткість стінки артерій [186; 237; 240].

Найбільш важливими параметрами, які можуть бути ідентифіковані за допомогою неінвазивних методів, є запалення, що грає центральну роль в прогресії НАСГ. С-реактивний білок (СРБ) є білком гострої фази запалення, синтезованим в печінці, і оцінка його рівня необхідна для диференціації між стеатозом печінки і НАСГ. При цьому високі концентрації високочутливого СРБ пов'язані з поширеним фіброзом печінки у хворих на НАСГ [270]. Іншим біомаркером запалення при захворюваннях печінки є ІЛ-6, який підвищується при НАСГ [290]. Сироваткові рівні ІЛ-6 прямо пропорційні їх печінковій концентрації і відображають запальну активність і ступінь фіброзу [291]. Іншим маркером прогресування НАСГ є $\text{TNF}\alpha$ в крові [308].

У ряді досліджень була показана роль окислювального стресу в патогенезі НАСГ, особливо доведено стан порушень в редокс-системі (система глутатіону) [290; 308; 324]. Активність MMP-2, -9 та їх інгібітори TIMP-1, -2, останнім часом розглядаються як неінвазивні маркери для діагностики фіброзу печінки в осіб з НАСГ [66; 152; 158].

Отже, застосування не лише рутинних лабораторних досліджень для діагностики, а також візуалізуючі методи (УЗД, комп'ютерна томографія, магнітно-резонансна томографія) не завжди адекватні в оцінці стану стеатозу печінки та стеатогепатиту із визначенням фіброзу у пацієнтів з НАСГ. Необхідне використання сучасних методів імунологічних (сироваткові цитокіни) та біохімічних (СРБ, показники системи глутатіону, сироваткові MMP та їх

інгібітори ТІМР) параметрів в діагностиці активності патологічного процесу ГБС у жінок з акушерськими ускладненнями. Отримані результати необхідно враховувати в комплексній програмі прегравідарної підготовки такого контингенту пацієток до наступної вагітності.

На другому етапі прегравідарної підготовки проводяться профілактичні заходи, що включають планування вагітності. Встановлення причини НВ має суттєве значення в прогнозі виконання пацієнткою репродуктивної функції. Знаючи причини і розуміючи патогенез переривання вагітності, можна більш успішно проводити патогенетичне лікування [7; 12; 39; 42]. Всім жінкам, які планують вагітність, рекомендується прийом фолієвої кислоти, яка мінімізує ризик розвитку плода з вадами нервової трубки. Після настання вагітності прийом препарату слід продовжити в тому ж дозуванні до 12 тижнів [18; 228]. У літературі обговорюються питання про використання вітамінів з мікроелементами (фолієва кислота, йод, омега-3 поліненасичені жирні кислоти) в прегравідарний період [55; 91; 163; 228]. При цьому ефективність рутинного застосування мультивітамінних комплексів в зниженні ризику як ранніх, так і пізніх втрат вагітності не доведена [1; 200]. Однак, доведено, що тільки збалансоване харчування і помірні фізичні навантаження забезпечують сприятливий перебіг вагітності і нормальний розвиток плода у здорових жінок [163; 166].

У жінок з соматичними захворюваннями проводяться додаткові лікувально-профілактичні заходи щодо запобігання або мінімізації їх негативного впливу на плановану вагітність [195], окрім цього до завершення прегравідарних лікувально-профілактичних заходів слід підбирати вискоєфективну контрацепцію [197; 231].

Оскільки етіопатогенетичні механізми стеатозу печінки повністю не вивчені, терапія залишається емпіричною і обмежена розглядом патологічних станів, пов'язаних з розвитком НАСГ [220; 290; 308]. При виборі лікувального підходу, перш за все, необхідно враховувати наявність фонових захворювань і станів, факторів ризику. У зв'язку з цим мета всіх терапевтичних заходів полягає в тому,

щоб зупинити прогресування стеатозу печінки і, якщо можливо, запобігти розвитку фіброзу в печінці.

Комплексна терапія стеатозу печінки та НАСГ включає корекцію метаболічних порушень (оксидативного дистресу, дисліпідемії), обміну в гепатоцитах (гепатопротектори), що зазвичай призводить до поліпшення функціонального стану печінки [274; 290; 309]. Модифікація способу життя, один із перших заходів прегравідарної підготовки жінки з вагітністю при наявності захворювань ГБС [311; 320]. Починають з дієтичної корекції маси тіла з застосуванням збалансованої дієти, зниженням калорійності їжі і зменшенням її об'єму. Однак, голодування може викликати виснаження ендогенного антиоксиданту глутатіону, підвищення пероксидації ліпідів або цитокіноспосередковану загибель клітин [70; 106].

Використання гепатопротекторів ефективно тільки після виключення негативних факторів на гепатоцити. Механізм гепатопротекторів полягає в захисті клітинної мембрани гепатоциту від руйнування і відновлення обміну речовин в печінці. Ідеального гепатопротектору до теперішнього часу не існує [64; 97; 111]. Найбільш часто в комплексній терапії стеатозу печінки та НАСГ використовують вітчизняний гепатопротектор – антраль. Механізм гепатопротекторної дії антралю визначається антиоксидантними і мембраностабілізуючими властивостями. Завдяки наявності оксиметильної групи в N-положенні бензольного кільця препарат пригнічує процеси ПОЛ, нейтралізує вільні радикали в крові і тканинах, активує ендогенну антиоксидантну систему [111]. Препарат збільшує рівень глікогену в печінці, підвищує синтез білка і фосфоліпідів, відновлюючи білковосинтетичну і ліпотропну функції печінки. При цьому знижується проникність клітинних мембран, зменшується ступінь ураження ядерного компонента гепатоцитів і клітин Купфера, стимулюються репаративні процеси в печінці. Протизапальна та знеболювальна дія антралю заснована на його здатності стабілізувати мембрани лізосомальних ферментів, зменшувати міграцію клітин в осередку запалення, гальмувати дегрануляцію базофілів, пригнічувати фермент циклооксигеназу, порушуючи синтез простагландинів та інших медіаторів

запалення. Він прискорює нормалізацію і відновлення біохімічних показників печінки в крові, не чинить жовчогінної дії, що дозволяє використовувати його як універсальний гепатопротектор. Препарат володіє імунокоригуючою активністю, попереджає розвиток вторинного імунодефіциту у хворих на НАСГ. Механізм імуномодулюючої дії антралю пов'язаний з підвищенням фагоцитарної активності нейтрофілів і макрофагів та зниженням рівня ЦК в крові. Під впливом антралю збільшується кількість Т-лімфоцитів, особливо Т-хелперів (CD4+) і відбувається стимуляція продукції ендogenous ІФН, що негативно впливає на перебіг вагітності.

Проводилась оцінка препаратів на основі розторопші плямистої, основними діючими компонентами яких є силімарин і, особливо, силібінін. Силімарин є сильним антиоксидантом, здатним пригнічувати ПОЛ і впливати на систему глутатіону [201]. Силімарин здатний блокувати рецептори і транспортні системи на клітинній мембрані, які забезпечують перенесення токсичних речовин в клітину; зменшувати активність макрофагів, знижувати синтез імуноглобулінів, блокувати ліпооксигенази і циклооксигенази, забезпечуючи протизапальну, імуномодулюючу дію [111; 201]. При взаємодії з мембранами клітин флавоноїди інгібують активність цАМФ і процес активації фосфоліпази, що забезпечує цитопротективний захист гепатоцитів. Через структурну подібність зі стероїдними гормонами силімарин стимулює синтез білка і регенерацію гепатоцитів. В літературі є дані про протизапальні і антифібротичні властивості силібініну, що актуально в лікуванні НАСГ. В одному невеликому плацебо-контрольованому дослідженні пацієнти з НАСГ отримували препарат на основі розторопші, і в цій групі було відзначено зниження сироваткових трансаміназ [170], проте переконливих даних про довгостроковий позитивний вплив силібініну на перебіг НАСГ поки не отримано [111]. Імуномодулюючий ефект силімарина проявляється придушенням продукції прозапальних медіаторів (TNF α) [111; 170; 201]. Силібінін також зменшував секрецію прозапальних цитокінів і підвищував секрецію протизапальних цитокінів *in vitro* і *ex vivo*. Результати дослідження підтверджують, що силібінін володіє імуносупресивною

та імуномодуючою дією, що підтверджує можливість застосування препаратів з росторопші плямістої в лікуванні НАСГ [170].

При фітолікуванні стеатозу печінки часто використовуються береза, брусниця, безсмертник, коров'як, звіробій, календула, кукурудза, кульбаба, шавлія, шипшина, солодка і ін. Фітотерапію продовжують до 1 року, з перервами через 5-6 місяців [111; 170].

Препарати на основі дріжджової рибонуклеїнової кислоти давно використовуються як імуномодулятори в клініці інфекційних захворювань, а також в лікуванні хвороб серця та ГБС. Сучасний вітчизняний препарат на основі рибонуклеїнової кислоти складається з чистого, гомогенного 25-членного олігорибонуклеотиду без домішок ДНК, білку та полісахаридів [168]. Препарат рибонуклеїнової кислоти володіє широким спектром біологічної активності – мембраностабілізуючою, протизапальною дією [48]; стимулює процеси клітинного метаболізму, посилює біосинтез ендогенних нуклеїнових кислот, специфічних протеїнів та ферментів [48; 168]; підсилює мітотичну активність клітин кісткового мозку [242]. Препарат рибонуклеїнової кислоти нормалізує активність NO-синтази, яка надлишково утворюється при активному запальному процесі і негативно впливає на функції ендотелію [48], хоча цей фермент і пригнічує окислювальні процеси в клітинних мембранах та сприяє стабілізації мембран клітин з оптимізацією окислювально-відновних процесів в тканинах. Протизапальний ефект реалізується за рахунок пригнічення утворення арахідонової кислоти з фосфоліпідів клітинних мембран, що при призначенні препарату рибонуклеїнової кислоти дозволяє пригнічувати запальний процес на початковому етапі [168]. Антитоксичний ефект препарату проявляється в зниженні токсичних імуносупресивних властивостей антибіотиків, гормонів і серцевих глікозидів [48; 168; 242]. Препарат рибонуклеїнової кислоти здатний посилювати фагоцитарну активність плазматичних дендритних клітин, макрофагів та продукцію неспецифічних факторів імунної резистентності [48; 259]. Потрапляючи в клітину дріжджової РНК відбувається розпізнання Toll-подібними рецепторами (TLR3, TLR7 і TLR8) з наступною активацією до секреції

інтерферонів та цитокінів [259]. Препарат є хемоатрактантом для лейкоцитів та лімфоцитів, посилюючи їх міграцію та одночасно збільшуючи вміст АТФ, АДФ, АМФ. Рибонуклеїнова кислота посилює Т-клітинну ланку імунітету з активацією Th1-типу, а також В-лімфоцитів, НК-клітин із координацією секреції низки цитокінів (IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-18, TNF α/β , IFN- $\alpha/\beta,\gamma$), які приймають участь в формуванні місцевого і системного запального процесу та контролюють продукцію імуноглобулінів [48; 259]. Завдяки такій комплексній неспецифічній імуномодулюючій дії швидше настає одужання пацієнтів, а також подовжується період ремісії при хронічних, в тому числі і запальних, захворюваннях печінки.

Нуклеотиди, які входять до складу препарату рибонуклеїнової кислоти, в експерименті суттєво прискорюють регенерацію тканини печінки при ушкодженні та репарацію - при цирозі [242], а також збільшують співвідношення ЛПВЩ до ЛПНЩ [242; 259]. Враховуючи регенеруючий ефект препарату рибонуклеїнової кислоти, відбувається прискорення одужання хворих після перенесених захворювань, в тому числі після оперативних втручань.

Особливий інтерес представляє препарат з групи похідних 3-оксіпіридину - етилметилгідроксипіридину сукцинат, для якого характерні антигіпоксичні та антиоксидантні властивості [157; 233]. В якості антиоксиданту етилметилгідроксипіридину сукцинат інгібує вільні радикали, зменшує активацію ПОЛ, підвищує активність фізіологічної антиоксидантної системи в цілому, що дозволяє використовувати засіб в клінічній практиці для зменшення проявів окислювального стресу [181; 209; 233]. Як антигіпоксикант препарат активує енергосинтезуючі функції мітохондрій і покращує енергетичний об'єм клітин, сприяє утилізації глюкози, синтезу і внутрішньоклітинного накопичення аденозинтрифосфату (АТФ) [157; 233].

Доведена гіполіпідемічна дія етилметилгідроксипіридину сукцинат, яка проявлялася зменшенням рівню ЗХ і ЛПНЩ [181; 209]. В експерименті доведено, що етилметилгідроксипіридину сукцинат володіє слабкою гепатопротекторною дією в умовах алоксанової гіперглікемії, холестеринової дисліпідемії [157; 181]. Препарат активізує внутрішньоклітинний синтез білка і нуклеїнових кислот.

Препаратам етилметилгідроксипіридину сукцинату притаманні мембранопротекторні властивості, а також корекція розладів в регуляторній і мікроциркуляторній системах, із покращенням реологічних властивостей крові та пригніченням агрегації тромбоцитів [157; 233].

Таким чином, на сучасному етапі прегравідарна підготовка відрізняється комплексним підходом, сприяє настанню вагітності з оптимальними показниками, попереджає розвиток гестаційних ускладнень, дозволяє поліпшити перинатальні наслідки, а, відповідно, покращити здоров'я популяції в цілому.

1.5 Обґрунтування застосування імуноактивних препаратів у лікуванні хворих з НВ

Тактика ведення вагітності у хворих із НВ, передусім, звичним, представляє собою актуальну проблему сучасного акушерства. Особливої важливості набуває пренатальне спостереження, своєчасна не лише діагностика, а й корекція виявлених порушень з метою запобігання акушерських втрат або народження глибоко недоношеної дитини. Лікування НВ має патогенетичні підходи, оскільки необхідно якомога раніше почати терапевтичний вплив на імунологічні процеси, що відбуваються в організмі вагітної.

Згідно з даними останніх років, важливу роль у попередженні мимовільних викиднів та в підтримці вагітності на ранніх термінах відіграє прогестерон і його вплив на прогестеронові рецептори в ендометрії. У теперішній час вважається, що застосування препаратів прогестерону і його аналогів є одним з перспективних методів збереження вагітності у жінок, що мають як гормональні, так і імунологічні проблеми НВ [1; 20; 46; 61]. Імуномодулююча дія прогестерону пов'язана з його здатністю індукувати Th1 → Th2 перемикання і, як наслідок, формування фізіологічної цитокін-опосередкованої імуносупресії, а також блокування активності і проліферації цитотоксичних Т-лімфоцитів та НК-клітин [57; 80]. В роботі Т.М. Соколової та А.В. Усова (2010) було переконливо показано, що призначення екзогенного прогестерону при загрозі передчасного переривання вагітності блокує інтерлейкіновий каскад [80; 102]. За даними

Кокрановського та співавт. (2011) встановлено достовірне зниження частоти викидня у жінок із звичним НВ при застосуванні гестагенів. На жаль, автор не дає аналізу відмінностей щодо впливу різних прогестинів на частоту акушерських втрат у ранньому терміні [80; 102]. У дослідженнях Е.Ю. Доброхотова і співавт. [79] показано, що дідрогестерон має потужний імуномодулюючий ефект, який проявлявся зниженням імунної агресії материнських клітин відносно ембріона. Доведено, що дідрогестерон сприяє підвищенню концентрації прогестерон-індукованого блокуючого фактору (ПБФ) позитивних лімфоцитів, що змінювало активність імунної системи із збереженням вагітності. Аналогічні результати отримано міжнародними дослідженнями щодо запобігання НВ (PROMIS-Prevention of Miscarriage Study, 2005), які довели, що застосування перорального дідрогестерону на ранніх термінах вагітності покращує результати у жінок із звичним НВ [80; 85]. Причому ці результати довели більш високу ефективність препаратів дідрогестерону, у порівнянні з препаратами мікронізованого прогестерону [102; 179; 188].

Інший препарат цієї групи – мікронізований прогестерон за хімічною формулою ідентичний з натуральним прогестероном, але не чинить побічної дії на обмінні процеси, артеріальний тиск і систему гемостазу [102]. Вважається за доцільне призначення його при загрозі переривання вагітності у I-му триместрі [156], хоча інші рекомендують використовувати його і в більш пізні терміни [184; 185]. У теперішній час у США, Європі та інших країнах схвалено призначення натурального вагінального прогестерону для збереження вагітності в I-му триместрі у пацієнок, які отримують лікування допоміжними репродуктивними технологіями. Отже, можна вважати, що корекція цитокінового статусу препаратами прогестерону може запобігати розвитку акушерських ускладнень, зокрема, передчасному перериванню вагітності [185; 297]. Застосування прогестинів в терапії загрози переривання вагітності у жінок зі звичним НВ в анамнезі також є ефективним. Встановлена кореляційна залежність між прогестероном і цитокінами свідчить про тісний взаємозв'язок імунної та ендокринної систем.

Отже, в літературі немає однозначної думки про доцільність призначення того чи іншого препарату, в тому числі і екзогенного прогестерону, в лікуванні загрози передчасного переривання вагітності [20; 80; 102], хоча ефективність застосування екзогенного прогестерону при звичному НВ не підлягає сумніву.

Однак, у жінок з порушенням функції печінки та жовчовивідних шляхів необхідно бути обережними при використанні прогестерону та його похідних. Оскільки метаболізм стероїдних гормонів відбувається в печінці, застосування прогестерону може провокувати у такого контингенту пацієнок загострення хронічних захворювань ГБС та сприяти розвитку калькульозного холециститу [297].

Хорошу ефективність відзначають дослідники, що займаються проблемами репродукції в клініках НВ при застосуванні лімфоцитоїмунотерапії (ЛІТ) [51; 213; 225; 248] вказує, що даний метод, який використовується до 12-14 тижнів, дозволяє доносити вагітність у жінок зі звичною втратою більше 4 вагітностей в анамнезі. Відзначається зниження активності НК-клітин в циркуляції і активності НК-клітин в місці імплантації [50; 314]. Крім того, проведення ЛІТ активує лімфоцити матері, підвищуючи їх здатність розпізнавати антигени ембріона; підвищує рівень антибатьківських антилейкоцитарних антитіл [225; 281]. За результатами S. Orgad і співав. [249] механізм впливу ЛІТ пов'язують зі зміною спектру цитокінів, що продукуються Т-лімфоцитами. Так, через 2 тижні після ЛІТ відзначалося достовірне збільшення продукції ІЛ-4 і зниження рівня γ -ІFN. Дослідники [225; 281] вважають, що після проведення другого курсу ЛІТ виробляються антиідіопатичні антитіла, що маскують рецептори Т-лімфоцитів і запобігають імунній відповіді матері на антигени фетального походження. Вироблення цих антитіл корелює з подальшим успішним результатом вагітності. G. Taylor і співавтори [314] в своїх дослідженнях призводять досить високі цифри (60-90%) успішного лікування методом ЛІТ. У пацієнок з вторинним викиднем (тобто коли перша вагітність закінчилася пологами) імунізація ефекту не дала [50]. В низці досліджень показано, що статистично значного успіху ЛІТ при загрозі НВ не виявлено. Більш того, в деяких роботах опубліковано негативні

результати, згідно з якими при проведенні ЛПТ успішний результат вагітності відзначався рідше, ніж у пацієток, яким цей метод не застосовували. Імунотерапія допомагає лише у 8-10% безплідних пар, відсутні критерії призначення ЛПТ і єдині протоколи проведення імунізації [50; 225].

Використання внутрішньовенних імуноглобулінів довело свою ефективність щодо аутоімунних захворювань [160; 213; 229; 252]. На даний час інтенсивно вивчаються механізми терапевтичних ефектів препаратів імуноглобулінів, визначаються найбільш інформативні імунологічні показники як системного, так місцевого імунітету. A.R. Han, S.K. Lee [271] описують супресуючий вплив Ig на диференціювання і дозрівання дендритних клітин, експресію антигенів головного комплексу гістосумісності класу II і ко-стимуляторних молекул CD80, CD86, тобто антигенпрезентуючих функцію цих клітин. До числа терапевтичних ефектів IVIg автори відносять CD95+(fas) опосередкований апоптоз Т-, В-клітин і моноцитів. Виражений регуляторний вплив IVIg на дисбаланс субпопуляцій NK-клітин, їх цитотоксичну активність, співвідношення цитокінів Th1/Th2 також описані цими авторами у пацієток із звичним НВ. У 47% жінок в цій групі вагітність протікала без ознак загрози переривання, зі зміненими імунологічними показниками як системної, так і місцевої імунної відповіді показана внутрішньовенна терапія препаратами імуноглобулінів при вагітності до першої хвилі інвазії трофобласту. Дана терапія сприяє зниженню активності запального процесу в ендометрії, відновленню регуляторних механізмів, що забезпечують інвазію бластоцисти, розвиток хоріона і зменшують частоту загрози переривання вагітності.

Нещодавно було показано, що внутрішньовенне введення імуноглобуліну людини (Intravenous immunoglobulin, IVIg) підвищує рівень народжуваності у жінок з невдалими спробами ЕКЗ. Підвищення циркулюючих NK-клітин, а також підвищення NK-цитотоксичності є предикторами вдалої вагітності після лікування IVIg. Інгібіція активності NK-клітин за допомогою IVIg раніше була продемонстрована як *in vitro*, так і *in vivo*. Механізми, за допомогою яких IVIg підвищує рівень народження живої дитини, включають: зниження кілерної

активності НК-клітин, підвищення активності Т-супресорів, пригнічення продукції аутоантитіл В-клітинами, вплив на Fc рецептори, включаючи зв'язування комплексу Fc компонентом IgG [229; 252; 231; 313]. Імуноглобулін людини для внутрішньовенного введення може бути рекомендований для застосування під час вагітності.

Дослідження, проведені у жінок з загрозою переривання вагітності, показали виражений імунокорегуючий ефект від застосування екстракту клітин плацентарної тканини (ЕКПТ). Через 2 тижні після початку лікування проводили контрольні дослідження крові вагітних для оцінки імунологічних показників. В цей період лікування спостерігалось достовірне підвищення вмісту всіх класів імуноглобулінів в крові вагітних ($p < 0,05$). Спостерігалась більш виражена відповідь клітинного імунітету, що виражалось у збільшенні Т-лімфоцитів на 37,0% в порівнянні з показниками до лікування ($p < 0,05$) [245]. Аналіз змісту Т-хелперів в крові жінок зі звичним НВ показав, що після застосування ЕКПТ в комплексній терапії загрози переривання відбувається не тільки активація загальної Т-лімфоцитарної ланки імунітету, але і його стабілізація за рахунок зниження Т-хелперів. Кількість фагоцитуючих нейтрофілів через 2 тижні після проведення комплексного лікування з застосуванням ЕКПТ збільшилася на 38,0%. Дослідження, проведені у жінок з загрозою переривання вагітності, показали, що більш виражений імунокорегуючий ефект спостерігається при застосуванні ЕКПТ в комплексній терапії в порівнянні з традиційною терапією звичного НВ. Запропонована схема лікування ПНБ надає виражений Т-супресорний вплив, активно стабілізує показники імунного статусу і сприяє збереженню і розвитку вагітності [280].

Харківською школою репродуктологів пропонується в комплекс лікування НВ включати плазмозамісні розчини, які сприяють сорбції лімфоцитотоксичних антитіл і гетерофільних гемолізінів. Механізм дії плазмозамінників повністю не вивчений, але більшість науковців все ж дотримується думки, що ці препарати сорбують антитіла і виводяться разом з ними з організму. Призначають курс лікування підібраним імуносорбентом, який включає 5-6 внутрішньовенних

інфузій по 60-100 мл, в залежності від маси тіла, через чотири дні, на п'ятий. Контрольний аналіз на антитіла проводиться через три-чотири тижні після останньої інфузії. Через 30 днів після проведеного лікування достовірно було встановлено, що терапія плазмозамінниками є ефективною щодо деяких показників гуморальної ланки імунітету – зменшується рівень циркулюючих антитіл в кров'яному руслі, знижується кількість антитіл в цервікальному слизі під час терапії. Академіком Грищенко В.І. (2003) вказано, що ці препарати не перешкоджають утворенню нових антитіл. Внутрішньовенне введення плазмозамінників призводить до швидкого, але короткочасного зниження вмісту антитіл в сироватці крові, при цьому співвідношення Т-хелпери і Т-супресори не нормалізувалося. Використання цих препаратів не впливало на клітинну ланку імунітету, тому показання до їх призначення при НВ обмежені переважно наявністю антифосфоліпідного синдрому. Можна вважати, що проведене лікування з використанням плазмозамінних розчинів ліквідувало наслідки, а не причину підвищеного утворення антитіл.

Останнім часом в лікуванні НВ використовують еферентні методи лікування, зокрема плазмаферез [23; 56]. Ефективність плазмаферезу полягає в детоксикації, корекції реологічних властивостей крові, імунокорекції, підвищенні чутливості до ендогенних речовин і медикаментозних препаратів. Імунокоригуючі властивості плазмаферезу проявляються у стимуляції імунітету – елімінації антигенів, антитіл, ЦІК, а також у деблокуванні імунної системи з підвищенням функціональної активності фагоцитуючих та імунокомпетентних клітин [5; 23]. Даний метод також надає протизапальний, антиалергенний і антитоксичний ефекти та поліпшує мікроциркуляцію. Тому плазмаферез використовується як для підготовки до вагітності, так і для ведення вагітності у жінок з автоімунними порушеннями. Описане використання плазмаферезу як ефективного методу в комплексній терапії звичного НВ [23; 39; 56]. Доведена ефективність еферентних методів лікування при вагітності з наявністю екстрагенітальної патології (цукровий діабет, бронхіальна астма, хронічний пієлонефрит, ураження ГБС та інші). Водночас деякі автори [85; 91; 247] не рекомендують застосування цього

методу лікування НВ, оскільки він показав відсутність ефекту в тих випадках, коли застосовувався ізольовано.

До складу комплексного лікування звичного НВ деякі автори [91; 108] рекомендують включати з очищеної соєвої олії, що містить поліненасичені жирні кислоти і фосфоліпіди. Встановлена імуномодулююча ефективність препарату, що проявляється у супресії НК-цитотоксичності та пригніченні синтезу прозапальних цитокінів. Причому, цей засіб показав еквівалентну IVIg ефективність в пригніченні НК-цитотоксичності як *in vivo*, так і *in vitro*. Після циклу імунокорекції із застосуванням очищеної соєвої олії у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі завагітніли 52%, при цьому у них було виявлено зменшення активності НК-клітинної активності. Протягом гестаційного періоду частота мимовільних абортів складала 9%, у решти - прогресування вагітності із терміновими пологами [91; 298].

Застосування пробіотиків в комплексному лікуванні загрози НВ інфекційного генезу та передчасних пологів є ефективним лікувально-профілактичним заходом, який надає виражений позитивний вплив на кишковий і вагінальний мікробіоценоз у порівнянні з ізольованою санацією статевих шляхів, що сприяє більш швидкому зниженню рівня ендогенної інтоксикації [187; 304; 310; 312]. При цьому пролонгування вагітності до доношеного терміну збільшується в 1,15 рази [40; 114; 115; 187]. У вагітних, які приймають пробіотики, зокрема суміш бактерій *Lactobacillus* та *Bifidobacterium*, було виявлено значне збільшення НК-клітин, незначне збільшення Т- і В-лімфоцитів в периферичній крові, а також збільшення кількості протизапального цитокіну TGF-2, що покращувало імунозахисний потенціал вагітних жінок [164]. К. Laitinen et al. досліджували ефекти пробіотиків в поєднанні з дієтою на метаболізм глюкози у вагітних жінок. Концентрація глюкози в крові залишалася низькою під час вагітності і протягом 12 місяців післяпологового періоду [254]. Пренатальний прийом пробіотиків був пов'язаний зі значним збільшенням кількості *Bifidobacterium* і *Lactococcus Lactis* (здорова кишкова флора) в кишечнику матері. Поєднання в препараті лактобактерій і біфідобактерій з доведеними пробіотичними властивостями

забезпечує симбіонтний ефект при колонізації товстої кишки, а наявність аеробного мікроорганізму – ентерококу – сприяє активній імуномодулюючій і бактерицидній дії препарату на рівні шлунка і тонкої кишки. Побічних ефектів у дослідженнях відзначено не було [40; 41; 164]. Таким чином, позитивні результати проведених досліджень переконують у тому, що пробіотична терапія в комплексному лікуванні НВ є патогенетично обґрунтованим і високо ефективним методом і може бути рекомендована до широкого застосування.

Нашу увагу в комплексній терапії НВ у жінок з хронічними захворюваннями ГБС привернули пробіотики на основі бактерій роду *Bacillus*, які не шкідливі для людини навіть в концентраціях, що набагато перевищують необхідні для застосування, та розповсюджені у навколишньому середовищі (вода, повітря, деякі харчові продукти) [272; 304]. При розробці показань для клінічного застосування *Bacillus* повинні враховуватися унікальні імуномодулюючі властивості кожного штаму пробіотичної бактерії. З 2016 року Biswaranjan Pradhan і співавт. [307] продемонстрували безпосередню імуномодулюючу дію бактерій *Bacillus* на моделі мишачих макрофагів, заражених *Salmonella typhimurium* сероваром *enterica* in vitro. Бактерії роду *Bacillus* посилюють захист від патогенів шляхом стимуляції неспецифічного і специфічного імунітету [187; 272; 306]. У численних дослідженнях було продемонстровано, що введення *B.subtilis* викликає активацію макрофагів [310; 312], препарат здатний синтезувати низку вітамінів, зокрема тіамін (В1), піридоксин (В6) і менахінон (К2) [184; 304] та виділяє незамінні амінокислоти, зокрема валін [212]. Водночас висока ферментативна активність бактерій роду *Bacillus* дозволяє не тільки стимулювати травлення, але і чинити антитоксичну і протиалергічну дію [187; 212; 272]. Водночас, бактерії роду *Bacillus* сприяють стимуляції проліферації переважно Th2-клітин [96; 310]. На тлі впливу бактерій *Bacillus* пригнічується експресія генів IL-6, IL-5 і рецепторів IL-15, в той час як активується транскрипція генів IL10, IL-13, IL-17 [310; 312]. Однак з іншого боку, інгібування генів IL-6 і рецептора IL-15 як потужних прозапальних факторів і продукція протизапального IL-10 пригнічує активність запальної реакції [306]. Також бактерії роду *Bacillus* регулюють

експресію хемокінів [307; 312], а також спроможні стимулювати експресію практично всіх хемокінів в макрофагах, сприяючи рекрутуванню різних регуляторних і ефекторних імуніцитів, що беруть участь в елімінації патогену [96; 307].

Однак, в літературі недостатньо результатів дослідження застосування імунорегуючої терапії в періоді гестації у жінок з обтяженим акушерським анамнезом та екстрагенітальною патологією, зокрема з хронічними захворюваннями ГБС.

1.6 Обґрунтування імунорекції та застосування метаболічних засобів у лікуванні жінок із хронічною патологією ГБС та обтяженим акушерським анамнезом

Своєчасна діагностика стеатозу печінки при вагітності і адекватно підібрана терапія дозволяє поліпшити показники ліпідного обміну (знизити рівень холестерину і ТГ), усунути цитолітичний синдром, а також знизити прояви оксидативного стресу і пошкодження печінки [186; 311; 317]. Дана терапія позитивно впливає не тільки на прояви стеатозу, а й сприятливо позначиться на лікуванні акушерських ускладнень, таких як НВ, гестоз різного ступеня тяжкості і хронічна плацентарна недостатність [291; 293; 299]. Перебіг стеатозу печінки в більшості випадків сприятливий, але до несприятливого прогнозу при даній патології відносяться: виражені і численні порушення функціональних проб печінки; наявність некрозів гепатоцитів і розлади процесів регенерації; істотні імунологічні порушення; ознаки холестазу; синдром портальної гіпертензії [294; 301; 305]. Всі ці зміни свідчать про порушення печінкового кровотоку і вказують на наявність прихованої функціональної неспроможності печінки, що виявляється вже на початку вагітності і наростає до її кінця [274; 283; 309].

При стеатозі печінки з метою профілактики і лікування не тільки акушерських ускладнень, а й стабілізації гепатоцитів, показано призначення гепатопротекторів, антиоксидантів, полівітамінних препаратів [39; 237; 264; 267].

Під час вагітності комплекс профілактичних заходів, що проводяться з 8-9-го тижнів, включав в себе дотримання дієти в поєднанні з фітозборами, що володіють седативним, сечогінним властивостями та нормалізують функцію печінки і нирок. З 12-13-го тижня вагітності в групі ризику щодо розвитку гестозу рекомендоване використання антиоксидантів (токоферолу-ацетат), мембранстабілізаторів (ессенціальних фосфоліпідів - ЕФЛ) та препаратів, що впливають на метаболізм (комплекс магнію лактату та піридоксину гідрохлориду). Проведення профілактичних заходів в групі ризику щодо розвитку гестозу продемонструвало зниження не тільки частоти розвитку даного ускладнення (в 2,6 рази), а й тяжких форм гестозу (в 7,3 рази). Одночасно з цим відбувалося зниження перинатальної захворюваності (в 2,3 рази). На даний час можливо спрогнозувати гестоз в I триместрі вагітності, а проведення профілактичних заходів сприяє зменшенню числа тяжких його форм та ускладнень, пов'язаних з ним.

До числа найбільш широко вживаних гепатопротекторів відносяться препарати, що містять ЕФЛ, які представляють собою високоочищений екстракт з бобів сої. На частку дилінолеоїлфосфатидилхоліну, основного компоненту ЕФЛ, припадає 40-52% від загальної кількості фосфатидилхолінів, що є відмінністю ЕФЛ-препаратів від фосфоліпідів, які містяться в мембранах організму людини, де переважають насичені або мононенасичені жирні кислоти [43; 77]. Гепатопротективний ефект ЕФЛ реалізується шляхом вбудовування їх молекул безпосередньо в структуру пошкоджених гепатоцитів, з усуненням дефектів і відновленням бар'єрної функції мембран. Печінка приблизно на 80% складається з мембран, і її дезінтоксикаційний потенціал визначається, перш за все, їх нормальним функціонуванням. Крім того, нормалізація структури і функції клітинних мембран під впливом ЕФЛ, сприяє зниженню доступу кисню в гепатоцити і тим самим зменшує процеси ПОЛ з утворенням вільних радикалів, які мають шкідливу дію [77]. ЕФЛ мають антиоксидантну дію, захищаючи мітохондрії і ферменти від ушкодження, підтримуючи репарацію мембран, зменшуючи жирову дистрофію і пригнічуючи синтез колагену міофібробластами

печінки (антифібротичний ефект). Вважається, що під впливом ЕФЛ відбувається уповільнення швидкості фіброзування печінки, яке може бути викликане токсичними агентами, та прискорюється регресія попереднього фіброзу [43; 77; 186].

ЕФЛ отримали широке застосування для лікування токсикозів вагітних, а також для профілактики порушень функції печінки у вагітних жінок, особливо при ожирінні, наявності супутніх захворювань. У дослідженнях [77; 186] була показана можливість використання ЕФЛ для зниження активності амінотрансфераз у вагітних з наявністю жирового гепатозу і НАСГ [108; 220; 247], що свідчить про зменшення цитолітичного синдрому у вагітних. Частота мимовільного викидня в II-му триместрі складала 12,5%, а передчасні пологи відбувалися лише у 26,5% жінок в термінах 22,5-37 тижнів. У роботах низки дослідників [43; 77; 108] показана висока ефективність препаратів ЕФЛ в лікуванні токсичних уражень печінки, в тому числі викликаних лікарськими препаратами. Показана клінічна ефективність ЕФЛ у пацієток з ожирінням без стеатозу, але з наявністю гіперхолестеринемії, гіпертригліцеридемії і акушерських ускладнень у вигляді гестозу і плацентарної недостатності. Позитивний ефект від терапії був відзначений за даними ліпідограми – рівень ЗХ почав поступово знижуватися у всіх жінок, проте гіпертригліцеридемія зберігалася. Комплексна терапія з включенням ЕФЛ дозволила досягти компенсації хронічної плацентарної недостатності, вдалося усунути порушення гемодинаміки. Вагітність благополучно закінчилася своєчасними пологами в 91,3% випадках спостереження [39; 91; 108].

Однак, незважаючи на широке використання препаратів цієї групи, в літературі відсутні дослідження їх ефективності при лікуванні НВ в ранньому терміні в анамнезі у жінок з хронічною патологією ГБС.

Важливим механізмом дії омега-3 поліненасичених жирних кислот (ПНЖК) при НВ, зокрема інфекційного генезу, є зменшення запалення через зниження синтезу простагандинів, тромбоксану і лейкотрієнів, які є індукторами загальної запальної реакції організму. Омега-3 ПНЖК виступають в якості метаболічних

конкурентів арахідонової кислоти [1; 5; 41]. Біотрансформація омега-3 ПНЖК в каскаді арахідонової кислоти не тільки гальмує утворення прозапальних простаноїдів, а й призводить до синтезу антизапальних і нейропротективних докозаноїдів, що включають резолвін і нейропротектори [42; 63]. Гіполіпідемічна дія омега-3 ПНЖК полягає в придушенні синтезу ЛПДНЩ із стимуляцією їх екскреції з жовчю [88; 97]. Використання омега-3 ПНЖК в лікуванні НВ актуальне в разі, якщо воно пов'язане з інфекційними або тромботичними факторами. Використання омега-3 ПНЖК в лікуванні НВ актуально в разі, якщо воно пов'язане з більш високими рівнями арахідонової кислоти в плазмі пуповини і більш тривалими термінами гестації [74]. Введення омега-3 ПНЖК в терапію гестозу дозволить підвищити ефективність патогенетичної корекції, яка має спазмолітичні і антиагрегантні властивості [85]. Макацарія А.Д., Біцадзе В.О. рекомендують включати омега-3 ПНЖК в схеми антитромботичної терапії жінок з антифосфоліпідним синдромом та іншими порушеннями гомеостазу [24].

Доведено ефективність урсодезоксихолевої кислоти (УДХК) в лікуванні НАСГ, що обумовлено гідрофільним ефектом (який виявляється в заміщенні токсичних гідрофобних жовчних солей), імуномодулюючими та цитопротективними властивостями. Використання УДХК призводить до достовірного зниження активності сироваткових трансаміназ [195]. Застосування препарату протягом 12 або 24 місяців було ефективним в плані корекції біохімічних показників щодо стеатозу, але сприятливих змін на останніх стадіях розвитку НАСГ не відзначено [197; 198; 264]. Дисліпідемічний ефект мав місце в комбінації зі статинами, що супроводжувалось збільшенням концентрації ЛПВЩ і зниженням ЛПНЩ [195; 197]. Також означена комбінація фармакопрепаратів має сприятливу дію на перебіг жовчнокам'яної хвороби при НАСГ в разі холестеринової природи каменів [220]. Однак переконливих даних про позитивний вплив УДХК на зменшення запальних змін і фіброзу печінки, а також на довгостроковий прогноз у пацієнтів з НАСГ не встановлено [220; 264]. Відзначено про позитивний ефект УДХК при внутрішньопечінковому холестази

вагітних, який розвивається в III триместрі вагітності. Лікування з використанням УДХК внутрішньопечінкового холестази вагітних направлене на усунення суб'єктивних симптомів у матері, нормалізацію біохімічних показників і забезпечення адекватного акушерського спостереження для запобігання фетальних порушень [1; 39; 91].

Оскільки бактеріальні ліпополісахариди (ЛПС) можуть бути залучені в розвиток НАСГ (патогенез НАСГ), застосування пробіотиків доцільно в терапевтичному комплексі захворювання [220]. Відзначається зниження рівня прозапальних цитокінів (TNF α), з поліпшенням функції епітеліального бар'єру, що дозволяє уникнути надлишкового надходження в печінку ЛПС і етанолу бактеріального походження [264]. У сучасній клінічній практиці основними методами корекції підвищеного рівня холестеролу в сироватці крові (гіперхолестеринемії, холестерозу) є препарати, що блокують активність ензиму гідроксиметилглютараціл-СоА-редуктази (ГМГ-СоА-редуктаза), - статини, або пригнічують абсорбцію холестеролу і стиролів в кишечнику (ензетеміб) [220; 264]. На жаль, усі гіпохолестеринемічні лікарські засоби мають низку побічних ефектів, насамперед гепатотоксичних, а також викликають збільшення маси тіла [220; 290]. У багатьох експериментальних дослідженнях показано, що молочнокислі бактерії здатні знижувати рівень холестерину сироватки [220; 264; 290]. Здатність окремих штамів представників нормальної мікрофлори асимілювати і преципітувати декон'юговані жовчні кислоти, так само як і руйнувати, зв'язувати і асимілювати холестерол, лежить в основі їх гіпохолестеролемічної активності [220]. Експериментально доведена висока гіпохолестеролемічна (холестеразна) активність високопробіотичних штамів бактерій родів *Lactobacillus* і *Bifidobacterium* в досліджах *in vitro* (у культуральному середовищі) і *in vivo* (на моделі експериментальної гіперхолестеролемії у мишей) [312].

При вимушеному обмеженні рухливості, яке нерідко поєднане з загрозою переривання вагітності, рекомендується прийом препаратів заліза з метою профілактики і лікування анемії, здавлювання кишечника збільшеною маткою [5;

39; 194]. При цьому порушується евакуаторно-моторна функція кишечника, перистальтика стає млявою, окрім цього збільшуються процеси бродіння і метеоризму. Тривалий товстокишковий стаз призводить до активації умовно-патогенної мікрофлори, що не тільки погіршує якість життя жінки але і може створити реальну загрозу для розвитку ускладнень при вагітності [114; 115; 204; 205].

Пропонується використовувати вітамін Е, оскільки є докази, що він може поліпшити гістологію печінки. Показана ефективність α -токоферолу, що підтверджувалося покращенням біохімічних, гістологічних параметрів печінки завдяки його антиоксидантним властивостям, а також як інгібітора трансформуючого фактора росту бета (ТФР- β) [195; 197]. Препарат поповнює дефіцит глутатіону в печінці й перешкоджає фіброгенезу [91; 220]. Отже, терапевтична ефективність вітаміну Е забезпечує доцільність його використання при НАСГ. Саме оксидативний стрес на тлі підвищення концентрації прозапальних цитокінів в I-му триместрі вагітності є несприятливим фоном для ініціації, розвитку і пролонгування вагітності [298]. Тому антиоксидантні засоби, зокрема вітамін Е, слід призначати при високому ризику переривання вагітності. В результаті включення природного вітаміну Е до схеми лікування дозволило досягти пролонгації вагітності до 37-38 тижнів у 82% пацієток, знизити кількість випадків анемії на 26%, а ризик розвитку плацентарної дисфункції та преєклампсії - на 41 і 39% відповідно [247; 298].

Гепатопротектор аргініну глутамату є сіллю двох амінокислот - аргініну і глутамінової кислоти. У механізмі дії препарату основна роль належить його здатності зв'язувати ендogenousний аміак, що накопичується в надлишкових (токсичних) концентраціях при порушенні детоксикаційної функції печінки [64]. Аргінін, що входить до складу аргініну глутамату, має імуномодулюючий ефект, що проявляється зниженням рівня ІЛ-6 і моноцитарного хемоаттрактанта [262]. Експериментально встановлено позитивний вплив L-аргініну на прооксидантно-антиоксидантний баланс при ішемії/реперфузії печінки у дорослих кролів-самців [111; 262]. Виявлено зниження інтенсивності перекисного окислення ліпідів в

мікросомальних мембранах сіменників на тлі гіпоксії при пероральному введенні L-аргініну [170; 262].

Утворений з аргініну глютамін є умовно незамінною амінокислотою і також грає найважливішу роль в метаболізмі [64; 111; 170; 262]. Він використовується переважно ентероцитами тонкого кишечника (будучи «паливом» для органів травлення), лімфоїдними клітинами, макрофагами, міоцитами, знижує викид прозапальних цитокінів, зокрема ІЛ-8 [111; 262]. Глутамін запобігає атрофічним процесам в слизовій оболонці тонкої кишки, покращує функціональний стан ентероцитів [64], покращує обмін протеїнів і запобігає дефіциту глутатіону в м'язовій тканині [64; 97].

Варто враховувати, що вагітність супроводжується станом відносного дефіциту аргініну, обумовленого споживанням аргініну плодом [262]. Наростання дефіциту аргініну в організмі вагітної сприяє також підвищенню концентрації асиметричного диметил-аргініну, конкурентного інгібітора NO-синтетази, особливо в умовах розвитку і прогресування гестозу [97; 262]. Ефективність застосування L-аргініну при ускладненому перебігу вагітності встановлена в дослідженнях F. Facchinetti і співавт. (2007): мала місце нормалізація артеріального тиску через 6 днів після лікування L-аргініном, що сприяло пролонгації вагітності. При патології вагітності завдяки ендотелійпротективній активності и антигіпоксичним ефектам аргініну поліпшується материнсько-плодова гемодинаміка, знижується внутрішньоутробна гіпоксія плода [262]. При патології вагітності препарат виступає як неспецифічний метаболічний регулятор обмінних процесів. Завдяки цим властивостям у період вагітності зніжується рівень ЦІК у крові [85]. Отже, переконливо доведено сприятливий вплив глутаргіну при захворюваннях печінки, шляхом стабілізації клітинних мембран гепатоцитів, нормалізації ПОЛ, підвищенням енергозабезпечення гепатоцитів, стимуляції репаративних процесів в клітинах печінки, відновлення активності ферментів системи цитохрому Р-450, з нормалізацією процесів жовчоутворення і жовчовиділення [97; 111; 170; 262].

Таким чином, використання деяких гепатопротекторів, які володіють імуномодулюючою та антиоксидантною активністю, а також пробіотичних засобів з гіполіпідемічним ефектом дають можливість їхнього використання в період гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Загальна характеристика обстежених хворих

Під наглядом було 226 пацієток, які самостійно звернулися до лікаря у зв'язку з невиношуванням вагітності (НВ) у I-му триместрі (O20 МКХ-10), з яких у 47 жінок (20,8%) встановлено привичне НВ (попередня втрата 3-х та більше вагітностей). Обстеження проводилося на базі Донецького регіонального центру охорони материнства та дитинства (1-а міська лікарня м. Донецьк) у 2010-2014 роках. Всі обстежені жінки були активного репродуктивного віку - від 22 до 39 років (середній вік $(29,4 \pm 2,7)$ років). Попередні епізоди НВ діагностовано в термінах від 4 до 13 тижнів (I триместр): 4-6 тижнів – у 18 жінок, 6-7 тижнів – у 53 осіб, 8-9 тижнів – у 152 осіб, 10-11 тижнів – у 52 осіб, 12-13 – у 36 жінок (рис. 2.1).

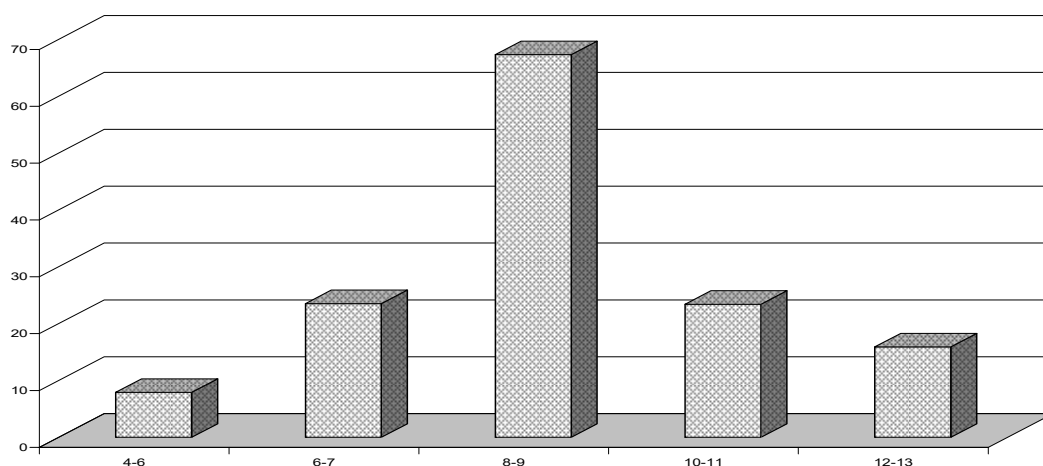


Рис. 2.1 Розподіл жінок за терміном викидня (в анамнезі)

Серед пацієток, які знаходилися під спостереженням, у 162 жінок (71,7%) в анамнезі діагностовано пологи (1 та більше), аборти – у 58 жінок (25,7%).

На момент надходження до стаціонару 118 жінок були вагітні з гестаційним терміном 7-10 тижнів (I-й триместр), з яких у 64 пацієнток (54,2%) на момент обстеження діагностовано загрозу викидня і серед цих обстежених у 17 пацієнток було встановлено мимовільний викидень. Загрозу переривання вагітності діагностували за клінічними симптомами та результатами ультразвукового дослідження (УЗД).

В прегравідарному періоді обстежено 108 жінок, в яких в анамнезі були репродуктивні втрати у I-му триместрі гестації, з яких у 21 пацієнтки (19,4%) діагностовано звичне НВ (табл. 2.1).

Всі супружні пари консультовані у спеціалізованих медико-генетичних центрах.

Таблиця 2.1

Загальна характеристика обстежених хворих (абс. / %)

Показники	Періоди обстеження пацієнток	
	прегравідарний (n=108)	гестації (n=118)
Вік хворих (років):		
22 – 25	11 / 10,2	11 / 9,3
26 – 30	64 / 59,3	78 / 66,1
старше 30	33 / 30,5	29 / 24,6
Тривалість захворювання ГБС (роки):		
від 2 до 5	39 / 36,1	18 / 15,3
від 5 до 7	53 / 49,1	81 / 68,6
більш 7	16 / 14,8	19 / 16,1
Репродуктивні втрати (анамнез):		
викидні 1-2	87 / 80,6	92 / 78,0
звичне НВ	21 / 19,4	26 / 22,0

У всіх пацієнток діагностовано хронічну патологію ГБС (НАСГ та стеатоз печінки), які характеризувалися патологією печінки невірусного та неалкогольного генезу: стеатоз печінки - у 74 пацієнток (32,7%) та у 152 пацієнток (67,3%) – неалкогольний стеатогепатит (НАСГ); у більшості хворих (187 осіб – 82,7%) - хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ).

На момент обстеження в періоді програми антенатального спостереження (під час вагітності) клінічна картина хронічних захворювань ГБС

характеризувалася тривалим перебігом хвороби у фазі помірного загострення (29 осіб – 24,6%) або нестійкої клінічної ремісії (89 осіб).

В періоді прегравідарної підготовки у 57 пацієнток (52,8%) встановлено загострення хронічної патології печінки та біліарного тракту, у решти – стадія стійкої або нестійкої клініко-лабораторної ремісії.

Індекс маси тіла (ІМТ) обстежених жінок складав у середньому ($23,1 \pm 1,3$) $\text{кг}/\text{м}^2$, з яких у 43 жінок (36,4%) – не перевищував $21,4 \text{ кг}/\text{м}^2$. У жодної пацієнтки не діагностовано абдомінального ожиріння (означений індекс розраховували лише у жінок, які проходили програму у прегравідарному періоді).

Із дослідження було виключено жінок з наявністю антифосфоліпідного синдрому, запаленням матки та придатків у фазі загострення, дисгормональними порушеннями; а також інфіковані TORCH-комплексом, вірусами гепатитів В та С з визначенням HBsAg та HBeAg радіоімунним методом, анти-HBc, анти-HBe на анти-HCV за допомогою імуноферментного аналізу (ІФА), а також вірусом імунодефіциту людини (ВІЛ); пацієнток з алкогольною інтоксикацією (за даними анамнезу та індексу де Рітіса) та токсичним ураженням печінки (медикаментозне, наркотичне).

Функціональний стан печінки оцінювали за розширеною програмою з визначенням біохімічних параметрів у крові та інструментального - УЗД для визначення стану паренхіми печінки, біліарного тракту та інших органів черевної порожнини.

За результатами трансабдомінальної ультрасонографії нерівномірна ехоструктура паренхіми печінки з наявністю дрібнозернистих включень виявлена у 130 осіб (57,5%), гепатомегалія – у 94 осіб (41,6%), потовщення і ущільнення стінок судин – у 67 осіб (29,6%), розширення внутрішньопечінкових протоків - у 136 осіб (60,2%). При УЗД жовчного міхура визначалися: перетинки і деформація - у 202 осіб (89,4%), потовщення або двоконтурність стінок - у 73 осіб (32,3%), підвищення ехогенності жовчі – у 29 осіб (12,8%).

Групу контролю складали 39 жінок із повторною фізіологічною вагітністю (І триместр) віком від 21 до 37 років без клініко-лабораторних та інструментальних

ознак ураження ГБС. У жінок групи контролю не було абортів та викиднів в анамнезі, а попередні вагітності закінчувалися фізіологічними пологами.

Лікування пацієток з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС було комплексним - в періоді прегравідарної підготовки та продовжувалося під час вагітності до критичного періоду (14-15 тижнів). Обстежені пацієнтки були розподілені на дві групи, що рандомізовані за віком, вираженістю патології ГБС, кількості вагітностей та викиднів в анамнезі: основну (68 осіб) та зіставлення (40 осіб). (табл. 2.2).

Прегравідарна підготовка до наступної вагітності крім проведення клінічно-лабораторного та інструментального обстеження (перший етап) включала застосування фолієвої кислоти по 500 мкг (1/2 табл.) після їжі протягом 3-х місяців. Жінкам, які були під наглядом з хронічними захворюваннями ГБС (НАСГ, стеатоз печінки), рекомендувалося використання гепатопротектору з розторопши плямистої по 1 табл. двічі на добу протягом того ж періоду (група зіставлення) [64]. Пацієнткам основної групи поряд із використанням фолієвої кислоти призначали імуноактивний препарат рибонуклеїнової кислоти по 2 капс. (500 мг) двічі на добу протягом 1 місяця поспіль в комбінації з засобами із антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат). У хворих з клініко-лабораторними проявами загострення НАСГ (I підгрупа - 36 осіб) було включено препарат аргініну глутамат по 1 табл. (750 мг) тричі на добу 1 місяць, а при стабільному перебігу патологічного процесу у печінки (стеатоз; II підгрупа – 32 особи) – етилметилгідроксипіридину сукцинат по 1 табл. (250 мг) двічі на добу протягом 1 місяця (табл. 2.2).

Протягом 3-5 місяців прегравідарної підготовки завагітніли 88 жінок: з основної групи - 49 хворих та групи зіставлення - 39 пацієток. Другий етап надання допомоги жінкам в період зачаття, що включало ранню діагностику вагітності (гормональний і біохімічний скринінг, УЗД). При виконанні антенальної програми всім пацієнтками для пролонгування вагітності у I-му триместрі призначали препарати прогестерону по 10 мг на добу в комбінації з фолієвою кислотою по 500 мг на добу до 14-15 тижня.

Таблиця 2.2

Розподіл пацієнток з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС за методами лікування (абс.)

Періоди обстеження	Основна група (n=68)		Група зіставлення(n=40)	
	I-а підгрупа	II-а підгрупа	I-а підгрупа	II-а підгрупа
Прегравідарний (n=108)	36	32	21	19
Гестації (n=88)	49		39	

Жінкам основної групи додатково призначена терапія - есенціальні фосфоліпіди по 2 капс. двічі на добу в комбінації з пробіотиком на основі бактерій *Bacillus* по 1 флак. на добу до 14-15 тижня вагітності.

2.2 Методи дослідження, які використовували при виконанні дисертації

При виконанні дисертаційної роботи для вирішення мети та задач дослідження було використано комплекс загальноприйнятих клінічних, біохімічних, імунологічних та інструментальних методів, що дозволяло проаналізувати характер та вираженість патологічного процесу у ГБС у жінок з репродуктивними втратами у I-му триместрі в анамнезі. Поряд з цим нами було використані спеціальні імунологічні та біохімічні методи.

Біохімічні показники, які характеризують функціональний стан печінки включали визначення у крові рівня загального білірубину і його фракцій (прямої та непрямої), активності сироваткових амінотрансфераз (аланінової -АлАТ та аспарагінової - АсАТ); активності екскреторних ферментів – лужної фосфатази (ЛФ) і γ -глутамілтранспептидази (ГГТП); тимолової проби [21; 70]. При цьому функціональні проби печінки оцінювались в комплексі з клінічними результатами обстеження. Для визначення морфологічного стану паренхіми печінки здійснювали сонографічне дослідження органів черевної порожнини з використанням ультразвукової системи діагностики «MedelKom» апарат «SLE-910CD». При УЗД-дослідженні враховували розміри, ехоцильність та рівномірність ехоструктури печінкової паренхіми, стан жовчного міхура, підшлункової

залози, селезінки, матки [44; 180]. Сонографічними критеріями, які підтверджують діагноз НАСГ, вважали підвищення або нерівномірність ехогенності паренхіми печінки з наявністю дрібнозернистих включень, розмитий або стертий судинний малюнок [15].

Імунологічне дослідження полягало у вивченні показників гуморальної ланки імунітету та стану неспецифічної резистентності (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Нормативні імунологічні показники, що характеризують показники ФАМ та рівень ЦК з молекулярним складом у крові ($M \pm m$)

Показники		Розмірність	Норма	Межі коливань
ЦК заг.		г/л	1,88±0,09	1,84 – 1,95
великомолекулярна фракція		%	45,5±1,9	43,0 – 47,4
		г/л	0,86±0,05	0,82 – 0,89
середньомолекулярна фракція		%	31,5±1,5	30,6 – 33,5
		г/л	0,59±0,02	0,59 – 0,63
дрібномолекулярна фракція		%	23,0±1,3	22,4 – 24,1
		г/л	0,43±0,02	0,41 – 0,46
ФАМ:	ФІ	%	28,6±0,8	26,2 – 31,0
	ФЧ		4,0±0,15	3,52 – 4,48
	ІА	%	14,0±0,6	15,1 – 17,7
	ІІІ	%	26,5±0,9	23,8 – 29,0

Концентрацію ЦК у сироватці крові вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколя (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 D [224]. Молекулярний склад ЦК з виділенням фракцій велико-, середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів визначали шляхом диференційованої пресипітації у 2,0%, 3,5% та 6% розчинах ПЕГ [222].

ФАМ досліджували чашечковим методом в якості тест-об'єкту використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). Підраховували показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) і індекс перетравлення (ІІІ) [221].

Вміст інтерлейкінів (IL-2, IL-6, IL-8, IL-10) та фактору некрозу пухлин (TNF α) у сироватці крові та цервікальному слизу визначали на лабораторному оснащенні «Immunochem 2100» (НТІ, США) за допомогою методу імуноферментного аналізу (ІФА). Рівень TNF α та IL-2 визначали з використанням наборів тест-систем виробництва «ProCon» (СПб, РФ), рівень IL-6 – «Eurogenetics» (Бельгія), рівень IL-8 і IL-10 – «Human» (Німеччина). У 103 пацієнок досліджували рівень цитокінів у сироватці крові та 57 пацієнок – у цервікальному слизу; для визначення референтної норми вміст цитокінів вивчали у 8 жінок групи контролю (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Показники референтної норми цитокінів та MMP-9, TIMP-1 (M \pm m)

Показники	Розмірність	Норма	Межі коливань
TNF α сироватка	пг/мл	3,8 \pm 0,7	2,9 – 4,9
IL- 2 сироватка	пг/мл	29,4 \pm 2,9	25,7 – 37,2
IL- 6 сироватка	пг/мл	9,3 \pm 0,8	8,0 – 11,3
IL- 8 сироватка	пг/мл	37,2 \pm 3,5	32,5 – 43,0
IL- 10 сироватка	пг/мл	16,8 \pm 2,0	14,7 – 19,9
TNF α церв. слиз	пг/мл	0,55 \pm 0,04	0,45 – 0,64
IL- 2 церв. слиз	пг/мл	1,78 \pm 0,11	1,52 – 2,0
IL- 6 церв. слиз	пг/мл	2,53 \pm 0,18	2,28 – 2,82
IL- 8 церв. слиз	пг/мл	15,3 \pm 2,9	12,9 – 18,8
IL- 10 церв. слиз	пг/мл	0,8 \pm 0,06	0,71 – 0,93
MMP-9 сироватка	нг/мл	116 \pm 4,5	110 – 129
TIMP-1 сироватка	нг/мл	880,5 \pm 30	820 - 965

Вміст сироваткових MMP-9 визначали із застосуванням набору реагентів «Human MMP-9 ELISA» (Bender MedSystems, Австрія) і тканинного інгібітору (TIMP-1) - «Human TIMP-1 ELISA» (Bender MedSystems, Австрія) методом твердофазного ІФА. Рівень сироваткових MMP-9 та TIMP-1 визначали у 88

обстежених, з яких 8 жінок групи контролю та 80 жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС (43 вагітні та 37 жінок у прегравідарному періоді).

Дослідження референтної норми для цитокінів, металопротеїнази та тканинного інгібітору визначали у 8 здорових жінок з групи донорів (табл. 2.4).

Активність процесів ПОЛ оцінювали за вмістом у крові продуктів ліпопероксидації – малонового діальдегіду (МДА) [3] і дієнових кон'югат (ДК) [62] спектрофотометрично. Показник перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ) досліджували за рівнем перекисної резистентності еритроцитів [6].

Для характеристики редокс-системи вивчали вміст відновленого та окисленого глутатіону (ВГ та ОГ) у сироватці крові [148] та концентрацію вільних SH-груп. у депротейнаті крові досліджували спектрофотометрично [92] (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Показники ПОЛ та АОЗ (у крові), що прийняті за норму (M±m)

Показники	Розмірність	норма	Межі коливань
МДА	мкмоль/л	3,6±0,1	3,0 – 4,3
ДК	мкмоль/л	6,3±0,15	5,8 – 6,9
ПГЕ	%	3,1±0,25	2,5 – 4,2
ВГ	ммоль/л	1,0±0,05	0,9 – 1,2
ОГ	ммоль/л	0,26±0,02	0,18 – 0,34
SH-групи у депротейнаті крові	нмоль/л	3,05±0,15	2,56 – 3,58

Всім пацієнткам визначали стан ліпідного обміну за наступними показниками: загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), холестерину ліпопротеїдів високої щільності (ХС ЛПВЩ), холестерину ліпопротеїдів низької щільності (ХС ЛПНЩ), холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ). Визначення ХС ЛПВЩ проводилося за допомогою комерційних наборів «ЛВП-Холестерин-Ново» (Вектор-Бест, РФ), вміст ТГ у крові - комерційних наборів «Лакхема» (Чехія) на аналізаторе «Corona» (LKB, Швеція). Визначення ХС

ЛПНЩ проводилося розрахунковим шляхом ($\text{ХС ЛПНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ТГ}/2,2$). Значення ХС ЛПДНЩ розраховано за формулою Фрідвалда: $\text{ХС ЛПДНЩ} = \text{загальний ХС} - \text{ХС ЛПВЩ} - \text{ХС ЛПНЩ}$ (табл. 2.6).

Таблиця 2.6

Показники ліпідного спектру крові, які прийняті за норму ($M \pm m$)

Показники	Розмірність	Норма	Межі коливань
загальний ХС	ммоль/л	$4,03 \pm 0,12$	3,0 – 5,2
ТГ	ммоль/л	$0,92 \pm 0,09$	0,41 – 1,80
ХС ЛПВЩ	ммоль/л	$1,61 \pm 0,25$	1,1 – 2,0
ХС ЛПНЩ	ммоль/л	$2,16 \pm 0,22$	1,71 – 3,32
ХС ЛПДНЩ	ммоль/л	$0,26 \pm 0,09$	0,20 – 0,52

Диспансерне обстеження хворих, які були під наглядом, проводили протягом 6 - 10 місяців: до початку і після завершення курсу профілактичного лікування (прегравідарна підготовка), під час гестаційного періоду (до і після курсу лікування) із здійсненням імунологічного моніторингу.

Для визначення норми імунологічних та біохімічних показників було обстежено 20 практично здорових жінок дітородного віку (донори), які постійно мешкають в Луганській та Донецькій області.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали за допомогою одно- і багатofакторного дисперсійного аналізу (пакети програм Microsoft Office 2003, Microsoft Excel Stadia 6.1/prof та Statistica). При аналізі результатів використано перевірку нормальності розподілу випадкової величини, критерій Ст'юдента для визначення можливих меж похибки (у вигляді $M \pm m$, де M – середнє значення показника, m – стандартна похибка середнього значення), кореляційний аналіз (r).

2.3 Імунологічний та метаболічний стан у жінок з фізіологічною вагітністю (група контролю)

Фізіологічна вагітність з перших днів супроводжується комплексом динамічних системних реакцій організму, спрямованих на підтримання

гомеостазу в нових умовах, що змінилися і забезпечення нормального розвитку плода. Адаптаційні реакції є значним додатковим навантаженням для вагітної жінки, але в той же час необхідні для успішного формування і функціонування фетоплацентарної системи [105].

При фізіологічній вагітності особливого значення набуває активація системи вродженого імунітету, одними з основних ланок якої є фагоцити (моноцити та нейтрофіли). В обстежених жінок у I-му триметрі гестації рівень моноцитів складав у середньому $(6,8 \pm 0,5)\%$, а абсолютна кількість – $(0,49 \pm 0,05)$ Г/л, тобто мав тенденцію до збільшення, але вірогідно від показників невагітних жінок не відрізнявся (табл. 2.7).

При вагітності в нормі супресія специфічної ланки імунної системи компенсується активацією системи неспецифічного імунітету. У жінок з фізіологічною вагітністю (група контролю) ФІ складав $(29,4 \pm 1,3)\%$ (при нормі $(28,6 \pm 0,8)\%$; $P=0,06$), а ІА - $(15,1 \pm 0,7)\%$ (при нормі $(14,0 \pm 0,6)\%$; $P>0,1$), тобто кількість активних клітин та процес прикріплення фагоцитів до об'єкту мала тенденцію до збільшення, але невірогідно відрізнялася від показника норми. Поглинальна здатність моноцитів (ФЧ) та їх перетравлююча активність залишалися в межах показників у здорових жінок. Значення ФЧ складало у середньому $4,0 \pm 0,2$ (при нормі $4,0 \pm 0,15$; $P=1,0$) та ІП - $(26,8 \pm 0,9)\%$ (при нормі $(26,5 \pm 0,9)\%$; $P=1,0$) (табл. 2.7).

Індивідуальний аналіз довів, що у 12 жінок з фізіологічною вагітністю (36,4%) вивчені показники ФАМ залишалися в межах норми, але у більшості обстежених (27 осіб – 69,2%) їх значення збільшувалися. При вагітності спостерігається активізація неспецифічного імунітету, в основному за рахунок збільшення фагоцитарної активності поліморфноядерних лейкоцитів, що носить компенсаторний характер [105; 171; 213]. Тому даний процес необхідно розглядати як пристосувальну реакцію, яка спрямована на підтримку імунотолерантності в системі мати - плід і забезпечує повноцінну інвазію трофобласту.

Таблиця 2.7

Показники ФАМ та концентрація ЦІК у крові жінок з фізіологічною вагітністю
($M \pm m$)

Показники		норма	Група контролю (n=39)	P
моноцити,	%	4,0±0,6	6,8±0,5	< 0,001
	абс.	0,29±0,04	0,49±0,05	> 0,5
<i>Фагоцитарна активність моноцитів</i>				
ФІ,	%	28,6±0,8	29,4±1,3	= 0,06
ФЧ		4,0±0,15	4,0±0,2	= 1,0
ІА,	%	14,0±0,6	15,1±0,7	> 0,1
ІІІ,	%	26,5±0,8	26,8±0,9	= 1,0
<i>Циркулюючі імунні комплекси</i>				
ЦІК заг.,	г/л	1,88±0,09	2,07±0,09	= 0,14
великомолекулярні,	%	45,5±1,9	41,6±1,6	= 0,12
	г/л	0,86±0,05	0,86±0,07	= 1,0
середньомолекулярні,	%	31,5±1,5	33,4±1,2	= 0,33
	г/л	0,59±0,02	0,69±0,05	> 0,05
дрібномолекулярні,	%	23,0±1,3	25,0±1,4	= 0,30
	г/л	0,43±0,02	0,52±0,05	= 0,10

Примітка: P – вірогідність між обстеженими і нормою

Відомо, що ЦІК формуються після зустрічі антигену із антитілом, а руйнуються мононуклеарними фагоцитами після завершення активації комплексу [213]. В результаті дослідження у жінок групи контролю вміст ЦІК у сироватці крові мав тенденцію до збільшення (до $(2,07 \pm 0,09)$ г/л, (при нормі $(1,88 \pm 0,09)$ г/л; $P=0,14$), що пов'язано із формуванням імунологічної толерантності внаслідок чого з'являються аутоантитіла. Необхідно відзначити, що у 23 жінок (59,0%) рівень загальних ЦІК у сироватці крові збільшувався до $(2,21 \pm 0,11)$ г/л, тоді як в 41,0% випадках їх концентрація взагалі не відрізнялася від норми $(1,93 \pm 0,05)$ г/л.

Розмір ЦІК є головним фактором, що має значення для проявів їх патогенних властивостей, дрібномолекулярні імунні комплекси гірше активують комплемент, тому вони триваліше циркулюють у кровотоці і, як наслідок, підвищується ймовірність їх відкладення у різних тканинах [22; 211; 238]. При вивченні молекулярного складу ЦІК було встановлено, що у жінок із фізіологічною вагітністю рівень різномолекулярних фракцій ЦІК у відносному вирахованні зберігався в межах норми, хоча простежувалась чітка тенденція до зростання абсолютної кількості даних показників. Так, вміст середньомолекулярних імунних комплексів у відносному обчисленні складав $(33,4 \pm 1,2)\%$ (при нормі $(31,5 \pm 1,5)\%$; $P=0,33$), абсолютна їх кількість була вище норми в 1,17 рази (при нормі $(0,59 \pm 0,03)$ г/л; $P > 0,05$). Відносний вміст дрібномолекулярних ЦІК у сироватці крові вагітних жінок досягав верхньої межі норми $((25,0 \pm 1,4)\%$ при нормі $(23,0 \pm 1,3)\%$; $P=0,03$), а абсолютна кількість цієї фракції ЦІК зросла в 1,21 рази (при нормі $(0,43 \pm 0,03)$ г/л; $P=0,01$). Відносний рівень великомолекулярних імунних комплексів у сироватці крові вагітних мав тенденцію до зменшення, але вірогідно від норми не відрізнявся $((41,6 \pm 1,6)\%$ при нормі $45,5 \pm 1,9\%$; $P=0,12$), а абсолютний вміст у крові даної фракції, враховуючи підвищену кількість загальних ЦІК, залишався в межах норми. Таким чином, підвищення концентрації ЦІК у жінок з фізіологічною вагітністю відбувається із пропорційним збільшенням всіх фракцій імунних комплексів.

Встановлено, що при «нормальному» перебігу вагітності цитокіновий баланс зміщується в бік імуносупресивних цитокінів, які пригнічують реакції клітинного імунітету і стимулюють вироблення блокуючих антитіл [323]. Дослідження рівня цитокінів у сироватці крові жінок групи контролю виявило відмінності вивчених показників від референтної норми у невагітних жінок (табл. 2.8). Рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові при фізіологічній вагітності мали тенденцію до збільшення: TNF α та IL-2 – в 1,18 рази (при нормі $(3,8 \pm 0,7)$ пг/мл та $(29,4 \pm 2,9)$ пг/мл; $P=0,70$ та $P=0,40$ відповідно), IL-6 – в 1,17 рази (при нормі $(9,3 \pm 0,8)$ пг/мл; $P=0,65$), Концентрація хемокіну IL-8 дорівнювала $(47,8 \pm 5,5)$ пг/мл (при нормі $(37,2 \pm 3,5)$ пг/мл; $P=0,13$), що відповідало верхній межі референтної

норми. Прозапальні цитокіни синтезуються на ранніх термінах вагітності в незначній кількості, забезпечуючи динамічну рівновагу між процесами інвазії і відторгнення трофобласту (табл. 2.8).

Таблиця 2.8

Концентрація сироваткових цитокінів при фізіологічній вагітності ($M \pm m$)

Показники	норма	Група контролю (n=8)	P
TNF α , пг/мл	3,8 \pm 0,7	4,5 \pm 1,6	= 0,70
IL-2, пг/мл	29,4 \pm 2,9	34,8 \pm 5,7	= 0,40
IL-6, пг/мл	9,3 \pm 0,8	10,9 \pm 3,4	= 0,65
IL-8, пг/мл	37,2 \pm 3,5	47,8 \pm 5,5	= 0,13
IL-10, пг/мл	16,8 \pm 2,0	22,3 \pm 5,1	= 0,33
TNF α / IL-10	0,23 \pm 0,08	0,2 \pm 0,09	= 0,81
IL-2/ IL-10	1,75 \pm 0,14	1,56 \pm 0,12	= 0,32
IL-6/ IL-10	0,55 \pm 0,09	0,49 \pm 0,09	= 0,65

Примітка: P – вірогідність розрахована між показником в групі контролю та нормою

Високий рівень продукції прозапальних цитокінів свідчить про активацію ефекторної ланки імунної системи, тому що вивільнення імунорегуляторних факторів, що беруть участь в патогенезі розвитку запальних реакцій (IL-6, IL-8), характеризує перш за все функціональний стан мононуклеарних клітин [323].

Протизапальні цитокіни, зокрема IL-10, при фізіологічній вагітності сприяють формуванню плаценти, модуляції інвазії і диференціювання трофобласту. Вміст протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові вагітних жінок (група контролю) зростав в 1,33 рази (при нормі (2,3 \pm 0,18) пг/мл; P=0,30) (табл. 2.8).

Інтегральні коефіцієнти співвідношення опозиційних цитокінів (TNF α , IL-2, IL-6 та IL-10) визначають ступінь вираженості захисту організму від активності макрофагів та гуморальних факторів. Аналіз цих коефіцієнтів (TNF α /IL-10, IL-2/IL-10 та IL-6/IL-10) показав їх невірогідні зміни у I-му триместрі вагітності із

поступовим зменшенням за рахунок зростання концентрації протизапального ІЛ-10 (табл. 2.8).

За даними літератури [105] початковий період після запліднення характеризується тимчасовою запальною реакцією з боку ендометрію, з підвищеною експресією прозапальних цитокінів TNF α та ІЛ-6. Вміст прозапальних цитокінів збільшувався, але ці показники вірогідно від норми не відрізнялися. Рівень TNF α складав у середньому (0,65 \pm 0,06) пг/мл (при нормі (0,55 \pm 0,04) пг/мл; P=0,19), рівень ІЛ-2 – (1,96 \pm 0,17) пг/мл (при нормі (1,78 \pm 0,11) пг/мл; P=0,39), рівень ІЛ-6 – (2,91 \pm 0,22) пг/мл (при нормі (2,53 \pm 0,18) пг/мл; P=0,20) та рівень ІЛ-8 – (20,9 \pm 4,7) пг/мл (при нормі (15,3 \pm 2,9) пг/мл; P=0,33). Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 у цервікальному слизу збільшувалася в 3,63 рази (при нормі (0,8 \pm 0,06) пг/мл; P<0,001), що становило (2,9 \pm 0,17) пг/мл.

При вивченні інтегральних індексів, що характеризують співвідношення про- та протизапальних цитокінів, встановлено суттєве їх зменшення: TNF α /ІЛ-10 – в 3,14 рази (P<0,001), ІЛ-2/ІЛ-10 – в 3,28 рази (P<0,001) та ІЛ-6/ІЛ-10 – в 3,16 рази (P<0,001) (рис. 2.2).

Таким чином, кількісний склад цитокінів можна вважати вирішальним для розвитку вагітності. Регуляція синтезу цитокінів в період гестації спрямована на перебудову міжклітинних взаємовідносин, яка повинна забезпечити нормальне функціонування органів і систем материнського організму при виношуванні генетично чужорідного плоду.

Інтенсивність вільно-радикальних процесів в крові вагітних жінок можна оцінити за вмістом кінцевого продукту (МДА) та первинних метаболітів (ДК) ПОЛ (табл. 2.9).

Концентрація ДК у крові жінок з фізіологічною вагітністю складала у середньому (6,6 \pm 0,2) мкмоль/л (при нормі (6,3 \pm 0,15) мкмоль/л; P=0,30); при чому у майже у половини хворих (20 осіб) рівень первинних метаболітів зростав до (6,9 \pm 0,12) мкмоль/л (P<0,05), а у решти обстежених його значення вірогідно від норми не відрізнялося ((6,4 \pm 0,16) мкмоль/л; P>0,05).

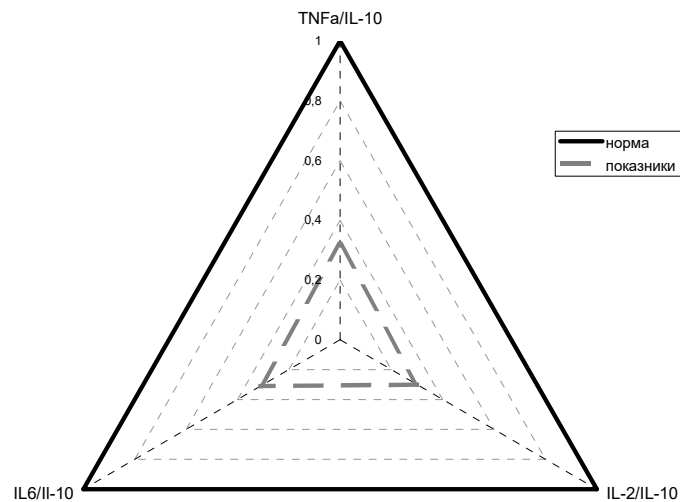


Рис. 2.2. Значення рівня співвідношення опозиційних цитокінів у цервікальному слизу при фізіологічній вагітності

Таблиця 2.9

Показники ПОЛ та системи глутатіону у жінок з фізіологічною вагітністю (M±m)

Показники		норма	Група контролю (n=39)	P
МДА,	мкмоль/л	3,6±0,1	3,9±0,2	< 0,01
ДК,	мкмоль/л	6,3±0,15	6,6±0,2	= 0,30
ПГЕ,	%	3,1±0,25	3,5±0,3	= 0,24
ВГ,	ммоль/л	1,0±0,05	1,89±0,1	< 0,001
ОГ,	ммоль/л	0,26±0,02	0,37±0,06	> 0,05
ВГ/ОГ		3,85±0,06	5,11±0,3	< 0,001
SH-групи у депротейнаті, нмоль/л		3,05±0,15	3,84±0,27	< 0,01

Примітка: P – вірогідність розрахована між показником в групі контролю та нормою

Одночасно, при фізіологічній вагітності встановлено поступове зростання кінцевого продукту ПОЛ (МДА) до (3,9±0,2) мкмоль/л (при нормі (3,6±0,2) мкмоль/л; P<0,01).

В результаті проведеного обстеження жінок в період I-го триместру гестації відмічалось зростання показника резистентності еритроцитів за даними ПГЕ. Так,

його значення вірогідно було вище показника у невагітних жінок (в 1,13 рази; при нормі $(3,1 \pm 0,25)\%$; $P=0,24$) (табл. 2.9). Це можна пояснити тим, що відразу ж після зачаття відбувається значна перебудова життєдіяльності організму вагітних жінок, яка пов'язана зі змінами в системах крові, гемостазу, ендокринної, імунної системи із зміною біохімічного стану організму в цілому. Такі зміни, в тканинах та органах відчувається певний стрес, в результаті якого різко підвищується кількість вільних радикалів, що атакують, крім іншого, клітини ембріона [59; 105; 206].

У жінок з фізіологічною вагітністю в I-му триместрі було зареєстровано збільшення концентрації ВГ у крові в 1,89 рази (при нормі $(1,0 \pm 0,05)$ ммоль/л; $P < 0,001$). Водночас, в період гестації встановлено помірне зростання окисленої фракції глутатіону (в 1,42 рази; при нормі $(0,26 \pm 0,02)$ ммоль/л; $P > 0,05$). Таке збільшення концентрації ВГ на фоні збільшення ОГ є результатом посилення синтезу за рахунок активації процесів пероксидації ліпідів. За співвідношенням окислених і відновлених фракцій глутатіону можна судити про масштаби окислювальних реакцій в організмі. Індекс ВГ/ОГ у жінок в I-му триместрі гестації збільшувався в 1,33 рази (при нормі $3,85 \pm 0,06$; $P < 0,001$), що свідчить про формування адекватної реакції організму жінки під час вагітності (табл. 2.9).

Отже, окислювальний стрес спричиняє дисбаланс між про- та антиоксидантами в бік переважання процесів окислення, що призводить до пошкодження клітин і тканин, порушення окисно-відновного рівноваги і модифікації білків. Водночас, фізіологічна вагітність перебігає на тлі вираженого оксидантного стресу, що формується на тлі дизрегуляції систем антиоксидантного захисту.

При фізіологічному перебігу вагітності у здорових жінок відмічалось збільшення рівня SH-груп у депротейнаті крові в 1,24 рази (при нормі $(3,1 \pm 0,15)$ нмоль/л; $P < 0,01$). Вивільнення небілкових сульфгідрильних груп (SH-груп) відбувається в результаті утворення ЦІК. Поява небілкових SH-груп можна використовувати в діагностичних цілях - для оцінки функціонального стану білків гострої фази [183; 322].

Таким чином, отримані дані про зміст продуктів неферментативної ланки системи АОЗ і рівні відновлених тіолів в крові здорових вагітних жінок можна розглядати як біохімічний критерій метаболічних процесів, які утворюються на початкових етапах оксидативного стресу, ще до активації ПОЛ.

З початком вагітності в організмі жінки посилюється жировий обмін, збільшується швидкість процесів окислення і їх обсяг, процес синтезу гормонів і утилізації холестеролу залозами теж збільшується, що призводить до підвищення ХС у крові [72]. Проведені дослідження показали, що у жінок з фізіологічною вагітністю (група контролю) ліпідний обмін в першому триместрі суттєво не змінювався – відмічалось зростання як загального ХС так і його фракцій (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПВЩ), а також ТГ. У II-му триместрі вагітності продовжувалися зміни ліпідного профілю крові (табл. 2.10), що повністю збігається з даними літератури [60; 72].

В результаті проведених досліджень встановлено зростання загального ХС та ТГ у крові, що відповідало метаболічному стану жінки. Виявлено поступове збільшення концентрації ХС ЛПНЩ, що вважається однією зі складових адаптації материнського організму в період гестації. Рівень ХС ЛПВЩ під час вагітності (I та II триместри) мав тенденцію до зменшення, але вірогідно від норми не відрізнявся.

Таблиця 2.10

Показники ліпідного обміну у вагітних з фізіологічним перебігом гестації (M±m)

Ліпідний спектр	норма	Вагітні жінки (референтна норма)	
		I триместр (n=39)	II триместр (n=37)
загальний ХС, ммоль/л	4,03±0,12	4,33±0,22*	6,87±0,19***
ТГ, ммоль/л	0,92±0,09	1,09±0,11*	1,65±0,29**
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,25	1,32±0,18*	1,25±0,18*
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,16±0,22	2,59±0,31*	4,87±0,30***
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,26±0,09	0,42±0,05*	0,75±0,11***

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та нормою;

Отже, для визначення зміни імуно-метаболічного гомеостазу у жінок із обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС, нами проведено обстеження вагітних жінок з фізіологічним перебігом гестації.

РОЗДІЛ 3

РОЛЬ ІМУННИХ ПОРУШЕНЬ У МЕХАНІЗМАХ ФОРМУВАННЯ НЕВИНОШУВАННЯ ВАГІТНОСТІ У ЖІНОК З ХРОНІЧНОЮ ПАТОЛОГІЄЮ ГЕПАТОБІЛІАРНОЇ СИСТЕМИ

Нормальне виконання репродуктивної функції можливе завдяки наявності унікальних імунологічних механізмів і гармонійному їх функціонуванню [18; 39; 98; 105]. У зв'язку з цим, ускладнення вагітності, зокрема НВ у I-му триместрі, необхідно розглядати з точки зору порушення регулюючої ролі імунітету на ранніх етапах розвитку системи мати-плід. Імунні комплекси в нормі захоплюються фагоцитами і руйнуються ними, а метаболізм ЦК відбувається в печінці з подальшою елімінацією з організму. Однак, при надлишковому накопиченню ЦК, активації комплементу і лізосомальних ферментів в різних тканинах відбуваються запальні процеси та ознаки загальної інтоксикації організму.

3.1 Вираженість імунокомплексних реакцій та стан макрофагально-фагоцитуючої системи в період гестації у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі

У пацієнток групи спостереження в період гестації у I-му триместрі загальний рівень ЦК у сироватці крові у середньому складав $(2,87 \pm 0,14)$ г/л, що було в 1,39 рази вище, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю (група контролю $(2,07 \pm 0,09)$ г/л; $P < 0,001$). У всіх пацієнток з хронічними захворюваннями ГБС, на фоні репродуктивних втрат в анамнезі, концентрація загальних ЦК у сироватці крові була вище значення групи контролю. У більшості обстежених (35 осіб – 64,8%) їх кількість знаходилася в межах $(2,41 - 2,99)$ г/л, у 12 хворих (22,2%) спостерігалось суттєве зростання ЦК (більше 3,0 г/л), хоча в 13,0% випадках рівень ЦК збільшувався помірно (не вище 2,4 г/л). Необхідно відзначити, що більш виражене зростання концентрації ЦК у крові спостерігалось у хворих із

ознаками загострення НАСГ (табл. 3.1). Високий рівень ЦІК при вагітності сприяє відкладенню їх у тканинах та викликає запуск складних імунологічних механізмів із каскадом патологічних процесів в організмі матері і ембріону [99; 112; 120; 127].

Таблиця 3.1

Розподіл вагітних групи спостереження за рівнем ЦІК у сироватці крові (абс./%)

	Обстежені групи жінок	Градації показника			
		до 2,4	2,41 – 2,7	2,71- 2,99	3,0 і більше
ЦІК заг. г/л	Група спостереження (n=54)	7/13,0	17/31,5	18/33,3	12/22,2
	Група контролю (n=39)	(2,07±0,09) г/л			

Одним з головних факторів розвитку імунопатологічних процесів є розмір ЦІК. В період I-го триместру гестації у пацієток групи спостереження нами виявлено дисбаланс фракційного складу імунних комплексів як у відносному, так й у абсолютному обчисленні (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Рівень ЦІК у сироватці крові та їх молекулярний склад у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС у I-му триместрі гестації (M±m)

	Група контролю	Група спостереження (n=54)	P
ЦІК заг., г/л	2,07±0,09	2,87±0,14	< 0,001
великомолекулярні, %	41,6±1,6	34,7±0,8	< 0,001
г/л	0,86±0,07	1,0±0,04	> 0,05
середньомолекулярні, %	33,4±1,2	39,6±0,7	< 0,001
г/л	0,69±0,05	1,14±0,08	< 0,001
дрібномолекулярні, %	25,0±1,4	25,7±1,6	= 0,74
г/л	0,52±0,05	0,73±0,07	= 0,01

Примітка: P – вірогідність різниці між групами

Рівень патогенних фракцій середньомолекулярних ЦІК зростав у середньому в 1,19 рази (група контролю $(33,4 \pm 1,2)\%$; $P < 0,001$), тоді як вміст дрібномолекулярної фракції - невірогідно відрізнявся від групи контролю ($(25,7 \pm 1,6)\%$ група контролю $(25,0 \pm 1,4)\%$; $P = 0,74$). Рівень великомолекулярних імунних комплексів у вагітних з хронічною патологією ГБС (група спостереження) зменшувався до $(34,7 \pm 0,8)\%$, тобто в 1,20 рази ($P < 0,001$). Кількість ЦІК у крові обстежених жінок була збільшеною незалежно від розміру їх молекул. Концентрація середньомолекулярних імунних комплексів була вище показника групи контролю в 1,65 рази (група контролю $(0,69 \pm 0,05)$ г/л; $P < 0,001$), а дрібномолекулярних - в 1,40 рази (група контролю $(0,52 \pm 0,05)$ г/л; $P < 0,01$). Менш виражено (в 1,16 рази) збільшувався вміст великомолекулярних ЦІК у крові у порівнянні з показником у жінок з фізіологічною вагітністю ($(1,0 \pm 0,04)$ г/л при контролі $(0,86 \pm 0,07)$ г/л; $P > 0,05$).

Необхідно відзначити, що найбільш висока концентрація ЦІК у крові із посиленням дисбалансу імунних комплексів різного розміру (переважно за рахунок середньомолекулярної фракції) була у пацієток із загостренням НАСГ. Загальний рівень ЦІК у цих хворих дорівнював в середньому $(3,05 \pm 0,11)$ г/л ($P < 0,001$ до групи контролю). Концентрація імунних комплексів різного розміру вірогідно відрізнялася від групи контролю і складала у середньому: середньомолекулярна - $(1,24 \pm 0,07)$ г/л, дрібномолекулярна - $(0,76 \pm 0,05)$ г/л, великомолекулярна - $(1,05 \pm 0,06)$ г/л (рис. 3.1).

Отже, в результаті проведених досліджень встановлено, що у жінок з хронічними захворюваннями ГБС в I-му триместрі гестації відмічається зростання концентрації ЦІК за рахунок збільшення найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів, що вказує на наявність в анамнезі у цих пацієток запальних реакцій різного генезу.

Під час вагітності виникає нова унікальна рівновага між вродженим і адаптивним імунітетом матері, при якому центральною клітиною імунної адаптації матері стає не лімфоцит, а фагоцит. Дисфункція гуморальної ланки характерна для стану вагітності, може знизити інтенсивність фагоцитів,

продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів, що переважають під час вагітності, придушити здатність В-лімфоцитів продукувати захисні антитіла [].

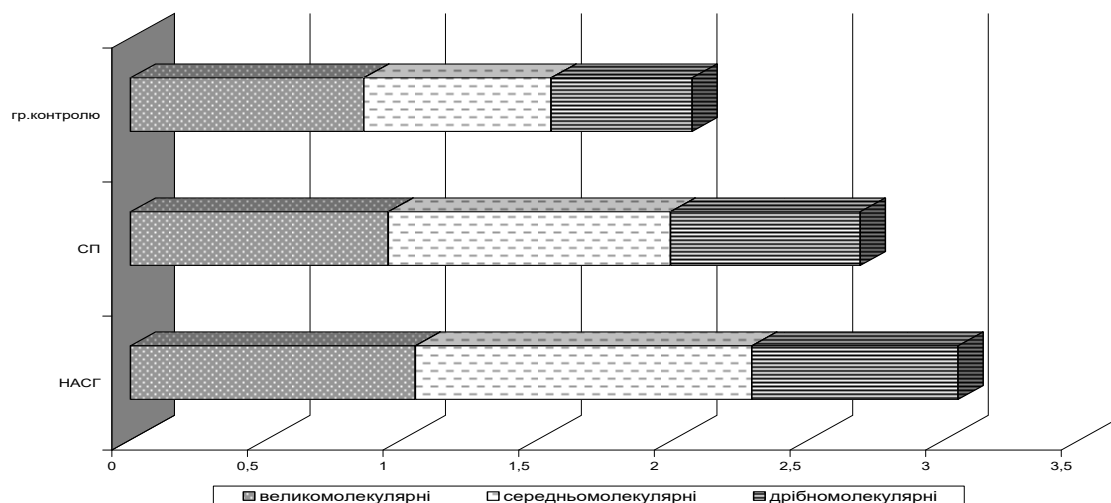


Рис. 3.1. Концентрація ЦК різного розміру у хворих із НАСГ та стеатозом печінки

При вивченні активності процесу фагоцитозу (за показниками ФАМ) у жінок з НВ в анамнезі та хронічними захворюваннями ГБС (НАСГ, стеатоз печінки) в період гестації найбільш суттєві зміни виявлено щодо ФІ та ІА (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Показники ФАМ у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС у I-му триместрі гестації ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Група контролю	Група спостереження (n=54)	P
ФІ, %	29,4±1,3	20,4±0,9	< 0,001
ФЧ	4,0±0,2	2,9±0,11	< 0,001
ІА, %	15,1±0,7	10,9±1,0	< 0,001
ІІІ, %	26,8±0,9	20,1±0,8	< 0,001

Примітка: P – вірогідність різниці між групами обстежених

Число фагоцитуючих клітин (ФІ) складало у середньому (17,8±0,7)% проти (29,4±1,3) % у контрольній групі, тобто ФІ знижувався в 1,44 рази ($P < 0,001$). Значення ІА було менше групи контролю в 1,39 рази (група контролю (15,1±0,7)%; $P < 0,001$). У пацієток групи спостереження ФЧ зменшувалося у

середньому в 1,38 рази стосовно контрольної групи (група контролю $4,0 \pm 0,2$; $P < 0,001$). Щодо ІІ встановлено менш суттєве зменшення (в 1,29 рази, група контролю $(26,8 \pm 0,9)\%$; $P < 0,001$). Зниження ІА пов'язано зі стійким пригніченням активності гранулоцитів, які спроможні метаболізувати свій ефекторний потенціал (ІІ) і активно відповідати розвитком «респіраторного вибуху» з напрацюванням активних форм кисню.

Отже, у жінок з обтяженим преморбідним фоном (НВ в анамнезі та хронічні захворювання ГБС) в І-му триместрі гестації відбувається пригнічення функціональної активності моноцитів, що проявляється в зниженні інтенсивності фагоцитозу на всіх етапах. Розлад функціональної активності моноцитів може стати однією з причин уповільненого виведення ЦК з їх накопиченням у тканинах та судинах, а також порушує метаболічний потенціал та функціональний резерв клітини із формування депресії фагоцитів.

3.2 Особливості імунологічного статусу у вагітних з хронічними захворюваннями ГБС при загрозі викидня

Загроза переривання вагітності в І-му триместрі часто ускладнює нормальний перебіг гестації, що може призводити до спонтанних абортів, розвитку плацентарної недостатності, внутрішньоутробного страждання плода. Механізми імунного відторгнення відіграють провідну роль в перериванні вагітності на будь-якому терміні, особливо на ранньому [2; 16; 17; 38].

При виникненні загрози переривання вагітності у пацієнток групи спостереження рівень ЦК у крові суттєво збільшувався (до $(3,51 \pm 0,11)$ г/л), що було вище показника групи контролю у середньому в 1,70 рази ($P < 0,001$) та в 1,22 рази ($P < 0,001$) від жінок групи спостереження, що може вказувати на схильність у цих пацієнток до розвитку імунопатологічних реакцій (рис. 3.2).

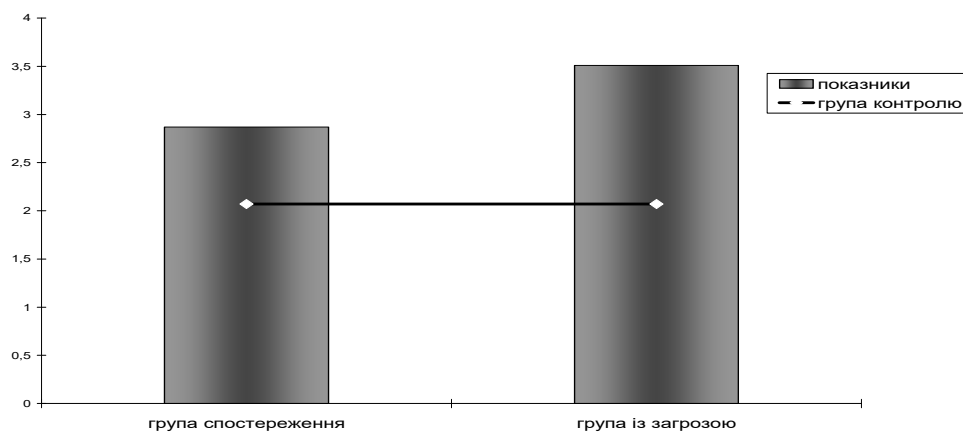


Рис. 3.2. Вміст ЦІК у сироватці жінок із ускладненим перебігом вагітності при обтяженому преморбідному фоні

Необхідно відмітити, що при розвитку загрози викидня у жінок з обтяженим преморбідним фоном (хронічні захворювання ГБС та НВ в I-му триместрі в анамнезі) спостерігалось посилення дисбалансу молекулярного складу імунних комплексів у крові (табл. 3.4).

У відсотковому значенні найбільш високий рівень був у середньомолекулярних ЦІК ($44,3 \pm 1,1\%$), що вище групи контролю в 1,33 рази ($P < 0,001$) та групи спостереження – в 1,12 рази ($P < 0,01$). Рівень дрібномолекулярної фракції імунних комплексів у цих пацієток збільшувався в 1,08 рази відносно групи контролю ($P = 0,29$) та в 1,06 рази – групи спостереження ($P = 0,50$), що дорівнювало у середньому ($27,1 \pm 1,4\%$). Тому, відносний вміст ЦІК великого розміру зменшувався в 1,45 рази ($P < 0,001$) та 1,21 рази ($P < 0,001$) відповідно, складаючи ($28,6 \pm 0,9\%$). Кількість ЦІК (абсолютне обчислення) збільшувалася у всіх фракціях, особливо в патогенних середньо- та дрібномолекулярних. Концентрація середньомолекулярної фракції у крові дорівнювала ($1,56 \pm 0,07$) г/л, тобто кратність зростання щодо групи контролю в 2,26 рази ($P < 0,001$) та групи спостереження – в 1,37 рази ($P < 0,001$). Вміст імунних комплексів дрібного розміру складав у середньому ($0,95 \pm 0,05$) г/л, що було вище контрольної групи в 1,83 рази ($P < 0,01$) та в 1,30 рази ($P < 0,01$) вище за показник у пацієток з обтяженим преморбідним фоном. Концентрація великомолекулярних ЦІК у крові хворих із загрозою викидня залишалася на рівні аналогічного показника у жінок

групи спостереження, але була вище в 1,16 рази ($P=0,08$) групи контролю (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Імунологічні показники у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС у I-му триместрі гестації ($M \pm m$)

Показники	Група контролю	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n=118)		P
		група спостереження (n=54)	пацієтки із загрозою викидня (n=64)	
ЦіК заг., г/л	2,07±0,09	2,87±0,14***	3,51±0,11***	< 0,001
велико-молекулярні, %	41,6±1,6	34,7±0,8***	28,6±0,9***	< 0,001
молекулярні, г/л	0,86±0,07	1,0±0,04*	1,0±0,07*	= 1,0
середньо-молекулярні, %	33,4±1,2	39,6±0,7**	44,3±1,1***	< 0,001
молекулярні, г/л	0,69±0,05	1,14±0,08**	1,56±0,07***	<0,001
дрібно-молекулярні, %	25,0±1,4	25,7±1,6*	27,1±1,4*	= 0,5
молекулярні, г/л	0,52±0,05	0,73±0,07**	1,08±0,14***	< 0,01
<i>Фагоцитарна активність моноцитів</i>				
ФІ, %	29,4±1,1	20,4±0,9***	17,8±0,7***	< 0,01
ФЧ	4,0±0,20	2,9±0,11***	2,7±0,1***	= 0,18
ІА, %	15,1±0,7	10,9±0,6***	8,2±0,5***	< 0,001
ІІІ, %	26,8±0,9	20,1±0,8***	16,6±0,4***	< 0,001

Примітка: достовірна різниця при P * - >0,05, ** - <0,01 та *** - <0,001 між групою обстежених та групою контролю; P – вірогідність між показниками в групах обстежених

Збільшення кількості ЦіК може призводити до мікротромбоутворення з підвищенням проникності судинної стінки, крім того вони взаємодіють з клітинами епітелію, ендотелію, фібробластами, колагену, посилюючи агрегацію тромбоцитів із залученням в цей процес волокон колагену та фібрину [52; 54; 69; 73].

Можливу роль в патогенезі раннього викидня може грати важлива для розвитку неспецифічної імунної відповіді здатність моноцитів/макрофагів і НК-

клітин взаємно активувати один одного. Зміна функціонування моноцитів/макрофагів і NK-клітин може призводити до порушення материнської імунної відповіді на плід і викликати дострокове переривання вагітності, особливо у I-му триместрі [94; 96; 99].

В результаті проведених досліджень встановлено, що при загрозі викидня в I-му триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном показники, які характеризують функціональний стан МФС, суттєво зменшувалися (табл. 3.4). Так, ФІ був менше групи контролю в 1,65 рази ($P < 0,001$) та групи спостереження – в 1,15 рази ($P < 0,01$), складаючи $(17,8 \pm 0,7)\%$. Показник ІА у пацієток із загрозою передчасного переривання вагітності зменшувався в 1,84 рази відносно групи контролю ($P < 0,001$) та 1,33 рази стосовно жінок групи спостереження ($P < 0,001$). Значення ІП дорівнювало у середньому $(16,6 \pm 0,4)\%$, тобто в 1,61 рази менше показника групи контролю ($P < 0,001$) та в 1,21 рази ($P < 0,001$) стосовно показника у пацієток групи спостереження. Однак, ФЧ складав $2,7 \pm 0,1$, тобто кратність його зменшення дорівнювала 1,48 рази ($P < 0,001$), тоді як він невірогідно відрізнявся від аналогічного показника у пацієток з обтяженим преморбідним фоном (хронічні захворювання ГБС та НВ у ранньому терміні) в 1,07 рази ($P = 0,18$) (табл. 3.4). Пригнічення фагоцитарної активності розцінено як наслідки прогресування порушень клітинної кооперації в індукції повноцінної і ефекторної імунної відповіді.

Динамічне спостереження показало, що протягом 10-12 днів у 17 жінок (26,6%) з максимальним рівнем ЦК у крові було діагностовано мимовільний викидень. При чому у більшості (10 осіб – 58,8%) з мимовільними викиднями було діагностовано загострення НАСГ (синдром правого підребер'я, диспептичний синдром). Підвищений рівень ЦК у крові є постійною ознакою хронічних захворювань печінки, а при порушенні кліренсу ЦК виникає вірогідність їх накопичення у судинах та тканинах з розвитком патологічних процесів у цих тканинах.

Вроджений імунітет забезпечує швидку елімінацію патогенів та запобігає розвитку патологічної реакції, в той час як недостатня активація факторів вродженого імунітету може стати причиною переривання вагітності.

Отже, при загрозі передчасного переривання вагітності у пацієнок з хронічними захворюваннями ГБС при наявності обтяженого акушерського анамнезу, в I-му триместрі гестації відмічається зростання концентрації ЦІК за рахунок збільшення найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів. Зниження фагоцитарної активності призводить до порушення виведення імунних комплексів з організму, що посилює імунопатологічний стан організму жінки з НВ.

3.3 Оцінка цитокінової продукції у пацієнок в першому триместрі вагітності на фоні репродуктивних втрат в анамнезі з хронічною патологією ГБС

Суттєву роль у формуванні клітинного феномена відторгнення плоду (викидня) може мати антитілозалежна цитотоксичність фагоцитів крові, яка обумовлена секрецією цитокінів, оскільки вони залучені в процеси овуляції, підготовки ендометрію до імплантації заплідненої яйцеклітини і розвиток нормальної вагітності [96; 137; 257].

Прозапальні цитокіни мають не тільки прямий ембріотоксичний ефект, а також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи нормальне формування ембріону [249; 263; 323]. Вміст цитокінів у сироватці вагітних з обтяженим преморбідним фоном (хронічною патологією ГБС та НВ у ранньому терміні) відрізнявся від рівня цитокінів у жінок з фізіологічною вагітністю. У пацієнок групи спостереження відмічалася тенденція до збільшення рівня TNF α у сироватці крові ((6,9 \pm 2,1) пг/мл проти групи контролю (4,5 \pm 1,6) пг/мл; P<0,01), під впливом TNF α активуються НК-клітини, які здатні лізувати трофобласт. Індивідуальний аналіз виявив, що у 8 пацієнок (40,0%) групи спостереження вміст TNF α не перевищував верхню межу при фізіологічній вагітності. Вміст сироваткового IL-8 у I-му триместрі гестації пацієнок з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі дорівнював (67,2 \pm 8,1)

пг/мл, тобто був вище значення при фізіологічному перебігу вагітності в 1,41 рази ($P < 0,05$) (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Показники сироваткового цитокінового профілю у вагітних в I-му триместрі з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС ($M \pm m$)

Показники	Група контролю	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n= 39)		P
		група спостереження (n=20)	жінки із загрозою викидня (n=19)	
TNF α , пг/мл	4,5 \pm 1,6	6,9 \pm 2,1	12,0 \pm 1,3***	<0,01
IL-2, пг/мл	34,8 \pm 5,7	39,1 \pm 4,8*	50,2 \pm 3,3***	>0,05
IL-6, пг/мл	10,9 \pm 3,4	18,1 \pm 2,2	31,3 \pm 4,2***	<0,001
IL-8, пг/мл	47,8 \pm 6,5	67,2 \pm 8,1*	95,1 \pm 10,1***	<0,01
IL-10, пг/мл	22,3 \pm 5,1	17,8 \pm 3,6*	7,4 \pm 1,2***	<0,001

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками в групах обстежених

Дослідження рівня IL-6 в обстежених групи спостереження виявило його збільшення в 1,66 рази відносно групи контролю – він дорівнював (18,1 \pm 1,2) пг/мл ($P=0,09$). Враховуючи активацію супресорної ланки лімфоцитів, IL-6 може ускладнювати реалізацію ефекторних реакцій імунної системи матері по відношенню до плоду. Водночас, зростання рівня IL-6 та IL-8 у сироватці крові пов'язане з наявністю хронічного запалення, ішемії, васкулярних тромбозів, що провокують порушення розвитку плаценти [8; 22; 24; 55]. При хронічних захворюваннях ГБС, особливо при загостренні патологічного процесу, продукти, які надходять із кишечника або синтезуються у печінці мають пряму цитотоксичність і можуть провокувати загибель гепатоцитів та сприяти гіперсекреції цитокінів мононуклеарними фагоцитами (TNF α , IL-6, IL-8), провокуючи розвиток ускладнень при вагітності.

В групі пацієнток із обтяженим преморбідним фоном в I-му триместрі вагітності рівень IL-2 у сироватці крові дорівнював (39,1 \pm 4,8) г/мл проти групи

контролю ($34,8 \pm 3,7$) пг/мл, тобто мав тенденцію до зростання, але невірогідно відрізнявся від здорових вагітних ($P < 0,05$) (табл. 3.5).

Визначення в сироватці крові зміни рівня прозапальних цитокінів завжди свідчить про порушення принципу локальності функціонування цитокінової мережі, що може спостерігатися при тривалих запальних, аутоімунних та інших процесах, що супроводжуються генералізованою активацією клітин імунної системи [9; 14; 42]. При загрозі переривання вагітності відмічалось зростання вмісту деяких прозапальних цитокінів у сироватці крові (табл. 3.5). Концентрація $\text{TNF}\alpha$ зростала в 1,74 рази ($P < 0,001$) відносно групи спостереження та в 2,67 рази ($P < 0,001$) до показника групи контролю, та становила ($12,0 \pm 3,3$) пг/мл. Вміст сироваткового IL-8 складав ($95,1 \pm 10,1$) пг/мл, що перевищувало показник групи спостереження в 1,42 рази ($P < 0,01$) та майже вдвічі - при фізіологічній вагітності ($P < 0,001$). Рівень IL-6 у сироватці крові у жінок із загрозою переривання вагітності суттєво зменшувався, як відносно групи спостереження (в 2,66 рази; $P < 0,001$), так й відносно групи контролю (в 1,60 рази; $P < 0,001$) (табл. 3.5).

За даними літератури [49; 50; 56], підвищення рівня $\text{TNF}\alpha$ викликає значне збільшення кількості апоптозних клітин трофобласту, це може бути одним з факторів, що сприяє загрозі переривання вагітності. Водночас, продукт активованих макрофагів IL-8 – цитокін, який забезпечує ангиогенез і захист плацентарних оболонок, викликає спрямовану міграцію лейкоцитів у вогнище запалення, активуючи звільнення ними колагенази і еластази, ферментів, що розщеплюють позаклітинний матрикс, який виробляється цервікальними фібробластами, втягується в патологічний процес при загрозі викидня у ранньому періоді [65; 74; 88].

У пацієток із загрозою викидня спостерігалось суттєве зростання продукції IL-2 до ($50,2 \pm 5,3$) пг/мл, тобто кратність його збільшення відносно до показника при фізіологічній вагітності становила 1,44 рази ($P < 0,001$), а у пацієток із обтяженим преморбідним фоном – 1,28 рази ($P > 0,05$). За даними А. Chau [249], зростання синтезу IL-2 викликає гіперпродукцію інших прозапальних цитокінів та

ускладнює перебіг періоду гестації, зокрема може спровокувати мимовільний викидень.

Отже, дослідження динаміки прозапальних цитокінів у сироватці крові при патологічній вагітності можна використовувати як маркери викидня у I-му триместрі. Цитокіни Th1-типу викликають апоптоз клітин трофобласту шляхом активації вироблення протромбінази та коагуляційних механізмів з утворенням тромбів в судинах трофобласту, що веде до руйнування ендотелію судин [99; 238; 239; 319].

Невиношування вагітності в значній мірі асоційоване зі співвідношенням цитокінів із запальною та протизапальною активністю [11; 79; 131]. Під дією протизапального цитокіну IL-10 на фоні високого рівня естрогенів відбувається зниження клітинної імунної відповіді та продукції цитокінів Th1-типу. Крім того, за даними літератури [20; 61; 80], прогестерон впливає на диференціювання Th0 в Th2-типу. Функціональна активність Th2-типу у вагітних із обтяженим преморбідним фоном, судячи з концентрації сироваткового протизапального цитокіну IL-10, який знижувалася (в 1,25 рази), але невірогідно відрізнялася від його рівня при фізіологічній вагітності (група контролю $(22,3 \pm 5,1)$ пг/мл; $P=0,48$). Суттєве зменшення протизапального цитокіну у сироватці крові було виявлено при загрозі переривання вагітності, його рівень складав у середньому $(7,4 \pm 1,2)$ пг/мл, тобто кратність зменшення дорівнювала 2,41 – 3,01 рази ($P < 0,001$).

Отже, отримані результати свідчать про різноспрямовані зміни концентрації про- і протизапальних цитокінів в сироватці крові при загрозі переривання вагітності.

Проаналізовано зміни інтегральних індексів, які характеризують співвідношення опозиційних про- та протизапальних цитокінів (рис. 3.3).

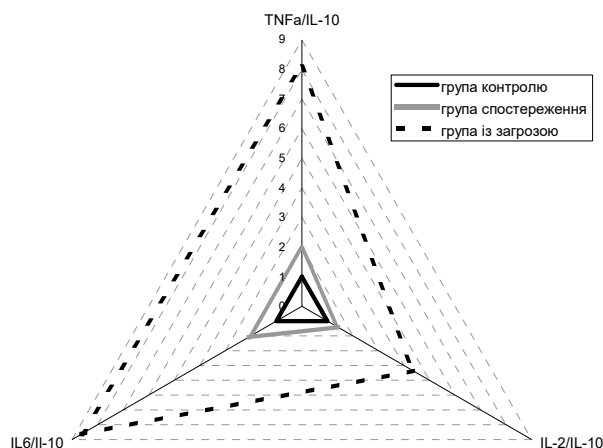


Рис. 3.3. Показники інтегральних індексів опозиційних цитокінів у пацієток в залежності від клінічного перебігу I-го триместру гестації

Індекс $TNF\alpha/IL-10$ у жінок з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі в періоді гестації зростав майже вдвічі ніж у жінок з фізіологічною вагітністю (група контролю $0,2\pm 0,09$; $P=0,20$), $IL-2/IL-10$ – в 1,41 рази (група контролю $1,56\pm 0,12$; $P<0,001$), $IL-6/IL-10$ – в 2,08 рази (група контролю $0,49\pm 0,9$; $P<0,001$). В групі пацієток із загрозою викидня відмічалось поступове зростання вивчених інтегральних індексів. Так, $TNF\alpha/IL-10$ досягав $1,62\pm 0,16$, що вище групи контролю в 8,1 рази ($P<0,001$) та в 4,15 рази ($P<0,001$) вище групи спостереження. Значення $IL-2/IL-10$ дорівнювало $6,78\pm 0,43$, що більше значення при фізіологічній вагітності в 3,90 рази ($P<0,001$) та групи спостереження - 3,10 рази ($P<0,001$). Аналогічні зміни виявлено відносно індексу $IL-6/IL-10$, який при загрозі викидня дорівнював $4,23\pm 0,31$, тобто вірогідне збільшення в 4,34 рази ($P<0,001$) відмічалось відносно групи контролю, а відносно групи спостереження його значення було більш суттєво вищим (в 8,63 рази; $P<0,001$) (рис. 3.3).

При загрозі передчасного переривання вагітності відбувається перемикання Th2-типу імунної відповіді на Th1-тип імунної відповіді, що супроводжується зниженням вмісту T і B-лімфоцитів. Ці зміни при їх спільній дії можуть

викликати розвиток каскаду реакцій, що призводять в остаточному підсумку до переривання вагітності [79; 131].

За допомогою цитокінів та їх рецепторів відбувається взаємодія між трофобластом та децидуальними клітинами, що забезпечує толерантність між організмом матері і плодом, або реалізуються механізми ускладненого перебігу вагітності [133; 135]. Обстеження в періоді гестації жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні преморбідної патології (хронічні захворювання ГБС) виявило дисбаланс між прозапальними (TNF α , IL-2, IL-6 та IL-8) та протизапальним (IL-10) цитокінами у слизі цервікального каналу (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Показники локального цитокінового профілю у вагітних в I-му триместрі з обтяженим акушерським анамнезом та хронічними захворюваннями ГБС (M \pm m)

Показники	Група контролю	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n= 39)		P
		група спостереження (n=20)	жінки із загрозою викидня (n=19)	
TNF α , пг/мл	0,65 \pm 0,06	1,18 \pm 0,11***	4,16 \pm 0,39***	<0,001
IL-2, пг/мл	1,96 \pm 0,17	2,26 \pm 0,23*	10,47 \pm 2,44***	<0,001
IL-6, пг/мл	2,91 \pm 0,22	3,26 \pm 0,19*	7,35 \pm 0,92***	<0,001
IL-8, пг/мл	20,9 \pm 2,7	41,3 \pm 5,0***	69,5 \pm 7,7***	<0,001
IL-10, пг/мл	2,9 \pm 0,17	3,2 \pm 0,31*	4,5 \pm 0,66***	=0,08

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками в групах обстежених

В обстежених пацієнток групи спостереження рівень TNF α у слизу цервікального каналу складав у середньому (1,18 \pm 0,11) пг/мл, що вище при фізіологічній вагітності в 1,82 рази (P<0,001). Концентрація IL-8 збільшувалася удвічі (група контролю (20,9 \pm 4,7) пг/мл; P<0,001), при чому локальна дія IL-8 призводила до підвищення проникнення активованих макрофагів до місця імплантації та сприяла плацентарній дисфункції або перериванню процесу гестації [147; 149; 153]. Вміст IL-2 та IL-6 у цервікальному слизу пацієнток групи спостереження мав лише тенденцію до збільшення і невірогідно відрізнявся від

значення при фізіологічній вагітності. Так, рівень ІЛ-2 становив у середньому $(2,26 \pm 0,23)$ пг/мл проти групи контролю $(1,96 \pm 0,17)$ пг/мл ($P=0,3$). Концентрація ІЛ-6 складала $(3,26 \pm 0,19)$ пг/мл, а у жінок із фізіологічною вагітністю – $(2,91 \pm 0,22)$ пг/мл ($P=0,24$). Під впливом прозапальних цитокінів відбувається не тільки реалізація цитотоксичного потенціалу, а й активація внутрішньосудинної коагуляції у новоутворених материнських судинах [159; 166].

У пацієток із загрозою викидня при обтяженому акушерському анамнезі та наявністю екстрагенітальної патології з боку ГБС, на момент дослідження відмічалось виражене зростання прозапальних цитокінів у слизі цервікального каналу. Концентрація $TNF\alpha$ була вище групи контролю в 6,4 рази ($P<0,001$), а групи спостереження – в 3,53 рази ($P<0,001$) і складала $(4,16 \pm 0,39)$ пг/мл. Рівень ІЛ-6 при загрозі викидня дорівнював $(7,35 \pm 0,92)$ пг/мл, тобто кратність зростання щодо групи спостереження була 2,25 рази ($P<0,001$) та групи контролю – в 2,53 рази ($P<0,001$). Вміст ІЛ-8 у цервікальному слизі дорівнював до $(69,5 \pm 7,7)$ пг/мл, що перевищувало показник групи спостереження в 1,68 рази ($P<0,001$), а групи жінок із фізіологічною вагітністю – в 3,33 рази ($P<0,001$). Однак, максимальна кратність збільшення відмічалась відносно ІЛ-2, а саме його рівень дорівнював $(10,47 \pm 0,44)$ пг/мл, що в 4,63 рази вище пацієток групи спостереження ($P<0,001$) та в 5,34 рази вище показника групи контролю ($P<0,001$) (табл. 3.6). При наявності екстрагенітальної та акушерської патології проникність плацентарного бар'єру посилюється, що призводить до більшого надходження антигенів плодового походження до кровотоку матері [163; 177; 193]. Можливо саме це зумовило тенденцію до підвищення вмісту прозапальних цитокінів, особливо ІЛ-2 у пацієток із загрозою переривання вагітності у I-му триместрі гестації.

Рівень протизапального цитокіну (ІЛ-10) у слизу цервікального каналу в обстежених з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС залишався на нижній межі групи контролю ($(3,2 \pm 0,31)$ пг/мл проти $(2,9 \pm 0,17)$ пг/мл; $P=0,40$). Необхідно відзначити, що вірогідної різниці вмісту ІЛ-10 у слизу цервікального каналу при загрозі НВ у I-му триместрі гестації в порівнянні з групою жінок з неускладненим перебігом вагітності ми не відзначали, ці зміни

були лише на рівні тенденції до його підвищення ($(4,5 \pm 0,56)$ п/мл проти $(3,2 \pm 0,31)$ пг/мл; $P=0,08$). Хоча локальний рівень ІЛ-10 у пацієток з ускладненим перебігом гестації був вище в 1,55 рази ($P<0,01$), ніж при фізіологічному перебігу вагітності. Отже, фізіологічний перебіг процесів імплантації, зростання і розвиток ембріона можливі тільки при стані локальної імуносупресії із переважанням не лише у сироватці крові, а й у децидуальній тканині протизапальних цитокінів.

Неускладнений перебіг вагітності визначається балансом співвідношення опозиційних цитокінів не лише у сироватці крові, а й на місцевому рівні. Аналіз інтегральних індексів показав, що у І-му триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном спостерігалось їх зростання, тоді як при загрозі мимовільного викидня – більш суттєво за рахунок зростання прозапальних цитокінів. Так, у групі спостереження індекс $TNF\alpha/IL-10$ був вище показника при фізіологічній вагітності в 1,68 рази (група контролю $0,22 \pm 0,09$; $P<0,01$) і становив $0,37 \pm 0,11$. Значення $IL-2/IL-10$ у пацієток з ускладненим преморбідним фоном в період гестації складало у середньому $0,71 \pm 0,14$, що не відрізнялося від показника групи контролю (група контролю $0,68 \pm 0,11$; $P=0,87$). Індекс $IL-6/IL-10$ в групі спостереження дорівнював $1,02 \pm 0,11$ (група контролю $1,0 \pm 0,13$; $P=0,92$), тобто було в межах значення групи з фізіологічною вагітністю (рис. 3.4).

При загрозі викидня у І-му триместрі у пацієток з репродуктивними втратами у ранньому періоді та хронічними захворюваннями ГБС індекс $TNF\alpha/IL-10$ збільшувався відносно групи спостереження в 1,74 рази ($P<0,001$), а групи контролю – в 4,18 рази ($P<0,001$), що складало $0,92 \pm 0,13$. Індекс $IL-6/IL-10$ зростав в 1,60 рази ($P<0,01$) до показника групи спостереження та суттєвіше (1,63 рази; $P<0,01$) до групи контролю.

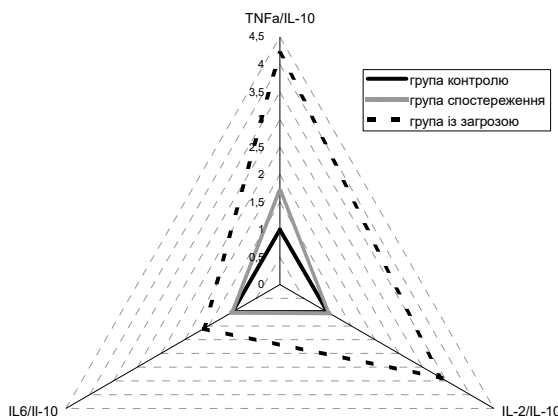


Рис. 3.4. Інтегральні індекси опозиційних цитокінів у вагітних в залежності від клінічного перебігу періоду гестації

Найбільш виражені зміни були виявлено відносно індексу IL-2/IL-10, оскільки його значення було вище показника при фізіологічній вагітності в 3,43 рази та в 3,28 рази щодо групи спостереження, що дорівнювало $2,33 \pm 0,17$ ($P < 0,001$). З огляду на те, що прозапальні цитокіни формують запальний процес, переважають над регуляторними цитокінами, можна зробити висновки про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів у пацієток із обтяженим преморбідним фоном (наявність хронічних захворювань ГБС та репродуктивних втрат у ранньому періоді гестації).

Таким чином, у пацієток з хронічною патологією ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в I-му триместру гестації, на відміну від жінок з фізіологічною вагітністю, переважала активність цитокінів Th1-типу (IL-2 та IL-6) на тлі зниження відносної недостатності цитокінів Th-2 типу (IL-10), що сприяє порушенню диференціювання та інвазії трофобласту і збільшує ризик переривання вагітності.

Резюме

Результати проведеного дослідження вказують на достовірні зміни показників вродженого імунітету за показниками ФАМ у пацієток НВ у I-му триместрі гестації в анамнезі на фоні хронічної патології ГБС. Найбільш виражені зміни параметрів макрофагально-фагоцитуючої системи відмічалися при загрозі передчасного переривання вагітності, особливо зменшувалася кількість фагоцитуючих клітин.

Наявність обтяженого преморбідного фону (хронічних захворювань ГБС та репродуктивних втрат на ранньому терміні гестації в анамнезі) спостерігається дисбаланс імунної системи, що проявляється збільшенням концентрації ЦІК у сироватці крові із дисбалансом фракційного складу відносно до показників фізіологічної вагітності. При загрозі викидня рівень ЦІК у крові суттєво збільшувався за рахунок патогенних середньомолекулярних та дрібномолекулярних фракцій. Визначення рівня ЦІК у сироватці крові може бути діагностичним критерієм для оцінки розвитку акушерських ускладнень у жінок із екстрагенітальною патологією.

Встановлено зрушення цитокинового балансу у сироватці крові в бік прозапальних цитокінів за рахунок збільшення $TNF\alpha$, IL-2, IL-6, IL-8 на фоні тенденції до зниження протизапального IL-10, що проявлялося збільшенням інтегральних індексів $TNF\alpha/IL-10$, IL-2/IL-10 і IL-6/IL-10. При розвитку загрози викидня у жінок з екстрагенітальною патологією ГБС відмічалось суттєве зростання $TNF\alpha$ та IL-2 із помірним збільшенням IL-6 та IL-8 та одночасного зменшення IL-10. Співвідношення опозиційних цитокінів, які характеризують ThI/ThII у пацієнток з загрозою передчасного переривання вагітності мали високий рівень. Аналогічна динаміка цитокинового профілю спостерігалася у слизі цервікального каналу. Отримані дані щодо функціонування цитокінів дозволяють уточнити їх патогенетичну значимість і визначити їх як діагностичні маркери для раннього виявлення формування ускладнень вагітності у жінок з хронічною патологією ГБС. Аналіз імунологічних параметрів (концентрації ЦІК та фракційний склад, показники ФАМ) встановив їх потенційну можливість при використанні в якості додаткових діагностичних критеріїв в прогнозуванні ймовірного ризику розвитку ускладнень при вагітності.

Розуміння механізмів імунології вагітності дозволило своєчасно розробляти оптимальні підходи до профілактики та терапії невиношування вагітності, які дозволили вирішувати питання про проведення адекватної терапії при обтяженому преморбідному анамнезі.

Результати, які відображено у розділі були опубліковано в

[27, 32, 33, 35, 141, 174].

РОЗДІЛ 4
ІМУННІ ПОРУШЕННЯ У ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ
ЗАХВОРЮВАННЯМИ ПЕЧІНКИ ТА РЕПРОДУКТИВНИМИ ВТРАТАМИ
В ПРЕГРАВІДАРНОМУ ПЕРІОДІ

4.1 Вираженість імунокомплексних реакцій у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі

Визначення концентрації ЦІК в крові є показовим діагностичним і моніторинговим маркером при хронічних захворюваннях ГБС. При проведенні імунологічного дослідження в прегравідарний період у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі при наявності хронічних захворювань ГБС (НАСГ, стеатоз печінки) відмічалось порушення гуморальної ланки системного імунітету, що проявлялось підвищенням загального рівня ЦІК з дисбалансом їхнього молекулярного складу. Рівень загальних ЦІК у пацієток складав у середньому $(3,14 \pm 0,14)$ г/л, що було вище норми в 1,67 рази (при нормі $(1,88 \pm 0,09)$ г/л; $P < 0,001$). При вивченні молекулярного складу ЦІК було встановлено, що у жінок із хронічними захворюваннями ГБС кратність підвищення вмісту (відносно вирахування) середньомолекулярної фракції імунних комплексів складає 1,14 рази (при нормі $(31,5 \pm 1,5)\%$; $P < 0,01$) та в 1,92 рази абсолютної кількості (при нормі $(0,59 \pm 0,02)$ г/л; $P < 0,001$). Відносний вміст дрібномолекулярних ЦІК у сироватці крові обстежених групи спостереження у прегравідарному періоді був підвищений у середньому в 1,10 рази (при нормі $(23,0 \pm 1,3)\%$; $P = 0,15$), а абсолютна кількість цієї фракції зросла в 1,84 рази (при нормі $(0,43 \pm 0,02)$ г/л; $P < 0,001$). Відсотковий рівень великомолекулярних імунних комплексів знижувався (в 1,17 рази, при нормі $(45,5 \pm 1,9)\%$; $P < 0,001$), хоча їх концентрація зростала в 1,42 рази (при нормі $(0,86 \pm 0,05)$ г/л; $P < 0,001$), оскільки спостерігалось зростання загальних ЦІК (рис. 4.1).

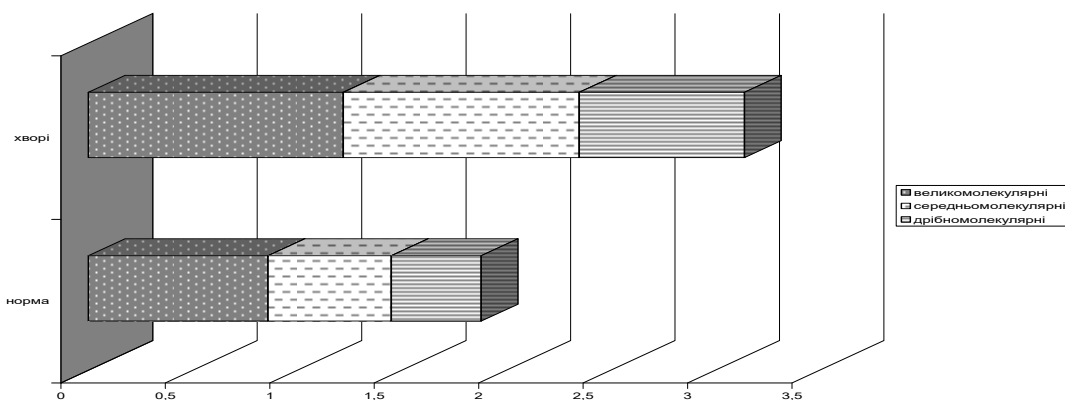


Рис. 4.1 Вміст загальних ЦІК у сироватці крові пацієнток із хронічними захворюваннями ГБС

Таким чином, високий рівень сироваткових ЦІК у пацієнток із захворюваннями печінки у порівнянні зі здоровими особами свідчить про активацію гуморальної ланки імунного захисту, оскільки синтез ЦІК є фізіологічним процесом захисту організму, що викликає швидке видалення ендогенних і екзогенних антигенів [13; 101].

Проведено аналіз між ступенем зростання ЦІК у сироватці крові та активністю патологічного у печінці у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі. Зальний рівень ЦІК у пацієнток із стеатозом печінки підвищувався в середньому в 1,48 рази ($P < 0,001$), а при наявності клінічних проявів загострення НАСГ (із синдромами правого підребір'я, астеничного та диспептичного) – в 1,86 рази ($P < 0,001$) (рис. 4.2).

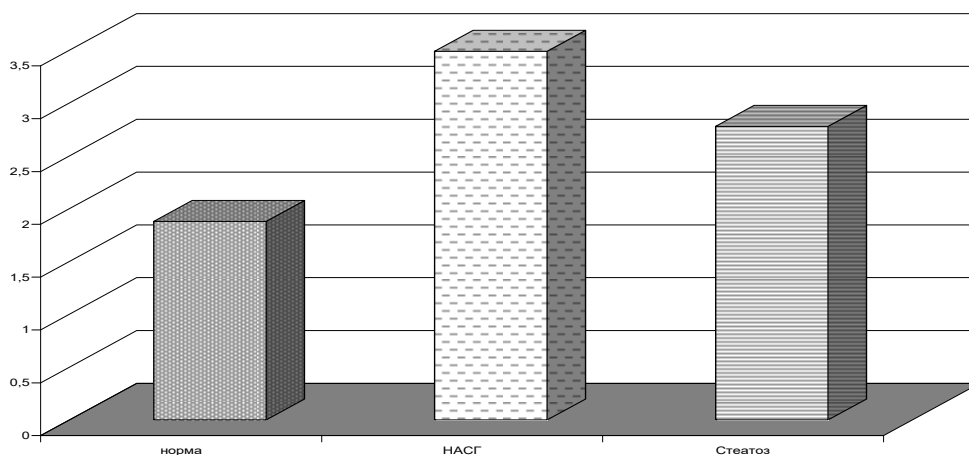


Рис. 4.2 Рівень загальних ЦІК у сироватці крові жінок з різними формами патології ГБС

Аналіз молекулярного складу ЦІК в обстежених із захворюваннями ГБС встановив зростання відсоткового вмісту середньо- та дрібномолекулярних фракцій та зменшення великомолекулярних імунних комплексів, незалежно від активності патологічного процесу у печінці. Найбільш виражений дисбаланс (відносний та абсолютний вміст) фракційного складу ЦІК у сироватці крові відмічався при загостренні НАСГ (табл. 4.1).

У відносному обчисленні рівень середньомолекулярних ЦІК у крові пацієток із стабільним дистрофічним процесом у печінці збільшувався в 1,09 рази ($P=0,16$) і при загостренні НАСГ – в 1,18 рази ($P<0,001$). Кількість цієї фракції імунних комплексів (абсолютний вміст) у крові жінок із загостренням НАСГ підвищувалася в 2,20 рази відносно норми та дорівнювала ($1,30\pm 0,12$) г/л ($P<0,001$), а при стеатозі печінки складала у середньому ($0,96\pm 1,3$)%, що було в 1,63 рази вище норми ($P<0,001$). Рівень дрібномолекулярних фракцій невірогідно зростав при активному патологічному процесу у печінці (в 1,10 рази; $P=0,07$), як і при тривалому дистрофічному процесі в печінці (стеатозі печінки) його вміст також мав тенденцію до зростання без вірогідної різниці з нормою ($24,6\pm 0,8$)% проти норми ($23,0\pm 1,3$)%; $P=0,30$).

Таблиця 4.1

Концентрація ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові жінок з хронічними захворюваннями ГБС в прегравідарному періоді ($M\pm m$)

Показники	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n=108)	
		НАСГ ст. загострення (n= 57)	стеатоз печінки (n= 51)
ЦІК заг., г/л	$1,88\pm 0,09$	$3,49\pm 0,23$ ***	$2,78\pm 0,11$ ***
велико-молекулярні, %	$45,5\pm 1,9$	$36,8\pm 1,2$ ***	$40,8\pm 1,4$
середньо-молекулярні, г/л	$0,86\pm 0,05$	$1,28\pm 0,11$ ***	$1,13\pm 0,07$ ***
середньо-молекулярні, %	$31,5\pm 1,5$	$37,2\pm 1,4$ ***	$34,6\pm 1,6$
дрібно-молекулярні, г/л	$0,59\pm 0,02$	$1,30\pm 0,12$ ***	$0,96\pm 0,1$ ***
дрібно-молекулярні, %	$23,0\pm 1,3$	$26,0\pm 1,0$	$24,6\pm 0,8$
	$0,43\pm 0,02$	$0,91\pm 0,07$ ***	$0,69\pm 0,09$ ***

Примітка: достовірна різниця при P^* - $<0,05$, ** - $<0,01$ *** - $<0,001$ між групою обстежених та нормою

Концентрації імунних комплексів дрібного розміру в абсолютному вирахованні у пацієток із загостренням НАСГ збільшувався в 2,12 рази, що складала $(0,91 \pm 0,07)$ г/л ($P < 0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,60 рази і дорівнювала $(0,69 \pm 0,05)$ г/л ($P < 0,001$). Відсоткове значення великомолекулярних ЦК у крові обстежених пацієток також відрізнявся в залежності від активності патологічного процесу у печінці: при загостренні НАСГ їх рівень був нижче норми в 1,24 рази ($P < 0,001$), а при стеатозі печінки мав лише тенденцію до зменшення (в 1,12 рази; $P = 0,05$). Абсолютна концентрація великомолекулярних ЦК навпаки зростала: при загостренні запального процесу у печінці - в 1,48 рази ($P < 0,001$), а при стабільному дистрофічному процесі у печінці – в 1,31 рази ($P < 0,001$), що дорівнювало $(1,28 \pm 0,11)$ г/л та $(1,13 \pm 0,07)$ г/л відповідно (табл. 4.1). В періоді прегравідарної підготовки (до початку лікування) відмічалось зростання концентрації ЦК всіх фракцій, але більш виражено збільшення середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів, які активують комплемент, що призводить до деструкції тканин. При чому у деяких випадках наявність підвищених ЦК не супроводжується клінічними проявами.

4.2 Показники ФАМ у жінок з хронічними захворюваннями печінки у прегравідарному періоді

Утворені ЦК видаляються з організму за допомогою різних клітинних, біохімічних процесів та активацією ензимів, системою мононуклеарних і тканинних фагоцитів. Високі концентрації ЦК при зниженому або паралізованому фагоцитозі можуть привести до патологічно значимого відкладання ЦК у тканинах [11; 19; 101; 221].

В періоді прегравідарної підготовки у жінок з обтяженим акушерським анамнезом відмічалися порушення функціональної стану МФС (за показниками ФАМ) (рис. 4.3)

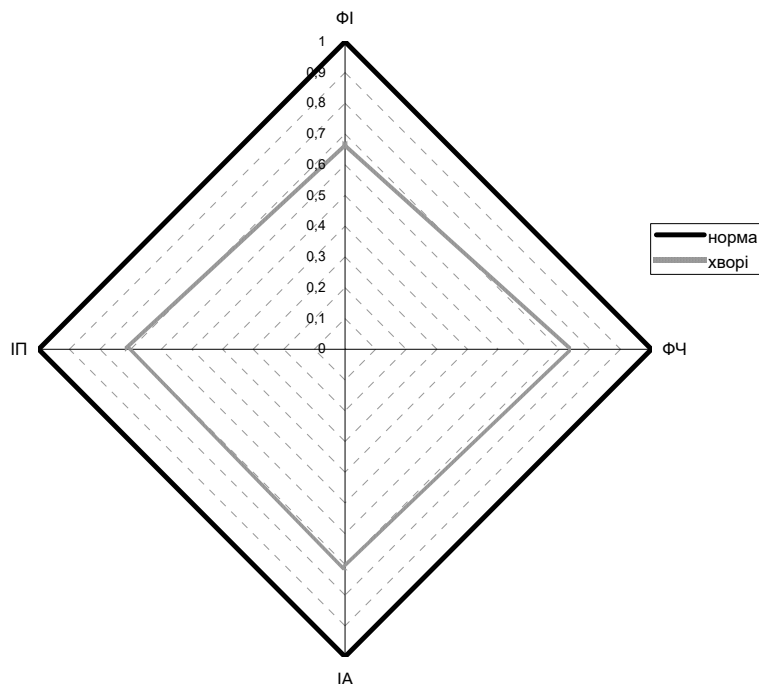


Рис. 4.3 Стан системи МФС у пацієток з хронічними захворюваннями ГБС (показники ФАМ)

Так, ФІ знижувався у середньому в 1,48 рази відносно норми ($P < 0,001$) та становив $(19,3 \pm 0,6)\%$; ФЧ досягав $2,9 \pm 0,13$, що в середньому було в 1,38 рази ($P < 0,001$) нижче норми; рівень ІА зменшувався в середньому в 1,41 рази ($P < 0,001$) та складав $(9,9 \pm 0,3)\%$. Показник ІП в обстежених пацієток складав $(18,8 \pm 0,6)\%$, тобто знижувався в 1,41 рази ($P < 0,001$).

Аналіз показав, що зміни показників ФАМ залежали від вираженості активності патологічного процесу у печінці. При загостренні НАСГ у хворих із обтяженим акушерським анамнезом значення ФІ знижувалось значно (в 1,57 рази при нормі $(28,6 \pm 0,8)\%$; $P < 0,001$), а ФЧ – в 1,54 рази (при нормі $4,0 \pm 0,15$; $P < 0,001$). У хворих із стабільним дистрофічним процесом у печінці вивчені показники змінювалися менш виражено: ФІ – в 1,40 рази ($P < 0,001$) та ФЧ – в 1,25 рази ($P < 0,001$) (табл. 4.2). При хронічному запаленні відбувається запізнювання та зниження фагоцитарної активності, її «роз'єднання» з нейтрофільно-моноцитарною реакцією крові.

Таблиця 4.2

Показники ФАМ у жінок в залежності від вираженості ураження печінки у
прегравідарному періоді (M±m)

Показники	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n= 108)	
		НАСГ ст. загострення (n= 57)	стеатоз печінки (n= 51)
ФІ, %	28,6±0,8	18,2±0,3 ***	20,4±0,4 ***
ФЧ	4,0±0,15	2,6±0,09 ***	3,2±0,11 ***
ІА, %	14,0±0,6	9,0±0,1 ***	10,7±0,5 ***
ІІІ, %	26,5±0,9	16,9±0,3 ***	20,6±0,4 ***

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,01 між групою та групою контролю

У хворих із стеатозом печінки значення ІА зменшувалося помірно (в 1,31 рази; P<0,001), що становило (10,7±0,5)%, а при загостренні НАСГ – більш суттєво (в 1,56 рази; P<0,001) і складав у середньому (9,0±0,1). При запально-дистрофічному процесі у печінці жінок із репродуктивними втратами значного пригнічення зазнавала кінцева фаза фагоцитозу - перетравлення. При стеатозі печінки рівень ІІІ у середньому складав (20,6±0,4)%, тобто був менше норми в 1,29 рази (при нормі (26,5±0,9)%; P<0,001). При цьому у 19 пацієток (37,3%) відмічалось зменшення ІІІ (в 1,4-1,5 рази; P<0,001), це розцінювалось як незавершеність процесу фагоцитозу та прогресування дегенеративного процесу у печінці із розвитком запальної реакції. При наявності клінічних проявів загострення НАСГ значення ІІІ в обстежених зменшувалося відносно норми в 1,57 рази та дорівнювало (16,9±0,3)% (P<0,001). Зниження показника перетравлення свідчить про хронічний запальний процес та підтримку імунокомплексного процесу із порушенням функція руйнування і виведення ЦІК з організму.

4.3 Прогностичне значення порушень цитокинової продукції у жінок з хронічною патологією печінки при репродуктивних втратах у першому триместрі

Дослідження патогенезу НАСГ і стеатозу свідчать про пошкодження паренхіми печінки, що супроводжується дисфункцією імунної системи із розвитком імунокомплексних реакцій. Основою розвитку імунокомплексних реакцій є порушення цитокинового статусу, оскільки саме цитокини безпосередньо беруть участь у розвитку запалення, імунної відповіді та регенерації печінки [9; 82; 83; 98]. Найбільшу роль у розвитку захворювань печінки відіграють такі прозапальні цитокини, як TNF α , IL-6 та IL-8. У дослідженнях ряду авторів встановлено вплив IL-10 на особливості перебігу НАСГ, що визначає ступінь вираженості фіброзу [186; 220; 284].

У пацієток із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в період прегравідарної підготовки (до початку лікування) відмічався цитокиновий дисбаланс. Концентрація TNF α у сироватці крові збільшувалася в 2,29 рази (при нормі $(3,8 \pm 0,7)$ пг/мл; $P < 0,001$) стосовно норми, що дорівнювало $(8,7 \pm 1,3)$ пг/мл. У хворих рівень IL-6 крові в цей період обстеження був вище норми в 1,84 рази (при нормі $(9,3 \pm 0,8)$ пг/мл; $P < 0,001$) та досягав в середньому $(17,1 \pm 1,4)$ пг/мл, тобто спостерігалася активації системних запальних реакцій (індукція синтезу гострофазових білків гепатоцитами). Одним з головних медіаторів запальної відповіді є IL-8, який активує макрофаги в осередку ушкодження. Вміст сироваткового IL-8 у пацієток, які були під наглядом, збільшувався в півтори рази (при нормі $(37,2 \pm 3,5)$ пг/мл; $P < 0,001$), складаючи $(55,9 \pm 4,3)$ пг/мл. Зростання IL-8 у крові пов'язують з розвитком оксидативного стресу, що підтверджується власними дослідженнями приведеними у V розділі. Кратність IL-2 була збільшена у 1,46 рази відносно норми (при нормі $(29,4 \pm 2,9)$ пг/мл; $P < 0,001$), що складало $(42,9 \pm 2,4)$ пг/мл.

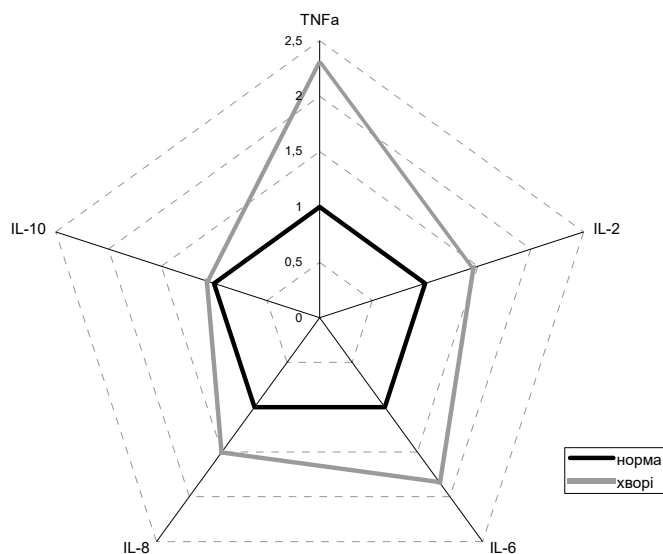


Рис. 4.4 Рівень сироваткових цитокінів у пацієток з хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді

Концентрація IL-10 у крові пацієток у прегравідарному періоді з обтяженим акушерським анамнезом та хронічними захворюваннями ГБС вірогідно від норми не відрізнялася – $(18,0 \pm 1,5)$ пг/мл (при нормі $(16,8 \pm 2,0)$ пг/мл; $P=0,63$).

Аналіз співвідношення опозиційних цитокінів при хронічних захворюваннях ГБС у жінок з обтяженим акушерським анамнезом виявив чітку тенденцію до зміни індексів. Кратність збільшення коефіцієнту TNFα/IL-10 відносно норми складала 2,09 рази (при нормі $0,23 \pm 0,08$; $P < 0,001$), IL-2/IL-10 – в 1,36 рази (при нормі $1,75 \pm 0,14$; $P < 0,001$) та IL-6/IL-10 – в 1,73 рази (при нормі $0,55 \pm 0,09$; $P < 0,001$) (рис. 4.5).

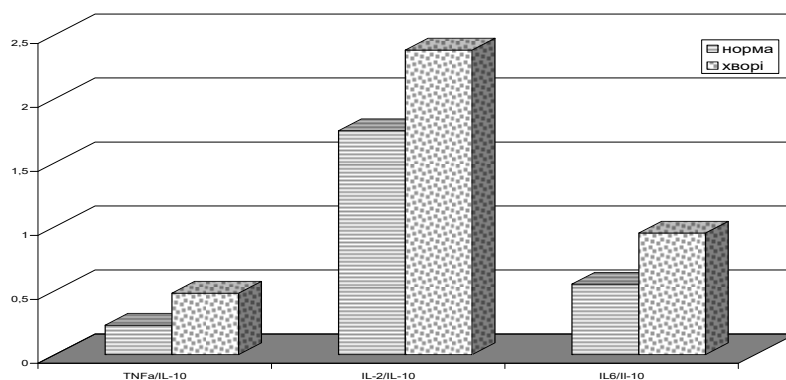


Рис. 4.5 Інтегральні індекси про-/протизапальних цитокінів у прегравідарному періоді у пацієток з обтяженим преморбідним фоном

В результаті проведеного дослідження було проаналізовано зміни сироваткових цитокінів у порівнянні із активністю НАСГ та дегенеративного процесу (стеатозі) печінці. Встановлено, що цитокіни є важливими посередниками між стеатозом та розвитком НАСГ, оскільки із збільшенням тривалості захворювання порушується синтез цитокінів із пригніченням функціональної активності імунної системи, виснаженням її ресурсів та подальшим прогресуванням патологічного процесу із формуванням фіброзу у печінці [267; 274; 283; 290]. Встановлено, що вираженість зміни сироваткових цитокінів в обстежених жінок з репродуктивними втратами в анамнезі залежала від активності патологічного процесу у печінці (табл. 4.3).

Таблиця 4.3

Рівень цитокінів у сироватці крові обстежених пацієнток з залежності від вираженості патології печінки (M±m)

	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n=46)	
		НАСГ ст. загострення (n=24)	стеатоз печінки (n=22)
TNF α , пг/мл	3,8±0,7	10,4±1,4 ***	6,9±1,2 **
IL-2, пг/мл	29,4±2,9	49,3±2,8 ***	36,5±1,8 **
IL-6, пг/мл	9,3±0,8	18,8±1,7 ***	15,3±1,4 ***
IL-8, пг/мл	37,2±3,5	62,5±3,0 ***	49,3±3,0 **
IL-10, пг/мл	16,8±2,0	13,1±1,3	22,9±2,6
TNF α /IL-10	0,23±0,08	0,79±0,07 ***	0,30±0,07
IL-2/IL-10	1,75±0,14	3,76±0,27 ***	1,59±0,16
IL-6/IL-10	0,55±0,09	1,44±0,13 ***	0,67±0,09

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та нормою

При загостренні НАСГ у жінок з обтяженим акушерським анамнезом спостерігалось зростання прозапальних цитокінів. Так, вміст сироваткового TNF α був в 2,74 рази вище референтної норми (при нормі (3,8±0,7) пг/мл; P<0,001),

вміст ІЛ-6 – в 2,02 рази (при нормі $(9,3 \pm 0,8)$ пг/мл; $P < 0,001$), рівень ІЛ-2 та ІЛ-8 в 1,68 рази (при нормі $(29,4 \pm 2,9)$ пг/мл та $(37,2 \pm 3,5)$ пг/мл відповідно; $P < 0,001$).

У жінок із стеатозом печінки концентрація ІЛ-2 зростала в 1,24 рази і складала у середньому $(36,5 \pm 1,8)$ пг/мл ($P < 0,01$). Кратність зростання інших вивчених прозапальних цитокінів у пацієток, які були під наглядом, була вищою: $\text{TNF}\alpha$ - в 1,34 рази ($P < 0,01$), рівень ІЛ-6 – в 1,33 рази ($P < 0,001$), та вміст ІЛ-8 – в 1,32 рази ($P < 0,01$), і дорівнював $(5,1 \pm 0,4)$ пг/мл, $(12,4 \pm 0,3)$ пг/мл та $(49,3 \pm 4,0)$ пг/мл відповідно (табл. 4.3). Високий вміст $\text{TNF}\alpha$ здатний ініціювати некроз печінки при пошкодженні гепатоцитів (жировий гепатоз, запалення, токсини), а ІЛ-6 відводиться роль «гепатоцит-активуючого фактора», який спроможний регулювати імунні реакції та відіграє провідну роль в ініціації запалення [268; 291; 293; 308].

Концентрація протизапального цитокіну (ІЛ-10) в обстежених жінок у прегравідарному періоді із стеатозом печінки збільшувався (в 1,36 рази; при нормі $(16,8 \pm 2,0)$ пг/мл; $P = 0,07$), оскільки цей цитокін має проєктивну роль у розвитку стеатозу гепатоцитів. У жінок із загостренням НАСГ вміст ІЛ-10 – навпаки зменшувався до $(13,1 \pm 1,3)$ пг/мл ($P = 0,13$), що за даними літератури [292; 294; 296; 320] має негативний вплив на прогресування запально-дегенеративного процесу у печінці (табл. 4.3).

Кількісні співвідношення між опозиційними цитокінами можуть визначати компенсацію патологічного процесу в печінці. Саме дисбалансу цитокінів Th1 і Th2-типу належить провідну роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні захворювань ГБС. При стеатозі печінки інтегральні індекси $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$, $\text{IL-2}/\text{IL-10}$ та $\text{IL-6}/\text{IL-10}$ мали різноспрямовані зміни. Так, $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ зростав в 1,30 рази (при нормі $0,23 \pm 0,08$; $P = 0,50$), $\text{IL-6}/\text{IL-10}$ мав лише тенденцію до збільшення (в 1,22 рази; при нормі $0,55 \pm 0,09$; $P = 0,35$), тоді як $\text{IL-2}/\text{IL-10}$ мав тенденцію до зменшення (в 1,10 рази, при нормі $1,75 \pm 0,14$; $P = 0,46$). При загостренні НАСГ інтегральні індекси, які характеризують співвідношення про- та протизапальних цитокінів зростали, що свідчило про активний запальний процес на фоні недостатності процесів його компенсації. Індекс $\text{TNF}\alpha/\text{IL-10}$ зростав в 3,43 рази

($P < 0,001$), IL-2/IL-10 – в 2,15 рази ($P < 0,001$) та IL-6/IL-10 – в 2,62 рази ($P < 0,001$) (табл.4.3).

Таким чином, отримані дані підтверджують значення досліджених цитокінів в еволюції стеатозу печінки в НАСГ, а також свідчать про можливість використання цих показників як неінвазивних маркерів стеатозу і активності запалення в печінці. Зниження активності Th2-типу (недостатній синтез IL-10) на фоні гіперпродукції цитокінів Th1-типу, що ймовірно, пов'язано з адаптаційними механізмами в печінковій тканині, які призводять до зниження активності запального процесу із прогресуванням фіброзу печінки.

4.4 Профілактичне лікування жінок у прегравідарному періоді при застосуванні загальноприйнятої терапії

На момент завершення загальноприйнятого лікування хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого репродуктивного анамнезу в періоді прегравідарної підготовки встановлена деяка позитивна динаміка імунологічного гомеостазу (показників гуморальної ланки, неспецифічної реактивності та концентрації цитокінів у сироватці крові), хоча у жінок із НАСГ зберігалися порушення імунного статусу. При повторному дослідженні (через 60-70 днів) спостерігався підвищений рівень ЦІК із дисбалансом фракційного складу у крові (табл. 4.4).

Концентрація загальних ЦІК у сироватці крові хворих групи зіставлення складала у середньому ($2,38 \pm 0,09$) г/л, що було в 1,27 рази вище норми ($P < 0,001$). Індивідуальний аналіз довів, що у пацієток із НАСГ рівень ЦІК у сироватці крові дорівнював ($2,46 \pm 0,06$) г/л, а при стеатозі печінки – ($2,29 \pm 0,05$) г/л, що вище норми в 1,31 рази ($P < 0,001$) та 1,22 рази ($P < 0,001$) відповідно.

Кількість середньомолекулярних ЦІК після завершення лікування хронічних захворювань ГБС із застосуванням загальноприйнятої терапії складала в середньому ($0,82 \pm 0,04$) г/л, що перевищувало норму в середньому в 1,39 рази

($P < 0,001$), відсотковий рівень був вище норми в середньому в 1,09 рази, дорівнюючи $(34,3 \pm 0,9)\%$ ($P = 0,06$).

Таблиця 4.4

Рівень ЦІК та їх молекулярний склад у сироватці крові хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході загальноприйнятого лікування ($M \pm m$)

	норма	До лікування (n= 40)	Після лікування (n= 40)	P	
ЦІК, г/л	1,88±0,09	3,12±0,12***	2,38±0,09***	< 0,001	
велико- молекулярні	% г/л	45,5±1,9 0,86±0,05	38,9±1,3*** 1,21±0,11***	41,2±1,6 0,98±0,06	=0,27 =0,07
середньо- молекулярні	% г/л	31,5±1,5 0,59±0,02	35,9±1,1** 1,12±0,07***	34,8±0,9 0,82±0,04***	=0,14 <0,001
дрібно- молекулярні	% г/л	23,0±1,3 0,43±0,02	25,2±1,2 0,79±0,05***	24,5±0,8 0,58±0,02***	=0,63 <0,001

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками до та після лікування

Концентрація дрібномолекулярної фракції імунних комплексів при повторному дослідженні складав у середньому $(0,58 \pm 0,02)$ г/л, тобто залишався підвищеним стосовно до норми в 1,35 рази ($P < 0,001$), а відносний рівень досягав верхньої межі норми і дорівнював $(24,5 \pm 0,8)\%$ ($P = 0,30$). Відносне обчислення великомолекулярних ЦІК у крові пацієток із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого репродуктивного анамнезу в цей період обстеження дорівнювало в середньому $(41,2 \pm 1,6)\%$, залишаючись вірогідно вище норми (в 1,10 рази; $P = 0,08$), хоча абсолютна їх кількість досягала верхньої межі норми (табл. 4.4).

При індивідуальному аналізі отриманих результатів встановлено, що після завершення лікування в періоді прегравідарної підготовки за допомогою загальноприйнятих засобів у хворих із НАСГ не лише загальний рівень ЦІК залишався вище норми, а й зберігався певний дисбаланс молекулярного складу. Так, концентрація середньомолекулярних ЦІК у пацієток із НАСГ зменшувалася в

1,42 рази ($P < 0,001$), при цьому залишалася вище норми в 1,58 рази ($P < 0,001$). Аналогічна динаміка спостерігалася щодо кількості імунних комплексів дрібного розміру, а саме в 1,65 рази ($P < 0,001$) та в 1,28 рази ($P < 0,001$) відповідно. Концентрація великомолекулярних ЦІК при повторному дослідженні зменшувалася в 1,29 рази ($P < 0,001$) і досягла $(0,98 \pm 0,06)$ г/л ($P = 0,07$ до норми). У пацієток із стеатозом печінки відмічалася більш виражена позитивна динаміка концентрації фракційного складу ЦІК у сироватці крові. Вміст (абсолютна кількість) середньомолекулярних імунних комплексів після завершення профілактичного лікування була менше початкового значення в 1,21 рази ($P = 0,11$), при цьому залишалася вище норми в 1,32 рази ($P < 0,001$); рівень дрібномолекулярних – в 1,25 рази ($P < 0,01$) та 1,28 рази ($P < 0,001$) відповідно. Однак кількість великомолекулярної фракції ЦІК досягла верхньої межі норми $((0,96 \pm 0,07)$ г/л проти норми $(0,86 \pm 0,05)$ г/л; $P = 0,25$) (рис. 4.6).

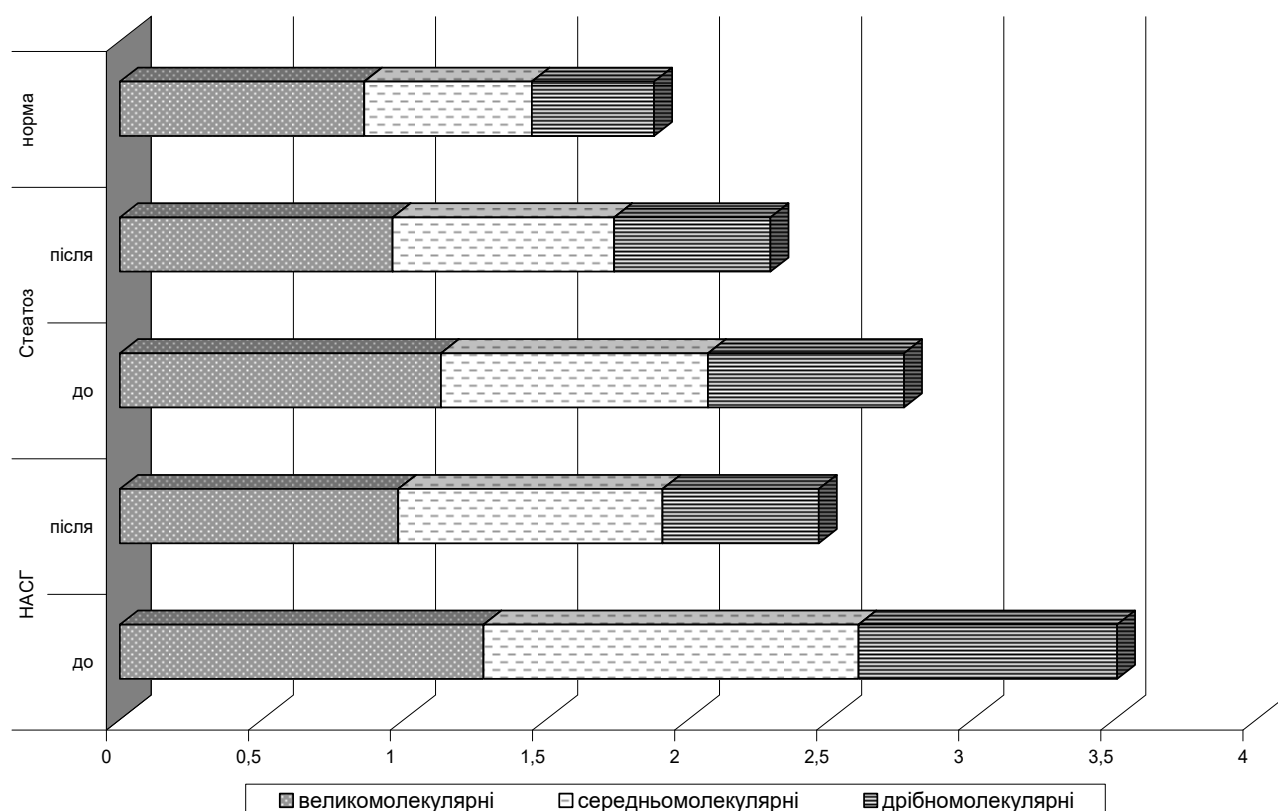


Рис. 4.6 Динаміка ЦІК у сироватці крові в результаті профілактичного лікування загальноприйнятою методикою (група зіставлення)

Отже при загальноприйнятому лікуванні пацієток із хронічними захворюваннями ГБС на фоні НВ у ранньому терміні в анамнезі в періоді прегравідарної підготовки зберігаються порушення рівня ЦІК із дисбалансом фракційного складу. При індивідуальному аналізі встановлено більш виражені зміни гуморальної ланки системного імунітету у хворих з НАСГ. Таким чином, визначення рівня ЦІК у крові може бути діагностичним критерієм не лише ефективності лікування, а й підготовки організму жінки до вагітності.

Після завершення загальноприйнятого лікування у прегравідарному періоді, у жінок із хронічною патологією ГБС показники, які характеризують функціональну активність неспецифічної реактивності організму (за даними ФАМ) залишалися нижче норми (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Динаміка показників ФАМ в ході загальноприйнятого лікування у прегравідарному періоді у жінок з хронічними захворюваннями ГБС на фоні репродуктивних втрат (M±m)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n= 40)	після лікування (n= 40)
ФІ, %	28,6±0,8	19,2±0,7 ***	22,2±0,9 ***
ФЧ	4,0±0,15	3,0±0,2 ***	3,3±0,08 ***
ІА, %	14,0±0,6	9,7±0,3 ***	11,6±0,5 ***
ІІ, %	26,5±0,9	18,8±0,5 ***	21,8±0,3 ***

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою обстежених та нормою

Значення ФІ при повторному дослідженні (після завершення лікування) складало в середньому (22,2±0,9)%, тобто було менше норми в 1,29 рази (P<0,001); при чому необхідно відмітити, що у пацієток із НАСГ, цей показник був меншим (не перевищував 21%). Значення ФЧ зростало до 3,3±0,08, хоча залишалось менше норми в 1,21 рази (P<0,001). При аналізі ІА після завершення профілактичного лікування загальноприйнятими засобами встановлено зростання (в 1,20 рази; P<0,001) до (11,6±0,5)%, однак зберігався менше норми в 1,21 рази

($P < 0,001$). Показник ІІ при повторному дослідженні склав у середньому ($21,8 \pm 0,3$)%, що було менше норми в 1,22 рази ($P < 0,001$) (табл. 4.5).

Необхідно відмітити, що у жінок із НАСГ, незважаючи на комплекс лікувальних заходів, стан МФС (за показниками ФАМ) залишався порушеним. Так, рівень ФЧ в цей період обстеження був менше норми в 1,33 рази ($P < 0,001$), ІА – в 1,23 рази ($P < 0,01$) та ІІ – в 1,32 рази ($P < 0,001$). Необхідно відмітити, що у пацієток із стеатозом печінки в ході прегравідарної підготовки показники функціональної активності процесу фагоцитозу менше відрізнялися від норми: ФІ – в 1,23 рази ($P < 0,01$), ФЧ – в 1,11 рази ($P < 0,1$), ІА – в 1,19 рази ($P < 0,01$) та ІІ – в 1,13 рази ($P < 0,01$) (рис. 4.7).

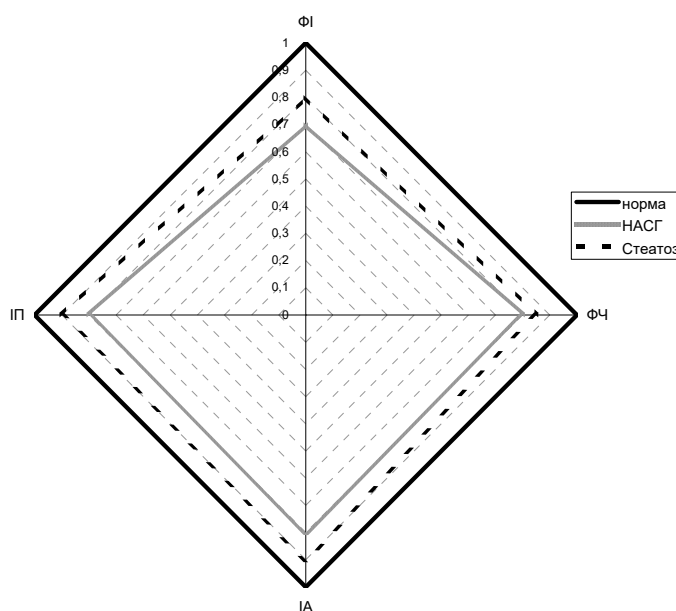


Рис. 4.7 Динаміка показників ФАМ в ході профілактичного лікування (група зіставлення) в залежності від форми патології ГБС

Отже, незважаючи на проведення курсу профілактичного лікування у періоді прегравідарної підготовки, у пацієток із захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу, система неспецифічної резистентності (фагоцитозу) залишалася із змінами, що провокує прогресування патології печінки та сприяє формуванню звичного НВ.

Проаналізовано динаміку цитокінового статусу сироватки крові у пацієнок із хронічними захворюваннями ГБС (стеатоз печінки, НАСГ) на фоні НВ у ранньому терміні вагітності в ході лікування у прегравідарному періоді. Було встановлено зменшення концентрації прозапальних (TNF α , IL-2 та IL-6) та протизапального (IL-10) цитокінів, хемокіну (IL-8) після завершення загальноприйнятого лікування. Однак слід зазначити, що всі вивчені прозапальні цитокіни не досягали референтної норми. Вміст TNF α складав у середньому (5,7 \pm 1,6) пг/мл, що в півтори рази вище норми (P=0,11); рівень IL-6 залишався вище референтної норми в 1,42 рази (P=0,07) і дорівнював (13,2 \pm 0,9) пг/мл. Більш суттєва позитивна динаміка спостерігалася щодо IL-2 та IL-8, тому при повторному дослідженні вивчені цитокіни були вище норми в 1,18 рази (P=0,26) та в 1,15 рази (P=0,27) відповідно (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Рівень сироваткових цитокінів у хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході загальноприйнятого лікування (M \pm m)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n=21)	після лікування (n=21)	P
TNF α , пг/мл	3,8 \pm 0,7	8,6 \pm 1,2***	5,7 \pm 0,9*	= 0,07
IL-2, пг/мл	29,4 \pm 2,9	43,8 \pm 4,2***	34,6 \pm 3,4*	= 0,09
IL-6, пг/мл	9,3 \pm 0,8	17,3 \pm 2,0***	13,2 \pm 1,9*	= 0,15
IL-8, пг/мл	37,2 \pm 3,5	55,6 \pm 4,3***	42,7 \pm 3,4*	< 0,01
IL-10, пг/мл	16,8 \pm 2,0	18,1 \pm 3,7*	17,4 \pm 2,0*	= 0,87
TNF α /IL-10	0,23 \pm 0,08	0,48 \pm 0,06**	0,33 \pm 0,05*	= 0,06
IL-2/IL-10	1,75 \pm 0,14	2,42 \pm 0,11***	1,99 \pm 0,09*	< 0,001
IL-6/IL-10	0,55 \pm 0,09	0,96 \pm 0,08***	0,76 \pm 0,07*	= 0,07

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 та *** - <0,001 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками до та після лікування

Отже, загальноприйнята терапевтична підготовка у прегравідарному періоді у жінок із хронічними дифузними захворюваннями печінки (стеатоз, НАСГ) свідчить про збереження дисбалансу прозапальних цитокінів у сироватці крові,

особливо ІЛ-6. Відомо, що високий рівень цього асоціюється із несприятливим прогнозом щодо перебігу захворювання.

Після завершення загальноприйнятого лікування в періоді прегравідарної підготовки у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при хронічних захворюваннях ГБС концентрація протизапального цитокіну ІЛ-10 складала у середньому ($17,4 \pm 2,0$) пг/мл, тобто досягала верхньої межі норми ($P=0,83$) (табл. 4.7).

Нами проаналізовано динаміку цитокінового статусу у сироватці крові у пацієток із хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі після завершення лікування в залежності від активності патологічного процесу у печінці (табл. 4.8).

Таблиця 4.8

Рівень сироваткових цитокінів у хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході загальноприйнятого лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	норма	НАСГ (n= 12)		Стеатоз печінки (n= 9)	
		до лікування	після лікування	до лікування	після лікування
TNF α , пг/мл	$3,8 \pm 0,7$	$10,3 \pm 2,6^{**}$	$6,5 \pm 1,8$	$6,8 \pm 2,1$	$4,8 \pm 1,9$
ІЛ-2, пг/мл	$29,4 \pm 2,9$	$50,2 \pm 4,3^{***}$	$36,2 \pm 3,8$	$37,3 \pm 2,3^*$	$32,9 \pm 2,8$
ІЛ-6, пг/мл	$9,3 \pm 0,8$	$19,0 \pm 2,2^{***}$	$14,0 \pm 2,3$	$15,6 \pm 3,1$	$12,3 \pm 1,9$
ІЛ-8, пг/мл	$37,2 \pm 3,5$	$63,3 \pm 6,3^{***}$	$43,2 \pm 3,2$	$47,9 \pm 2,7^{**}$	$42,1 \pm 2,0$
ІЛ-10, пг/мл	$16,8 \pm 2,0$	$13,0 \pm 3,1$	$14,2 \pm 1,9$	$23,1 \pm 3,9$	$20,5 \pm 2,7$

Примітка: достовірна різниця при P^* - $<0,05$, ** - $<0,01$ та *** - $<0,001$ між групою обстежених та нормою

При НАСГ, після завершення профілактичного лікування загальноприйнятими засобами, рівень TNF α був вище норми в 1,58 рази ($P=0,18$), у жінок із стеатозом печінки – в 1,26 рази ($P=0,20$). Вміст ІЛ-2 у сироватці крові пацієток із НАСГ зменшився до ($36,2 \pm 3,8$) пг/мл, а із стеатозом печінки – до ($32,9 \pm 2,8$) пг/мл, однак залишався вище норми в 1,23 рази ($P=0,17$) та 1,12 рази ($P=0,4$) відповідно. У пацієток із НАСГ рівень ІЛ-6 знижувався в 1,36 рази ($P=0,12$), але при

повторному дослідженні був вище норми в 1,51 рази ($P=0,07$); при стеатозі печінки рівень цього цитокіну також зменшувався (в 1,27 рази; $P=0,38$), залишаючись вище референтної норми в 1,32 рази ($P=0,17$). Аналогічна динаміка була відмічена стосовно сироваткового ІЛ-8 в обстежених пацієнток групи зіставлення, які лікувалися загальноприйнятими засобами. При НАСГ рівень ІЛ-8 зменшувався в 1,47 рази ($P<0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,14 рази ($P=0,10$), однак незалежно від активності патологічного процесу його вміст залишався вище норми в 1,16 рази ($P=0,22$) та 1,13 рази ($P=0,29$) відповідно.

Дослідження протизапального цитокіну (ІЛ-10) у пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі в ході терапії у прегравідарному періоді виявило різноспрямовані зміни в залежності від активності патологічного процесу у печінці. У пацієнток з клініко-лабораторними проявами НАСГ рівень ІЛ-10 у сироватці крові поступово зростав (до $14,2\pm 0,9$ пг/мл; $P=0,74$), однак залишався менше референтної норми в 1,18 рази ($P=0,36$). При наявності клініко-інструментальних ознак стеатозу печінки вміст протизапального цитокіну навпаки поступово зменшувався (в 1,13 рази; $P=0,59$), при цьому залишався вище норми (в 1,22 рази; $P=0,29$) (табл. 4.8).

Для визначення позитивних динамічних змін в імунологічному статусі жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС було проаналізовано інтегральні індекси опозиційних цитокінів. Дослідження зазначених індексів показало збереження запального синдрому в обстежених жінок, які використовували загальноприйняті засоби в ході лікарської підготовки до вагітності. Так, $TNF\alpha/IL-10$ залишався вище норми в 1,43 рази ($P=0,30$) та $IL-6/IL-10$ – в 1,38 рази ($P=0,08$). Індекс $IL-2/IL-10$ досягав верхньої межі норми ($1,99\pm 0,09$ при нормі $1,75\pm 0,14$; $P=0,16$) (табл. 4.8). Отже, незважаючи на позитивну динаміку цитокінів в результаті профілактичного лікування у прегравідарному періоді, інтегральні індекси, які характеризують стан опозиційних цитокінів залишалися високими, що свідчило про дисбаланс між про- та протизапальними медіаторами запалення.

Аналізуючи динаміку інтегральних індексів опозиційних цитокінів у пацієнток з обтяженим акушерським анамнезом в залежності від активності патологічного процесу у печінці в ході профілактичного лікування встановлено

збереження їх змін в бік наявності реакції запалення. Так, у хворих із НАСГ значення $TNF\alpha/IL-10$ залишався вище норми майже вдвічі ($P<0,01$), $IL-6/IL-10$ – в 1,80 рази ($P<0,001$) та $IL-2/IL-10$ - 1,46 рази ($P<0,001$). При ознаках стеатозу печінки рівень вивчених індексів досягали референтного значення (рис. 4.8)

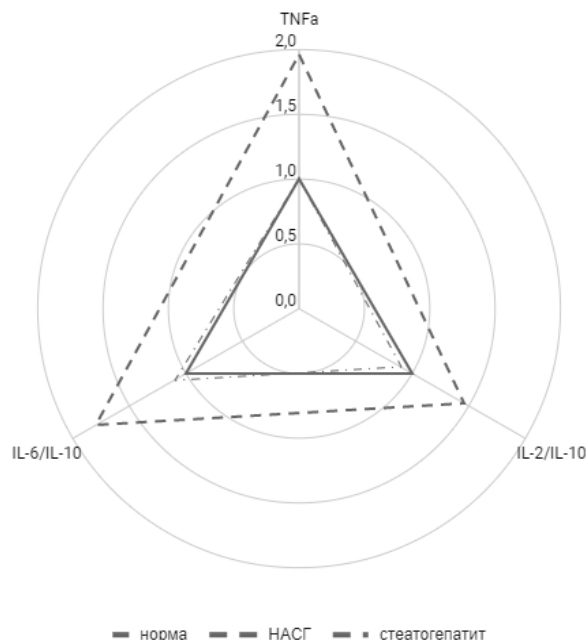


Рис. 4.8 Рівень інтегральних індексів після профілактичного лікування (група зіставлення) в залежності від вираженості патологічного процесу у печінці

Отже, на фоні прогресування запальної реакції у печінці (при НАСГ) відзначається стабільно підвищений рівень прозапальних цитокінів (TNF , $IL-2$, $IL-6$ та $IL-8$), причому найбільше зростання рівня $IL-6$ у сироватці крові. Застосування загальноприйнятого лікування із включенням фолієвої кислоти та сілібору-70 не дало змогу відновити цитокіновий профіль крові у хворих з репродуктивними втратами в анамнезі при наявності хронічних захворювань ГБС.

Таким чином, отримані результати свідчать, що застосування загальноприйнятої терапії в періоді прегравідарної підготовки жінок з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС, особливо НАСГ, не сприяє відновленню імунологічного статусу хворих і на момент завершення профілактичного лікування зберігалися лабораторні ознаки імунокомплексного процесу, недостатність неспецифічної реактивності

організму, що підтверджувалося дисбалансом сироваткових цитокінів в бік активації запальної реакції.

Резюме

Наведені у даному розділі дисертації дані показують, що у пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі при наявності екстрагенітальної патології з боку ГБС у прегравідарному періоді має місце пригнічення показників ФАМ, що свідчить про зниження функціональних спроможностей МФС. Встановлено зростання концентрації ЦІК у сироватці крові, із дисбалансом фракційного складу імунних комплексів зі збільшенням вмісту середньомолекулярних та дрібномолекулярних ЦІК. Високий рівень ЦІК можна пов'язати із порушенням функції фагоцитозу клітинами печінки при наявності хронічних захворювань ГБС. Виявлені порушення гуморальної ланки імунітету та неспецифічної реактивності організму в обстежених пацієток мали позитивну кореляцію із вираженістю патологічного процесу у печінці. Найбільш суттєві порушення у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі виявлено при наявності НАСГ і менш вираженими – стеатозі печінки.

В обстежених пацієток з НВ у ранньому терміні в анамнезі, в прегравідарному періоді із НАСГ встановлено зростання прозапальних (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8) на фоні недостатності протизапального цитокінів (IL-10) у сироватці крові. Одночасно, у хворих із стеатозом печінки спостерігалось помірне зростання всіх досліджуваних цитокінів (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8 та IL-10). Можна вважати, що ці цитокіни підтверджують їх значення в еволюції стеатозу в НАСГ, та підтверджують наявність в організмі жінок стабільного запального процесу, який може впливати на формування репродуктивних втрат у I-му триместрі гестації.

У пацієток з хронічними захворюваннями ГБС на момент гестації після загальноприйнятого профілактичного лікування в прегравідарному періоді зберігається відзначається підвищення вмісту ЦІК в сироватці крові, що свідчить про відсутність впливу проведеної терапії на патогенетичну ланку ускладнень при вагітності і призводить до викидню.

Результати, які відображено у розділі були опубліковано в [36, 138, 143].

РОЗДІЛ 5

ОКИСЛЮВАЛЬНИЙ СТРЕС ЯК НЕСПЕЦИФІЧНА ПАТОГЕНЕТИЧНА ЛАНКА РЕПРОДУКТИВНИХ ПОРУШЕНЬ

Збільшення кількості вільних радикалів в період вагітності пов'язане з різними причинами, однією з яких є їх участь в синтезі прогестерону. Вільні радикали активують процес ПОЛ, в результаті якого утворюються гідроперекиси холестерину, які є попередниками даного гормону. При цьому відмічається інтенсифікація процесів ПОЛ, яка обумовлена підвищенням концентрації поліненасичених жирних кислот. Не менш значущим, механізмом виникнення імунних порушень при вагітності може бути наявність окислювального стресу, деструктивний ефект якого є важливим фактором розвитку запальних і аутоімунних процесів. Встановлено особливе значення порушення регуляції в системі проантиоксидантів в патогенезі ускладнень вагітності, зокрема репродуктивних втрат. При цьому ступінь тяжкості патологічного процесу пов'язаний з вираженістю дисбалансу в співвідношенні про- і антиоксидантів [171; 260].

5.1 Роль оксидативного стресу, стану системи глутатіону, ліпідного профілю крові в період вагітності у жінок з хронічними захворюваннями ГБС

Процес ПОЛ бере участь не тільки в оновленні клітинних мембран, а й відіграє важливу роль в активації фагоцитозу [171; 206].

В I-му триместрі гестації у жінок з хронічною патологією ГБС та обтяженим репродуктивним анамнезом мали місце суттєві зсуви з боку показників ПОЛ (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Показники ПОЛ у I-му триместрі гестації у пацієток з обтяженим преморбідним фоном (M±m)

Показник	Контрольна група	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n=118)		P
		група спостереження (n=54)	пацієтки із загрозою викидня (n=64)	
МДА, мкмоль/л	3,9±0,2	5,3±0,3***	7,8±0,4***	<0,001
ДК, мкмоль/л	6,6±0,2	8,3±0,18***	9,7±0,24***	<0,001
ПГЕ, %	3,5±0,3	5,9±0,2***	8,4±0,4***	<0,001

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою обстежених та групою контролю; P – вірогідність між показниками групи спостереження та групи із загрозою викидня

Рівень МДА у сироватці крові пацієток групи спостереження був вище аналогічного показника при фізіологічній вагітності (контрольна група) в 1,36 рази, що дорівнювало (5,3±0,3) мкмоль/л (P<0,001). Зростання концентрації МДА у сироватці крові в період вагітності у жінок з обтяженим преморбідним фоном свідчить про інтенсифікацію процесів пероксидації ліпідів мембран клітин ендотелію судин. В обстежених пацієток концентрація ДК була підвищеною в 1,27 рази відносно контрольної групи (P<0,001), що дорівнювало (8,3±0,18) мкмоль/л. Високий вміст первинних метаболітів ПОЛ (ДК) при вагітності у хворих із хронічними захворюваннями ГБС та НВ у ранньому терміні в анамнезі свідчив про вираженість метаболічних зсувів, які характеризувалися переважанням катаболічних реакцій.

Показник ПГЕ у жінок групи спостереження в I-му триместрі гестації зростав в 1,69 рази (до (5,9±0,2)%, контрольна група (3,5±0,3)%; P<0,001). За результатами досліджень Аскарбаєва К.А. та співав. (2016) встановлено, що зниження резистентності еритроцитів, зміна структурних і функціональних властивостей мембран, безсумнівно, впливає на адаптаційні процеси в організмі плода.

Отже, активація процесів ПОЛ при обтяженому акушерському анамнезі на фоні патології ГБС значно вище, ніж у жінок із фізіологічною вагітністю.

У пацієток із загрозою переривання вагітності виявлено більш суттєве зростання первинних та кінцевих метаболітів ПОЛ (табл. 5.1). Вміст кінцевого метаболіту (МДА) пероксидації ліпідів вдвічі вище контрольної групи ($P < 0,001$), при чому в 1,47 рази вище показника у жінок групи спостереження ($P < 0,001$). Концентрація первинного продукту ПОЛ (ДК) також зростала в 1,47 рази ($P < 0,001$) та 1,17 рази ($P < 0,001$) відповідно. Значення ПГЕ у жінок із загрозою мимовільного переривання вагітності було вище аналогічного показника у жінок контрольної групи в 2,40 рази ($P < 0,001$), та в 1,42 рази вище показника в групі спостереження ($P < 0,001$). Такі високі показники ПОЛ можна пояснити наявністю хронічних захворювань ГБС, а вагітність як стресовий фактор сприяє активації процесів вільнорадикального окислення із дестабілізацією клітинних біомембран (показник ПГЕ).

Таким чином продемонстровано особливе значення порушення процесів пероксидації ліпідів в патогенезі ускладнень вагітності (ранніх викиднів).

Посилення процесів ПОЛ призводить до виснаження АОЗ [169; 206]. Тому, нами проведено дослідження компонентів неферментативної ланки системи АОЗ (фракції глутатіону та сульфгідрильні групи). У вагітних з обтяженим акушерським анамнезом та хронічними захворюваннями ГБС відмічалися зміни в системі глутатіону. У жінок у I-му триместрі гестації на фоні обтяженого преморбідного фону (хронічні захворювання ГБС) при наявності репродуктивних втрат в анамнезі, відмічалось зменшення ВГ у крові в 1,28 рази відносно показника у жінок з фізіологічною вагітністю, і дорівнювало ($1,48 \pm 0,09$) ммоль/л; $P < 0,001$). Рівень окисленої фракції глутатіону навпаки збільшувався в 1,08 рази, що складало ($0,40 \pm 0,05$) ммоль/л ($P = 0,68$). При цьому, у пацієток з групи спостереження із клініко-інструментальними ознаками загрози викидня відмічався більш виражений дисбаланс в системі глутатіону. Вміст ВГ у крові у цих жінок суттєво зменшувався (в 2,49 рази; $P < 0,001$), тоді як рівень ОГ підвищувався в 1,38 рази ($P < 0,05$) відносно аналогічного показника у жінок із

фізіологічною вагітністю і складав у середньому ($0,40 \pm 0,05$) ммоль/л та ($0,51 \pm 0,07$) ммоль/л відповідно (табл. 5.2).

Отже, зниження концентрації ВГ у жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні преморбідної патології ГБС при посиленні його синтезу при фізіологічній вагітності свідчить про наявність вираженої ендогенної інтоксикації у вагітних групи спостереження.

Таблиця 5.2

Рівень глутатіону та тіолових сполук у крові вагітних у I-му триместрі гестації на фоні обтяженого преморбідного фону ($M \pm m$)

Показник	Контрольна група	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n=118)		P
		група спостереження (n=54)	Пацієнтки із загрозою викидня (n=64)	
ВГ, ммоль/л	$1,89 \pm 0,1$	$1,48 \pm 0,09^{***}$	$0,76 \pm 0,05^{***}$	$<0,001$
ОГ, ммоль/л	$0,37 \pm 0,06$	$0,4 \pm 0,04$	$0,51 \pm 0,04^*$	$>0,05$
ВГ/ОГ	$5,11 \pm 0,3$	$3,70 \pm 0,2^{***}$	$1,49 \pm 0,2^{***}$	$<0,001$
SH-групи, нмоль/л (депротеїнат крові)	$3,54 \pm 0,27$	$4,94 \pm 0,24^{***}$	$7,04 \pm 0,19^{***}$	$<0,001$

Примітка: достовірна різниця при P * - $<0,05$, *** - $<0,001$ між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками групи спостереження та групи із загрозою викидня

В якості показника ефективного захисту організму людини від шкідливого впливу продуктів пероксидації ліпідів використовують динаміку співвідношення ВГ/ОГ [104; 199]. Інтегральний індекс ВГ/ОГ в I-му триместрі гестації у жінок з преморбідною патологією ГБС був менше показника при фізіологічній вагітності в 1,38 рази ($P < 0,001$). При загрозі мимовільного викидня встановлено більш суттєві зміни співвідношення ВГ/ОГ, а саме - його рівень складав у середньому $1,49 \pm 0,2$, тобто був менше показника контрольної групи в 3,43 рази ($P < 0,001$) (табл. 5.2). Необхідно відмітити, що вивчений індекс можна вважати прогностичним критерієм щодо НВ у ранньому терміні при наявності хронічних захворювань ГБС, оскільки у жінок із ознаками загрози викидня значення ВГ/ОГ

менше значення індексу у жінок групи спостереження без явних проявів загрози викидня в 2,48 рази ($P < 0,001$) (рис. 5.1).

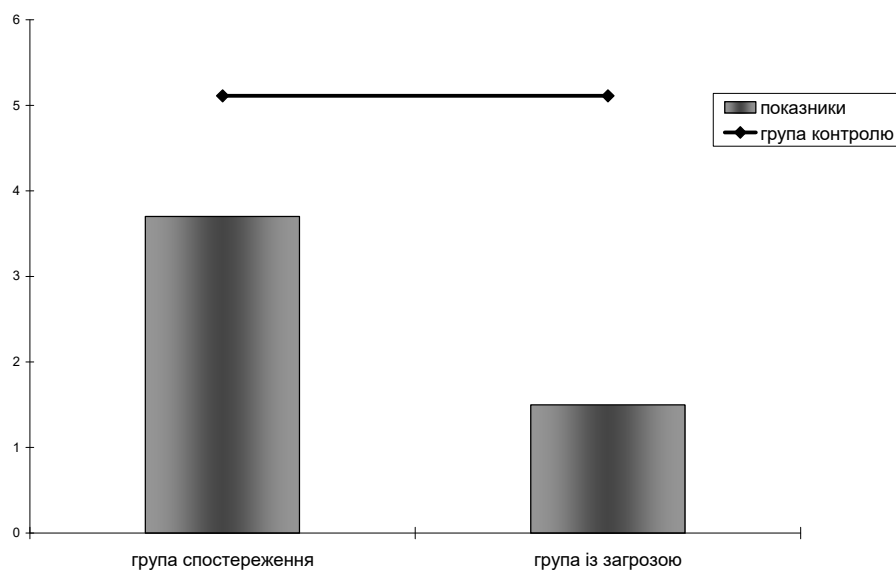


Рис. 5.1 Динаміка ВГ/ОГ у пацієток із формуванням ускладнень при вагітності

Рівень тілових сполук у крові розглядається як показник загальної реактивності організму при різних патологічних станах [120; 243]. Рівень SH-груп у депротейнаті крові жінок групи спостереження збільшувався в 1,40 рази ($P < 0,001$) відносно показника при фізіологічній вагітності, що складало $(4,94 \pm 0,24)$ нмоль/л. У вагітних з ускладненим перебігом вагітності (загроза викидня) на фоні хронічних захворювань ГБС відмічалось більш суттєве зростання рівня тілових сполук (до $(7,04 \pm 0,19)$ нмоль/л, тобто вдвічі вище референтної норми (при фізіологічній вагітності) ($P < 0,001$) (табл. 5.2).

Таким чином, встановлено, що при наявності преморбідної патології ГБС та епізодів НВ в I-му триместрі в анамнезі у вагітних відбувається дисбаланс неферментативної ланки АОЗ із зростанням концентрації сульфгідрильних груп у безбілковій крові, що вказувало на інтенсифікацію вільно-радикальних процесів. У пацієток із загрозою викидня виявлено більш виражені ознаки - зменшення активності ВГ, що дозволяє розглядати процеси ПОЛ як ланку в патогенезі цієї патології. Збільшення рівня ДК і МДА, а також концентрації ВГ у жінок з

фізіологічною вагітністю можна пояснити як реакцію адаптації організму жінки, спрямовану на збереження вагітності.

Отже, окислювальний стрес спричиняє дисбаланс між про- та антиоксидантами в бік переважання процесів окислення, що призводить до пошкодження клітин і тканин, порушення окисно-відновної рівноваги і модифікації білків (за результатами SH-груп). Визначення показників про- та антиоксидантної системи дозволяє своєчасно виявляти ці порушення та своєчасно застосовувати патогенетичну терапію таких ускладнень вагітності, як мимовільний викидень.

Важлива роль у забезпеченні нормального розвитку гестації належить різним компонентам ліпідного спектра крові (ЗХ, транспортним формам жирів – ХС ЛПДНЩ, ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ). Ліпіди в процесі метаболічних перебудов під час вагітності є джерелами макроергічних сполук, які беруть участь в нервовій регуляції, структурі і функціях різних органів і тканин. Найбільш важливе значення ХС надають його унікальні хімічні властивості, завдяки яким він бере активну участь у формуванні плаценти [72; 146].

Аналіз ліпідного профілю сироватки крові в І-му триместру гестації у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі виявив розбіжності у порівняння із ліпідним спектром крові у жінок з фізіологічною вагітністю (табл. 5.3).

Встановлено помірне зростання ЗХ у крові в 1,30 рази (група контролю $(4,43 \pm 0,32)$ ммоль/л; $P < 0,001$), яке не виходило за верхню межу (6,2 ммоль/л). Паралельно спостерігалось збільшення ХС ЛПНЩ в 2,23 рази (група контролю $(2,13 \pm 0,26)$ ммоль/л, $P < 0,001$) та ХС ЛПДНЩ – в 1,30 рази (група контролю $(0,67 \pm 0,17)$ ммоль/л; $P = 0,37$). Надвисокий рівень ЛПНЩ та ЛПДНЩ на фоні гормональних змін у вагітних в І-му триместрі сприяє відкладенню ХС у стінках судин, що викликає деформацію та звуження їх просвіту аж до повної закупорки артерій [7; 56; 178].

Таблиця 5.3

Показники ліпідного обміну у вагітних з хронічною патологією ГБС та обтяженим акушерським анамнезом ($M \pm m$)

Ліпідний спектр	Група контролю	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n=118)		P
		група спостереження (n=54)	пацієнтки із загрозою викидня (n=64)	
ЗХ, ммоль/л	4,43±0,32	7,12±0,34***	10,3±0,29***	<0,001
ТГ, ммоль/л	1,34±0,21	1,92±0,24***	2,36±0,14***	=0,12
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,63±0,34	1,51±0,18	1,47±0,14	=0,86
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,13±0,26	4,74±0,28***	7,76±0,21***	<0,001
ХС ЛПДНЩ, моль/л	0,67±0,17	0,87±0,13	1,07±0,18	=0,37

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою та нормою; P – вірогідність між показниками груп.

При фізіологічній вагітності відбувалося помірне зростання ТГ (до $(1,34 \pm 0,21)$ ммоль/л) у крові, тоді як у вагітних з обтяженим преморбідним фоном та акушерським анамнезом (група спостереження) його рівень зростав в 1,43 рази ($P < 0,001$) від здорових вагітних (табл. 5.3). Високий рівень ТГ у пацієнток групи спостереження пов'язували з наявністю хронічної патології ГБС, оскільки синтез ТГ відбувається у печінці та кишечнику. Вважається, що до гіпертригліцеридемії призводить підвищення рівня естрогенів при вагітності, що сприяє розвитку функціонального холестазу [21; 68; 76].

У жінок в період I-го триместру гестації з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі виявлена тенденція до зменшення вмісту ХС ЛПВЩ у крові ($(1,51 \pm 0,18)$ ммоль/л проти групи контролю $(1,63 \pm 0,34)$ ммоль/л; $P = 0,76$) (табл. 5.3). При недостатній кількості цієї фракції ХС порушуються функції нирок, печінки, залоз внутрішньої секреції, що необхідно враховувати в комплексній терапії вагітних жінок із вираженою дисліпідемією.

Необхідно відмітити, що більш виражені зміни ліпідного спектру крові спостерігалися у пацієнток із гіпертонічно-гіперкінетичною дискінезією ЖМ та

ЖВШ. Так, рівень ЗХ у крові складав у середньому $(6,00 \pm 0,16)$ ммоль/л, тобто вище групи контролю в 1,35 рази ($P < 0,001$); вміст ТГ - до $(2,05 \pm 0,09)$ ммоль/л (в 1,52 рази; $P < 0,001$). Найбільш суттєве зростання відмічалось концентрації ХС ЛПНЩ (в 1,80 рази; $P < 0,001$), що дорівнювало $(3,83 \pm 0,19)$ ммоль/л, менш значно - рівень ХС ЛПДНЩ (в 1,54 рази; $P = 0,10$) і становило $(1,03 \pm 0,11)$ ммоль/л. Найменший рівень відзначався щодо ХС ЛПВЩ у крові, який дорівнював $(1,14 \pm 0,17)$ ммоль/л, що статистично менше норми в 1,43 рази ($P = 0,20$) (рис. 5.2). Враховуючи, що гіпертригліцеридемія при вагітності підтримує рівень естрогенів, однак у хворих із патологією ГБС сприяє розвитку холестазу.

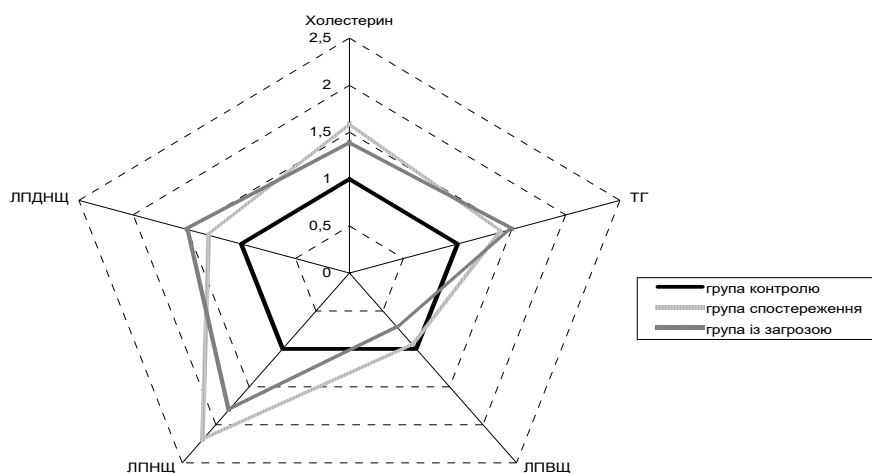


Рис. 5.2 Рівень ХС та його фракцій у крові вагітних із холестазом на фоні хронічних захворювань ГБС

Отже, у всіх обстежених вагітних в ранній термін гестації із хронічними захворюваннями ГБС відмічалася зміна ліпідного спектру крові, що можна пов'язати із нестабільним патологічним процесом у печінці та потребує проведення відповідних лікувальних заходів.

При аналізі ліпідограми крові у жінок з клініко-інструментальними ознаками загрози викидня встановлено суттєві зсуви ліпідів крові (табл. 5.3). Вміст ЗХ зростав в 2,33 рази відносно групи контролю ($P < 0,001$), причому був вище верхньої межі фізіологічної норми в 1,66 рази ($P < 0,001$). Концентрація ХС

ЛПНЩ, який відповідає за надходження холестерину до тканин, зростала стосовно групи контролю в 3,64 рази ($P < 0,001$) та в 1,64 рази ($P < 0,001$) відповідно до показника пацієток з обтяженим акушерським анамнезом та преморбідною патологією ГБС (група спостереження).

В результаті проведених досліджень виявлено суттєве зростання ТГ у крові жінок із ускладненою вагітністю - в 1,76 рази ($P < 0,001$) та відносно групи спостереження – в 1,23 рази ($P = 0,12$). Встановлено, що високий рівень ТГ викликає обструкцію капілярів та сприяє розвитку локальної ішемії при вагітності [22; 39; 44]. Рівень ХС ЛПДНЩ складав у середньому ($1,30 \pm 0,18$) ммоль/л, що вище групи контролю в 1,94 рази ($P = 0,11$) та вище показника групи спостереження в 1,35 рази ($P = 0,37$). Надлишковий вміст «поганого» ХС свідчить про формування запальної реакції у стінці судин [49; 95].

Вміст ХС ЛПВЩ у крові жінок при загрозі мимовільного викидня був дорівнював ($1,47 \pm 0,14$) ммоль/л, що не відрізнявся від показника групи спостереження ($P = 0,86$), хоча був менше групи контролю в 1,11 рази ($P = 0,66$). Дисбаланс між вмістом ТГ та ХС ЛПВЩ - високий рівень ТГ на фоні зменшення ХС ЛПВЩ у крові можна пов'язати із підвищеним ризиком ускладнень вагітності (викидень).

Виявлені зміни балансу в ліпідному спектрі крові вагітних з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС можна розцінити як предиктори ендотеліальної дисфункції в I-му триместрі гестації із високою ймовірністю формування мимовільного викидня.

5.2 Стан прооксидантно-антиоксидантного статусу і ліпідний спектр крові у пацієток з хронічними дифузними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі в прегравідарному періоді

Одним з регуляторних метаболічних механізмів є стабільність між процесами ПОЛ та активністю АОЗ, які утворюють єдину систему та забезпечують окислювально-відновний гомеостаз на оптимальному для цілісного організму

рівні. У пацієток з хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі в прегравідарному періоді відмічено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації (рис. 5.3).

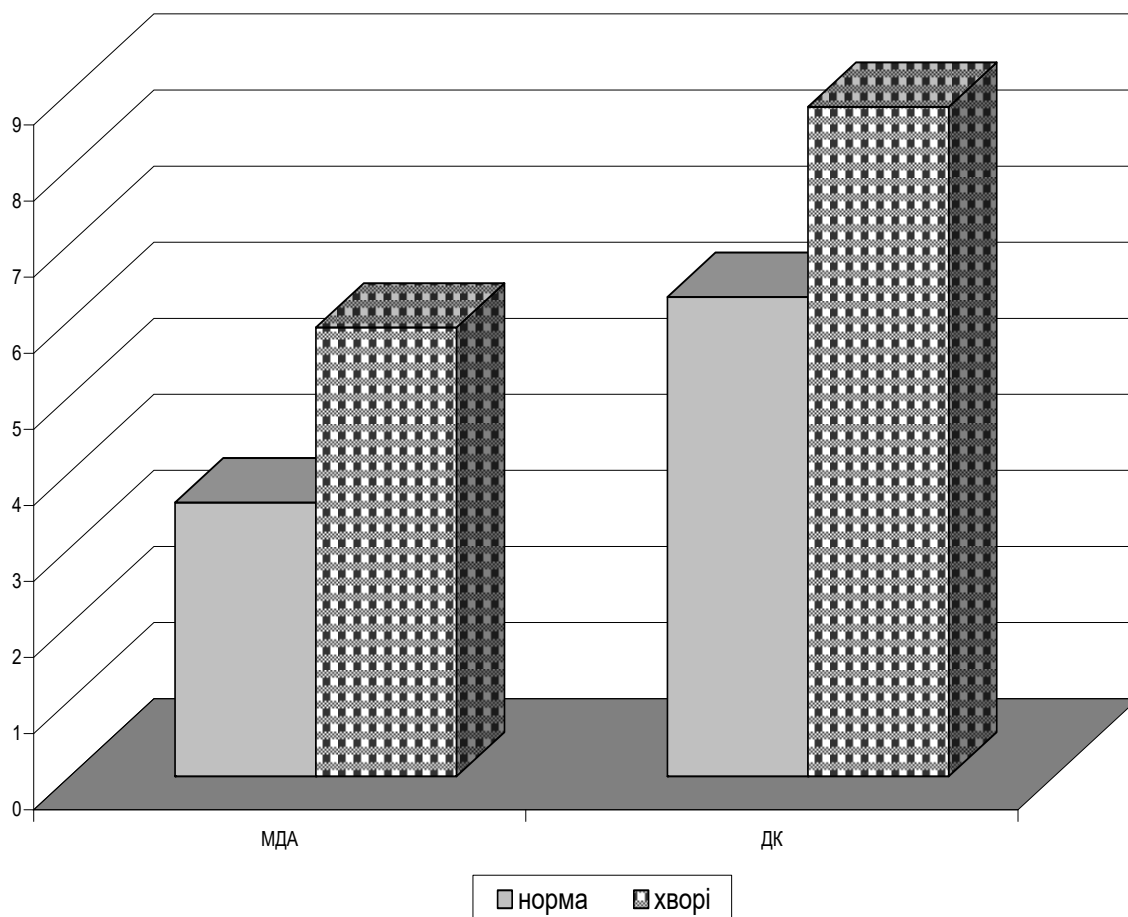


Рис. 5.3 Рівень показників ПОЛ у пацієток з хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді (до лікування)

В групі спостереження концентрація МДА у сироватці крові в цей період обстеження дорівнювала в середньому ($5,9 \pm 0,2$) мкмоль/л (при нормі ($3,6 \pm 0,1$) мкмоль/л; $P < 0,001$), тобто була вище в 1,64 рази. У хворих із клініко-лабораторними ознаками НАСГ на фоні обтяженого акушерського анамнезу рівень кінцевих продуктів вільнорадикального окислення досягав у середньому ($7,3 \pm 0,2$) ммоль/л, що в 2,03 рази вище норми ($P < 0,001$). При стабільному патологічному процесі у печінці (стеатозі) вміст МДА зростав в 1,25 рази, що складало у середньому ($4,5 \pm 0,1$) ммоль/л ($P < 0,001$) (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Показники пероксидації ліпідів у хворих на хронічні захворювання ГБС в залежності від вираженості патологічного процесу у печінці (M±m)

Показники	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n= 108)	
		НАСГ ст. загострення (n= 57)	стеатоз печінки (n=51)
МДА, мкмоль/л	3,6±0,1	7,3±0,2***	4,5±0,1***
ДК, мкмоль/л	6,3±0,15	10,4±0,4***	7,2±0,3***
ПГЕ, %	3,5±0,15	10,3±0,3***	5,4±0,2***

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою та групою контролю

Отже, при наявності дифузних захворювань ГБС у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі, у прегравідарному періоді спостерігалось підвищення вмісту у сироватці крові кінцевого продукту пероксидації ліпідів (МДА), що підтверджувало хронічний процес у ГБС.

Рівень первинних продуктів ПОЛ у пацієток групи спостереження дорівнював у середньому (8,8±0,3) мкмоль/л (при нормі (6,3±0,15) мкмоль/л; P<0,001), тобто кратність зростання складала 1,40 рази (рис. 5.3). Нами проаналізовано зміни показника ДК в залежності від вираженості патологічного процесу у ГБС обстежених пацієток. При НАСГ його рівень був максимальним, що становило (10,4±0,4) мкмоль/л, а при стеатозі – (7,2±0,3) мкмоль/л, що вище норми в 1,65 рази (P<0,001) та 1,14 рази (P<0,001) відповідно (табл. 5.4). Отже, при наявності хронічної патології ГБС у хворих з обтяженим акушерським анамнезом відбувається більш значна стимуляція вільнорадикального окислювання ліпідів, що збільшує вміст в крові первинних та кінцевих метаболітів ПОЛ - МДА і ДК.

Найбільш вразливим об'єктом для дії продуктів ПОЛ є мембрана еритроцитів, при цьому відбувається підвищення її проникності, що і обумовлює процес гемолізу еритроцитів із ініціацією «активних форм кисню» з низьким рівнем його утилізації [135; 193; 169]. Показник ПГЕ у жінок з обтяженим акушерським анамнезом при хронічних захворюваннях ГБС під час передгравідарної підготовки

дорівнював $(7,9 \pm 0,2)\%$, що вірогідно вище норми в 2,26 рази ($P < 0,001$). При цьому при НАСГ його значення збільшувалося в 2,94 рази ($P < 0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,54 рази ($P < 0,001$) (табл. 5.4). Отже, ці зміни можуть бути обумовлені прогресуванням процесів вільнорадикального окислення на фоні недостатності антиоксидантних механізмів на етапі розвитку запального процесу у печінці.

Біохімічна функція глутатіону пов'язана з відновленням та детоксикацією органічних перекисів. Головним органом синтезу глутатіону у ссавців є печінка, яка забезпечує до 90% всього циркулюючого глутатіону у фізіологічних умовах. Під час взаємодії глутатіону з гідроперекисом утворюються нешкідливі органічні спирти, які в подальшому окислюються [206; 207].

Важливе значення ВГ в процесах окислення ліпідів визначається його участю в регуляції клітинного редокс-залежного сигналу, а також тим фактом, що він є внутрішньоклітинним антиоксидантом, відіграє роль «пастки» вільних радикалів [104; 199].

У результаті проведених досліджень встановлено, що у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі в прегравідарному періоді відмічається зменшення ВГ в 1,33 раз (при нормі $(1,0 \pm 0,05)$ ммоль/л; $P < 0,001$), тоді як його окисна фракція (ОГ) – зростала в 1,73 рази (при нормі $(0,26 \pm 0,02)$ ммоль/л; $P < 0,01$) (рис. 5.4)

При стеатозі печінки у пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі спостерігалось помірне зниження ВГ у крові (в 1,20 рази; $P < 0,001$), тоді як у хворих з НАСГ вміст цієї фракції глутатіону суттєво зменшувався (в 1,49 рази; $P < 0,001$), що дорівнювало $(0,83 \pm 0,04)$ ммоль/л та $(0,67 \pm 0,06)$ ммоль/л. У хворих із НАСГ вміст ОГ у крові збільшувався в 1,96 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи $(0,51 \pm 0,07)$ ммоль/л, а при стеатозі печінки - в 1,46 рази ($P < 0,001$), що складало $(0,38 \pm 0,04)$ ммоль/л.

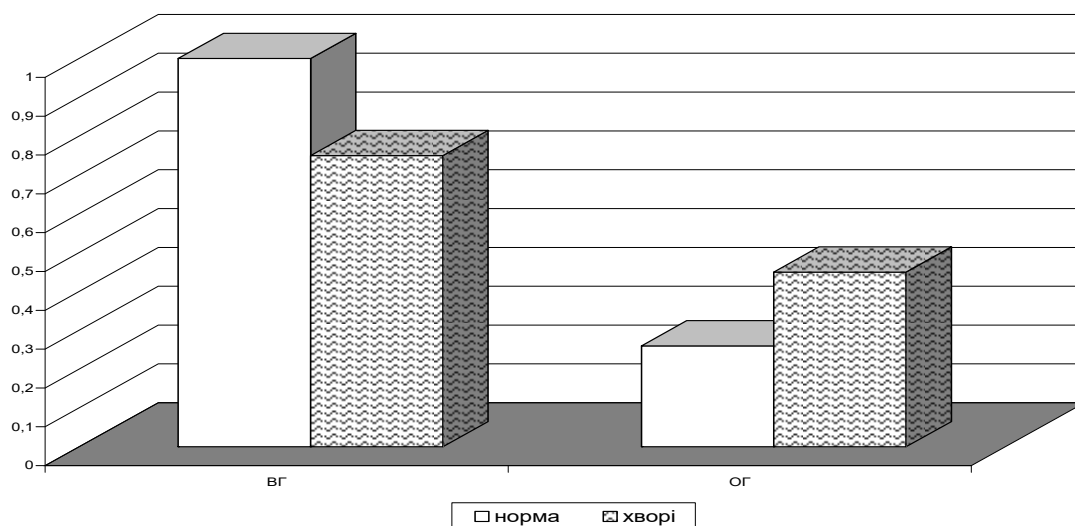


Рис. 5.4 Порушення в системі глутатіону у прегравідарному періоді у жінок із хронічними захворюваннями ГБС

Підтримка оптимального співвідношення ВГ/ОГ у клітині є провідним фактором для нормального її функціонування і виживання. Тому вкрай важливо суворо контролювати систему, регулюючи дане співвідношення. Коефіцієнт ВГ/ОГ в обстежених жінок групи спостереження зменшувався у середньому в 2,31 рази (при нормі $3,85 \pm 0,06$; $P < 0,01$) і складав $1,67 \pm 0,06$. Індивідуальний аналіз показав, що максимально низьке значення цього індексу виявлено у пацієток із загостренням НАСГ – в 2,94 рази ($P < 0,001$) і менш суттєве (в 1,77 рази; $P < 0,001$) – при стеатозі печінки (табл. 5.5).

При нестачі ВГ відбувається перевантаження печінки і як наслідок порушується процес виведення токсичних речовин з організму з розвитком інтоксикації. Різноманітні і важливі функції глутатіону пов'язані з наявністю в молекулі SH-групи. Окислення по SH-групі є базовим механізмом центральної ролі тиол-опосередкованого окислювально-відновного контролю в клітинному метаболізмі [106]. Рівень SH-груп у депротейнаті крові у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС збільшувався в півтори рази (при нормі $(3,05 \pm 0,15)$ нмоль/л; $P < 0,001$), що становило $(4,58 \pm 0,23)$ нмоль/л.

Таблиця 5.5

Показники системи глутатіону у хворих на хронічні захворювання ГБС в залежності від вираженості патологічного процесу у печінці ($M \pm m$)

Показники	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n=108)	
		НАСГ ст. загострення (n=57)	стеатоз печінки (n=51)
ВГ, ммоль/л	1,00±0,05	0,67±0,06***	0,83±0,04***
ОГ, ммоль/л	0,26±0,02	0,51±0,07***	0,38±0,04***
ВГ/ОГ	3,85±0,06	1,31±0,04***	2,18±0,05***
SH-групи, нмоль/л (депротейнат крові)	3,05±0,15	5,27±0,19***	3,89±0,12***

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою та групою контролю

Однак, при аналізі збільшення концентрації сульфгідрильних груп у депротейнаті крові в залежності від активності патологічного процесу у ГБС встановлено, що при НАСГ його рівень збільшився в 1,73 рази ($P < 0,001$) і стеатозі – в 1,28 рази ($P < 0,001$) (табл. 5.5).

Отже, зростання рівню ОГ на фоні недостатності його відновленої фракції свідчить про наявність оксидантного стресу, а підвищений рівень тіолових груп у депротейнаті крові – про зрив адаптаційних резервів організму у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічної патології печінки, що необхідно враховувати в лікуванні означеного контингенту жінок.

Холестерин в організмі людини синтезується головним чином в печінці, при цьому він знаходиться в динамічній рівновазі з ХС плазми крові. Достатня для організму кількість ХС підтримується його постійним синтезом в клітинах печінки. Залежно від активності печінкових клітин концентрація ХС плазми крові може істотно змінюватися [21; 154; 155; 246]. В прегравідарний період у пацієток із хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі показники ліпідного профілю крові відрізнялися від норми, що проявлялося збільшенням вмісту атерогенних (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ГТ) та зменшенням концентрації антиатерогенних - ХС ЛПВЩ (табл. 5.6).

Таблиця 5.6

Ліпідний спектр крові у хворих з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі ($M \pm m$)

Показник	норма	Обстежені хворі (n=108)	Межі коливань	P
ЗХ, ммоль/л	4,03±0,12	6,9±0,4	5,3 – 8,1	<0,001
ТГ, ммоль/л	0,92±0,09	1,4±0,3	0,9 – 1,9	=0,13
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,16±0,22	5,3±0,5	2,4 – 6,5	<0,001
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,26±0,09	0,66±0,2	0,4 – 1,03	<0,001
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,61±0,25	0,94±0,3	0,7 – 2,0	>0,05

Примітка: вірогідність різниці показників вирахована між показником групи та нормою

Рівень ЗХ у пацієток групи спостереження складав у середньому ($6,9 \pm 0,4$) ммоль/л (при нормі ($4,03 \pm 0,12$) ммоль/л; $P < 0,001$), а коливання показника були в межах від 5,3 ммоль/л до 8,1 ммоль/л. Причому у більшості обстежених (77 жінок – 71,3%) його рівень не перевищував 6,4 ммоль/л, тобто було «помірне» його зростання, однак у 14 осіб (13,0%) вміст ЗХ суттєво зростав (більше 6,5 ммоль/л), що свідчило про загрозу атеросклерозу судин.

У жінок із хронічними захворюваннями ГБС при наявності репродуктивних втрат в анамнезі рівень ТГ у крові дорівнював в середньому ($1,4 \pm 0,2$) ммоль/л (при нормі ($0,92 \pm 0,09$) ммоль/л; $P = 0,13$), з коливаннями показника (0,9 – 1,9) ммоль/л. Індивідуальний аналіз виявив, що у 49 жінок (45,4%) рівень ТГ був вище 1,5 ммоль/л і ці жінки відзначали тривале використання протизапліднюючих засобів. Надлишкове надходження жирних кислот у печінку при стеатозі призводить до невідповідності синтезу і секреції ТГ. При стеатозі печінки перевантажені ТГ гепатоцити гинуть шляхом апоптозу. Тельця апоптозу «засмічують» міжклітинне середовище, ініціюючи біологічну реакцію запалення, поглинання макрофагами інтерстиціальної тканини. При активації біологічної реакції запалення стеатоз печінки перетворюється в стеатогепатит [70; 125; 186].

В результаті дослідження встановлено зростання рівня ХС ЛПНЩ у крові до $(5,3 \pm 0,25)$ ммоль/л, що достовірно відрізняється від його фізіологічної норми $(2,16 \pm 0,22)$ ммоль/л; $P < 0,001$), при розбіжності показника в межах від 2,4 ммоль/л до 6,5 ммоль/л. Необхідно відмітити, що у більшості (73 жінок – 67,6%) обстежених групи спостереження концентрація ХС ЛПНЩ не виходила за межі фізіологічної норми $(1,7 - 3,8)$ ммоль/л). Однак у частини пацієток (11 осіб – 10,2%) його вміст був вище 3,9 ммоль/л, ця фракція ХС слабо зв'язується з печінковими рецепторами і довше знаходиться у крові, тому високий вміст ХС ЛПНЩ свідчив про наявність метаболічних уражень печінки.

ХС ЛПДНЩ транспортують ендогенні ліпіди, ТГ, фосфоліпіди та ефіри ХС, тобто вони виконують роль переносника ліпідів в організмі. У всіх обстежених пацієток відмічалось зростання рівня ХС ЛПДНЩ у крові (від 0,4 ммоль/л до 1,03 ммоль/л), а середнє його значення становило $(0,66 \pm 0,2)$ ммоль/л (при нормі $(0,26 \pm 0,09)$ ммоль/л; $P < 0,001$). При недостатній кількості ХС ЛПВЩ відбувається накопичення цієї фракції ХС з відкладанням його на стінках судин у вигляді бляшок з обмеженням току крові.

Рівень ХС ЛПВЩ в певній мірі відображає активність зворотного транспорту ХС до клітин печінки. У жінок із обтяжених акушерським анамнезом при хронічних захворюваннях ГБС концентрація ХС ЛПВЩ у крові складала у середньому $(0,94 \pm 0,3)$ ммоль/л (при нормі $(1,61 \pm 0,25)$ ммоль/л; $P > 0,05$), що достовірно відрізнялося від норми. При чому у 45 пацієток (41,7%) його вміст залишався в межах норми (більше 1,0 ммоль/л), що розцінювалося як збереження здатності організму жінок із хронічними захворюваннями ГБС транспортувати ХС у печінку для його утилізації. У решти обстежених (63 осіб – 58,3%) рівень ХС ЛПВЩ зменшувався, що свідчило про порушення функціональної активності гепатоцитів.

Таким чином, при захворюваннях ГБС відбувається порушення обміну ХС з накопиченням його в організмі. Безпосереднім результатом цього накопичення є розвиток оксидативного стресу - активація процесів ПОЛ клітинних мембран на

фоні перевантаження системи АОЗ, що лежить в основі патогенезу стеатозу печінки, а при подальшому прогресуванню - НАСГ [237; 246; 265; 267].

5.3 Діагностичне значення активності MMP-9 та TIMP-1 при обтяженому преморбідному фоні у жінок під час вагітності та у прегравідарному періоді

Металопротеїнази беруть участь в розвитку і регуляції запальної реакції, регулюючи міграцію макрофагів і лімфоцитів, проникність судин, а також регулюють активність запальних медіаторів - цитокінів та хемокінів. Роль позаклітинних протеїназ складається в активації та регуляції тканинної перебудови. Значення MMP 9-го типу при вагітності визначається ходом імплантації, плацентації, а також впливає на інвазивну здатність трофобласту в ендометрії [124].

Рівень сироваткових MMP-9 у пацієток з порушенням функції печінки в період I-го триместру гестації був вище, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю в 2,17 рази (контрольна група $(168 \pm 7,8)$ нг/мл; $P < 0,001$). При загрозі викидня рівень ферменту протеолізу зростав в 1,37 рази відносно жінок групи спостереження ($P < 0,001$) і ще більше відносно показника при фізіологічній вагітності (майже втричі; $P < 0,001$) (табл. 5.7).

Отже, при вагітності, яка ускладнена розвитком викидня, вміст біохімічного фактору збільшується. Отримані результати демонструють зростання активності MMP-9 на початкових етапах плацентації. Висока секреція біохімічного фактору викликає зміни протеолітичної активності трофобласту, що сприяє порушенню будови та повноцінного функціонування матково-плацентарного комплексу [124; 158].

Активність тканинних ферментів регулюється їх специфічними інгібіторами – TIMP, які придушують активність MMP. У всіх пацієток з обтяженим преморбідним фоном в I-му триместрі гестації відбувалося підвищення вмісту TIMP-1 у сироватці крові, що є ознакою накопичення позаклітинного колагену і фактором ризику розвитку склеротичних змін в тканинах трофобласту.

Таблиця 5.7

Рівень MMP-9 та її інгібітору TIMP-1 у сироватці крові в період гестації у пацієток з обтяженим преморбідним фоном ($M \pm m$)

Показники	Група контролю	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n= 39)		P
		група спостереження (n=20)	жінки із загрозою викидня (n=19)	
MMP-9, нг/мл	168±7,8	364±21,0***	498±16,8***	<0,001
TIMP-1, нг/мл	832±15	854±14,3	723±10,4***	<0,001
MMP-9/TIMP-1	0,20±0,08	0,43±0,10	0,69±0,09***	>0,05

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками в групах обстежених

Рівень TIMP-1 в групі спостереження мав лише тенденцію до збільшення ((854±14,3) нг/мл проти (832±15) нг/мл; P=0,29). Необхідно відзначити, що в групі жінок із загрозою переривання вагітності вміст TIMP-1 у сироватці крові зменшувався в 1,17 рази щодо групи спостереження (P<0,001), а також був менше показника групи контролю в 1,14 рази (P<0,001). У 8 пацієток (42,1%) виявлено мінімальні значення TIMP-1 у сироватці крові (менш 650 нг/мл), в яких протягом 10-12 днів діагностовано передчасне переривання вагітності. Зменшення активності TIMP-1 (не більше 680 нг/мл) можна вважати прогностичним фактором несприятливого перебігу вагітності у ранньому терміні (I-й триместр). Отже, зростання активності та вмісту MMP-9 на фоні зниження TIMP-1 перешкоджає нормальному процесу інвазії бластоцисти.

Важливо аналізувати не тільки абсолютну кількість MMP та активність його інгібітору, а й співвідношення концентрації фермент/інгібітор. Показник співвідношення сироваткових MMP-9/TIMP-1 в групі спостереження збільшувався відносно групи контролю вдвічі (0,43±0,10 проти 0,20±0,08; P=0,08), при загрозі викидня – в 3,45 рази (P<0,001). Отже, виявлене зростання концентрації сироваткових ферментів протеолізу (MMP-9) та зменшення їх тканинного інгібітору (TIMP-1) у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних захворювань ГБС в ранньому періоді гестації свідчить

про активацію процесів руйнування позаклітинного матриксу та дає змогу спрогнозувати виникнення ускладнень вагітності, зокрема викидня.

У хворих на НАСГ при тривалому спостереженні відмічається прогресування не тільки запального процесу, а й фіброзу, причому цей процес перебігає без клінічних маніфестацій. Доведено, що MMP-9 асоційована з хронічними запальними захворюваннями, ремоделюванням тканин і репарації, процесингу цитокінів. Надмірна експресія MMP-9 відзначається при різних патологічних станах, які характеризуються надмірним фіброзом (експериментальний біліарний фіброз, хронічний панкреатит, фіброз легень) [100; 269].

В результаті проведених досліджень встановлено, що рівень сироваткової MMP-9 в обстежених пацієнток з хронічною патологією ГБС в прегравідарному періоді достовірно перевищував значення показника міжклітинного матриксу у здорових осіб в 2,66 рази (при нормі $(116 \pm 4,5)$ нг/мл, $P < 0,001$) і становив в середньому $(308 \pm 19,4)$ нг/мл. Активність TIMP-1 у сироватці крові пацієнток групи спостереження збільшувалася в середньому в 1,30 рази (при нормі $(880,5 \pm 30,0)$ нг/мл; $P < 0,001$), що дорівнювало $(1131 \pm 37,2)$ нг/мл. Таким чином, значення співвідношення MMP-9/TIMP-1 також збільшувалося і становило $0,27 \pm 0,06$, тобто вдвічі вище норми (при нормі $0,13 \pm 0,08$; $P = 0,17$) (рис. 5.5).

Отже, у пацієнток із хронічними захворюваннями ГБС виявлено біохімічні маркери прогресування фіброзу печінки – зростання ферментів тканинного протеолізу та їх інгібіторів, тому MMP-9/TIMP-1 може розглядатися в якості потенційного неінвазивного маркера діагностики фіброзу печінки.

Проведено аналіз біохімічного фактору протеолізу (MMP-9 та його тканинного інгібітору TIMP-1) у сироватці крові хворих із хронічною патологією ГБС в залежності від вираженості патологічного процесу у паренхімі печінці (табл. 5.8).

Мінімальні зміни сироваткової MMP-9 відмічалися при стеатозі печінки, її вміст збільшувався в 1,38 рази ($P < 0,001$), дорівнюючи в середньому $(232 \pm 8,2)$ нг/мл. У хворих із клініко-інструментальними ознаками НАСГ спостерігалось суттєве зростання вмісту MMP-9 (в 2,29 рази; $P < 0,001$ відносно норми) і складало

(1320±29,7) нг/мл, що пов'язано із наявністю активного запального процесу у печінці та пошкодженням проникливості ендотелію.

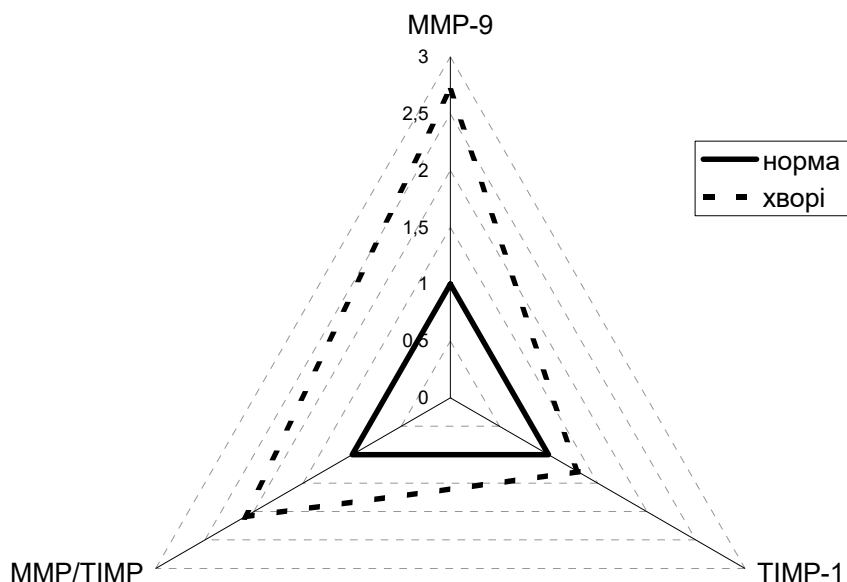


Рис. 5.5. Рівень ферменту протеолізу та його інгібітору (ММР-9 та ТІМР-1) у сироватці крові пацієнок із хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді

Таблиця 5.8

Концентрація ММР-9 та ТІМР-1 у сироватці крові у хворих із захворюваннями ГБС в залежності вираженості патологічного процесу у печінці (M±m)

Показники	норма	Обстежені хворі із хронічною патологією ГБС (n= 39)	
		НАСГ ст. загострення (n=20)	стеатоз печінки (n=19)
ММР-9, нг/мл	116±4,5	384±6,5***	232±8,2***
ТІМР-1, нг/мл	880±30	1320±29,7***	941±14,5
ММР-9/ТІМР-1	0,13±0,08	0,29±0,05	0,25±0,03

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та групою контролю

Причому необхідно відзначити, що встановлена кореляційна залежність між рівнем прозапального цитокіну TNF α та рівнем MMP-9 ($r=+0,46$; $P<0,05$). Враховуючи, що TNF α запускає синтез MMP-9, можна констатувати, що при підвищенні його активності відбувається активація MMP-9, що може вказувати на прогресію імунологічних порушень в тканини печінки і становленні переходу стеатозу в стеатогепатит [100].

Активність ендogenous інгібітору протеолізу TIMP-1 при стеатозі печінки збільшувалася відносно норми в 1,07 рази ($P=0,08$) і становила ($941\pm 14,5$) нг/мл. Кратність зростання TIMP-1 у сироватці крові пацієток з НАСГ відповідно до норми дорівнювала півтори рази ($P<0,001$), таким чином зростання TIMP-1 свідчить про зростання ступеню фіброзу. Доведено, що активність TIMP залежить від мікрооточення здорових тканин [66].

Значення співвідношення MMP-9/TIMP-1 збільшувалося незалежно від вираженості запально-фіброзного процесу у печінці (табл. 5.8). Досліджуваний індекс в обстежених пацієток із стеатозом печінки збільшувався майже вдвічі (при нормі $0,13\pm 0,08$; $P=0,17$), а при НАСГ – в 2,23 рази ($P=0,10$), що дорівнювало $0,25\pm 0,03$ та $0,29\pm 0,05$ відповідно.

Таким чином, прогресування фіброзного процесу в печінці асоціюється з дисбалансом в системі MMP-TIMP, який може призводити до порушення структури екстрацелюлярного матриксу паренхіми органу.

Резюме

Отримані результати свідчать про вплив несприятливого преморбідного фону у вигляді хронічних захворювань ГБС у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі на перебіг I-го триместру гестації, що супроводжується вираженими змінами метаболізму – розвитком окислювального стресу, що представляє собою дисбаланс між про- та антиоксидантними системами в бік переважання процесів вільнорадикального окислення (зростання у крові первинних та кінцевих метаболітів ПОЛ). Більш суттєві збільшення концентрації МДА та ДК були виявлені при розвитку загрози передчасного переривання вагітності. На фоні

активації процесів ПОЛ має місце виражений дисбаланс у системі глутатіону: концентрація ВГ суттєво знижалася на тлі підвищення окисленої його фракції та SH-груп у депротейнаті крові. Виявлений дисбаланс фракцій глутатіону мав кореляційний взаємозв'язок із клінічним перебігом гестації. Ступінь активації процесів ПОЛ (по рівню МДА та ДК) і окисної модифікації небілкових компонентів клітин (тіолових груп) робить ці параметри інтегративними критеріями для виявлення системних метаболічних розладів в періоді гестації у жінок з екстрагенітальною патологією з боку ГБС.

У хворих із порушеннями функції печінки (НАСГ, стеатоз печінки) відмічається розвиток ендогенної інтоксикації, при якій головним патогенетичним ланцюгом є дестабілізація клітинних мембран, що проявляється інтенсифікацією ПОЛ – збільшенням метаболітів у крові, що визначає глибину деструктивних процесів на системному рівні.

Аналіз змін ліпідного спектру крові у вагітних з обтяженим преморбідним фоном (репродуктивні втрати в анамнезі та наявність хронічних захворювань ГБС) вказує на виражену гіперліпідемію у порівнянні з фізіологічним перебігом вагітності. При цьому слід відзначити достовірне підвищення відносно групи контролю ТГ та ХС ЛПДНЩ, хоча ЗХ недостовірно відрізнявся від показників при фізіологічній вагітності. В прегравідарному періоді у жінок з хронічною патологією печінки та жовчовивідних шляхів відмічається порушення ліпідного спектру крові у вигляді гіперхолестеринемії та зростання атерогенних його фракцій (ТГ, ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ).

Визначено збільшення концентрації ММР-9 у сироватці крові при вагітності у жінок з обтяженим преморбідним фоном, що свідчить про її роль на початку процесу плацентації. Встановлено суттєве зростання ферменту тканинного протеолізу при ускладненому перебігу періоду гестації (загроза викидня) у порівнянні з неускладненою вагітністю, що можна вважати ознакою порушення гомеостазу екстрацелюлярного матриксу. При благополучному перебігу I-го триместру гестації встановлено збільшення рівня інгібітору ТІМР-1 у сироватці

крові, що розцінено як інгібіцію клітин трофобласту. При ускладненому перебігу вагітності активність ТІМР-1 зменшувалася.

У пацієнток із хронічними захворюваннями ГБС невірусного та неалкогольного генезу (НАСГ, стеатоз печінки) встановлено зростання вмісту ММР-9 у сироватці крові, причому ступінь збільшення її концентрації залежав від вираженості патологічного процесу у печінці. Максимально високий рівень ММР-9 було виявлено при НАСГ, що свідчило про активацію запального процесу та трансформацію стеатозу у фіброз. Концентрація тканинного інгібітору ТІМР-1 корелювала з вираженістю запального процесу – зростання його рівня при НАСГ більше ніж при стеатозі печінки.

Результати, які відображено у розділі були опубліковано в:
[25, 28, 29, 75, 139, 140, 142, 144].

РОЗДІЛ 6

ДИФЕРЕНЦІЙОВАНА ІМУНОКОРЕКЦІЯ ПРИ ХРОНІЧНИХ
ЗАХВОРЮВАННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ЖОВЧОВИВІДНИХ ШЛЯХІВ
У ПРЕДГРАВІДАРНИЙ ПЕРІОД У ЖІНОК З РЕПРОДУКТИВНИМИ
ВТРАТАМИ В АНАМНЕЗІ

6.1 Ефективність комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глутамату в профілактичному лікуванні жінок із НАСГ при обтяженому акушерському анамнезі

У прегравідарний період у 57 хворих з обтяженим акушерським анамнезом встановлено НАСГ стадії загострення або нестійкої ремісії, з яких 36 пацієнткам було рекомендовано використання препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації з гепатопротектором аргініну глутамату, які володіють імуномодулюючими властивостями [64; 232; 242].

До початку лікування у пацієток із НАСГ відмічалось зменшення показників, які характеризують функціональну активність макрофагів за результатами дослідження ФАМ: ФІ – в 1,63 рази менше норми, що складало $(17,6 \pm 0,7)\%$ ($P < 0,001$); ФЧ – в 1,60 рази і дорівнював $2,5 \pm 0,09$ ($P < 0,001$); ІА – в 1,54 рази і складав $(9,1 \pm 0,2)\%$ ($P < 0,001$); ІІІ – в 1,59 рази і досягав $(16,7 \pm 0,3)\%$ ($P < 0,001$) (табл. 6.1).

Після завершення імунокорекції, при повторному обстеженні (на 35-40 добу) у 31 пацієнтки (86,1%) відмічалось відновлення стану МФС, а у решти обстежених - покращання показників ФАМ. При чому виражена динаміка відмічалася відносно ФЧ, ІА та ІІІ. При повторному дослідженні хворих на НАСГ із репродуктивними втратами в анамнезі, після завершення лікування із включенням комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глутамату, показник ФЧ дорівнював $3,8 \pm 0,1$, ІА – $(13,1 \pm 0,4)\%$ та ІІІ - $(24,8 \pm 0,7)\%$, що

відповідало нижній межі норми. Значення ФІ збільшувалося в 1,52 рази ($P=0,14$) і досягало ($26,8\pm 0,9$)%, хоча невірогідно і відрізнялося від норми (табл. 6.1).

Таблиця 6.1.

Показники ФАМ у хворих із НАСГ на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході імунокорекції ($M\pm m$)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n= 36)	після лікування (n= 36)	P
ФІ, %	28,6±0,8	17,6±0,7***	26,8±0,9	< 0,001
ФЧ	4,0±0,15	2,5±0,09***	3,8±0,10	< 0,001
ІА, %	14,0±0,6	9,1±0,2***	13,1±0,4	< 0,001
ІІ, %	26,5±0,9	16,7±0,3***	24,8±0,7	< 0,001

Примітка: достовірна різниця при $P^{***} < 0,001$ між групою обстежених та нормою; P – вірогідність між показниками в групі до та після лікування

Отже, отримані дані свідчать, що застосування комбінації фармакологічних засобів з нуклеїнових кислот та аргініну глютамату патогенетично обґрунтовано, оскільки сприяє нормалізації функціонального стану МФС.

Наявність ЦК здатні стимулювати розвиток імунної відповіді в організмі. Патологічні реакції на імунні комплекси можуть бути обумовлені превалюванням швидкості їх утворення над швидкістю елімінації, дефіцитом одного або функціональними дефектами фагоцитарної системи. Визначення рівня ЦК у сироватці крові має важливе значення в діагностиці запальних процесів в організмі і є показником активності захворювань, а також в оцінці ефективності проведеного лікування. У хворих з НАСГ при обтяженому акушерському анамнезі до початку імунокорекції в періоді прегравідарної підготовки рівень ЦК у крові був вище норми в 1,86 рази ($P<0,001$), що складало у середньому ($3,50\pm 0,19$) г/л. Дослідження фракційного складу імунних комплексів в обтяжених жінок виявив зростання середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракцій на фоні помірного зменшення великомолекулярної фракції імунних комплексів (відсоткове обчислення). Однак, враховуючи підвищену загальну концентрацію

ЦІК, різномолекулярні фракції (абсолютний вміст) у крові були підвищеними. Так, рівень середньомолекулярних ЦІК був вище норми в 1,17 рази (при нормі $(31,5 \pm 1,5)\%$; $P < 0,01$), а їх кількість - в 2,19 рази (при нормі $(0,59 \pm 0,02)$ г/л; $P < 0,001$). Вміст дрібномолекулярних підвищувався до $(26,0 \pm 1,2)\%$, а їх концентрація – до $(0,91 \pm 0,06)$ г/л, тобто кратність зростання дорівнювала 1,13 рази ($P = 0,10$) та 2,12 рази ($P < 0,001$) відповідно. Абсолютна концентрація фракції великомолекулярних імунних комплексів в обстежених хворих із НАСГ була вище норми в 1,51 рази ($P < 0,01$), що складало у середньому $(1,30 \pm 0,2)$ г/л, тоді як відсотковий рівень зменшувався до $(37,1 \pm 1,6)\%$ (в 1,23 рази; $P < 0,001$) (табл. 6.2). Переважання великомолекулярних ЦІК у хворих із НАСГ можна пояснити їх утворенням в умовах надлишку антигенів внаслідок наявності запального процесу.

Таблиця 6.2

Концентрація ЦІК у сироватці крові та їх молекулярний склад у хворих із НАСГ на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході імунотерапії ($M \pm m$)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n= 36)	після лікування (n= 36)	P
ЦІК заг., г/л	$1,88 \pm 0,09$	$3,50 \pm 0,19^{***}$	$2,05 \pm 0,03$	$< 0,001$
в тому числі:				
велико-молекулярні, %	$45,5 \pm 1,9$	$37,1 \pm 1,6^{***}$	$42,5 \pm 1,5$	$< 0,01$
молекулярні, г/л	$0,86 \pm 0,05$	$1,3 \pm 0,2^{**}$	$0,87 \pm 0,1$	$> 0,05$
середньо-молекулярні, %	$31,5 \pm 1,5$	$36,9 \pm 1,5^{**}$	$32,8 \pm 1,2$	$< 0,01$
молекулярні, г/л	$0,59 \pm 0,02$	$1,29 \pm 0,2^{***}$	$0,67 \pm 0,07$	$< 0,001$
дрібно-молекулярні, %	$23,0 \pm 1,3$	$26,0 \pm 1,2$	$24,7 \pm 0,9$	$= 0,39$
молекулярні, г/л	$0,43 \pm 0,02$	$0,91 \pm 0,06^{***}$	$0,51 \pm 0,09$	$< 0,001$

Примітка: достовірні різниці при P^{**} - $< 0,01$ та *** - $< 0,001$ між групою обстежених та нормою; P – вірогідність між показниками в групі до та після лікування

Отже, в прегравідарному періоді у жінок із НАСГ при обтяженому акушерському анамнезі, до початку профілактичного лікування із включенням

імуномодуляції, встановлено підвищення ЦК у сироватці крові із дисбалансом молекулярного складу.

Після завершення курсу імунокорекції із застосуванням комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глютамату у пацієток із НАСГ була відмічена позитивна динаміка рівня ЦК в сироватці крові, що проявлялося зниженням загальної концентрації ЦК та відновленням молекулярного складу імунних комплексів. Необхідно відмітити, що у переважної більшості (28 жінок – 77,8%) рівень ЦК у крові досягав норми, хоча у решти обстежених динаміка відновлення гуморальної ланки імунного гомеостазу була менш виражена (рис. 6.1)

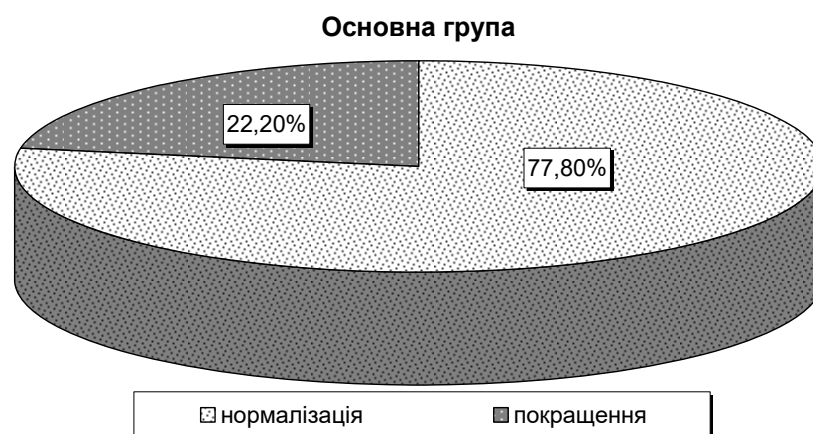


Рис. 6.1 Розподіл пацієнтів за динамікою ЦК у сироватці крові в ході імунокорекції

При повторному дослідженні (після завершення терапії) рівень ЦК у сироватці крові дорівнював ($2,05 \pm 0,03$) г/л, що відповідало верхній межі норми ($P=0,08$). Концентрація середньомолекулярної фракції складала у середньому ($0,67 \pm 0,07$) г/л ($P=0,28$) та дрібномолекулярної - ($0,51 \pm 0,09$) г/л ($P=0,40$), що відповідало верхній межі норми, а великомолекулярні імунні комплекси повністю нормалізувалися ($0,87 \pm 0,1$) г/л при нормі ($0,86 \pm 0,05$) г/л; $P=0,93$). Аналогічна динаміка ЦК спостерігалася у відсотковому складі. У пацієток із НАСГ при наявності репродуктивних втрат в анамнезі після завершення курсу імунокорекції, рівень середньомолекулярної фракції складав в середньому ($32,8 \pm 1,2$)%,

дрібномолекулярних імунних комплексів – $(24,7 \pm 0,9)\%$, тобто вірогідно від норми не відрізнялися. Вміст великомолекулярних ЦІК у крові обстежених досягав нижньої межі норми $((42,5 \pm 1,5)\%$ проти норми $(45,5 \pm 1,9)\%$; $P=0,22$) (табл. 6.2).

Таким чином, застосування засобів з імунокорегуючими властивостями (препарат рибонуклеїнової кислоти та аргініну глутамат) сприяли відновленню фагоцитарної активності макрофагів (збільшення показників ФАМ), що забезпечувало зменшення концентрації ЦІК у сироватці крові із відновленням їх фракційного складу у пацієток із НАСГ при обтяженому акушерському анамнезу.

Одним з провідних механізмів розвитку НАСГ є гіперпродукція прозапальних цитокінів, що в результаті призводить до виникнення запальних змін в печінці [264; 308]. Рівень сироваткових ІЛ-2 у пацієток із НАСГ при обтяженому акушерському анамнезі зростав в 1,65 рази ($P < 0,001$), рівень ІЛ-8 - в 1,67 рази ($P < 0,001$) і у середньому вони складали $(48,4 \pm 3,1)$ пг/мл та $(61,7 \pm 4,2)$ пг/мл відповідно. Більш виражено збільшувалася концентрація $TNF\alpha$ (в 2,76 рази; $P < 0,001$) та ІЛ-6 (вдвічі; $P < 0,001$), що дорівнювало у середньому $(10,5 \pm 1,0)$ пг/мл та $(18,6 \pm 1,2)$ пг/мл відповідно. Протизапальний ІЛ-10 є інгібітором запалення і цитокінового каскаду, пригнічуючи синтез $TNF\alpha$ та ІЛ-6, й, окрім цього, ефекторні функції макрофагів [79]. Вміст ІЛ-10 у сироватці крові жінок з НАСГ на фоні обтяженого акушерського анамнезу до початку імунокорекції зменшувався до $(13,2 \pm 1,2)$ пг/мл, що менше норми в 1,27 рази ($P=0,14$) (табл. 6.3).

Для відновлення цитокінової продукції пацієткам з НАСГ і наявністю в анамнезі НВ у ранньому терміні в прегравідарному періоді призначали імунокорекцію із включенням комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глутамату. Встановлено, що аргініну глутамату володіє не лише гепатопротекторною активністю, а й зменшує викид у сироватку крові прозапальних цитокінів, зокрема $TNF\alpha$ та ІЛ-8. Доведено, що аргінін, який входить до складу препарату відновлює баланс між про- і протизапальними цитокінами, знижує акумуляцію нейтрофілів, захищає від оксидативного стресу [170; 193].

Таблиця 6.3.

Показники цитокінового статусу у сироватці крові хворих із НАСГ на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході імунокорекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Норма	до лікування (n= 15)	після лікування (n= 15)	P
TNF α , пг/мл	3,8 \pm 0,7	10,5 \pm 1,0***	4,2 \pm 0,8	< 0,001
IL-2, пг/мл	29,4 \pm 2,9	48,4 \pm 3,1***	30,8 \pm 2,5	< 0,001
IL-6, пг/мл	9,3 \pm 0,8	18,6 \pm 2,2***	11,0 \pm 1,1	< 0,001
IL-8, пг/мл	37,2 \pm 3,5	61,7 \pm 4,2***	39,3 \pm 2,8	< 0,001
IL-10, пг/мл	16,8 \pm 2,0	13,2 \pm 1,2	16,4 \pm 1,4	> 0,05

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою обстежених та нормою; P – вірогідність між показниками в групі до та після лікування

В результаті проведеної імунокорекції із застосуванням препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глютамату відмічалось зниження вмісту TNF α у сироватці крові до (4,2 \pm 0,8) пг/мл, IL-2 – до (30,8 \pm 2,5) пг/мл та IL-8 – до (39,3 \pm 2,8) пг/мл, що в цілому досягало верхньої межі норми. Концентрація IL-6 зменшувалась повільніше, і на момент повторного обстеження його рівень залишався невіродно вище норми ((11,0 \pm 1,6) пг/мл проти норми (9,3 \pm 0,8) пг/мл; P=0,23). Вміст протизапального IL-10 при повторному дослідженні (після завершення імунокорекції) поступово збільшувався до (16,4 \pm 1,4) пг/мл, що відповідало референтній нормі (табл. 6.3).

Баланс між опозиційними цитокінами TNF α , IL-2, IL-6 до IL-10 визначає ступінь захисту організму при запаленні із генерацією активності макрофагів при формуванням гуморальної складової імунної відповіді. При всьому різноманітті механізмів запального процесу, інтенсивність його розвитку слід пов'язувати з співвідношенням продукції про- і протизапальних цитокінів. У пацієток із НАСГ при репродуктивним втратах в анамнезі інтегральні індекси TNF α /IL-10, IL-2/IL-10 та IL-6/IL-10 до початку профілактичного лікування із включенням комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глютамату збільшувалися за рахунок переважання прозапальних цитокінів. Так, TNF α /IL-10 був вище норми в

3,48 рази (при нормі $0,23 \pm 0,08$; $P < 0,001$), IL-2/IL-10 – в 2,10 рази (при нормі $1,75 \pm 0,4$; $P < 0,001$) та IL-6/IL-10 – в 2,56 рази (при нормі $0,55 \pm 0,09$; $P < 0,001$) (рис. 6.2).

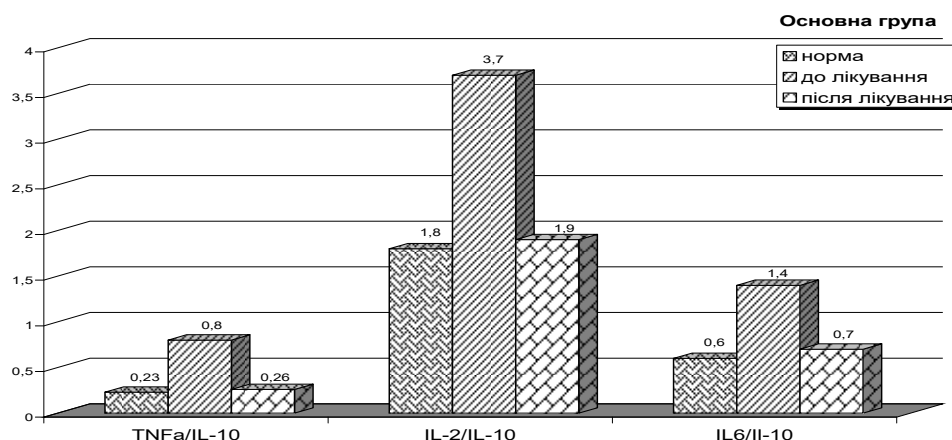


Рис. 6.2 Динаміка інтегральних індексів опозиційних цитокінів в ході імунокорекції

При повторному дослідженні (після завершення імунокорекції) встановлено відновлення інтегральних індексів, переважно за рахунок зменшення рівня прозапальних цитокінів. Рівень TNFα/IL-10 досягав $0,26 \pm 0,04$ ($P = 0,74$ до норми) та IL-2/IL-10 - $1,88 \pm 0,4$ ($P = 0,80$), що відповідало верхній межі норми. Однак, рівень IL-6/IL-10 зменшувався повільніше і при повторному дослідженні досягав $0,73 \pm 0,3$, тобто залишався вище норми (в 1,33 рази; $P = 0,18$) (рис. 6.2).

Таким чином, використання комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та аргініну глутамату в періоді прегравідарної підготовки жінок з обтяженим преморбідним фоном – репродуктивними втратами в анамнезі та НАСГ – сприяло відновленню імунологічного статусу обстежених, оскільки відбувалась нормалізація функціональної активності макрофагів на фоні зменшення кількості ЦІК у крові, а також зменшення дисбалансу сироваткових цитокінів за рахунок зменшення концентрації прозапального пулу. Покращення імунологічних показників пов'язане із наявністю донатора NO у складі глутаргіну (L-аргінін), який збільшує «убивчу силу» макрофагів, що знешкоднують фагоцитовані ними патогенні агенти [111].

6.2 Вплив комбінації препарату рибонуклеїнової кислота та етилметилгідроксипіридину сукцинату на імунологічний гомеостаз у хворих на стеатоз печінки в періоді прегравідарної підготовки

Нами обрано етилметилгідроксипіридину сукцинат у комплексі профілактичного лікування жінок із обтяженим акушерським анамнезом на фоні стеатозу печінки, оскільки за даними літератури [4; 181; 233] доведено, що при ураженні гепатоцитів препарат стимулює їх регенераторні можливості, а клінічно це проявляється значним зниженням у сироватці крові активності ферментів синдрому печінкового цитолізу. У 51 жінки з обтяженим акушерським анамнезом у прегравідарному періоді встановлено наявність стеатозу печінки. У всіх обстежених жінок із стеатозом печінки показники, що характеризують функціональний стан печінки - рівень білірубину і його фракцій, амінотрансферази, ЛФ, тимолової проби, не виходили за межі фізіологічної норми.

До початку профілактичного лікування жінок із стеатозом печінки при НВ у I-му триместрі (в анамнезі) встановлено зниження показників ФАМ: ФІ – в 1,42 рази (при нормі $(28,6 \pm 0,8)\%$; $P < 0,001$), ФЧ - в 1,25 рази (при нормі $4,0 \pm 0,15$; $P < 0,001$), ІА – в 1,28 рази (при нормі $(14,0 \pm 0,6)\%$; $P < 0,001$) та ІІІ – в 1,27 рази (при нормі $(26,5 \pm 0,9)\%$; $P < 0,001$) (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Показники ФАМ у хворих із стеатозом печінки на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході імунокорекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n= 21)	після лікування (n= 21)	P
ФІ, %	$28,6 \pm 0,8$	$20,2 \pm 0,3^{***}$	$27,0 \pm 0,5$	$< 0,001$
ФЧ	$4,0 \pm 0,15$	$3,2 \pm 0,09^{***}$	$3,8 \pm 0,07$	$< 0,001$
ІА, %	$14,0 \pm 0,6$	$10,9 \pm 0,5^{***}$	$13,5 \pm 0,4$	$< 0,001$
ІІІ, %	$26,5 \pm 0,9$	$20,8 \pm 0,3^{**}$	$25,3 \pm 0,4$	$< 0,001$

Примітка: достовірна різниця при $P^{***} - < 0,001$ між групою обстежених та нормою; $P -$ вірогідність між показниками в групі до та після лікування

Препарати сукцинати, зокрема етилметилгідроксипіридин сукцинат, в умовах експериментального «імуного» стресу проявляли себе як засоби, які володіють імуномодулюючими властивостями, перш за все щодо процесу фагоцитозу: відновлення показників до значень контрольної групи «плацебо» [233]. Тому, ми запропонували використання етилметилгідроксипіридину сукцинат в комбінації з препаратом рибонуклеїнової кислоти при стеатозі печінки у жінок із репродуктивними втратами в анамнезі. При повторному обстеженні хворих, що були під наглядом, встановлено покращення показників ФАМ. Так, значення ФІ та ІА повністю нормалізувалися, а показники ФЧ та ІІ невірогідно відрізнялися від норми (табл. 6.4). Отже, імуномодулююча активність сукцинатів пов'язана із позитивним впливом на процес фагоцитозу - відновлення показників ФАМ до норми.

У пацієток із стеатозом печінки при обтяженому акушерському анамнезі на початку імунокорекції, із включенням етилметилгідроксипіридину сукцинат в комбінації з препаратом рибонуклеїнової кислоти, рівень загальних ЦІК складав у середньому $(2,80 \pm 0,2)$ г/л, що вище норми в 1,49 рази ($P < 0,001$). При цьому відмічався дисбаланс молекулярного складу імуних комплексів в обстежених хворих. Встановлено зростання абсолютної кількості всіх фракцій: середньомолекулярної – в 1,66 рази (при нормі $(0,59 \pm 0,02)$ г/л; $P < 0,001$, дрібномолекулярної – в 1,49 рази (при нормі $(0,43 \pm 0,02)$ г/л; $P < 0,001$) та великомолекулярної – в 1,31 рази (при нормі $(0,86 \pm 0,05)$ г/л; $P < 0,001$) (табл. 6.5).

Рівень токсигенної середньомолекулярної фракції імуних комплексів (у відсотковому вирахованні) при стеатозі печінки зростав в середньому в 1,11 рази (при нормі $(31,5 \pm 1,5)\%$; $P = 0,86$). Середньомолекулярні ЦІК мають високу комплементзв'язуючу здатність і є найбільш патогенними, оскільки підвищений їх рівень з'являється при невеликому надлишку антигену. Вміст дрібномолекулярної фракції ЦІК в обстежених пацієток мав тенденцію до зростання і вірогідно від норми не відрізнявся ($(24,5 \pm 1,2)\%$ при нормі $(23,0 \pm 1,3)\%$; $P = 0,40$). При цьому дрібномолекулярні імуні комплекси можуть накопичуватися в різних органах і тканинах, оскільки вони погано елімінуються,

тому можуть відкладатися субендотеліально та не здатні активувати систему комплементу. Вміст великомолекулярної фракції ЦІК (відносне обчислення) зменшувався в 1,12 рази (при нормі $(45,5 \pm 1,9)\%$; $P=0,05$), недостатність цієї фракції ми пов'язували із ушкодженням печінки, оскільки руйнування ЦІК відбувається в печінці та селезінки.

Таблиця 6.5

Концентрація ЦІК у сироватці крові та їх молекулярний склад у хворих із стеатозом печінки на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході імунокорекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n= 21)	після лікування (n= 21)	P
ЦІК заг., г/л	$1,88 \pm 0,09$	$2,80 \pm 0,2^{***}$	$2,04 \pm 0,08$	$< 0,001$
в тому числі:				
велико-молекулярні, %	$45,5 \pm 1,9$	$40,5 \pm 1,6$	$44,1 \pm 1,4$	$= 0,1$
молекулярні, г/л	$0,86 \pm 0,05$	$1,13 \pm 0,07^{***}$	$0,91 \pm 0,08$	$< 0,01$
середньо-молекулярні, %	$31,5 \pm 1,5$	$35,0 \pm 1,3$	$32,3 \pm 0,7$	$> 0,05$
молекулярні, г/л	$0,59 \pm 0,02$	$0,98 \pm 0,04^{***}$	$0,66 \pm 0,04$	$< 0,001$
дрібно-молекулярні, %	$23,0 \pm 1,3$	$24,5 \pm 1,2$	$23,3 \pm 0,6$	$= 0,38$
молекулярні, г/л	$0,43 \pm 0,02$	$0,69 \pm 0,03^{***}$	$0,47 \pm 0,05$	$< 0,001$

Примітка: достовірна різниця при $P^{***} - < 0,001$ між групою обстежених та нормою; P – вірогідність між показниками в групі до та після лікування

Рівень токсигенної середньомолекулярної фракції імунних комплексів (у відсотковому вирахованні) при стеатозі печінки зростав в середньому в 1,11 рази (при нормі $(31,5 \pm 1,5)\%$; $P=0,86$). Середньомолекулярні ЦІК мають високу комплементзв'язуючу здатність і є найбільш патогенними, оскільки підвищений їх рівень з'являється при невеликому надлишку антигену. Вміст дрібномолекулярної фракції ЦІК в обстежених пацієнтів мав тенденцію до зростання і вірогідно від норми не відрізнявся ($(24,5 \pm 1,2)\%$ при нормі $(23,0 \pm 1,3)\%$; $P=0,40$). При цьому дрібномолекулярні імунні комплекси можуть накопичуватися в різних органах і тканинах, оскільки вони погано елімінуються,

тому можуть відкладатися субендотеліально та не здатні активувати систему комплементу. Вміст великомолекулярної фракції ЦІК (відносне обчислення) зменшувався в 1,12 рази (при нормі $(45,5 \pm 1,9)\%$; $P=0,05$), недостатність цієї фракції ми пов'язували із ушкодженням печінки, оскільки руйнування ЦІК відбувається в печінці та селезінки.

Рівень токсигенної середньомолекулярної фракції імунних комплексів (у відсотковому вирахованні) при стеатозі печінки зростав в середньому в 1,11 рази (при нормі $(31,5 \pm 1,5)\%$; $P < 0,001$). Середньомолекулярні ЦІК мають високу комплементзв'язуючу здатність і є найбільш патогенними, оскільки підвищений їх рівень з'являється при невеликому надлишку антигену. Вміст дрібномолекулярної фракції ЦІК в обстежених пацієнток мав тенденцію до зростання і вірогідно від норми не відрізнявся ($(24,5 \pm 1,2)\%$ при нормі $(23,0 \pm 1,3)\%$; $P=0,40$). При цьому дрібномолекулярні імунні комплекси можуть накопичуватися в різних органах і тканинах, оскільки вони погано елімінуються, тому можуть відкладатися субендотеліально та не здатні активувати систему комплементу. Вміст великомолекулярної фракції ЦІК (відносне обчислення) зменшувався в 1,12 рази (при нормі $(45,5 \pm 1,9)\%$; $P=0,05$), недостатність цієї фракції ми пов'язували із ушкодженням печінки, оскільки руйнування ЦІК відбувається в печінці та селезінки.

Повторне обстеження (після завершення імунокорекції) виявило нормалізацію рівня сироваткових ЦІК у 15 осіб (71,4%), у 6 осіб (28,6%) – вірогідно від початкового рівня не змінювався (рис. 6.3).

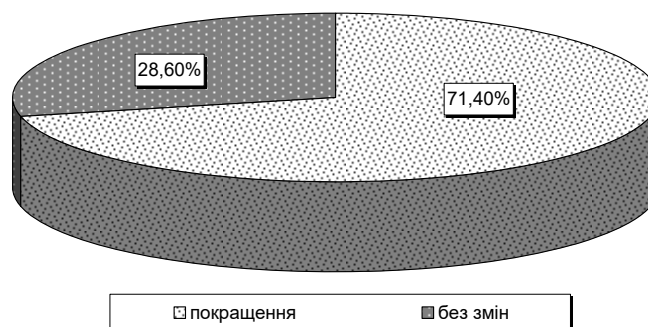


Рис. 6.3 Розподіл хворих на стеатоз печінки за динамікою ЦІК у сироватці крові в ході імунокорекції в прегравідарному періоді

В цілому концентрація загальних ЦІК у крові хворих II-ї підгрупи основної групи при повторному імунологічному обстеженні складала у середньому $(2,04 \pm 0,08)$ г/л, тобто досягала верхньої межі норми. Поряд із зменшенням рівня ЦІК в обстежених пацієнток відмічена чітко позитивна динаміка зміни їх фракційного складу. Кількість середньомолекулярної та дрібномолекулярної фракції імунних комплексів знизилась в 1,47 рази ($P < 0,001$), а великомолекулярних – в 1,24 рази ($P < 0,01$). При цьому, нормалізація рівня спостерігалася відносно дрібномолекулярних та великомолекулярних ЦІК, тоді як середньомолекулярні залишалися невірогідно вище норми ($(0,66 \pm 0,04)$ г/л при нормі $(0,59 \pm 0,02)$ г/л; $P = 0,13$). Аналіз відсоткового вмісту різномолекулярного складу ЦІК показав відновлення його складу (табл. 6.5).

Отже, нормалізація концентрації ЦІК із відновленням їхнього молекулярного складу в профілактичному лікуванні жінок у передгравідарному періоді із включенням імуноактивного засобу (рибонуклеїнової кислоти) в комбінації з етилметилгідроксипіридину сукцинат свідчить про загаснення запального процесу та ефективність терапії.

При дифузних захворюваннях печінки поряд із неспецифічною реакцією організму (зменшення показників ФАМ) відбувається викид у кров прозапальних цитокінів. У пацієнток із стеатозом печінки при обтяженому акушерському анамнезі до початку курсу імунокорекції відмічалось збільшення прозапальних цитокінів у сироватці крові: $\text{TNF}\alpha$ – в 1,84 рази ($P < 0,001$), IL-2 – в 1,21 рази ($P = 0,08$), IL-6 – в 1,61 рази ($P < 0,001$) та IL-8 - в 1,36 рази ($P < 0,001$). Вміст протизапального IL-10 у крові обстежених жінок також збільшувався (в 1,35 рази; $P < 0,01$), що складало у середньому $(22,7 \pm 1,1)$ пг/мл (табл. 6.6).

Після лікування із використанням імуномодуляції (препаратом рибонуклеїнової кислоти) в комбінації із етилметилгідроксипіридином сукцинатом відмічалася позитивна динаміка щодо концентрації цитокінів у сироватці крові. Вміст $\text{TNF}\alpha$ при повторному дослідженні зменшився в 1,67 рази ($P < 0,001$); рівень IL-6 – в 1,49 рази ($P < 0,001$); рівень IL-8 - в 1,29 рази ($P < 0,01$), а IL-2 – в 1,19 рази ($P < 0,001$). Вивчені цитокіни досягали верхньої межі референтної норми. За результатами

проведених досліджень встановлено зниження концентрації ІЛ-10 у сироватці крові (в 1,34 рази; $P < 0,001$), досягаючи референтної норми ($(17,0 \pm 1,1)$ пг/мл при нормі $(16,8 \pm 2,0)$ пг/мл; $P = 0,92$) (табл. 6.6).

Таблиця 6.6.

Показники цитокинового статусу у сироватці крові хворих із стеатозом печінки на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході імунотерапії ($M \pm m$)

Імунологічні показники	норма	до лікування (n= 10)	після лікування (n= 10)	P
TNF α , пг/мл	3,8 \pm 0,7	7,0 \pm 0,4***	4,2 \pm 0,6	< 0,001
ІЛ-2, пг/мл	29,4 \pm 2,9	35,7 \pm 1,8	30,0 \pm 0,6	< 0,001
ІЛ-6, пг/мл	9,3 \pm 0,8	15,0 \pm 1,2***	10,1 \pm 0,7	< 0,001
ІЛ-8, пг/мл	37,2 \pm 3,5	50,7 \pm 2,9***	39,3 \pm 2,3	< 0,01
ІЛ-10, пг/мл	16,8 \pm 2,0	22,7 \pm 1,1**	17,0 \pm 1,0	< 0,001
TNF α /ІЛ-10	0,23 \pm 0,08	0,31 \pm 0,09	0,24 \pm 0,07	= 0,54
ІЛ-2/ІЛ-10	1,75 \pm 0,14	1,57 \pm 0,3	1,76 \pm 0,12	= 0,56
ІЛ-6/ІЛ-10	0,55 \pm 0,09	0,66 \pm 0,07	0,59 \pm 0,06	= 0,46

Примітка: достовірна різниця при P ** - <0,01 та *** - <0,001 між групою обстежених та нормою; P – вірогідність між показниками в групі до та після лікування

При обчисленні індексів, які відображають співвідношення опозиційних (прозапальних до протизапальних) цитокінів встановлено, що до початку курсу профілактичного лікування жінок із стеатозом печінки при обтяженому акушерському анамнезу із включенням імунотерапевтичного засобу (рибонуклеїнової кислоти) в комбінації з етилметилгідроксипіридином сукцинатом індекс ІЛ-2/ІЛ-10 мав тенденцію до зменшення, але невірогідно відрізнявся від норми (в 1,11 рази; $P = 0,56$), а індекси TNF α /ІЛ-10 та ІЛ-6/ІЛ-10 – навпаки зростали в 1,35 рази ($P = 0,52$) та 1,20 рази ($P = 0,38$). При аналізі вивчених інтегральних індексів, враховуючи динаміку цитокінів після завершення лікування, відзначалася нормалізація всіх індексів (табл. 6.6).

Отже, вплив фармакотерапії з включенням етилметилгідроксипіридину сукцинату та препарату рибонуклеїнової кислоти на вміст сироваткових цитокінів у хворих на стеатоз печінки з обтяженим акушерським анамнезом свідчить про здатність запропонованої комбінації препаратів активізувати заключний етап

неспецифічного імунного процесу – зниження прозапальних та збільшення протизапальних цитокінів.

Таким чином, комбінація етилметилгідроксипіридину сукцинату та препарату рибонуклеїнової кислоти позитивно впливає на імунологічну реактивність у хворих із стеатозом печінки, що дає змогу рекомендувати цей комплекс до профілактичного лікування у прегравідарному періоді жінок з обтяженим акушерським анамнезом.

6.3 Антиоксидантна активність препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації з аргініном глютаматом або етилметилгідроксипіридином сукцинатом при обтяженому акушерському анамнезі у жінок з хронічними захворюваннями ГБС

Для підтвердження збереження оксидативного стресу при репродуктивних втратах в І-триместрі (в анамнезі) у жінок з хронічними захворюваннями ГБС (НАСГ, стеатоз печінки) нами проведено аналіз параметрів інтенсивності вільно-радикального окислення (первинними та кінцевим продуктами ПОЛ) та показників активності неферментативної ланки ендогенної системи АОЗ (розділ V). До початку проведення профілактичного лікування жінок з репродуктивними втратами в анамнезі та хронічними захворюваннями ГБС відмічено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації (табл. 6.7).

Таблиця 6.7

Показники ПОЛ у хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні репродуктивних втрат в ході профілактичного лікування ($M \pm m$)

Показники ПОЛ	норма	Обстежені пацієнтки (n = 108)		P
		основна (n= 68)	зіставлення (n= 40)	
МДА, мкмоль/л	3,6±0,1	$\frac{6,0 \pm 0,3^{***}}{3,8 \pm 0,2}$	$\frac{5,9 \pm 0,2^{***}}{4,7 \pm 0,3^{***}}$	$\frac{=0,78}{< 0,01}$
ДК, мкмоль/л	6,3±0,3	$\frac{8,7 \pm 0,3^{***}}{6,4 \pm 0,2}$	$\frac{8,9 \pm 0,4^{***}}{7,2 \pm 0,1^{***}}$	$\frac{=0,69}{< 0,001}$
ПГЕ, %	3,5±0,15	$\frac{7,9 \pm 0,3^{***}}{3,6 \pm 0,2}$	$\frac{7,8 \pm 0,2^{***}}{5,4 \pm 0,1^{***}}$	$\frac{=0,78}{< 0,001}$

Примітка: вірогідність різниці розраховано між показниками групи та нормою: * – < 0,05, ** – < 0,01, *** – < 0,001; в чисельнику – показник до лікування, у знаменнику – після лікування. P – розраховано в групах до і після лікування

До початку проведення курсу профілактичного лікування в прегравідарному періоді в обстежених хворих відмічалось збільшення рівня МДА у сироватці крові: в основній групі – в 1,67 рази та зіставлення – в 1,64 рази (при нормі $(3,6 \pm 0,2)$ мкмоль/л; $P < 0,001$). Вміст первинних продуктів ПОЛ (ДК) у крові в цей період обстеження в групі спостереження також збільшувався: в основній групі – в 1,38 рази та групі зіставлення – в 1,41 рази (при нормі $(6,3 \pm 0,15)$ мкмоль/л; $P < 0,001$). Індекс ПГЕ складав у середньому в основній групі $(7,9 \pm 0,3)\%$ та групі зіставлення – $(7,8 \pm 0,2)\%$, що вище норми в 2,26 рази ($P < 0,001$) та 2,23 рази ($P < 0,001$) відповідно. Одним з найпотужніших постачальників вільних радикалів є гепатоцити, а активація процесів ПОЛ при пошкодженні мембран призводить до некрозу клітин, тобто утворюється замкнуте коло, яке необхідно розірвати.

При повторному обстеженні, після завершення курсу профілактичного лікування жінок у прегравідарному періоді з хронічними захворюваннями ГБС, встановлена позитивна динаміка кінцевих та проміжних метаболітів ПОЛ в обох групах жінок (табл. 6.7). Так, у більшості хворих основної групи, які додатково приймали комбінацію препарату рибонуклеїнової кислоти із засобами з антиоксидантною активністю (аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинат), рівень МДА і ДК знижувався до верхньої межі норми: $(3,8 \pm 0,2)$ мкмоль/л та $(6,4 \pm 0,2)$ ммоль/л відповідно. В групі зіставлення, пацієнтки якої отримували комплекс загальноприйнятої терапії для прегравідарної підготовки, динаміка показників ПОЛ була менш вираженою. При повторному дослідженні концентрація МДА у крові складала у середньому $(4,7 \pm 0,3)$ мкмоль/л, що було в 1,31 рази вище норми ($P < 0,001$); рівень ДК – $(7,2 \pm 0,1)$ мкмоль/л, тобто також залишався вище норми (в 1,14 рази; $P < 0,001$). Проведено аналіз зміни показників активності ПОЛ після різних методів лікування. Рівень кінцевого продукту ПОЛ у пацієнток групи зіставлення був вище аналогічного показника в основній групі в 1,27 рази ($P = 0,78$). Концентрація первинного метаболіту пероксидації ліпідів між групами обстежених пацієнток після завершення лікування також відрізнялася (в групі зіставлення була вище в 1,13 рази; $P < 0,001$ відносно до основної групи) (рис. 6.4).

Необхідно відзначити, що у пацієток, які використовували комбінацію препарату рибонклеїнової кислоти та етилметилгідроксипіридину сукцинат нуклексу та мексиприму, динаміка параметрів, які характеризують пероксидацію ліпідів була більш суттєвою. У цих жінок було встановлено повну нормалізацію вивчених показників.

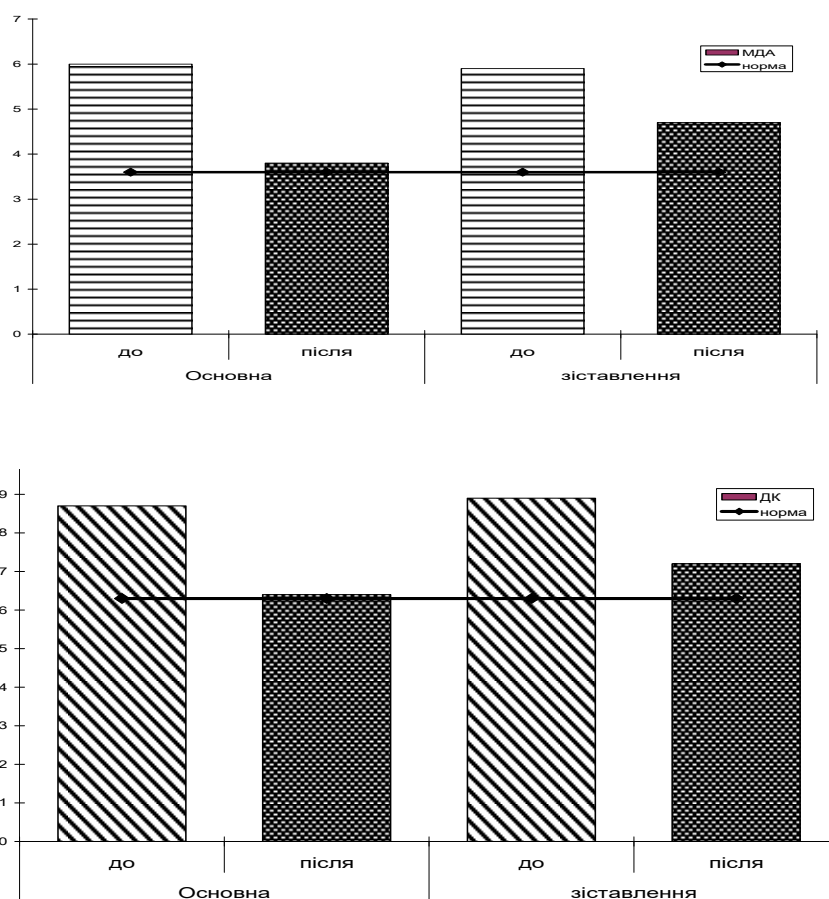


Рис. 6.4 Динаміка метаболітів ПОЛ в ході імунотерапії пацієток з хронічними захворюваннями ГБС в прегравідарному періоді

Показник ПГЕ у хворих основної групи після завершення профілактичного лікування із включенням засобів з антиоксидантними властивостями (аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату) в комбінації з імуноактивним засобом рибонуклеїнової кислоти становив у середньому $(3,6 \pm 0,2)\%$, що менше початкового значення в 2,22 рази ($P < 0,001$) і досягало верхньої межі норми (при нормі $(3,5 \pm 0,15)\%$; $P = 0,69$). В групі зіставлення, пацієтки якої отримували комплекс загальноприйнятої терапії в прегравідарному

періоді, значення ПГЕ у крові дорівнювало $(5,4 \pm 0,1)\%$, тобто зменшилось відносно початкового рівня в 1,44 рази ($P < 0,001$), хоча залишалось вище норми в 1,54 рази ($P < 0,001$). Необхідно відзначити, що різниця вивченого показника між групами обстежених пацієток складала півтори рази ($P < 0,001$) (рис. 6.5).

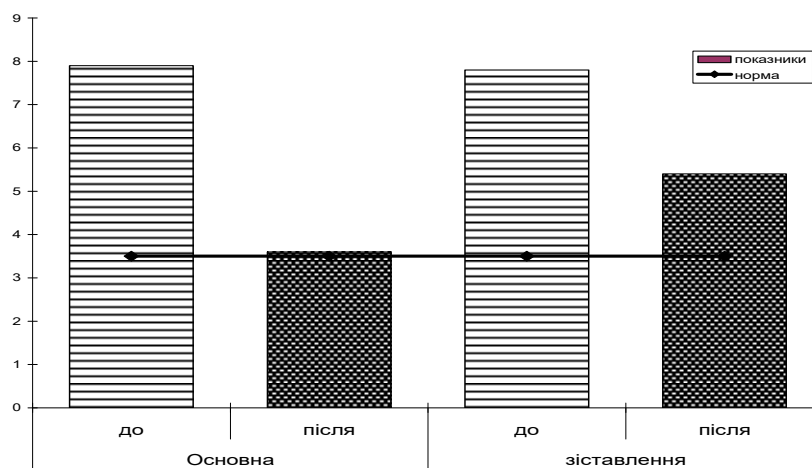


Рис. 6.5 Динаміка ПГЕ в ході імуноткорекції пацієток з хронічними захворюваннями ГБС в прегравідарному періоді

Посилення процесів ПОЛ у пацієток із хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі пов'язують зі зниженням потужності АОЗ, зокрема тіолсульфідної системи, яка не справляється з гіперпродукцією активних форм кисню, а відповідно, і з процесами окисної модифікації ліпідів. До початку профілактичного лікування у пацієток із хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі встановлено дисбаланс у фракційному складі глутатіону: зменшення його і відновленої фракції на фоні поступового зростання ОГ. У пацієток основної групи рівень ВГ знижувався відносно норми в 1,30 рази (при нормі $(1,0 \pm 0,05)$ ммоль/л; $P = 0,80$), в групі зіставлення – в 1,37 рази ($P = 0,77$). При недостатності ВГ клітина ризикує отримати ушкодження від оксидативного стресу. Вміст ОГ у хворих основної групи був вище норми в 1,81 рази ($P < 0,001$), а в групі зіставлення – в 1,65 рази ($P < 0,001$) (табл. 6.8).

Збереження оптимального для клітини співвідношення ВГ та ОГ є важливою умовою для її життєдіяльності. При аналізі індексу ВГ/ОГ в обстежених пацієток

до початку курсу профілактичного лікування встановлено, що в основній групі він зменшувався в 2,35 рази (при нормі $3,85 \pm 0,06$; $P < 0,001$), в групі зіставлення – в 2,26 рази ($P < 0,001$) (табл. 6.8).

Таблиця 6.8

Динаміка показників неферментативної ланки системи АОЗ у хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні репродуктивних втрат в ході профілактичного лікування ($M \pm m$)

Показники ПОЛ	норма	Обстежені пацієнтки (n = 108)		P
		основна (n= 68)	зіставлення (n= 40)	
ВГ, ммоль/л	$1,0 \pm 0,05$	$\frac{0,77 \pm 0,09}{0,96 \pm 0,04}$	$\frac{0,73 \pm 0,09}{0,82 \pm 0,05}$	$\frac{= 0,75}{< 0,01}$
ОГ, ммоль/л	$0,26 \pm 0,02$	$\frac{0,47 \pm 0,06^{***}}{0,28 \pm 0,06}$	$\frac{0,43 \pm 0,07^{**}}{0,34 \pm 0,03^{**}}$	$\frac{= 0,67}{= 0,37}$
ВГ/ОГ	$3,85 \pm 0,06$	$\frac{1,64 \pm 0,09^{***}}{3,43 \pm 0,05^{***}}$	$\frac{1,70 \pm 0,08^{***}}{2,41 \pm 0,09^{***}}$	$\frac{= 0,69}{< 0,001}$
SH-групи, нмоль/л (депротейнат крові)	$3,05 \pm 0,15$	$\frac{4,62 \pm 0,19^{***}}{3,12 \pm 0,09^{**}}$	$\frac{4,54 \pm 0,21^{***}}{3,80 \pm 0,11}$	$\frac{= 0,78}{< 0,001}$

Примітка: вірогідність різниці розраховано між показниками групи та нормою: * – $< 0,05$, ** – $< 0,01$, *** – $< 0,001$; в чисельнику – показник до лікування, у знаменнику – після лікування. P – розраховано в групах до і після лікування

Важливу роль в життєздатності клітини відіграє контроль метаболізму і процесів її розвитку, який в значній мірі здійснюється за рахунок тілових груп. Накопичення SH-групи може відображати недоліки функціонування балансу між прооксидантами, антиоксидантами, репарацією, елімінацією біологічно пошкоджених протеїнів [7; 69; 122]. В обстежених пацієнток в періоді прегравідарної підготовки (до початку лікування) відмічалось зростання SH-груп у депротейнаті крові: в основній групі в 1,51 рази (при нормі $(3,05 \pm 0,15)$ нмоль/л; $P < 0,001$) та групі зіставлення – в 1,49 рази ($P < 0,001$) (табл. 6.8). Отже, до початку профілактичного лікування в прегравідарному періоді в обох групах обстежених хворих із обтяженим акушерським анамнезом при наявності хронічних

захворювань ГБС виявлено однотипові зміни в системі глутатіону, що характеризувалося порушенням захисту клітин від продуктів ПОЛ.

При повторному дослідженні показників системи глутатіону, відмічалось відновлення неферментативної ланки системи АОЗ у пацієток, які використовували препарати з антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) в комбінації з препаратом рибонуклеїнової кислоти (основна група). Так, рівень ВГ у крові хворих основної групи збільшився в 1,25 рази ($P=0,06$) і дорівнював ($0,96\pm 0,04$) ммоль/л; вміст ОГ в цій групі поступово зменшувався (в 1,68 рази; $P<0,01$) і досягав ($0,28\pm 0,06$) ммоль/л. Обидва показники невірогідно відрізнялися від норми. У пацієток групи зіставлення, які лікувалися за загальноприйнятою методикою в періоді прегравідарної підготовки також відмічалось покращення показників системи глутатіону. Рівень ВГ зростав в 1,12 рази ($P=0,38$), а рівень ОГ зменшувався в 1,26 рази ($P=0,24$). Однак обидва показники вірогідно відрізнялися від норми: ВГ – менше норми в 1,22 рази ($P=0,14$), а ОГ – вище норми 1,31 рази ($P<0,01$) (табл. 6.8).

Аналіз зміни співвідношення ВГ/ОГ виявив позитивну динаміку в обох групах пацієток, які були під наглядом, але в основній групі більш суттєву. Індекс ВГ/ОГ в основній групі після завершення профілактичного лікування із застосуванням засобів з антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) в комбінації з препаратом рибонуклеїнової кислоти зростав в 2,09 рази ($P<0,001$) і дорівнював $3,43\pm 0,05$. В групі зіставлення, хворі якої отримували комплекс загальноприйятих засобів, співвідношення ВГ/ОГ зростало більш повільно, і при повторному дослідженні його значення дорівнювало $2,41\pm 0,09$, тобто кратність зростання становила 1,42 рази ($P<0,001$). Однак, порівняння отриманих показників з нормою показало, що індекс ВГ/ОГ у пацієток основної групи невірогідно відрізнявся від норми (в 1,13 рази; $P<0,001$), тоді як в групі зіставлення його значення залишалось менше норми в 1,60 рази ($P<0,001$) (рис. 6.6).

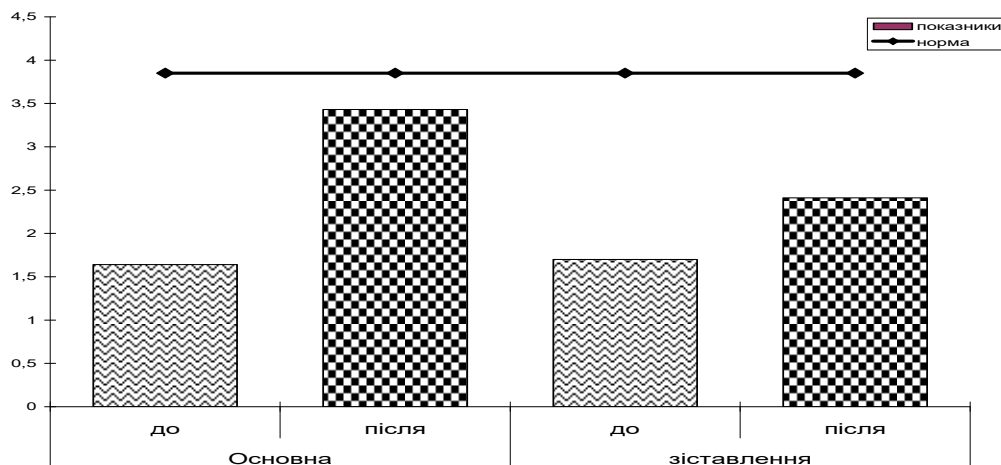


Рис. 6.6 Динаміка співвідношення ВГ/ОГ в ході імунотерапії у пацієнок з хронічними захворюваннями ГБС в прегравідарному періоді

При повторному обстеженні, після завершення курсу профілактичного лікування, проведено дослідження SH-груп у депротейнаті крові пацієнок, які були під спостереженням. В групі жінок, які отримували засоби з антиоксидантними властивостями (основна) рівень тіолових груп досягала верхньої межі норми ($(3,12 \pm 0,09)$ нмоль/л проти норми $(3,05 \pm 0,15)$ нмоль/л; $P < 0,01$). В групі зіставлення рівень SH-груп після завершення лікування залишався вище норми в 1,25 рази ($P = 0,11$), що становило $(3,80 \pm 0,11)$ нмоль/л. Порівняння динаміки показника між групами обстежених хворих свідчило про їх вірогідну різницю (в 1,22 рази; $P < 0,001$) (рис. 6.7).

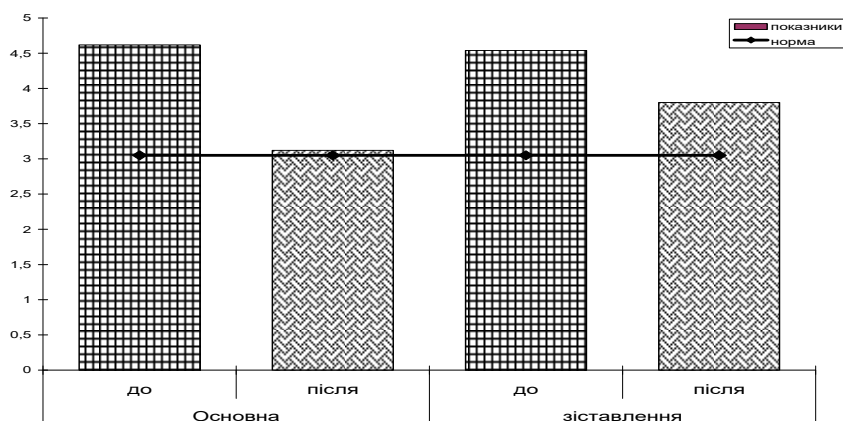


Рис. 6.7 Динаміка SH-груп у депротейнаті крові в ході імунотерапії у пацієнок з хронічними захворюваннями ГБС в прегравідарному періоді

Отже, застосування препаратів з антиоксидантною дією (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) в комплексі із загальноприйнятою терапією у прегравідарний період жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС підвищувало ефективність лікування, що проявлялося відновленням системи глутатіону та зменшенням продуктів пероксидації ліпідів.

Резюме

Включення імуноактивних препаратів до комплексу профілактичного лікування хронічних захворювань ГБС у хворих з обтяженим репродуктивним анамнезом у прегравідарному періоді сприяло відновленню показників ФАМ, нормалізації рівня ЦК у сироватці крові зі зменшенням дисбалансу молекулярного складу імунних комплексів, що у свою чергу зменшило вираженість синдрому імунотоксикозу. Відмічено позитивний вплив комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти з аргініном глутаматом або етилметилгідроксипіридином сукцинатом на відновлення цитокінової регуляції, що призводить до стабілізації клініко-лабораторної ремісії процесу у печінці.

Включення аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату в комбінації з препаратом рибонуклеїнової кислоти до комплексу профілактичного лікування хворих на НАСГ та стеатоз печінки позитивно впливало на динаміку біохімічних показників, які характеризували стан про-/антиоксидантної системи пацієнток. Знижувався рівень первинних та кінцевих метаболітів (ДК та МДА) ПОЛ, нормалізувався показник ПГЕ, що характеризує резистентність мембрани еритроцитів до гемолізу. Зменшився дисбаланс в системі глутатіону – збільшення рівню ВГ та зменшення кількості окисненої його фракції. Відновлення глутатіону гальмує процес пероксидації шляхом кон'югації найбільш токсичних продуктів ПОЛ та захищає клітини від оксидантного стресу, який провокує прогресування хронічної неінфекційної патології при хронічних запальних процесах. Таким чином, використання антиоксидантів (аргініну глутамату або

етилметилгідроксипіридину сукцинат) в комбінації з імуноактивним (препаратом рибонуклеїнової кислоти) препаратом в комплексі профілактичного лікування у прегравідарному періоді хворих на НАСГ та стеатозом печінки, патогенетично обґрунтоване, оскільки сприяє відновленню імунологічного та метаболічного гомеостазу.

Результати, які відображено у розділі були опубліковано в
[26, 30, 31, 34, 172, 173]

РОЗДІЛ 7

ІМУНОКОРЕКЦІЯ У ЖІНОК В ПЕРШОМУ ТРИМЕСТРІ ГЕСТАЦІЇ З ОБТЯЖЕНИМ ПРЕМОРБІДНИМ ФОНОМ

7.1 Вплив імунокорекції на вираженість імунокомплексних реакцій у вагітних з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі

Пацієнтки з НВ та хронічними захворюваннями ГБС вступили в вагітність підготовленими і не мали гострих або хронічних (в стадії загострення) запальних захворювань органів малого таза, а також екстрагенітальної патології в активній стадії. Проведення профілактичного лікування під час передгравідарної підготовки у 88 пацієток (49 жінок основної групи та 39 жінок групи зіставлення) з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі забезпечило настання вагітності протягом трьох-п'яти місяців.

До початку проведення імунокорекції у жінок в період гестації на фоні обтяженого преморбідного фону відмічалися зміни концентрації ЦІК у сироватці крові. В основній групі їх рівень дорівнював у середньому $(2,09 \pm 0,10)$ г/л, в групі зіставлення - $(2,21 \pm 0,10)$ г/л, тобто між собою показники відрізнялися недостовірно ($P=0,40$); різниці групи контролю з основною групою не виявлено, а групою зіставлення – на 10,7% (група контролю $(2,07 \pm 0,09)$ г/л; $P=0,88$ та $P=0,30$ відповідно) (табл. 7.1).

Дослідження фракційного складу ЦІК в обстежених групах до початку лікування (в абсолютному обчисленні) не відрізнялися. Вміст середньомолекулярних імунних комплексів в основній групі складав у середньому $(0,69 \pm 0,09)$ г/л, в групі зіставлення – $(0,77 \pm 0,08)$ г/л (група контролю $(0,69 \pm 0,05)$ г/л; $P=1,0$ та $P=0,40$ відповідно). Кількість дрібномолекулярних ЦІК також не відрізнялася від показника в групі контролю ($(0,52 \pm 0,05)$ г/л): в основній групі – $(0,51 \pm 0,07)$ г/л ($P=0,91$) та групі зіставлення – $(0,56 \pm 0,09)$ г/л ($P=0,61$). Рівень

великомолекулярних імунних комплексів також залишався в межах при фізіологічній вагітності в обох групах обстежених, а саме в основній групі - $(0,89 \pm 0,11)$ г/л та групі зіставлення – $(0,88 \pm 0,08)$ пг/мл (група контролю $(0,86 \pm 0,07)$ г/л; $P=0,81$ та $P=0,85$ відповідно). Необхідно відзначити, що відносний рівень різномолекулярних ЦК у сироватці крові також невірогідно відрізнявся як між групами обстежених, так й у порівнянні з показниками при фізіологічній вагітності (група контролю) (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

Рівень ЦК та його молекулярний склад у крові вагітних з обтяженим преморбідним фоном ($M \pm m$)

показники	Група контролю	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=49)	зіставлення (n=39)	
ЦК загальні, г/л	$2,07 \pm 0,09$	$2,09 \pm 0,1$	$2,21 \pm 0,1$	= 0,4
великомолекулярні, % г/л	$41,6 \pm 1,6$	$42,5 \pm 0,9$	$39,9 \pm 0,9$	= 0,04
	$0,86 \pm 0,07$	$0,89 \pm 0,11$	$0,88 \pm 0,08$	= 0,92
середньомолекулярні, % г/л	$33,4 \pm 1,2$	$33,1 \pm 0,8$	$34,9 \pm 1,1$	= 0,19
	$0,69 \pm 0,05$	$0,69 \pm 0,09$	$0,77 \pm 0,08$	= 0,51
дрібномолекулярні, % г/л	$25,0 \pm 1,4$	$24,4 \pm 1,2$	$25,2 \pm 0,9$	= 0,6
	$0,52 \pm 0,05$	$0,51 \pm 0,07$	$0,56 \pm 0,06$	= 0,6

Примітка: достовірні різниця при P^* - $<0,05$, P^{**} - $<0,01$ між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

Отже, до початку терапії рівень ЦК у сироватці крові в обох групах обстежених невірогідно відрізнявся.

Сприятливий перебіг гестаційного періоду в термінах до 14-15 тижнів відмічався у більшості (40 осіб – 81,6%) пацієнток основної групи, які використовували імунокорекцію. В групі зіставлення, на фоні лише гормональної терапії, збереження вагітності відмічалось у 23 пацієнток (59,0 %) (рис. 7.1).

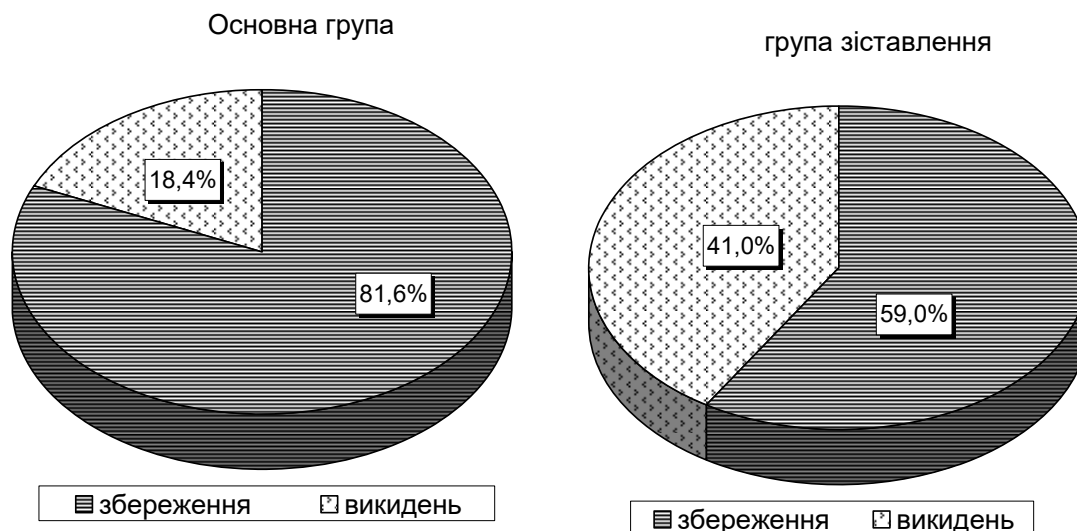


Рис. 7.1 Розподіл вагітних пацієнок за динамікою гестаційного періоду в залежності від методу лікування

Відмічено позитивний вплив препарату з імуномодулюючою активністю (пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus*) комбінації з ЕФЛ на гуморальні показники імунітету, що проявлялося збереженням не лише концентрації ЦІК у сироватці крові вагітних з хронічними захворюваннями ГБС, а й нормалізацією їх молекулярного складу. Концентрація загальних ЦІК у сироватці крові по відношенню до початкового значення не змінювалася і наприкінці лікування складала у середньому $(2,11 \pm 0,09)$ г/л ($P=0,75$ до групи контролю). Однак, у частини (7 осіб – 17,5%) пацієнок основної групи відмічалось збільшення вмісту ЦІК до $(2,4-2,6)$ г/л, тоді як у решти він не перевищував 2,05 г/л. У хворих основної групи після завершення терапії із застосуванням імуноактивного пробіотику на основі бактерій роду *Bacillus* молекулярний склад ЦІК не відрізнявся від показників при фізіологічній вагітності. Рівень середньомолекулярних імунних комплексів в середньому складав $(33,5 \pm 1,0)\%$, а в абсолютному обчисленні – $(0,70 \pm 0,06)$ г/л (при початковому значенні $(33,1 \pm 0,8)\%$ та $(0,69 \pm 0,09)$ г/л відповідно), що невірогідно відрізнялися від групи контролю. Вміст (абсолютний та відсотковий) дрібномолекулярної фракції ЦІК у сироватці крові залишався на початковому значенні. Кількість та рівень великомолекулярних ЦІК не змінювалися (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Ефективність імунокорекції у вагітних з обтяженим преморбідним фоном (M±m)

показники	Група контролю	Групи обстежених хворих		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=23)	
ЦІК загальні, г/л	2,07±0,09	2,11±0,09	2,69±0,14***	< 0,001
великомолекулярні, %	41,6±1,6	41,9±1,0	34,8±1,0***	< 0,001
	г/л	0,86±0,07	0,88±0,09	0,94±0,05
середньомолекулярні, %	33,4±1,2	33,5±1,0	39,2±1,3***	< 0,001
	г/л	0,69±0,05	0,70±0,06	1,05±0,09***
дрібномолекулярні, %	25,0±1,4	24,6±0,7	26,0±1,1	= 0,29
	г/л	0,52±0,05	0,53±0,09	0,70±0,09

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

Отже, відсутність ускладнень вагітності (загрози викидня) пов'язана із збереженням «нормальної» кількості ЦІК у сироватці крові протягом гестації, що свідчить про функціональну повноцінність фагоцитарної системи печінки для елімінації імунних комплексів. Стабільність патологічного процесу у печінці в обстежених хворих із обтяженим преморбідним фоном досягнута завдяки імунокорекції у прегравідарному періоді (розділ VI) з підтримкою отриманих результатів за допомогою препаратів з імунотропною активністю (пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus*) в ранньому періоді гестації.

У жінок, які приймали традиційну терапію (через 3 місяці) після лікування зареєстровано статистично значущу відмінність кількості ЦІК та їх молекулярного складу у сироватці крові. Так, загальний рівень ЦІК при повторному дослідженні був вище початкового значення в 1,22 рази, складаючи (2,69±0,14) г/л (P<0,001), а також зростав щодо групи контролю в 1,30 рази (P<0,001). Необхідно відзначити погіршення фракційного складу ЦІК у сироватці крові пацієнок групи зіставлення в абсолютному значенні, хоча у відсотковому - менш виражене. Кількість середньомолекулярних імунних

комплексів (на 14-15 тижні гестації) дорівнювала у середньому $(1,05 \pm 0,09)$ г/л, що вище початкового значення в 1,36 рази ($P < 0,01$) та вірогідно відрізнялося від групи контролю (в 1,52 рази; $P < 0,001$). Концентрація дрібномолекулярних ЦІК також поступово зростала ($(0,70 \pm 0,06)$ г/л проти $(0,56 \pm 0,06)$ г/л; $P = 0,20$) і на момент повторного дослідження була в 1,35 рази ($P = 0,09$) вище групи контролю. Рівень патогенних середньомолекулярних імунних комплексів у відносному обчисленні у пацієток, які лікувалися за загальноприйнятою методикою, збільшувався в 1,12 рази і дорівнював $(39,2 \pm 1,3)\%$, що вище групи контролю в 1,17 рази ($P < 0,001$). Однак, треба сказати, що рівень дрібномолекулярної фракції ЦІК від початкового значення не відрізнявся ($(26,0 \pm 1,1)\%$ проти $(25,2 \pm 0,9)\%$; $P = 0,58$), хоча виявлена тенденція до зростання. Показник фракції великомолекулярних імунних комплексів в групі зіставлення при повторному дослідженні складав в середньому $(0,94 \pm 0,05)$ г/л, тобто досягав верхньої межі при фізіологічному перебігу гестації. При цьому відсотковий рівень цієї фракції – навпаки зменшувався до $(34,8 \pm 1,0)\%$, хоча був вірогідно менше групи контролю в 1,20 рази ($P < 0,001$) (табл. 7.2). В період гестації у жінок з екстрагенітальною патологією збільшується швидкість утворення ЦІК та їх накопичення. Важливе значення у руйнуванні та елімінації імунних комплексів належить печінці. При наявності хронічної патології ГБС відмічається функціональна недостатність системи макрофагів печінки, що супроводжується припиненням або зменшенням процесу елімінації ЦІК.

Отже, при загальноприйнятому лікуванні не передбачено засобів, спрямованих на нейтралізацію або елімінацію ЦІК, з метою зменшення їх патологічного впливу і блокування каскаду імунокомплексних реакцій. Застосування імуномодуючих засобів, які активують неспецифічну ланку системного імунітету (ФАМ) та сприяють виведенню ЦІК з судинного русла при вагітності, можна вважати профілактичними заходами щодо розвитку акушерських ускладнень, зокрема передчасного переривання вагітності.

7.2 Динаміка сироваткових цитокінів у ході імунокорекції вагітних в першому триместрі гестації на фоні обтяженого преморбідного анамнезу

Цитокіни беруть участь в здійсненні практично всіх етапів гестаційного процесу, їх дослідження є доступним при різних фізіологічних і патологічних станах, а зміни характеру продукції цитокінів можуть служити додатковим діагностичним критерієм порушень імунного гомеостазу.

До початку імунокорекції концентрація цитокінів у сироватці крові обстежених пацієнток із обтяженим преморбідним фоном (хронічні захворювання ГБС та НВ у ранньому терміні в анамнезі) невірогідно відрізнялася від показників цитокінів у жінок з фізіологічною вагітністю, а також між групами обстежених (основна та зіставлення), жінки яких у прегравідарному періоді використовували різні методи терапії (розділ IV). Рівень прозапальних цитокінів у хворих групи зіставлення, жінкам якої у прегравідарному періоді призначали загальноприйняті засоби на момент дослідження мали тенденцію до збільшення. Концентрація TNF α на момент дослідження становила у середньому (5,5 \pm 1,0) пг/мл (P=0,60), вміст IL-2 – (35,1 \pm 2,2) пг/мл (P=0,94), вміст IL-8 – (46,4 \pm 3,0) пг/мл (P=0,82), тобто вони не виходили за межі групи контролю. Вміст IL-6 був вище показника при фізіологічній вагітності в 1,39 рази (P=0,25). Рівень протизапального цитокіну IL-10 мав тенденцію до зменшення, однак вірогідно від групи контролю не відрізнявся ((19,0 \pm 1,1) пг/мл проти (22,3 \pm 5,1) пг/мл; P=0,53) (табл. 7.3).

У пацієнток основної групи, які в прегравідарному періоді отримували додатково курс імунокорекції, на момент дослідження вміст прозапальних цитокінів відповідав показникам групи контролю. Рівень TNF α складав у середньому (4,5 \pm 0,7) пг/мл (група контролю (4,5 \pm 1,6) пг/мл; P=1,0), вміст IL-2 – (32,0 \pm 2,0) пг/мл (група контролю (34,8 \pm 3,7) пг/мл; P=0,51), рівень IL-6 – (10,8 \pm 1,3) (група контролю (10,9 \pm 3,4) пг/мл; P=0,98). Необхідно відзначити, що концентрація IL-8 у сироватці крові обстежених пацієнток була менше контрольної групи в 1,20 рази, дорівнюючи (40,0 \pm 3,4) пг/мл (P=0,24).

Рівень протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові до початку курсу імунокорекції був на нижній межі значення при фізіологічній вагітності ((20,7 \pm 1,4)

пг/мл проти (22,3±5,1) пг/мл; P=0,76). Отже, на початку лікування не було виявлено вірогідних розбіжностей між показниками в основній групі та групі зіставлення (P>0,05) (табл. 7.3)

Таблиця 7.3

Показники цитокінового профілю сироватки крові у вагітних з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами до початку імунокорекції (M±m)

Імунологічні показники	Група контролю	Групи обстежених		P
		основна (n=25)	зіставлення (n=21)	
TNF α , пг/мл	4,5±1,6	4,5±0,7	5,5±1,0	=0,42
IL-2, пг/мл	34,8±3,7	32,0±2,0	35,1±2,2	= 0,30
IL-6, пг/мл	10,9±3,4	10,8±1,3	15,1±1,1	< 0,01
IL-8, пг/мл	47,8±5,5	40,0±3,4	46,4±3,0	= 0,17
IL-10, пг/мл	22,3±5,1	20,7±1,4	19,0±1,1	= 0,35

Примітка: P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

Застосування препаратів прогестерону у пацієток з НВ в анамнезі в період I-го триместру гестації було обумовлено не лише прогестеронзамісною дією, а й їх протизапальним ефектом [57; 61; 80; 102]. При повторному дослідженні у вагітних на фоні терапії прогестероном вміст прозапальних цитокінів у пацієток із хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі збільшувався, що розцінено як активацію запальних процесів у печінці. Під впливом препарату прогестерону рівень TNF α у сироватці крові мав тенденцію до збільшення (в 1,51 рази; P=0,30), але невірогідно відрізнявся від початкового значення; однак його рівень був вище групи контролю в 1,84 рази (P=0,52). Рівень IL-6 також мав тенденцію до збільшення і при повторному дослідженні складав у середньому (12,6±1,2) пг/мл, що було в межах фізіологічної норми для вагітних (P=0,64). Відмічалось суттєвіше збільшення вмісту IL-2 та IL-8 у сироватці крові пацієток групи зіставлення. Концентрація IL-2 зростала в 1,25 рази (P<0,01) і становила в середньому (43,9±2,8) пг/мл, що вище показника при фізіологічній вагітності в 1,26 рази (P=0,07). Рівень IL-8 досягав (70,3±4,0) пг/мл, тобто

кратність зростання дорівнювала 1,52 рази ($P < 0,001$), а його значення перевищувало показник групи контролю в 1,47 рази ($P < 0,001$) (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Показники цитокінового профілю сироватки крові у вагітних з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами після завершення лікування ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Група контролю	Групи обстежених		P
		основна (n= 20)	зіставлення (n= 19)	
TNF α , пг/мл	4,5 \pm 1,6	5,7 \pm 0,9	8,3 \pm 1,6	= 0,18
IL-2, пг/мл	34,8 \pm 3,7	37,4 \pm 2,8	43,9 \pm 2,8	> 0,1
IL-6, пг/мл	10,9 \pm 3,4	12,6 \pm 1,2	17,0 \pm 1,6	< 0,01
IL-8, пг/мл	47,8 \pm 5,5	50,9 \pm 3,8	70,3 \pm 4,0***	< 0,001
IL-10, пг/мл	22,3 \pm 5,1	25,3 \pm 1,5	21,3 \pm 2,3	= 0,15

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

Аналіз показників після завершення курсу лікування за різними методами (групи зіставлення та основна) свідчить про вірогідні зміни показників IL-6 ($P < 0,01$) та IL-8 ($P < 0,001$). Отже, застосування гормонотерапії у жінок із патологією ГБС може порушувати функціональну активність печінки, що проявляється активацією запальних процесів (зростання продукції прозапальних цитокінів).

Рівень TNF α у жінок з хронічною патологією ГБС основної групи дорівнював в середньому (5,7 \pm 0,9) пг/мл ($P = 0,30$ щодо початкового значення), вміст IL-2 – (37,4 \pm 2,8) пг/мл ($P = 0,13$), рівень IL-6 – (12,6 \pm 1,8) пг/мл ($P = 0,32$) та IL-8 – (50,9 \pm 4,8) пг/мл ($P < 0,01$). Необхідно відзначити, що всі вивчені цитокіни відповідали референтній нормі прозапальних цитокінів при фізіологічній вагітності ($P = 0,52-0,65$) (табл. 7.4).

Концентрація сироваткового IL-10 в обстежених хворих обох груп збільшувалася. В групі зіставлення, пацієнти якої отримували загальноприйнятну гормональну терапію рівень IL-10 складав у середньому (21,3 \pm 2,3) пг/мл, що відповідало нижній межі групи контролю ($P = 0,86$). В основній групі, хворим якої

додатково призначали курс імунокорекції (пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus*) в комбінації з ЕФЛ, рівень ІЛ-10 збільшувався більш суттєво і при повторному дослідженні досягав до верхньої межі значення цитокіну при фізіологічній вагітності ((25,3±1,5) пг/мл проти (22,3±5,1) пг/мл; P=0,58) (табл. 7.4).

Проведено аналіз співвідношення про- та протизапальних цитокінів в динаміці лікування різними методами. До початку лікування інтегральні індекси, які характеризують співвідношення опозиційних цитокінів, в групах обстежених відрізнялися не лише з групою контролю, а й між собою (табл.7.5). Так, значення TNF α /ІЛ-10 до початку гормонотерапії (група зіставлення) досягало верхньої межі норми 0,29±0,07 (P=0,44); індекс ІЛ-2/ІЛ-10 був вище показника при фізіологічній вагітності в 1,19 рази (P=0,13), дорівнюючи 1,85±0,14; індекс ІЛ-6/ІЛ-10 також зростав (в 1,61 рази; P<0,01), що становило 0,79±0,10 (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Інтегральні індекси, які характеризують співвідношення сироваткових опозиційних цитокінів у вагітних з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами до початку лікування (M±m)

Імунологічні показники	Група контролю	Групи обстежених		P
		основна (n=20)	зіставлення (n=19)	
TNF α /ІЛ-10	0,20±0,09	0,22±0,04	0,29±0,07	= 0,39
ІЛ-2/ІЛ-10	1,56±0,12	1,55±0,09	1,85±0,14	> 0,05
ІЛ-6/ІЛ-10	0,49±0,09	0,52±0,03	0,79±0,10**	< 0,01

Примітка: достовірна різниця при P * - <0,05, ** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

В основній групі, пацієнтки якої у прегравідарному періоді отримували курс імунокорекції (препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації аргініну глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинат), при постановці на облік з приводу вагітності вивчені індекси опозиційних цитокінів не виходили за межі при фізіологічній вагітності (табл. 7.5).

Дослідження сироваткових цитокінів після завершення курсу імунокорекції за допомогою пробіотику на основі бактерій роду *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ показало збереження інтегральних індексів опозиційних цитокінів на початковому рівні, що свідчило про стабільність патологічного процесу у печінці (табл. 7.6).

Таблиця 7.6

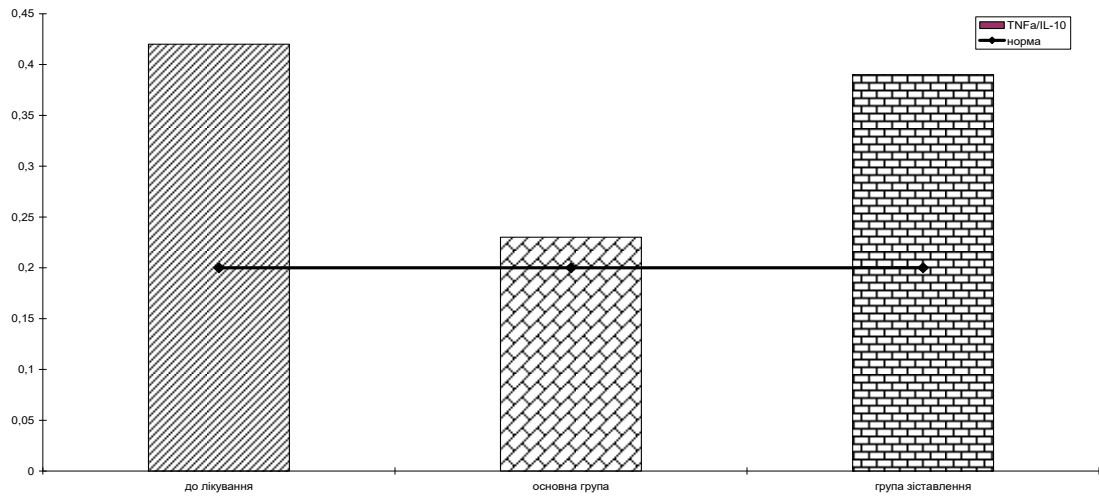
Інтегральні індекси, які характеризують співвідношення сироваткових опозиційних цитокінів у вагітних з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами після завершення імунокорекції ($M \pm m$)

Імунологічні показники	Група контролю	Групи обстежених		P
		основна (n=20)	зіставлення (n=19)	
TNF α /IL-10	0,20 \pm 0,09	0,23 \pm 0,07	0,39 \pm 0,10	= 0,20
TNF α /IL-10	1,56 \pm 0,12	1,48 \pm 0,10	2,06 \pm 0,18**	< 0,01
IL-6/IL-10	0,49 \pm 0,09	0,50 \pm 0,07	0,80 \pm 0,11**	< 0,01

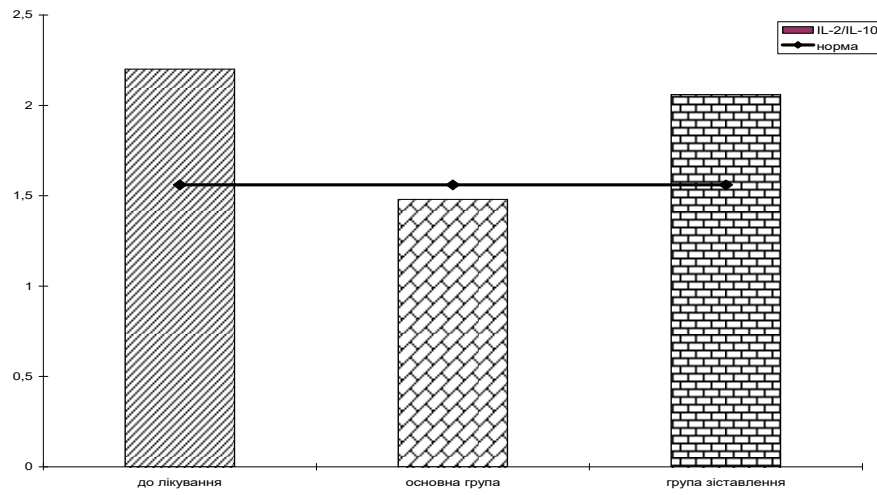
Примітка: достовірна різниця при P ** - <0,01 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

Аналіз динаміки інтегральних індексів, які характеризували стан про- та протизапальних цитокінів, виявив їх зростання в групі зіставлення, що відповідало значенню цих індексів у жінок з ускладненим перебігом гестації (розділ III) (рис. 7.2).

Отже, отримані дані свідчать, що застосування імунокорекції за допомогою пробіотику на основі бактерій роду *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ в антенатальній програмі забезпечує відновлення стану гуморальної ланки імунного гомеостазу та показників цитокінового профілю у хворих з захворюваннями ГБС, при цьому на момент завершення лікування рівень вивчених показників досягав значення референтної норми.

TNF α /IL-10

IL-2/IL-10



IL-6/IL-10

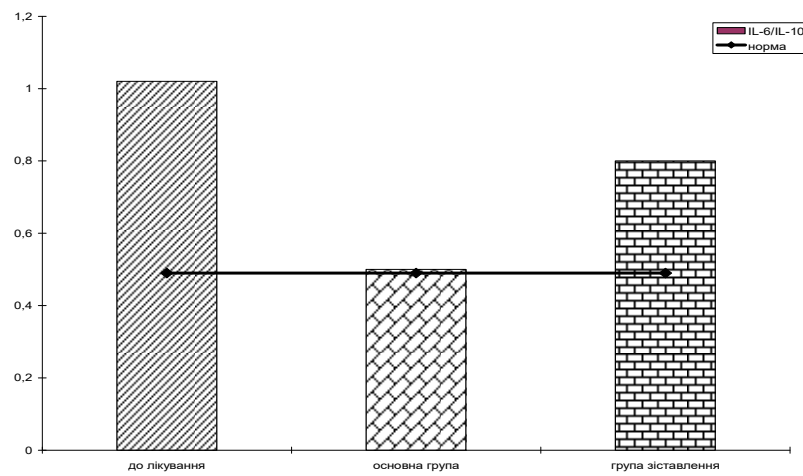


Рис. 7.2. Динаміка інтегральних коефіцієнтів опозиційних цитокінів

7.3 Патогенетичне обґрунтування використання препаратів ЕФЛ в комплексній терапії вагітних з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі

Наявність екстрагенітальної патології при вагітності може викликати порушення гомеостазу, в тому числі проявлятися в порушеннях ліпідного обміну і зміні ліпідного спектру крові. У жінок із хронічною патологією ГБС у період I-го триместру вагітності відмічалось порушення ліпідного спектру крові, яке характеризувалося збільшенням ХС з дисбалансом його фракційного складу. Причому, в основній групі, пацієнтки, якої отримували курс профілактичного лікування із застосуванням препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації з аргініном глютаматом або етилметилгідроксипіридином сукцинатом (прегравідарний період), показники ліпідного спектру відрізнялися від пацієнток, які в період підготовки до вагітності використовували загальноприйнятий курс терапії. Ми вважаємо, що аргінін і глютамінова кислота (аргініном глютаматом), крім участі в обміні амінокислот, синтезі білків, нуклеїнових кислот і знешкодженні аміаку, відіграють також важливу роль в забезпеченні енергією тканин, підвищуючи вміст глікогену, АТФ, гальмуючи утворення ХС, ліполіз і накопичення недоокислених продуктів обміну [30; 37; 64; 67].

В основній групі в період гестації (I триместр) рівень ЗХ дорівнював ($5,54 \pm 0,26$) ммоль/л, що вище показника групи контролю в 1,28 рази ($P < 0,001$), але не виходив за верхню межу фізіологічного збільшення ХС (до 6,2 ммоль/л для вагітних). Збільшення рівня ЗХ у пацієнток з обтяженим преморбідним фоном ми пов'язуємо із підвищеним синтезом ендogenous ХС, який виробляється в печінці. В групі зіставлення, вміст ЗХ складав у середньому ($6,07 \pm 0,18$) ммоль/л, причому у більшості (19 особа – 59,4%) обстежених цієї групи його рівень був вище - 6,4 ммоль/л, що було розцінено як розвиток холестеринових відкладень на судинній стінці, які негативно впливають на пропускну здатність судин та погіршують процес формування плаценти (табл. 7.7).

Рівень ТГ у плазмі крові пацієнток групи зіставлення (із хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі) під час I-го триместру гестації зростав

відносно групи контролю в 1,60 рази ($P < 0,001$) та невірогідно вище показника у жінок основної групи (в 1,11 рази; $P = 0,46$). Рівень ТГ у плазмі крові пацієток групи зіставлення (із хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі) під час I-го триместру гестації зростав відносно групи контролю в 1,60 рази ($P < 0,001$) та невірогідно вище показника у жінок основної групи (в 1,11 рази; $P = 0,46$) (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Показники ліпідного обміну у вагітних з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами до початку імунокорекції ($M \pm m$)

Ліпідний спектр	Група контролю	Групи обстежених		P
		основна (n=49)	зіставлення (n=39)	
загальний ХС, ммоль/л	4,33±0,22	5,54±0,26***	6,07±0,18***	> 0,05
ТГ, ммоль/л	1,09±0,11	1,93±0,21***	2,14±0,19	= 0,46
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,32±0,18	1,56±0,11	1,42±0,12	=0,39
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	2,59±0,31	3,10±0,24***	3,68±0,23***	=0,08
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,42±0,05	0,88±0,07	0,97±0,08	=0,40

Примітка: достовірна різниця при P * - $< 0,05$, ** - $< 0,01$ між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

Підвищений рівень ТГ у хворих із хронічною патологією ГБС свідчить про його накопичення та збільшує ризик формування атеросклеротичних бляшок у судинах трофобласту.

Аналіз ліпідного спектру крові у вагітних групи зіставлення виявив, що всі основні фракції ХС у пацієток даної групи відрізнялися не тільки від контрольних, але й від показників основної групи. Достовірно перевищували показники групи контролю ХС ЛПНЩ (в 1,70 рази; $P < 0,001$) та ХС ЛПДНЩ (в 1,45 рази; $P = 0,11$). Однак, при порівнянні з аналогічними показниками між групами пацієток з обтяженим преморбідним фоном (основної та зіставлення) вірогідна різниця спостерігалася лише щодо ХС ЛПНЩ (в 1,19 рази; $P = 0,08$). Кількість ХС ЛПДНЩ між групами обстежених вагітних вірогідно не відрізнялася ($P = 0,40$), хоча у

пацієнок групи зіставлення рівень ХС ЛПДНЩ мав тенденцію до збільшення ((0,97±0,08) ммоль/л проти (0,88±0,07) ммоль/л). Вміст ХС ЛПВЩ в групі зіставлення становив в середньому (1,42±0,12) ммоль/л, що менше групи контролю в 1,15 рази (P=0,11), хоча не відрізнявся від показника в основній групі (P=0,39) (табл. 7.7).

В період вагітності, особливо у I-му триместрі, дуже шкідливими є високий рівень ліпопротеїдів, що мають низьку та дуже низьку щільність (ЛПНЩ та ЛПДНЩ), оскільки на фоні гормональних змін вони поєднуються з кальцієм і можуть відкладатися у стінках судини, викликаючи її деформацію із звуженням просвіту аж до повної закупорки артерій. Най частіше організму майбутньої матері для нормальної роботи внутрішніх органів потрібний «гарний» холестерин, що складається з жирів високої щільності (ХС ЛПВЩ). Отже, отримані дані необхідно враховувати в комплексній терапії вагітних жінок із вираженою дисліпідемією.

Повторне обстеження пацієнок з обтяженим преморбідним фоном дозволило встановити вплив гормональної (прогестерон) терапії на рівні попередника прогестерону - ЗХ, а також на ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ у вагітних із загрозою НВ в I триместрі гестації. В групі зіставлення дослідження динаміки ліпідного обміну показало збереження рівня загального ХС до (6,39±0,32) ммоль/л, залишаючись вище референтної норми в 1,48 рази (P<0,05). Рівень ТГ у крові вагітних, які використовували лише гормональну терапію, поступово збільшувався і при повторному дослідженні складав у середньому (2,30±0,24) ммоль/л, що було в 1,72 рази (P=0,07) вище групи контролю (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Показники ліпідного обміну у вагітних з хронічною патологією ГБС та репродуктивними втратами після завершення імунокорекції ($M \pm m$)

Ліпідний спектр	Група контролю (II триместр)	Групи обстежених		P
		основна (n=40)	зіставлення (n=23)	
загальний ХС, ммоль/л	4,87±0,19	5,26±0,24	6,39±0,31	< 0,001
ТГ, ммоль/л	1,65±0,29	1,81±0,18	2,30±0,24	> 0,05
ХС ЛПВЩ, ммоль/л	1,05±0,18	1,08±0,16	1,12±0,11	= 0,83
ХС ЛПНЩ, ммоль/л	3,11±0,30	3,36±0,27	4,22±,24***	< 0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,11	0,82±0,07	1,05±0,9	= 0,57

Примітка: достовірна різниця при P *** - <0,001 між групою та групою контролю P – вірогідність між показниками основної групи та групи зіставлення

На фоні високого вмісту ЗХ виявлено поступове зростання фракції ХС ЛПНЩ до (4,22±0,26) ммоль/л (P=0,11), що майже вдвічі вище групи контролю (P<0,001). Концентрація ХС ЛПДНЩ в плазмі крові хворих групи зіставлення мала тенденцію до збільшення ((1,05±0,09) ммоль/л проти (0,97±0,08) ммоль/л; P=0,84), при цьому залишалася в 1,57 рази вище ніж при фізіологічній вагітності (P=0,42). Кількість ХС ЛПВЩ при повторному дослідженні зменшувалася до (1,12±0,11) ммоль/л; P<0,001), однак ця фракція ХС не виходила за межі показника при фізіологічній вагітності (P=0,74) (табл. 7.8). Застосування препаратів прогестерону у жінок із НВ в анамнезі при наявності хронічних захворювань ГБС суттєво не впливало на показники метаболізму ХС як попередника прогестерону, але формувало дисліпідемію із накопиченням атерогенної фракції (ХС ЛПНЩ).

Препарати ЕФЛ регулюють ліпідний і вуглеводний обмін, покращують функціональний стан печінки, а саме її дезінтоксикаційну функцію, сприяють збереженню та відновленню структури гепатоцитів, виступають в якості антиоксидантів і імуномодуляторів [43; 77; 90]. При повторному дослідженні (на 14-15 тижні гестації) після завершення імунокорекції за допомогою пробіотику на

основі бактерій роду *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ відмічалось зменшення ЗХ до $(5,26 \pm 0,24)$ ммоль/л, що невірогідно відрізнялося від групи контролю (жінки на II-му триместрі гестації). Вміст ТГ мав тенденцію до зменшення і досягав $(1,81 \pm 0,18)$ ммоль/л, що не перевищувало верхню межу референтної норми для вагітних у II-му триместрі (група контролю $(1,65 \pm 0,29)$ ммоль/л; $P=0,64$) (табл. 7.8).

Вміст атерогенних фракцій ХС (ХС ЛПНДЩ та ХС ЛПНЩ) у крові не зменшувався, але не відрізнявся від аналогічних параметрів у жінок у II-му триместрі фізіологічної вагітності. Так, кількість ХС ЛПНЩ мала лише тенденцію до збільшення ($(3,36 \pm 0,27)$ ммоль/л проти $(3,10 \pm 0,24)$ ммоль/л; $P=0,50$); рівень ХС ЛПДНЩ взагалі не змінювався ($(0,82 \pm 0,7)$ ммоль/л проти $(0,88 \pm 0,07)$ ммоль/л; $P=0,55$). Рівень ХС ЛПВЩ досягав верхньої межі норми для II-го триместру гестації, що розцінювалося як розвиток антиатерогенного ефекту під час вагітності. Таким чином, отримані результати довели лабораторну ефективність ЕФЛ в комбінації з пробіотиом на основі бактерій роду *Bacillus* в ранній термін гестації у жінок з хронічною патологією ГБС, що проявлялося нормалізацією рівня ХС ЛПВЩ, а також збереженням концентрації ЗХ та ТГ і сприяло стабілізації патологічного процесу у печінці із покращенням якості життя жінок.

Нами проведено аналіз показників ліпідограми між групами обстежених пацієнток з обтяженим преморбідним фоном. Незважаючи на деяку динаміку, кількість ЗХ та його фракцій у плазмі крові пацієнток групи зіставлення вірогідно відрізнялися від аналогічних показників в основній групі (рис.7.3)

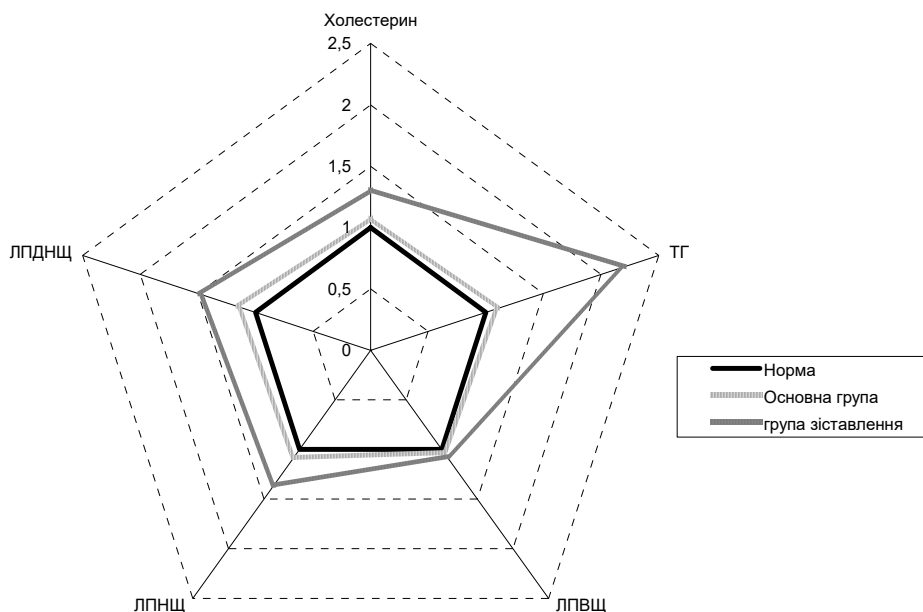


Рис. 7.3. Динаміка ЗХ та його фракцій в ході лікування в період гестації

Відомо, що ЕФЛ збільшують активність ліпопротеїн-ліпази, яка підвищує внутрішньосудинне розщеплення хіломікронів і ХС ЛПДНЩ, а також лецитин-холестеринацилтрансферази, яка приймає участь в естерифікації ХС в складі ЛПВЩ. Тому, у хворих з хронічною патологією ГБС, яка перебігає на тлі помірної гіперхолестеринемії, лікування препаратами ЕФЛ в період вагітності дозволяє домогтися ліпідокорегуючого ефекту.

Резюме

Використання імуноактивних препаратів (пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus*) в комбінації з ЕФЛ на фоні базисної гормонотерапії (препарати прогестерону) у вагітних у I-му триместрі гестації з обтяженим преморбідним фоном сприяє відновленню імунного статусу організму – нормалізує та підтримує стабільний рівень ЦІК зі стабільним молекулярним складом імунних комплексів.

Призначення гормонотерапії (препарати прогестерону) в I-му триместрі гестації дозволяє зберегти вагітність у більшості пацієнок з хронічними захворюваннями ГБС. Однак не сприяє відновленню цитокінового профілю у сироватці крові, що можна вважати недостатнім для профілактики ускладнень

вагітності, зокрема передчасного переривання вагітності. Додаткове використання імуноактивних препаратів (пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus*) в комбінації з ЕФЛ засобами на фоні обов'язкової гормональної терапії у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі під час I-го триместру гестації сприяло ліквідації імунної дисфункції з переключенням з Th1 на Th2-тип імунної відповіді (переважання протизапального ІЛ-10 над прозапальними цитокінами), що призвело до збереження вагітності.

Препарати ЕФЛ, які включені в терапевтичний комплекс імунокорекції вагітних з хронічними захворюваннями ГБС позитивно впливають на порушений ліпідний обмін, регулюючи метаболізм ліпопротеїнів, завдяки чому ЗХ, нейтральні жири перетворюються в придатні для транспортування форми, особливо завдяки збільшенню властивостей ХС ЛПВЩ, що також сприяє відновленню структури гепатоцитів, вбудовуванню в структури клітинних мембран, полегшенню відновлення пошкодженої тканини печінки. Зменшення вираженості дисліпідемії покращує самопочуття жінок в період гестації.

Результати, які відображено у розділі були опубліковано в:

[37, 145, 175, 176].

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Переривання вагітності на ранніх строках є частим ускладненням. Відповідно до результатів досліджень [12; 39; 42; 49] загибеллю плоду закінчуються 13,5% вагітностей, а хронічне НВ зустрічається з частотою 1 на 300 випадків. Більшість причин НВ відомі, і це гормональні порушення, інфекційні захворювання матки і піхви, які призводять до порушень плацентації, генетичні порушення (5-10% викиднів), автоімунні чинники. Проте в половині випадків причина мимовільного викидню у перші тижні гестації залишається невідомою. Вважається, що ідіопатичне НВ може бути обумовлене імунологічними факторами [50; 56; 65; 79]. Тому поглиблене вивчення факторів ризику НВ, імунологічних і біохімічних порушень, які виникають в організмі жінки, і розробка на цій підставі ефективних і доступних діагностичних тестів і методів лікування продовжує залишатися одним з найважливіших питань для акушерів-гінекологів [85; 89; 103].

Відомо, що прогестерон відіграє важливу роль у встановленні адекватного імунного оточення на ранніх етапах вагітності, і саме він має суттєвий вплив на імунологічні процеси за допомогою імуносупресивної дії [20; 46; 57; 102]. Утилізація надлишку або «відпрацьованого» прогестерону здійснюється печінкою, шляхом зв'язування його з альбуміном і транспортним білком транскортином з подальшим метаболізмом у гепатоцитах і елімінацією [167].

Частота захворювань гепатобіліарної системи (ГБС) у жінок, особливо репродуктивного віку, в 4-7 разів перевищує кількість даної патології у чоловіків [68; 113; 311]. Найбільш частими захворюваннями ГБС у жінок є неалкогольний стеатогепатит (НАСГ) і жовчнокам'яна хвороба, при цьому не тільки у жінок з ожирінням [274; 283; 299; 320]. Часте ураження печінки і жовчовивідних шляхів (стеатоз печінки, каналцевий холестаз) у молодих жінок пов'язують з прийомом комбінованих оральних контрацептивів, тривале використання яких або жіночих статевих гормонів з лікувальною метою також викликає ряд небажаних ефектів в роботі ГБС [154; 186; 268]. Таким чином, функціональний взаємозв'язок стану печінки і репродуктивної системи часто зустрічається у поєднанні їх порушень, і також пояснюється необхідністю застосування гормональної терапії, що впливає

на роботу печінки. Вищевказане було підставою для проведення дослідження, результати якого узагальнені у вигляді даної дисертаційної роботи.

Метою дисертації було вивчення особливостей імунопатогенезу НВ в I-му триместрі у жінок з хронічною патологією ГБС, оптимізація лікування в прегравідарному періоду та застосування імунокорекції під час вагітності для профілактики мимовільного викидня. У дисертації наведено теоретичне узагальнення та вирішення актуальної проблеми в акушерстві та гінекології – патогенетичне значення системних та локальних імунологічних порушень, метаболічного гомеостазу при невиношуванні вагітності в I-му триместрі у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи для обґрунтування імунокорекції із застосуванням препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації з антиоксидантними препаратами (аргініну глютамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату) на першому етапі лікування (прегравідарний період) та пробіотику на основі бактерій роду *Bacillus* в комбінації з препаратами есенціальних фосфоліпідів на другому етапі (в період I-го триместру гестації).

Для реалізації поставленої мети було проведено обстеження 226 пацієток з обтяженим акушерським анамнезом, віком від 22 до 39 років. У всіх обстежених в анамнезі були мимовільні викидні у I-му триместрі вагітності (O20 МКХ-10). У всіх пацієток, які були під спостереженням, діагностовано хронічну патологію ГБС: стеатоз печінки – у 74 пацієток (32,7%) та у 152 пацієток (67,3%) – НАСГ; у більшості хворих (187 осіб – 82,7%) - хронічний некалькульозний холецистит (ХНХ).

До стаціонару надійшло 118 вагітних з терміном гестації 7-10 тижнів (група спостереження), з яких у 64 пацієток (54,2%) на момент обстеження діагностовано загрозу викидню (за клінічними симптомами та результатами ультразвукового дослідження).

В прегравідарному періоді обстежено 108 жінок, в яких в анамнезі були репродуктивні втрати у I-му триместрі гестації. Лікування пацієток із НВ в анамнезі та захворюваннями ГБС було комплексним – в періоді прегравідарної підготовки (перший етап) та продовжувалося під час гестації до критичного періоду (14-15 тижнів) – другий етап. Обстежені пацієтки були розподілені на

дві групи, які рандомізовані за віком, вираженістю патології ГБС, кількістю вагітностей та викиднів в анамнезі: основну (68 осіб) та зіставлення (40 осіб). У прегравідарний період пацієнтки обох груп застосовували фолієву кислоту по 500 мкг (1/2 табл.) після їжі, особи групи зіставлення додатково використовували препарати розторопши плямистої по 1 табл. двічі на добу протягом 3-х місяців. Пацієнтки основної групи –додатково імуноактивний препарат рибонуклеїнової кислоти по 500 мг (2 капс.) двічі на добу, а також при наявності клініко-лабораторних ознак загострення НАСГ (I підгрупа - 36 осіб) - гепатопротектор аргініну глутамат глутаргін по 750 мг (1 табл.) тричі на добу 1 місяць, а при стабільному перебігу патологічного процесу у печінці (стеатоз печінки) – етилметилгідроксипіридину сукцинат по 250 мг (1 табл.) двічі на добу протягом 1 місяця (II підгрупа - 32 особи). При виконанні антенатальної програми в I-му триместрі всім жінкам (88 осіб) призначали препарати прогестерону в комбінації з фолієвою кислотою по 500 мкг (1/2 табл.) на добу до 14-15 тижня. Жінки основної групи (49 осіб) додатково використовували лікування препаратами ЕФЛ по 2 капс. двічі на добу в комбінації з пробіотиком на основі бактерій роду *Bacillus* по 1 флак. на добу до 14-15 тижня вагітності (другий етап).

Групу контролю складала 39 жінок із повторною фізіологічною вагітністю (I триместр) віком від 21 до 37 років без клініко-лабораторних та інструментальних ознак ураження ГБС.

У пацієток групи спостереження в період гестації у I-му триместрі відмічалось збільшення загального рівню ЦІК у сироватці крові в 1,39 рази у порівнянні зі значенням при фізіологічній вагітності ($P < 0,001$). Високий рівень ЦІК при вагітності сприяє відкладенню їх у тканинах та викликає запуск складних імунологічних механізмів із каскадом патологічних процесів в організмі матері і ембріону [38; 50; 101]. Одним з головних факторів розвитку імунопатологічних процесів є розмір ЦІК. В період I-го триместру гестації у пацієток групи спостереження нами виявлено дисбаланс фракційного складу імунних комплексів як у відносному, так й у абсолютному обчисленні. Більш виражене збільшення спостерігалось щодо середньомолекулярних (в 1,65 рази, $P < 0,001$) та дрібномолекулярних (в 1,40 рази; $P = 0,01$) імунних комплексів. Максимальний рівень ЦІК (майже в півтори рази вище групи контролю; $P < 0,001$) та виражений

дисбаланс фракційного складу імунних комплексів відмічалися у пацієнток із загостренням НАСГ.

Під час гестації виникає нова унікальна рівновага між вродженим і адаптивним імунітетом матері, при якому центральною клітиною імунної адаптацією матері стає не лімфоцит, а фагоцит. Дисфункція гуморальної ланки може знизити інтенсивність фагоцитів, продукцію цитотоксичних Т-лімфоцитів, що переважають під час вагітності, та придушити здатність В-лімфоцитів продукувати захисні антитіла [14; 17]. При вивченні активності процесу фагоцитозу (за показниками ФАМ) у жінок з НВ в анамнезі та хронічними захворюваннями ГБС в ранньому періоді гестації найбільш суттєві зміни виявлено щодо ФІ та ІА (зменшення в 1,44 рази, $P < 0,001$ та 1,39 рази, $P < 0,001$ відповідно), менш виражене пригнічення виявлено щодо ІІІ (в 1,29 рази, $P < 0,001$). Отримані дані свідчать про порушення імунологічної толерантності як важливого чинника збереження та розвитку вагітності у жінок із НВ [5; 12; 42; 56].

Прозапальні цитокіни мають не тільки прямий ембріотоксичний ефект, а також обмежують інвазію трофобласту, порушуючи нормальне формування ембріону [9; 19; 23]. Вміст цитокінів у сироватці крові вагітних з обтяженим преморбідним фоном (хронічною патологією ГБС та НВ у ранньому терміні) відрізнявся від рівня цитокінів у жінок з фізіологічною вагітністю. У пацієнток групи спостереження відмічалася тенденція до збільшення рівня $\text{TNF}\alpha$, ІІ-6 та ІІ-2 у сироватці крові ($P = 0,37$, $P = 0,06$ та $P = 0,57$ відповідно); вміст сироваткового ІІ-8 був вище значення при фізіологічній вагітності в 1,41 рази ($P < 0,001$). Враховуючи активацію супресорної ланки лімфоцитів, ІІ-6 може ускладнювати реалізацію ефекторних реакцій імунної системи матері по відношенню до плоду. Зростання рівня ІІ-6 та ІІ-8 у сироватці крові пов'язане з наявністю хронічного запалення, ішемії, васкулярних тромбозів, що провокують порушення розвитку плаценти [65; 73]. При хронічних захворюваннях ГБС, особливо при загостренні патологічного процесу, продукти, які надходять з кишечника або синтезуються у печінці, мають пряму цитотоксичність і можуть провокувати загибель гепатоцитів та сприяти гіперсекреції цитокінів мононуклеарними фагоцитами ($\text{TNF}\alpha$, ІІ-6, ІІ-8) та сприяти розвитку ускладнень при вагітності. В обстежених пацієнток із обтяженим преморбідним фоном в І-му триместрі вагітності рівень

протизапального (IL-10) цитокіну зберігався в межах норми. НВ в значній мірі асоційоване зі співвідношенням цитокінів із запальною та протизапальною дією [78; 79; 87]. Аналіз інтегральних індексів показав, що у I-му триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном спостерігалось помірне зростання лише $TNF\alpha/IL-10$ (в 1,68 рази; $P<0,01$), тоді як значення $IL-2/IL-10$ та $IL-6/IL-10$ – не відрізнялися від значення при фізіологічній вагітності.

За допомогою цитокінів та їх рецепторів відбувається взаємодія між трофобластом та децидуальними клітинами, що забезпечують толерантність між організмом матері і плодом, або реалізуються механізми ускладненого перебігу вагітності [88; 89; 91]. Обстеження в періоді гестації жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні преморбідної патології ГБС виявило дисбаланс між прозапальними ($TNF\alpha$, IL-2, IL-6 та IL-8) та протизапальним (IL-10) цитокінами у слизі цервікального каналу. В результаті дослідження було встановлене суттєве зростання прозапальних цитокінів: $TNF\alpha$ - в 1,82 рази ($P<0,001$), IL-8 - удвічі ($P<0,001$), тоді як IL-2 та IL-6 від референтної норми не відрізнялися. Під впливом прозапальних цитокінів відбувається не тільки реалізація цитотоксичного потенціалу, а й активація внутрішньосудинної коагуляції у новоутворених материнських судинах [22]. Нами проаналізовано зміни інтегральних індексів, які характеризують співвідношення опозиційних про- та протизапальних цитокінів. Індекс $TNF\alpha/IL-10$ зростав майже вдвічі більше, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю ($P=0,20$), $IL-2/IL-10$ – в 1,41 рази ($P<0,001$), $IL-6/IL-10$ – в 2,08 рази ($P<0,05$).

Механізми імунного відторгнення відіграють провідну роль в перериванні вагітності на будь-якому терміні, особливо на ранніх етапах гестації [10; 13; 54]. При виникненні загрози переривання вагітності в обстежених вагітних рівень ЦК у крові суттєво збільшувався, що було вище показника групи контролю у середньому в 1,70 рази ($P<0,001$), та може вказувати на схильність у цих пацієнток до розвитку імунopatологічних реакцій. Кількість ЦК (абсолютне обчислення) збільшувалася у всіх фракціях, особливо патогенних середньо- та дрібномолекулярних. Збільшення кількості ЦК може призводити до мікротромбоутворення з підвищенням проникності судинної стінки, крім того вони взаємодіють з клітинами епітелію, ендотелію, колагену, фібробластами,

посилюючи агрегацію тромбоцитів із залученням в цей процес волокон колагену та фібрину [78; 87; 89].

Суттєвий вплив на формування клітинного феномена відторгнення плоду (викидня) може мати антитілозалежна цитотоксичність фагоцитів крові, яка обумовлена секрецією цитокінів, оскільки вони залучені до процесів овуляції, підготовки ендометрію до імплантації заплідненої яйцеклітини і розвитку нормальної вагітності [92; 93; 98]. Можливу роль в патогенезі раннього викидня може грати важлива для розвитку неспецифічної імунної відповіді здатність моноцитів/макрофагів і НК-клітин взаємно активувати один одного. Зміна функціонування моноцитів/макрофагів може призводити до порушення материнської імунної відповіді на плід і викликати дострокове переривання вагітності, особливо у I-му триместрі [54; 63; 73]. При загрозі викидня в обстежених пацієнток було виявлено суттєве зменшення показників ФАМ. Так, ФІ був менше групи контролю в 1,65 рази ($P < 0,001$); ІА - в 1,84 рази ($P < 0,001$); ІІІ - в 1,61 рази ($P < 0,001$) та ФЧ – в 1,48 рази ($P < 0,001$). Пригнічення фагоцитарної активності розцінене як наслідок прогресування порушень клітинної кооперації в індукції повноцінної і ефекторної імунної відповіді.

Динамічне спостереження показало, що протягом 10-12 днів у 17 жінок (26,6%) з максимальним рівнем ЦІК у крові було діагностовано мимовільний викидень. При чому у більшості (10 осіб – 58,8%) з мимовільними викиднями було діагностовано загострення НАСГ (синдром правого підребер'я, диспептичні симптоми). Підвищений рівень ЦІК у крові є постійною ознакою хронічних захворювань печінки, а при порушенні кліренсу ЦІК виникає вірогідність їх накопичення у судинах та тканинах з розвитком патологічних процесів у цих тканинах. Вроджений імунітет забезпечує швидку елімінацію патогенів та запобігає розвитку патологічної реакції, в той час як недостатня активація факторів вродженого імунітету може стати причиною переривання вагітності [162; 165].

При загрозі переривання вагітності відмічалися різноспрямовані зміни вмісту прозапальних цитокінів у сироватці крові: збільшення $TNF\alpha$, ІЛ-8 та ІЛ-2 - в 2,67 рази, майже вдвічі та 1,44 рази відповідно ($P < 0,001$) до показника групи контролю, і зменшення ІЛ-6 - в 1,60 рази ($P < 0,001$). За даними літератури [9; 121; 149; 166], підвищення рівня $TNF\alpha$ викликає значне збільшення кількості

апоптозних клітин трофобласту. Це може бути одним з факторів, що сприяє загрозі переривання вагітності. Цитокін, який забезпечує ангиогенез і захист плацентарних оболонок (IL-8), спроможний викликати спрямовану міграцію лейкоцитів і активувати звільнення ними колагенази і еластази, ферментів, що розщеплюють позаклітинний матрикс, який виробляється цервікальними фібробластами та втягується в патологічний процес при загрозі викидня у ранньому періоді [11; 249]. Зростання синтезу IL-2 викликає гіперпродукцію інших прозапальних цитокінів та ускладнює перебіг періоду гестації, зокрема може спровокувати мимовільний викидень.

Функціональна активність Th2-типу у вагітних із обтяженим преморбідним фоном змінюється, судячи з концентрації сироваткового протизапального цитокіну IL-10, який знижувався в 1,25 рази. При загрозі передчасного переривання вагітності відбувається перемикання Th2-типу на Th1-тип імунної відповіді, що супроводжується зниженням вмісту T і B-лімфоцитів. Ці зміни при їх спільній дії можуть викликати розвиток каскаду реакцій, що призводять до переривання вагітності [79; 255; 284]. В групі пацієток із загрозою викидня відмічалось поступове зростання вивчених інтегральних індексів: TNF α /IL-10 - в 8,1 рази (P<0,001), IL-2/IL-10 - в 4,34 рази (P<0,001) та IL-6/IL-10 - в 4,34 рази (P<0,001).

У пацієток із загрозою викидня при обтяженому акушерському анамнезі та наявністю патології ГБС на момент дослідження відмічалось виражене зростання прозапальних цитокінів у слизу цервікального каналу: TNF α - в 6,4 рази (P<0,001); IL-6 - в 2,25 рази (P<0,001); IL-8 – в 3,33 рази (P<0,001). Локальна дія IL-8 призводила до підвищення проникнення активованих макрофагів до місця імплантації та сприяла плацентарній дисфункції або перериванню процесу гестації [103; 131; 134]. Найбільш виражене зростання встановлено щодо IL-2 (в 5,34 рази; P<0,001) у цервікальному слизу. При наявності екстрагенітальної та акушерської патології проникність плацентарного бар'єру посилюється, що призводить до більшого надходження антигенів плодового походження до кровотоку матері [107; 133; 135]. Можливо саме це зумовило тенденцію до підвищення вмісту прозапальних цитокінів, особливо IL-2 у пацієток із загрозою переривання вагітності у I-му триместрі гестації. Необхідно відзначити, що вірогідної різниці вмісту IL-10 у слизу цервікального каналу при загрозі НВ у I-му

триместрі гестації в порівнянні з групою жінок з неускладненим перебігом вагітності ми не відзначали, ці зміни були лише на рівні тенденції до підвищення ((4,5±0,56) п/мл проти (3,2±0,31) пг/мл; P=0,08).

При загрозі викидня у I-му триместрі у пацієток з репродуктивними втратами у ранньому періоді та хронічними захворюваннями ГБС індекс TNF α /IL-10 збільшувався в 4,18 рази (P<0,001), IL-6/IL-10 – в 1,63 рази (P<0,01) та IL-2/IL-10 - в 3,43 рази (P<0,001). З огляду на те, що прозапальні цитокіни формують запальний процес і переважають над регуляторними цитокінами, можна зробити висновки про порушення балансу про- і протизапальних цитокінів у пацієток із обтяженим преморбідним фоном (наявність хронічних захворювань ГБС та репродуктивних втрат у ранньому періоді гестації).

Визначення концентрації ЦІК в крові є показовим діагностичним і моніторинговим маркером при хронічних захворюваннях ГБС. При проведенні імунологічного моніторингу в прегравідарний період у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі та хронічними захворюваннями ГБС (НАСГ, стеатоз печінки) відмічалось порушення гуморальної ланки системного імунітету. Ці зміни проявлялися підвищенням загального рівня ЦІК з дисбалансом їхнього молекулярного складу. Зальний рівень ЦІК у пацієток із стеатозом печінки підвищувався в середньому в 1,48 рази (P<0,001), а при наявності клінічних проявів загострення НАСГ (із синдромами правого підребер'я, астеничним та диспептичним синдромами) – в 1,86 рази (P<0,001). Найбільш виражений дисбаланс фракційного складу ЦІК у сироватці крові відмічався при загостренні НАСГ. Високий рівень сироваткових ЦІК у пацієток із захворюваннями печінки свідчить про активацію гуморальної ланки імунного захисту, оскільки синтез ЦІК є фізіологічним процесом захисту організму, що викликає швидке видалення ендогенних і екзогенних антигенів [52; 58; 78]. Однак, високі концентрації ЦІК при зниженому або паралізованому фагоцитозі можуть призвести до патологічно значимого відкладання ЦІК у тканинах [91; 101; 130].

Утворені ЦІК видаляються з організму за допомогою різних клітинних, біохімічних процесів, активацією ензимів, системою мононуклеарних і тканинних фагоцитів. Аналіз показав, що зміни показників ФАМ залежали від вираженості патологічного процесу у печінці. При загостренні НАСГ у хворих із обтяженим

акушерським анамнезом значення ФІ знижувалось – в 1,57 рази ($P < 0,001$), а ФЧ – в 1,54 рази ($P < 0,001$). У хворих на стеатоз печінки вивчені показники змінювалися менш виражено: ФІ – в 1,40 рази ($P < 0,001$) та ФЧ – в 1,25 рази ($P < 0,001$). При хронічному запаленні відбувається запізнювання та зниження фагоцитарної активності, її «роз'єднання» з нейтрофільно-моноцитарною реакцією крові. У хворих зі стеатозом печінки значення ІА зменшувалося помірно (в 1,31 рази; $P < 0,001$), а при загостренні НАСГ – в 1,56 рази ($P < 0,001$). При стеатозі печінки рівень ІІ був менше норми в 1,29 рази ($P < 0,001$) та при НАСГ – в 1,57 рази ($P < 0,001$), що розцінювалося як незавершеність процесу фагоцитозу, прогресування дегенеративного процесу у печінці із розвитком запальної реакції та підтримка імунокомплексного процесу із порушенням функції руйнування і виведення ЦІК з організму [134; 151; 161].

Дослідження патогенезу НАСГ і стеатозу свідчать про пошкодження паренхіми печінки, що супроводжується дисфункцією імунної системи із розвитком імунокомплексних реакцій. Основою розвитку імунокомплексних реакцій є порушення цитокінового статусу, оскільки саме цитокіни безпосередньо беруть участь у розвитку запалення, імунної відповіді та регенерації печінки [159; 166]. Найбільшу роль у розвитку захворювань печінки відіграють такі прозапальні цитокіни, як $TNF\alpha$, ІІ-6 та ІІ-8. У дослідженнях низки авторів встановлено вплив ІІ-10 на особливості перебігу НАСГ, що визначає ступінь вираженості фіброзу [177; 182]. Доведено, що цитокіни є важливими посередниками між стеатозом та розвитком НАСГ, оскільки зі збільшенням тривалості захворювання порушується синтез цитокінів із пригніченням функціональної активності імунної системи, виснаженням її ресурсів та подальшим прогресуванням патологічного процесу із формуванням фіброзу у печінці [198; 213]. При загостренні НАСГ у жінок з обтяженим акушерським анамнезом спостерігалось зростання прозапальних цитокінів: $TNF\alpha$ - в 2,74 рази ($P < 0,001$), вмісту ІІ-6 – в 2,02 рази ($P < 0,001$), рівню ІІ-2 та ІІ-8 - в 1,68 рази ($P < 0,001$). При стеатозі печінки кратність збільшення концентрації сироваткових прозапальних цитокінів була значно меншою. Високий вміст $TNF\alpha$ здатний ініціювати некроз печінки при пошкодженні гепатоцитів (жировий гепатоз, запалення, токсини), а ІІ-6 відводиться роль «гепатоцит-активуєчого фактора», який спроможний регулювати імунні реакції

та відіграє провідну роль в ініціації запалення [219; 226]. Концентрація протизапального цитокіну (IL-10) в обстежених жінок у прегравідарному періоді зі стеатозом печінки збільшувалась невірогідно, тоді як при НАСГ її рівень зменшувався. За даними літератури [230; 234; 235] рівень IL-10 у сироватці крові має негативний вплив на прогресування запально-дегенеративного процесу у печінці.

Кількісні співвідношення опозиційних цитокінів можуть визначати компенсацію патологічного процесу в печінці. Саме дисбалансу цитокінів Th1 і Th2-типу належить провідна роль в імунопатогенезі хронізації та прогресуванні захворювань ГБС. При стеатозі печінки інтегральні індекси $TNF\alpha/IL-10$, $IL-2/IL-10$ та $IL-6/IL-10$ невірогідно відрізнялися від референтної норми, тоді як при загостренні НАСГ спостерігалось їх суттєве збільшення ($P < 0,001$). Зниження активності Th2-типу (недостатній синтез IL-10) на фоні гіперпродукції цитокінів Th1-типу, ймовірно, пов'язано з адаптаційними механізмами в печінковій тканині, що призводить до зниження активності запального процесу із прогресуванням фіброзу печінки [9; 14; 99].

На момент завершення загальноприйнятого лікування хворих із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в періоді прегравідарної підготовки встановлена деяка позитивна динаміка імунологічного гомеостазу (показників гуморальної ланки, неспецифічної реактивності та концентрації цитокінів у сироватці крові), хоча у жінок із НАСГ зберігалися порушення імунного статусу. При повторному дослідженні (через 60-70 днів) спостерігався підвищений рівень ЦІК із дисбалансом фракційного складу у крові, порушення функціональної активності неспецифічної реактивності організму (за даними ФАМ), що підтверджувалося дисбалансом сироваткових цитокінів в бік активації запальної реакції.

Останнім часом показане особливе значення порушення регуляції в системі про-/антиоксиданти в патогенезі ускладнень вагітності. Отримані нами результати свідчать, що активність реакцій ПОЛ при НВ у жінок з хронічними захворюваннями ГБС значно вище, ніж при фізіологічній гестації. Підтвердженням цього є перевищення в 1,36 рази концентрації МДА в крові ($P < 0,001$) та ДК – в 1,27 рази ($P < 0,001$). Узагальнюючи отримані результати,

можна припустити, що при НВ в організмі жінок у поєднанні з патологією ГБС відбувається зміна активності імунних реакцій і реакцій ПОЛ. Метаболіти пероксидації ліпідів здатні утворювати ендоперекиси, що необхідні для синтезу лейкотрієнів, регуляції ліпідного складу мембран, метаболізму катехоламінів та фагоцитозу [71; 146; 215]. З іншого боку альдегіди, які є продуктами ПОЛ, ушкоджують мембрани гепатоцитів з активацією зірчастих клітин печінки і розвитком або прогресуванням запалення і фіброзу [240; 265]. Показник ПГЕ зростав в 1,69 рази ($P < 0,001$), а за результатами досліджень Аскарбаєва К.А. та співав. (2016) встановлено, що зниження резистентності еритроцитів, зміна структурних і функціональних властивостей мембран, безсумнівно, впливає на адаптаційні процеси в організмі плода. Водночас, високі рівні ДК і МДА у жінок групи спостереження можна пояснити як реакцію адаптації організму жінки, спрямовану на збереження вагітності. Відомо, що в процесі адаптації до гестації тканини і органи відчувають певний стрес, результатом якого є різке підвищення кількості вільних радикалів, що атакують, в тому числі, клітини ембріона [6; 59; 104].

Стабільний рівень метаболітів ПОЛ регулюється антиоксидантною системою, яка обмежує утворення ліпідних радикалів. Важливу роль в антиоксидантному захисті організму відіграють пептиди, до складу яких входять SH-групи. При чому особливе місце займає глутатіон та SH-групи, які спрямовані на захист клітини від шкідливої дії вільних радикалів. У жінок у I-му триместрі гестації на фоні обтяженого преморбідного фону відмічалось зменшення ВГ у крові в 1,28 рази ($P < 0,001$), а вміст його окисленої фракції мав тенденцію до збільшення (в 1,08 рази, ($P = 0,68$)). Інтегральний індекс ВГ/ОГ в I-му триместрі гестації у жінок з преморбідною патологією ГБС був менше показника при фізіологічній вагітності в 1,38 рази ($P < 0,001$). Рівень SH-груп у депротейнаті крові жінок групи спостереження збільшувався в 1,40 рази ($P < 0,001$). Оксидативний стрес на тлі підвищення концентрації прозапальних цитокінів в I-му триместрі вагітності є несприятливим фоном для ініціації, розвитку і неускладненого перебігу вагітності [122; 169]. Під час вагітності підвищується навантаження на печінку у зв'язку з необхідністю знешкодження продуктів життєдіяльності плода, мобілізації енергетичних ресурсів, а також необхідністю посилення обмінних процесів, що

може призводити до порушення функції органу, а також загострення хронічних захворювань печінки та жовчовивідних шляхів [68; 125; 267; 282]. Таким чином, хронічні захворювання печінки, які призводять до дестабілізації її дезінтоксикаційної функції і метаболічних порушень, є однією з причин НВ в I-му триместрі вагітності, що обумовлено високою чутливістю плодового яйця на ембріональній стадії розвитку до ендогенних факторів і розвитком синдрому регенераторно-пластичної недостатності ендометрію [282; 287; 305; 324].

У пацієнток із загрозою переривання вагітності виявлено більш суттєве зростання проміжних та кінцевих метаболітів ПОЛ: вміст МДА - вдвічі ($P < 0,001$), а концентрація ДК - в 1,47 рази ($P < 0,001$). Значення ПГЕ у жінок із загрозою мимовільного переривання вагітності було вище аналогічного показника у жінок контрольної групи в 2,40 рази ($P < 0,001$). При цьому, у цих пацієнток відмічався більш виражений дисбаланс в системі глутатіону. Вміст ВГ у крові суттєво зменшувався (в 2,49 рази; $P < 0,001$), тоді як рівень ОГ підвищувався в 1,38 рази ($P < 0,05$). Тому ВГ/ОГ був менше контрольної групи в 3,43 рази ($P < 0,001$). Вміст тіолових груп зростав вдвічі ($P < 0,001$) від показника при фізіологічній вагітності. За результатами Кухарчик Ю.В. [127] встановлено, що вже при першому епізоді мимовільного переривання вагітності активність процесів ПОЛ зростала на тлі зниження активності каталази в плазмі крові. Під час гістологічного дослідження абортівного матеріалу, отриманого від пацієнток, виявлено децидуальну тканину з мікротромбами і фібриноїдними некрозами, з дифузно-вогнищевою змішаною запальною інфільтрацією гравідарного ендометрію. Окрім цього, незважаючи на відсутність змін показників коагулограми, в тканинах плаценти виявлено посилене тромбоутворення, що, на думку автора, є наслідком шкідливого впливу на ендотелій судин хоріона і плаценти вільних радикалів з наступним формуванням тромбів. Даний факт підтверджує ключову роль активних форм кисню в НВ незалежно від його генезу.

В I-му триместрі гестації у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі встановлено помірне зростання ЗХ у крові (в 1,30 рази), однак його кількість не виходила за верхню межу норми у при вагітності. Паралельно спостерігалось збільшення ХС ЛПНЩ (в 2,23 рази; $P < 0,001$) та ХС ЛПДНЩ (в 1,30 рази; $P = 0,37$). Надвисокий рівень ХС ЛПНЩ та

ХС ЛПДНЩ на фоні гормональних змін у вагітних в I-му триместрі сприяє відкладенню ХС у стінках судин, що викликає деформацію та звуження їх просвіту аж до повної закупорки артерій [22; 60; 146]. У вагітних з обтяженим преморбідним фоном та акушерським анамнезом встановлено збільшення рівня ТГ в 1,43 рази ($P < 0,001$), а гіпертригліцеридемія викликає підвищення рівня естрогенів при вагітності, що сприяє розвитку функціонального холестазу [155; 186; 246]. Виявлено збереження кількості ХС ЛПВЩ у крові, однак все ж відмічалася тенденція до зменшення. При недостатній кількості цієї фракції ХС порушуються функції нирок, печінки, залоз внутрішньої секреції.

У жінок, у яких були виявлені клініко-інструментальні ознаки загрози викидня, мали місце суттєві зсуви ліпідного обміну. Вміст ЗХ зростав в 2,33 рази відносно групи контролю ($P < 0,001$), концентрація ХС ЛПНЩ - в 3,64 рази ($P < 0,001$), рівень ТГ - в 1,76 рази ($P < 0,001$) і ХС ЛПДНЩ - в 1,94 рази ($P = 0,11$). Отже, надлишковий вміст цих фракцій ХС свідчить про формування запальної реакції у стінці судин [265; 267; 316]. Вміст ХС ЛПВЩ вірогідно не відрізнявся від показника при фізіологічній вагітності. Однак, виявлений дисбаланс між вмістом ТГ та ХС ЛПВЩ – високий рівень ТГ на фоні зменшення ХС ЛПВЩ у крові – можна пов'язати із підвищеним ризиком мимовільного викидню [261; 276; 277; 282].

Матриксні металопротеїнази (ММР) беруть участь в розвитку і регуляції запальної реакції, спрямовують міграцію макрофагів і лімфоцитів, проникність судин, а також регулюють активність запальних медіаторів - цитокінів та хемокінів. Значення ММР 9-го типу при вагітності визначається в ході імплантації, плацентації, а також впливає на інвазивну здатність трофобласту в ендометрії [124; 152; 158]. Рівень сироваткових ММР-9 у пацієток з порушенням функції печінки в період I-го триместру гестації перевищував показник при фізіологічній вагітності в 2,17 рази ($P < 0,001$). При загрозі викидня рівень ферменту протеолізу зростав майже втричі ($P < 0,001$). Висока секреція біохімічного фактору викликає зміни протеолітичної активності трофобласту, що сприяє порушенню будови та повноцінного функціонування матково-плацентарного комплексу [158]. Активність тканинних ферментів регулює їх специфічні інгібітори – ТІМР, які пригнічують активність ММР. У всіх пацієток з

обтяженим преморбідним фоном в І-му триместрі гестації даний показник залишався в межах норми ($P=0,29$), тоді як у жінок із загрозою викидня – зменшувався ($P<0,001$). Необхідно відмітити, що в 42,1% вагітних з низьким рівнем TIMP-1 у сироватці крові протягом 10-12 днів діагностовано передчасне переривання вагітності. Показник співвідношення MMP-9/TIMP-1 в групі спостереження збільшувався відносно групи контролю вдвічі ($P=0,08$), при загрозі викидня – в 3,45 рази ($P<0,001$). Однак за результатами інших авторів [273] відмічалось одночасне підвищення MMP-9 і TIMP-1 в сироватці крові жінок з НВ, що свідчить про роль процесів ушкодження міжклітинної матриксу в його патогенезі. Але ці автори не враховували наявність фонові патології ГБС у вагітних з ускладненнями під час гестації. Патоморфологічні перебудови в ендометрії складають морфологічний субстрат, зокрема при НВ, що супроводжується функціональними порушеннями із підвищенням індексу MMP-9/TIMP-1 і свідчить про неспроможність сполучної тканини в першу чергу в судинах, що забезпечують кров'ю слизову матки. В результаті цих змін створюються несприятливі умови для повноцінної нідації і початкових етапів розвитку ембріона, що і призводить до розвитку такого ускладнення, як НВ ранніх строків [124].

Важливим патофізіологічним механізмом розвитку ендотоксикозу є активація процесів ПОЛ на тлі пригнічення активності системи антиоксидантного захисту АОЗ. Значну роль у підтримці гомеостазу відіграє печінка, тому її ураження зумовлює зростання ендогенної інтоксикації, що спричиняє порушення обміну речовин і погіршує перебіг основного захворювання [64; 70]. Факторами, що провокують загибель гепатоцитів і розвиток фіброзу, є ПОЛ [70; 120]. Згідно з теорією «двох поштовхів» [70], яка пов'язана з додатковими факторами, здатними ініціювати каскад реакцій з утворенням надмірної кількості продуктів ПОЛ і реактивного кисню (оксидативний стрес), все починається зі стеатозу печінки, а потім, внаслідок активації ПОЛ, переходить у НАСГ [171; 244]. Концентрація МДА у сироватці крові у хворих із клініко-лабораторними ознаками загострення НАСГ була вище норми в 2,03 рази ($P<0,001$), а рівень ДК – в 1,65 рази ($P<0,001$). При стабільному патологічному процесі у печінці (стеатозі) вміст МДА зростав в 1,25 рази ($P<0,001$), а вміст первинних метаболітів ПОЛ – в 1,14 рази ($P<0,001$). Найбільш вразливим об'єктом для дії продуктів ПОЛ є мембрана еритроцитів, при

цьому відбувається підвищення її проникності, що і обумовлює процес гемолізу еритроцитів із ініціацією «активних форм кисню» з низьким рівнем його утилізації [77; 90; 120]. Показник ПГЕ у пацієток із загостренням НАСГ збільшувався в 2,94 рази ($P < 0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,54 рази ($P < 0,001$). Ці зміни можуть бути обумовлені прогресуванням процесів вільнорадикального окислення на фоні недостатності антиоксидантних механізмів на етапі розвитку запального процесу у печінці.

Важливе значення ВГ у відновлювальних процесах визначається його участю в регуляції клітинного редокс-залежного сигналу, а також тим фактом, що він є внутрішньоклітинним антиоксидантом, який грає роль «пастки» вільних радикалів [104; 106]. При стеатозі печінки спостерігалось помірне зниження ВГ у крові (в 1,20 рази; $P < 0,001$), тоді як у хворих з НАСГ вміст цієї фракції глутатіону суттєво зменшувався (в 1,49 рази; $P < 0,001$). У хворих із НАСГ вміст ОГ у крові збільшувався в 1,96 рази ($P < 0,001$), а при стеатозі печінки - в 1,46 рази ($P < 0,001$). Коефіцієнт ВГ/ОГ у пацієток із загостренням НАСГ – в 2,94 рази ($P < 0,0001$) і стеатозом печінки - в 1,77 рази; $P < 0,001$). При нестачі ВГ відбувається перевантаження печінки і як наслідок порушується процес виведення токсичних речовин з організму з розвитком ендогенної інтоксикації. Рівень SH-груп у депротейнаті крові при НАСГ збільшився в 1,73 рази ($P < 0,001$) і при стеатозі – в 1,28 рази ($P < 0,001$). Зростання рівня ОГ на фоні недостатності його відновленої фракції свідчить про наявність оксидантного стресу, а підвищений рівень тіолових груп у депротейнаті крові – про зрив адаптаційних резервів організму.

В прегравідарний період у пацієток із хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі показники ліпідного профілю крові відрізнялися від норми, що проявлялося збільшенням вмісту атерогенних (ХС ЛПНЩ, ХС ЛПДНЩ та ТГ) та зменшенням концентрації антиатерогенних - ХС ЛПВЩ фракцій. Причому у більшості обстежених рівень ЗХ помірно збільшувався, що свідчило про загрозу атеросклерозу судин. У пацієток із захворюваннями ГБС відбувається порушення обміну ХС з накопиченням його в організмі, а безпосереднім результатом цього накопичення є розвиток оксидативного стресу з активацією процесів ПОЛ клітинних мембран на фоні

перевантаження системи АОЗ, що лежить в основі патогенезу стеатозу печінки, а при подальшому прогресуванні - НАСГ [15; 66; 77; 237].

У хворих на НАСГ відмічається прогресування не тільки запального процесу, а й фіброзу, причому цей процес перебігає без клінічної маніфестації. Доведено, що MMP-9 асоційована з хронічними запальними захворюваннями, ремоделюванням тканин і репарацією, процесингом цитокінів. Надмірна експресія MMP-9 відзначається при різних патологічних станах, які характеризуються фіброзом (експериментальний біліарний фіброз, хронічний панкреатит, фіброз легень) [100; 269]. В періоді прегравідарної підготовки рівень MMP-9 у пацієток зі стабільним патологічним процесом у печінці збільшувався в 1,38 рази ($P < 0,001$), а при клініко-лабораторних проявах загострення НАСГ - в 2,29 рази ($P < 0,001$), що пов'язано із наявністю активного запального процесу у печінці та пошкодженням проникливості ендотелію. Враховуючи, що TNF α запускає синтез MMP-9, можна вважати, що при високому рівні прозапального цитокіну, який реєструється при НАСГ, відбувається активація MMP-9, що може вказувати на прогресування імунологічних порушень в тканинах печінки і становленні переходу стеатозу в НАСГ [100; 152; 220]. Активність ендогенного інгібітору протеолізу при стеатозі печінки невірогідно зростала (в 1,07 рази; $P = 0,08$), тоді як кратність зростання TIMP-1 у сироватці крові пацієток із загостренням НАСГ дорівнювала півтори рази ($P < 0,001$). Значення співвідношення MMP-9/TIMP-1 збільшувалося незалежно від вираженості запально-фіброзного процесу у печінці: при стеатозі печінки - майже вдвічі ($P = 0,17$), а при НАСГ – в 2,23 рази ($P = 0,10$).

Сучасна прегравідарна підготовка включає застосування як мінімум за 3 місяці до настання вагітності вітамінно-мінеральних комплексів, що містять в якості обов'язкових компонентів фолієву кислоту, йод і антиоксиданти, що значно знижує ризик народження дітей з вродженими аномаліями розвитку. Крім того, застосування вітамінно-мінеральних комплексів в період зачаття знижує частоту раннього токсикозу і загрозу переривання вагітності в I-му триместрі [200; 228]. Однак, запропонований комплекс терапевтичної підготовки до вагітності не враховує наявність у жінки хронічної патології ГБС.

У прегравідарному періоді хворим з обтяженим акушерським анамнезом та із загостренням НАСГ було рекомендовано використання препарату

рибонуклеїнової кислоти в комбінації з аргініном глутаматом, які володіють імуномодулюючими властивостями [64; 67; 97; 111]. Після завершення імунокорекції, при повторному обстеженні (на 32-37 добу) у 86,1% випадках відмічалось відновлення стану МФС, а у решти обстежених - покращення показників ФАМ. При чому виражена динаміка відмічалася відносно ФЧ, ІА та ІІ. Після завершення курсу імунокорекції встановлена позитивна динаміка рівня ЦІК в сироватці крові, що проявлялося зниженням загальної концентрації ЦІК та відновлення молекулярного складу імунних комплексів. Необхідно відмітити, що в 77,8% випадків рівень ЦІК у крові досягав норми. Покращення імунологічних показників пов'язане із наявністю донатора NO в аргініні глутаматі, збільшуючи «убивчу силу» макрофагів, які знешкоджують фагоцитовані ними патогенні агенти [67; 111; 262]. Неспецифічний імуномодулюючий ефект препарату рибонуклеїнової кислоти полягає в посиленні фагоцитарної активності макрофагів і продукції факторів неспецифічної імунної резистентності. Цей засіб служить хемоатрактантом для лейкоцитів і лімфоцитів, підсилюючи їх міграцію. Завдяки такій комплексній неспецифічній дії імуномодуляції при використанні препарату рибонуклеїнової кислоти настає одужання пацієнтів, а також подовжується період ремісії при хронічних, в тому числі і запальних, захворюваннях [48; 168; 196; 232].

В результаті проведеної імунокорекції із застосуванням препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації з аргініном глутаматом відмічалось зменшення рівня прозапальних (TNF α , ІЛ-2, ІЛ-6 та ІЛ-8) та збільшення протизапального (ІЛ-10) цитокінів. Встановлено, що аргініну глутамат володіє не лише гепатопротекторною активністю, а й зменшує викид у сироватку крові прозапальних цитокінів, зокрема TNF α та ІЛ-8. Доведено, що L-аргінін, який входить до складу препарату відновлює баланс між про- і протизапальними цитокінами, шляхом зниження акумуляції нейтрофілів та захищає від оксидативного стресу [67; 111; 243; 260].

Препарати на основі сукцинатів, зокрема етилметилгідроксипіридину сукцинат, в умовах експериментального «імуного» стресу проявляли себе як засоби, які володіють імуномодулюючими властивостями, перш за все, щодо процесу фагоцитозу (відновлення показників функціональної активності клітин

макрофагально/фагоцитуючої системи) до значень контрольної групи [157; 181; 209]. Доведено вплив етилметилгідроксипіридину сукцинат на активацію заключного етапу неспецифічного запального процесу за рахунок зниження рівню про- і підвищення – протизапальних цитокінів, що гальмувало запалення. Однак його дія не викликає небажаної напруги імунокомпетентних реакцій у хворих з прогресуючим перебігом патологічного процесу, що не може не рахуватися перевагою цієї терапії. Під впливом імунокорекції із застосуванням комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та етилметилгідроксипіридину сукцинат у хворих на стеатоз печінки встановлено покращення показників ФАМ. Так, значення ФІ та ІА повністю нормалізувалися, а показники ФЧ та ІІ невірогідно відрізнялися від норми. В цілому концентрація загальних ЦК у крові хворих досягала верхньої межі норми, та було усунуто дисбаланс їх молекулярного складу. В результаті дослідження встановлено відновлення цитокінової продукції, тому рівень цитокінів у сироватці крові не відрізнявся від референтної норми. Отже, клінічні спостереження довели, що комбінація етилметилгідроксипіридину сукцинат та препарату нуклеїнової кислоти позитивно впливає на імунологічну реактивність у хворих зі стеатозом печінки, що дає змогу рекомендувати цей комплекс для профілактичного лікування у прегравідарному періоді жінок з обтяженим акушерським анамнезом.

За даними експериментальних робіт встановлено, що лікарські форми антиоксидантів сприяють пригніченню запально-некротичній реакції в печінці, гальмуванню розвитку фіброзу, стимулюють процеси регенерації і знижують ризик злоякісної трансформації гепатоцитів. На підставі цих експериментів запропоновано використання антиоксидантів в лікуванні різних хронічних захворювань печінки, враховуючи загальні патогенетичні риси їх розвитку [20; 23; 90; 213]. При повторному обстеженні, після завершення курсу профілактичного лікування жінок з хронічними захворюваннями ГБС у прегравідарному періоді, у більшості хворих основної групи, які додатково приймали комбінацію препарату нуклеїнової кислоти із засобами з антиоксидантною активністю (аргініну глютаат або етилметилгідроксипіридину сукцинат), рівень МДА і ДК, а також показник ПГЕ знижувався до верхньої межі норми. При повторному дослідженні показників системи глутатіону, відмічалось

відновлення неферментативної ланки системи АОЗ в обстежених пацієнток, тому індекс ВГ/ОГ після завершення профілактичного лікування із застосуванням засобів з антиоксидантною активністю (аргініну глютамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) в комбінації з препаратом рибонуклеїнової кислоти зростав в 2,09 рази, досягаючи норми. Аналогічна динаміка спостерігалася при дослідженні SH-груп у депротеїнаті крові пацієнток основної групи, тому рівень тіолових сполук досягав верхньої межі норми. В експерименті було доведено, що вміст ВГ в гомогенатах печінки при використанні етилметилгідроксипіридину сукцинат залишався зниженим, проте ступінь цього зменшення був значно нижче, ніж у тварин, що не отримували препарат [20; 234].

Пацієнтки з НВ та хронічними захворюваннями ГБС вступили в вагітність підготовленими і не мали гострих або хронічних в стадії загострення запальних захворювань органів малого тазу, а також екстрагенітальної патології в активній стадії. Сприятливий перебіг гестаційного періоду в термінах до 14-15 тижнів відмічався у більшості (40 осіб – 81,6%) пацієнток основної групи, які використовували імунокорекцію в періоді прегравідарної підготовки та продовжували прийом імуноактивних засобів (пробіотик на основі бактерій роду *Bacillus*) в комбінації з ЕФЛ. Відмічено позитивний вплив запропонованої комбінації лікарських засобів на гуморальні показники імунітету, що проявлялося збереженням не лише концентрації ЦК, а й їх молекулярного складу. Дослідження сироваткових цитокінів після завершення курсу імунокорекції в комбінації з ЕФЛ показало збереження інтегральних індексів опозиційних цитокінів на початковому рівні, що свідчило про стабільність патологічного процесу у печінці. Штами бактерій роду *Bacillus* стимулюють макрофаги і НК-клітини [164; 187; 212; 273], а також секрецію ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-10, надаючи, таким чином, імуномодулюючий ефект при різних захворюваннях, в основі патогенезу яких лежить запальний процес, а також стимулюють проліферацію переважно Th2-клітин [86; 305; 311]. Водночас, на тлі впливу бактерій роду *Bacillus* пригнічується експресія генів ІЛ-6 і відбувається активація ІЛ-10, ІЛ-13, ІЛ-17, що також пригнічує активність запальної реакції [305; 311; 313].

Найчастіше організму майбутньої матері для нормальної роботи внутрішніх органів потрібен «гарний» холестерин, що складається з жирів високої щільності

(ХС ЛПВЩ). При його недостатній кількості порушуються функції нирок, печінки, залоз внутрішньої секреції. Враховуючи, що основна частина ліпопротеїдів виробляється в печінці, необхідно контролювати рівень ХС та його фракцій в період гестації, оскільки будь-які відхилення його концентрації в плазмі крові можна вважати тривожними сигналами. Повторне обстеження пацієнток з обтяженим преморбідним фоном дозволило встановити вплив гормональної (прогестерон) терапії на рівні попередника прогестерону – ЗХ, а також ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ у вагітних із обтяженим преморбідним фоном [179]. Препарати ЕФЛ регулюють ліпідний і вуглеводний обмін, покращують функціональний стан печінки, а саме її дезінтоксикаційну функцію, сприяють збереженню та відновленню структури гепатоцитів, виступають в якості антиоксидантів і імуномодуляторів [43; 77; 90]. При повторному дослідженні (на 14-15 тижні гестації) після завершення імунокорекції за допомогою пробіотику на основі бактерій роду *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ відмічалось зменшення ЗХ, рівень якого невірогідно відрізнявся від групи контролю (жінки із II-м триместром гестації). Аналогічна динаміка спостерігалася щодо ТГ та інших фракцій ХС. Застосування ЕФЛ збільшувало активність ліпопротеїнліпази, яка підвищує внутрішньосудинне розщеплення хіломікронів і ХС ЛПДНЩ, а також лецитин-холестеринацилтрансферази, яка приймає участь в етерифікації ХС в складі ЛПВЩ. Тому, у хворих з хронічною патологією ГБС, яка перебігає на тлі помірної гіперхолестеринемії, лікування препаратами ЕФЛ в період вагітності дозволяє домогтися ліпідокорегуючого ефекту.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та розв'язання актуальної проблеми в акушерстві та гінекології – визначення патогенетичних механізмів системних і локальних імунологічних порушень, змін метаболічного гомеостазу при невиношуванні вагітності в I триместрі у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи для обґрунтування імунокорекції із застосуванням засобу рибонуклеїнової кислоти в комплексі з антиоксидантними препаратами у прегравідарному періоді та препарату на основі бактерій групи *Bacillus* в комбінації з препаратами есенціальних фосфоліпідів у першому триместрі гестації.

1. У жінок в I триместрі гестації з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи та невиношуванням вагітності в анамнезі спостерігалось достовірне пригнічення показників фагоцитарної активності моноцитів: фагоцитарного індексу ($p < 0,001$), фагоцитарного числа ($p < 0,001$), індексу атракції ($p < 0,001$) та індекс перетравлення ($p < 0,001$) відносно показників при фізіологічній вагітності. Встановлено зростання рівня циркулюючих імунних комплексів ($p < 0,001$) із дисбалансом їхнього молекулярного складу в бік накопичення найбільш патогенних середньомолекулярних фракцій ($p < 0,001$).

2. При обтяженому преморбідному фоні у жінок в I триместрі гестації відмічалось зростання сироваткових IL-8 ($p < 0,001$) та IL-6 ($p = 0,09$) на фоні збереження в межах концентрації при фізіологічній вагітності вмісту TNF α ($p = 0,37$) та IL-2 ($p = 0,57$). Рівень цитокінів прозапального пулу у цервікальному слизі зростав: TNF α ($p < 0,001$) та IL-8 ($p < 0,001$), тимчасом як вміст IL-2 та IL-6 залишався на рівні значення при фізіологічній вагітності. Концентрація протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові та цервікальному слизі мала лише тенденцію до зниження ($p = 0,48$ та $p = 0,40$ відповідно), але не відрізнялася від показника при фізіологічній вагітності.

3. При загрозі переривання вагітності у пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі та хронічною патологією гепатобіліарної системи відмічалися

максимальні зміни в макрофагально-фагоцитуючій системі з найнижчими показниками фагоцитарної активності моноцитів: індексу атракції ($p < 0,001$), фагоцитарного індексу ($p < 0,001$) та індексу перетравлення ($p < 0,001$). Рівень циркулюючих імунних комплексів у крові збільшувався в 1,70 раза від показника при фізіологічній вагітності ($p < 0,001$), що вказувало на схильність у цих пацієнток до розвитку імунокомплексних реакцій. Встановлено достовірне зростання прозапальних цитокінів у сироватці крові та цервікальному слизі відносно групи спостереження; вміст протизапального цитокіну (IL-10) у сироватці крові суттєво зменшився ($p < 0,001$), а у цервікальному слизі – залишався без динаміки ($p = 0,09$). Частіше загроза викидня (58,8 %) діагностувалася у пацієнток із загостренням неалкогольного стеатогепатиту.

4. В періоді прегравідарного обстеження у пацієнток з хронічними захворюваннями гепатобілярної системи та репродуктивними втратами в анамнезі рівень загальних циркулюючих імунних комплексів був вищим за норму в 1,67 раза ($p < 0,001$) за рахунок середньомолекулярних ($p < 0,001$) та дрібномолекулярних ($p < 0,001$) фракцій. Встановлено достовірне зменшення показників фагоцитарної активності моноцитів. В обстежених пацієнток виявлено достовірне зростання прозапальних цитокінів у сироватці крові, тимчасом як концентрація протизапального цитокіну залишалася в межах референтної норми ($p = 0,63$). Максимальні зміни показників імунологічного гомеостазу було діагностовано у хворих із клініко-лабораторними ознаками загострення неалкогольного стеатогепатиту.

5. У пацієнток з хронічними захворюваннями гепатобілярної системи при репродуктивних втратах в анамнезі у прегравідарному періоді встановлено накопичення продуктів перекисного окиснення ліпідів у крові (малонового діальдегіду та дієнових кон'югатів), що посилювало деструктивну дію на мембрани (збільшення показника перекисного гемолізу еритроцитів). На фоні високого вмісту продуктів перекисного окиснення ліпідів відмічався дисбаланс в системі глутатіону (зменшення відновленого глутатіону та збільшення окисненого глутатіону) та зростання тіолових груп у депротейнаті крові. Найбільш виражені

метаболичні порушення (дестабілізація стану ПОЛ–АОЗ) та ушкодження мембран еритроцитів спостерігалися у пацієток із загостренням неалкогольного стеатогепатиту.

6. У жінок з хронічною патологією гепатобілярної системи та репродуктивними втратами в анамнезі у I триместрі гестації встановлено підвищення рівня MMP-9 ($p < 0,001$) на фоні збереження вмісту TIMP-1 ($p = 0,29$). При загрозі викидня в обстежених пацієток спостерігалось поступове зростання ферменту протеолізу (MMP-9) та зменшення активності його тканинного інгібітора ($p < 0,001$).

Рівень компонентів позаклітинного матриксу в обстежених пацієток з хронічною патологією гепатобілярної системи у прегравідарному періоді був достовірно вищим за норму ($p < 0,001$). Мінімальні зміни сироваткової MMP-9 відмічалися при стеатозі печінки зі збереженням активності ендogenous інгібітора протеолізу TIMP-1 ($p = 0,08$); при клініко-лабораторних ознаках загострення неалкогольного стеатогепатиту вміст MMP-9 помірно зростав ($p < 0,001$) на фоні поступового збільшення активності TIMP-1 ($p < 0,001$).

7. У I триместрі вагітності у жінок з хронічними захворюваннями гепатобілярної системи із репродуктивними втратами в анамнезі спостерігалось порушення метаболізму ліпідів, що супроводжувалось високим вмістом загального холестерину ($p < 0,001$), рівня тригліцеридів ($p < 0,001$) та концентрації холестерину ліпопротеїдів низької щільності ($p < 0,001$), що пов'язано із активацією продукції ендogenous прогестерону. У жінок із загрозою викидня встановлено суттєві зрушення ліпідного профілю крові в бік накопичення загального холестерину та його атерогенних фракцій, що можна розцінити як ризик розвитку передчасного переривання вагітності. Дослідження порушень ліпідного обміну у хворих із хронічними захворюваннями гепатобілярної системи виявило наявність дисліпідемії, збільшення атерогеного потенціалу плазми, причому найбільш виражені зміни було встановлено у пацієток із загостренням неалкогольного стеатогепатиту.

8. Призначення рибонуклеїнової кислоти в комбінації з антиоксидантними засобами (аргініну глютамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату) в

періоді прегравідарної підготовки у пацієнок з обтяженим преморбідним фоном забезпечує покращання функціонального стану печінки і жовчовивідних шляхів, а також сприяє відновленню імунологічного статусу та показників біохімічного метаболізму.

9. Проведення лікування із включенням пробіотики на основі бактерій групи *Bacillus* в комбінації з есенціальними фосфоліпідами у I триместрі гестації у жінок, які в періоді прегравідарної підготовки отримували курс додаткової терапії, сприяло подовженню процесу гестації у 81,6 % пацієнок, що в 1,38 раза частіше, ніж у жінок, яким не проводили медикаментозну корекцію імунологічних та метаболічних порушень.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. При лікуванні невиношування вагітності на фоні хронічної патології ГБС (стеатозу печінки або НАСГ) у прегравідарному періоді, крім препаратів фолієвої кислоти, з метою покращання імунометаболічного статусу хворим доцільно додатково призначати сучасний імуноактивний препарат рибонуклеїнової кислоти по 500 мг (2 капсули) двічі на добу протягом 1 міс. поспіль у комбінації з засобами із антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат). Для досягнення стійкої клініко-біохімічної ремісії НАСГ рекомендовано включати препарат аргініну глутамат по 1 табл. (750 мг) тричі на добу 1 міс., а при стеатозі печінки – етилметилгідроксипіридину сукцинат по 1 табл. (250 мг) двічі на добу протягом 1 міс.

2. Як критерії ефективності профілактичного лікування пацієток із НАСГ і стеатозом печінки в періоді прегравідарної підготовки доцільно враховувати показники ФАМ, особливо значення ІА, концентрацію ЦІК у сироватці крові, вміст метаболітів ліпопероксидації (МДА і ДК) у сироватці крові та рівень фракційного складу системи глутатіону (ВГ/ОГ).

3. У період І триместру гестації у жінок із хронічним ураженням ГБС (стеатоз печінки або НАСГ) на фоні звичного невиношування вагітності з метою підтримки стабільності імунологічного гомеостазу та ліпідного обміну рекомендується, крім гормонотерапії (препаратів прогестерону) та фолієвої кислоти, додатково призначати пробіотик на основі бактерій групи *Bacillus* по 1 флакон на добу в комбінації ЕФЛ по 2 капсули двічі на добу до 14–15-го тижня гестації (критичний період), які позитивно впливають на функціональний стан печінки.

4. Для прогнозування загрози викидня доцільно проводити імунологічний моніторинг, який включає визначення загальної концентрації ЦІК у крові (зростання в 1,70 рази і більше) за рахунок середньомолекулярної фракції (зростання вдвічі і більше), дослідження прозапальних (TNF α та ІЛ-2) та протизапального (ІЛ-10) цитокінів із розрахунком співвідношення опозиційних цитокінів: TNF α /ІЛ-10 (збільшення в 4 рази і більше) та ІЛ-2/ІЛ-10 (зростання втричі), а також порушення ліпідного обміну – зростання ЗХ (удвічі й більше).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Аджиева Р. К., Ибрагимова Э. И. К лечению привычного невынашивания беременности. *Проблемы экологической медицины. VI Республиканская научно-практическая конференция*. 2016. С. 170-173.

2. Амриева Д. Х., Ольмесова А. Р., Склярова С. А., Петров Ю. А. Антифосфолипидный синдром как причина невынашивания беременности. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019. № 8. С. 100-103.

3. Андреев Л.И., Кожемякин Л.А. Методика определения малонового диальдегида. *Лабораторное дело*. 1988. №11. С. 41 – 43.

4. Андрианова Е. В., Горбунова Д. В., Пахомов М. А. Биохимические механизмы действия антиоксидантов. *Химия в медицине: опыт, проблемы, перспективы. Материалы I межвузовской научно - практической конференции*. Тверь, 2020. С. 9-13.

5. Аржанова О. Н., Сельков С. А., Савичева А. М., Комаров Е. К., Беспалова О. Н. и др. Невынашивание беременности. Профилактика и лечение (3-е издание, переработанное и дополненное). Санкт-Петербург, 2019. 94 с.

6. Афолина Г.Б., Куюн Л.А. Липиды, свободные радикалы и иммунный ответ. Киев: НМУ, 2000. 285 с.

7. Ахундова Г. И., Шамхалова И. А. Причины угрозы невынашивания и потери беременности в I триместре. *Научные исследования*. 2018. № 4 (23). С. 62-63.

8. Аюбова Т. К. Г. Течение беременности и исход родов у женщин с невынашиванием беременности и эффективность лечебно-оздоровительных мероприятий. *Бюллетень Национального научно-исследовательского института общественного здоровья имени Н.А. Семашко*. 2015. № 4-5. С. 66-71.

9. Барковский Д. Е. Изменения Т-хелпер ассоциированных цитокинов при угрозе невынашивания беременности. *Запорожский медицинский журнал*. 2019. Т. 21. № 3 (114). С. 373-376.

10. Батрак Н. В. Угрожающий выкидыш на ранних сроках беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. *Вестник Российского государственного медицинского университета*. 2015. № 2. С. 10-11.

11. Батрак Н. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю. Привычное невынашивание беременности: особенности течения беременности, иммунологические аспекты. *Актуальные вопросы акушерства, гинекологии, неонатологии и педиатрии. Сборник научных трудов. Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова*. Иваново, 2015. С. 78-82.

12. Батрак Н. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В., Перетятко Л. П. и др. Медикосоциальные факторы и патогенетические механизмы ранней потери беременности у женщин с привычным невынашиванием в анамнезе. *Акушерство и гинекология*. 2020. № 7. С. 79-86.

13. Батрак Н. В., Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В. Факторы риска и иммунологические механизмы угрозы прерывания беременности ранних сроков и привычного невынашивания: монография. Иваново, 2020. 120 с.

14. Батурина И. Л., Логинова Ю. В., Емельянов И. В., Никушкина К. В., Зотова М. А. и др. Анализ Т- и В-клеток различного уровня дифференцировки и их прогностическая роль при невынашивании беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2020. Т. 23. № 2. С. 181-186.

15. Базарова В. Н., Жидков Д. А. Неалкогольная жировая болезнь печени. ультразвуковое исследование. *Достижения сегодня - основа будущих совершенствований. Сборник научных работ научно-практической конференции*. 2016. С. 20-23.

16. Батурина И. Л., Логинова Ю. В., Новоженина В. С., Никушкина К. В., Зотова М. А. и др. Изучение CD4+ лимфоцитов разной стадии дифференцировки у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Медицинская иммунология*. 2017. Т. 19. № 3. С. 254.

17. Батурина И.Л., Маркова В.А., Логинова Ю.В., Орнер И.Ю., Зотова М.А. и др. Расширенный анализ в-клеток у пациенток с привычным невынашиванием

беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2016. Т. 10(19). № 3. С. 219-220.

18. Бахарева И. В. Современная прегравидарная подготовка: комплексный подход. *РМЖ. Мать и дитя*. 2017. Т. 25. № 12. С. 889-894.

19. Беляева М. А., Бобров С. А., Лапин С. В. Клинико-иммунологические взаимосвязи при привычном невынашивании беременности и методы их коррекции (обзор). *Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И.И. Мечникова*. 2015. Т. 7. № 3. С. 118-123.

20. Беляева М. А., Репина М. А. Роль прогестерона и дидрогестерона в терапии привычного невынашивания беременности. *Фарматека*. 2015. № 12 (305). С. 68-71.

21. Беляева С. В., Неница М. А., Топорищева И. В., Бочкарева В. Н. Изменения биохимических показателей у беременных женщин. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2014. №3(49). С. 155-157.

22. Бердигулова Э. Ф., Губайдулина М. Э. Гемодинамика в сосудах матки у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Неделя науки - 2020. Материалы Международного молодёжного форума*. 2020. С. 8-9.

23. Биржанова Г. Т., Бикташева Х. М. Мировые тренды в обследовании и терапии привычного невынашивания беременности. *Репродуктивная медицина*. 2018. № 3 (36). С. 46-50.

24. Бицадзе В. О., Макацария А. Д., Хизроева Д. Х., Макацария Н. А., Яшенина Е. В. Тромбофилия как важнейшее звено патогенеза осложнений беременности. *Практическая медицина*. 2012. №5 (60). С. 22-29.

25. Бичевская Р.Г., Лоскутова И.В. Выраженность фиброза печени у женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы. *Danish Scientific Journal*. 2018. № 8. Р. 39-44.

26. Бічевська Р.Г. Вплив реамберину на показники пероксидації ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи у жінок з не виношуванням вагітності в періоді предгравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип..2 (110). С. 226-233.

27. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Динаміка прозапальних цитокінів локального імунітету у жінок з привичним невиношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип.1 (109). С. 88-95.

28. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності. *Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2012. Вип. 23. С. 12-17.

29. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Стан аденілової системи у жінок з невиношуванням вагітності в ранній термін у періоді предгравідарної підготовки. *Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2012. Вип. 24. С. 272-277.

30. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність глутаргіну в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у передгравідарному періоді у жінок з невиношуванням вагітності. *Хірургія Донбасу*. 2018. № 1. Т.7. С. 5-13.

31. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність корекції імунних порушень в період гестації у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можаяєва*. 2020. Т. 20, № 1., С.13-20.

32. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Інформативність біохімічних та імунологічних показників в прогнозуванні невиношування вагітності у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 2. С. 24-27.

33. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Зміни концентрації циркулюючих імунних комплексів при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаяєва*. 2017. №3.,Т.18. С.100-106.

34. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Патогенетичне обґрунтування імунокорекції при стеатозі печінки в періоді предгравідарної підготовки у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі. *Хірургія Донбасу*. 2017. № 4. Т.6. С. 4-11.

35. Бічевська Р.Г. Лоскутова І.В. Стан клітинної ланки системного імунітету у жінок з невиношуванням вагітності при наявності патології гепатобіліарної

системи. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип. 1 (103). С. 103-110.

36. Бічевська Р. Г. Лоскутова І.В. Стан неспецифічної резистентності організму у жінок з невиношуванням вагітності у періоді предгравідарної підготовки. *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 2.,Т. 3. С. 24–27.

37. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В., Мацюх Н.В. Лікування жінок із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів при невиношування. *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 1. С. 8-12.

38. Бобров С. А., Беляева М. А. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *International Scientific and Practical Conference World science*. 2015. Т. 2. № 3 (3). С. 18-21.

39. Боровкова Л. В., Колобова С. О. Невынашивание беременности. Учебное пособие / (2-е издание, дополненное). ФГБОУ ВО Нижегородская государственная медицинская академия Минздрава России. Нижний Новгород, 2017. – 122 с.

40. Бресъ Д. А., Нагашпаева Д. С., Сапаева С. Г. Роль пробиотиков в медицине. Естественные и медицинские науки. *Студенческий научный форум. Электронный сборник статей по материалам III студенческой международной научно-практической конференции*. 2018. С. 17-26.

41. Бугаевский К. А., Бугаевская Н. А. Восстановительное лечение у пациенток с невынашиванием беременности на ранних сроках гестации. *Актуальные научные исследования в современном мире*. 2017. № 4-3 (24). С. 16-21.

42. Булавенко О. В., Рудь В. А., Шинкарук Л. В. Невынашивания беременности у женщин с замершей беременностью в анамнезе (обзор литературы). *Здоровье женщины*. 2014. № 9 (95). С. 52.

43. Бунятян Н. Д., Сысуев Б. Б., Николаева Л. Л. Взаимозаменяемость препаратов на основе эссенциальных фосфолипидов. *Ведомости Научного центра экспертизы средств медицинского применения*. 2019. Т. 9. № 4. С. 241-247.

44. Бурков С.Г. Показания к ультразвуковому исследованию органов брюшной полости. *Гастроэнтерология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2013. № 2. С. 40-42.

45. Бурков С. Г., Винницкий Л. И. Диагностическая ценность определения желчных кислот в сыворотке крови у беременных. *Советская медицина*. 1990. №12. С. 72-4

46. Бушмелева Н. Н., Зарубина Ю. Н., Чайникова С. Ю. Анализ эффективности лечения невынашивания беременности препаратами прогестерона. *Труды Ижевской государственной медицинской академии. Сборник научных статей*. Ижевск, 2018. С. 46-47.

47. Вартамян Э. А., Гриднев О. В., Белостоцкий А. В., Песенникова Е. В., Гадаборшев М. И. и др. Анализ современных подходов к оценке эффективности медицинской помощи пациенткам с привычным невынашиванием беременности. *Проблемы социальной гигиены, здравоохранения и истории медицины*. 2018. Т. 26. № 4. С. 236-239.

48. Васкул Н. В. Динамика изменения гематологических и биохимических показателей у пациентов с хроническим гепатитом С и повышенным риском развития сердечно-сосудистой патологии под влиянием препарата рибонуклеиновой кислоты (нуклекса). *Клиническая инфектология и паразитология*. 2015. № 4 (15). С. 78-83.

49. Ведищев С. И., Прокопов А. Ю., Жабина У. В., Османов Э. М. Современные представления о причинах невынашивания беременности. *Вестник Тамбовского университета. Серия: Естественные и технические науки*. 2013. Т.18. №4-1. С.1309-1312.

50. Веропотвелян Н. П., Веропотвелян П. Н. Привычное невынашивание беременности, ассоциированное с иммунологическими факторами. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2015. № 4 (40). С. 84-92.

51. Веропотвелян Н. П., Веропотвелян П. Н., Горук П. С. Погуляй Ю. С., Завгородняя Л. И. Рациональный подход к применению лимфоцитотерапии при привычном невынашивании беременности. *Здоровье женщины*. 2012. №2. С.130-133.

52. Винокурова Е. А., Башмакова Н. В., Шабунина Н. Р., Краева О. А. Угроза прерывания беременности в I триместре как фактор формирования перинатальной патологии у женщин с преодолённым привычным невынашиванием. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2011. № 55. С. 67-74.

53. Власов И. С., Ляличкина Н. А. Некоторые аспекты эстрогенового профиля у женщин с невынашиванием беременности. Современный взгляд на проблему (обзор литературы). *Актуальные проблемы фундаментальных и прикладных наук. Сборник научных трудов I Всероссийского студенческого научного форума с участием молодых исследователей*. 2012. С. 73-76.

54. Волков В. Г., Пичугина Л. В. Структура невынашивания беременности ранних сроков. *Исследования и практика в медицине*. 2017. Т. 4. № 52. С. 37.

55. Волкова В. И., Панина К. А. Профилактика невынашивания беременности. *Неделя науки – 2019*. 2019. С. 35-36.

56. Воробьева И. И., Живецкая-Денисова А. А., Ткаченко В. Б., Рудакова Н. В., Толкач С. Н. Невынашивание беременности: современные взгляды на проблему (обзор литературы). *Здоровье женщины*. 2017. № 3 (119). С. 113.

57. Воробьева И. И., Толкач С. Н., Ткаченко В. Б., Живецкая-Денисова А. А., Рудакова Н. В. Микронизированный прогестерон в профилактике и лечении невынашивания беременности. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2019. Т. 9. № 3. С. 262-271.

58. Воронова Ю. В. Состав вагинальной микрофлоры у женщин группы риска по невынашиванию беременности. *Врач-аспирант*. 2014. Т. 64. № 3. С. 70-77.

59. Воропаева Е. Е., Синицкий А. И. Свободнорадикальные процессы у пациенток, страдающих невынашиванием беременности. *Уральский медицинский журнал*. 2011. № 1 (79). С. 101-104.

60. Воскресенский С. Л., Тришина В. Л. Липидограмма сыворотки крови у женщин при неблагоприятном завершении беременности. *Здравоохранение*. 2019. № 5. С. 5-8

61. Воскресенский С. Л., Тришина В. Л. Содержание предшественника прогестерона в сыворотке крови женщин при угрозе прерывания в I триместре гестации. *Здравоохранение*. 2019. № 6. С. 10-14.

62. Гаврилов В. Б., Мишкорудная М. И. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови. *Лабораторное дело*. 1983. №3. С. 33-36.

63. Газиева И. А. Иммунопатогенетические механизмы формирования плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь: автореф. дис. ... докт. биол. наук: 14.03.09. Челябинск, 2014. 22 с.

64. Гальченко О. Е., Морозова В. А., Бабаева А. Р. Современные возможности применения гепатопротекторов в лечении хронических диффузных заболеваний печени. *Лекарственный вестник*. 2015. Т. 9. № 2 (58). С. 7-17.

65. Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Свитич О. А., Малушенко С. В. Иммуногенетические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2015. Т. 9(18). № 2. С. 194-200.

66. Гаус О. В., Ахмедов В. А. Тканевой ингибитор матриксных металлопротеиназ-1 как индикатор прогрессирующего течения неалкогольной жировой болезни печени у больных с метаболическим синдромом. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология*. 2016. №7 (131). С.32-37.

67. Глутаргін: інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено МОЗ України від 2020-10-30 р. № 2467.

68. Голяновський О. В., Журавльова Л. А., Савонік А. О. Перебіг вагітності, пологів та післяпологового періоду у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи. *Перинатологія та фтизіатрія*. 2016. №3(67). С.23-27.

69. Гончарова В.С. Генотоксические проявления окислительного стресса в генезе невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Москва, 2016. – 22 с.

70. Горецкая М. В. Иммунорегуляторные эффекты печени. *Иммунопатология, аллергология, инфектология*. 2010. № 2. С. 23- 33.

71. Григорьева Н. А., Глухова Т. Н., Понукалина Е. В. Особенности липидного спектра крови при физиологическом течении беременности у пациента

позднего репродуктивного возраста. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. №9. С.124-126.

72. Григорьева Н.А., Ермолаева Е.И., Глухова Т.Н. Динамические изменения липидного спектра крови при физиологическом течении гестации у первородящих различных возрастных групп. *Инновационная наука*. 2015. №11. С. 214-218.

73. Гриневич Т. Н. Анализ морфологических характеристик плацентарной ткани у женщин с ранними репродуктивными потерями с привычным невынашиванием беременности. *Российский кардиологический журнал*. 2020. Т. 25. № 51. С. 6.

74. Гутикова Л. В., Кухарчик Ю. В. Обоснование фармакологической коррекции для снижения риска самопроизвольного выкидыша у женщин с невынашиванием беременности. *Экспериментальная и клиническая фармакология. Материалы международной научной конференции*. 2011. С. 53-57.

75. Германов В.Т., Бічевська Р.Г. Зміни неферментативної ланки антиоксидантного захисту у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип..6 (108). С. 172-178.

76. Данькина В. В., Данькин К. В. Анализ факторов риска невынашивания беременности в I триместре. *Forcipe*. 2019. Т. 2. № 5. С. 142.

77. Демченко О. С. Роль эссенциальных фосфолипидов в лечении неалкогольной жировой болезни печени. *Центральный научный вестник*. 2017. Т. 2. № 7 (24). С. 5-7.

78. Джуманязов С. С., Юсупова М. А. К вопросу об изменении иммунного статуса у женщин с невынашиванием беременности. *Авиценна*. 2019. № 28. С. 10-13.

79. Доброхотова Ю. Э., Ганковская Л. В., Бахарева И. В., Свитич О. А., Малушенко С. В. и др. Роль иммунных механизмов в патогенезе Невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2016. № 7. С. 5-10.

80. Довжикова И.В., Луценко М.Т. Современные представления о роли прогестерона (обзор литературы). *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2016. №60. С. 94-104.

81. Досова С. Ю. Роль вагинального микробиома в патогенезе привычного невынашивания беременности. *Тверской медицинский журнал*. 2020. № 2. С. 5-15.

82. Досова С. Ю., Стольникова И. И., Слюсарь Н. Н. Исследование маркеров повреждения мозговой ткани и апоптоза, цитокинов у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Вестник Национального медико-хирургического центра им. Н.И. Пирогова*. 2019. Т. 14. № 3. С. 75-77.

83. Досова С. Ю., Стольникова И. И., Слюсарь Н. Н. Исследование маркеров повреждения головного мозга и цитокинов у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2019. Т. 19. № 5. С. 13-17.

84. Дубоссарская З. М., Дука Ю. М. Опыт ведения беременности у женщин с невынашиванием беременности в условиях тромбофилии. *Здоровье женщины*. 2014. № 8 (94). С. 85.

85. Дудакова В. Н., Свердлова Е. С., Сверкунова Н. Л., Лисовская Ю. К. Невынашивание беременности: практическое пособие. ГБОУ ДПО "Иркутская государственная медицинская академия последипломного образования". Иркутск, 2016. – 48 с.

86. Ентерожерміна-форте: інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено МОЗ України від 2020-11-11 р. № 2595.

87. Ермакова Н. Р. Клинические и лабораторные показатели в оценке степени тяжести гестоза: дис. ... канд. мед. наук : 14.00.46. Саратов, 2009. 129 с.

88. Эльжорукаева Ж. А., Михельсон А. А., Григорянц А. А., Зосимова Е. А. Невынашивание беременности. *Новый взгляд на проблему. Таврический медико-биологический вестник*. 2016. Т. 19. № 2. С. 172-175.

89. Жанабаева С.У., Байниязова Л.К., Искендір А.А., Куланова Б.Д., Сейпулова М.К. и др. Результаты исследования причин, приводящих к невынашиванию беременности. *Медицинский журнал Западного Казахстана*. 2015. № 2 (46). С. 45-48.

90. Жданович Л. Г., Мартынов В. А., Агеева К. А. Сравнительная характеристика препаратов эссенциальных фосфолипидов в комплексной терапии неалкогольной жировой болезни печени. *Актуальные вопросы экологии человека. Сборник научных статей участников Всероссийской научно-практической конференции с международным участием: в 3-х томах.* 2015. С. 195-200.

91. Живецкая-Денисова А. А., Воробьева И. И., Ткаченко В. Б., Рудакова Н. В. Невынашивание беременности: современные подходы к диагностике, профилактике и лечению. *Перинатология и педиатрия.* 2017. № 2 (70). С. 91-98.

92. Журавлева Н. В., Родосская Н. К. Иммунодефициты и естественное ингибирование активности макромолекулярных антител. Воронеж: Изд-во ВГУ, 1988. 96 с.

93. Законова И. А., Мустафина Л. Р., Логвинов С. В., Юрьев С. Ю. Показатели локального иммунитета эндометрия при невынашивании беременности. *Морфология.* 2016. Т. 149. № 3. С. 86-86а.

94. Захарова Е. Ю., Рузьянова А. А., Досова С. Ю. Привычное невынашивание беременности: актуальность, причины и последствия. *Тверской медицинский журнал.* 2017. № 3. С. 92-94.

95. Зверева В. А., Лаптева А. А., Розова А. С., Досова С. Ю., Елисеева И. В. Осложнения и исходы беременности у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Молодежь, наука, медицина. Тезисы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием. Тверской государственный медицинский университет.* 2019. С. 104.

96. Зверева В. А., Лаптева А. А., Розова А. С., Досова С. Ю., Елисеева И. В. Особенности течения беременности и перинатальные показатели у женщин с привычным невынашиванием беременности. *Молодежь, наука, медицина. материалы 65-й Всероссийской межвузовской студенческой научной конференции с международным участием.* 2019. С. 385-386.

97. Звягинцева Т. Д., Чернобай А. И. Новые возможности гепатопротекции неалкогольного и алкогольного стеатогепатита. *Практикующий врач.* 2015. Т. 4. № 1 (13). С. 46-52.

98. Зиганшина М.М., Кречетова Л.В., Ванько Л.В., Николаева М.А., Ходжаева З.С. и др. Динамика цитокинового профиля в ранние сроки физиологической беременности и при привычном невынашивании в анамнезе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. 2012. Т. 154. № 9. С. 371-374.

99. Иваненкова Н. И., Борзова Н. Ю., Сотникова Н. Ю. Дифференцировка периферических т-хелперов и цитотоксических т-лимфоцитов у женщин с привычным невынашиванием в зависимости от исхода беременности. *Медицинская иммунология*. 2015. Т. 17. №5. С. 267.

100. Иванис В. А., Путилова Е.А., Горелова И.С., Скляр Л.Ф. Маркелова Е.В. Значение матриксной металлопротеиназы-9 в диагностике фиброза печени у больных хроническими моно- и микст-вирусными гепатитами. *Тихоокеанский медицинский журнал*. 2012. №4(50). С.74-77.

101. Иванов И. И., Прочан Е. Н., Черипко М. В., Косолапова Н.В. Динамика уровня циркулирующих иммунных комплексов при лечении преэклампсии. *Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2011. №3-4. С. 37-42.

102. Игнатко И.В., Стрижаков А.Н., Кузнецов А.С., Чурганова А.А., Лебедев В.А. и др. Применение микронизированного прогестерона в профилактике и терапии невынашивания беременности. *Акушерство и гинекология*. 2019. № 2. С. 148-156.

103. Иругова Э. З., Глостанова Л. К., Мидов А. З., Сабанова Р. К., Губжокова А. Б. Факторы, влияющие на развитие невынашивания беременности. *Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. Серия: Естественные и технические науки*. 2019. № 1. С. 92-96.

104. Исхаков И. Р., Исхакова Р. С., Фархутдинов Р. Р. Оценка состояния свободнорадикального окисления на этапах раннего эмбриогенеза. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9. № 5. С. 135-137.

105. Казимирко Н. К., Акимова Е. Е., Завацкий В. Ю., Поляков А. С., Татаренко Д. П. Иммунология физиологической беременности. *Молодой ученый*. 2014. № 3 (06). С.132-138.

106. Калинина Е. В., Чернов Н. Н., Новичкова М. Д. Роль глутатиона, глутатионтрансферазы и глутаредоксина в регуляции редокс-зависимых процессов. *Успехи биологической химии*. 2014. Т. 54. С.299-348.

107. Камилова М. Я., Рахматуллоева Д. М., Арабова С. У. Изменения плацентарных гормонов и маркеров апоптоза у женщин с угрозой прерывания беременности и отягощенным невынашиванием беременности. *Sciences of Europe*. 2017. № 14-1 (14). С. 45-48.

108. Каминский В. В., Коноплянко В. В., Шалько М. Н., Ратушняк Н. Я. Современные подходы в лечении невынашивания беременности. *Репродуктивное здоровье. Восточная Европа*. 2018. Т. 8. № 1. С. 18-28.

109. Канева Ф. М., Фролов А. Л., Ахметова В. Г., Хуснутдинова Э. К., Гильманов А. Ж. Особенности состояния гемостаза у женщин с невынашиванием беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2012. № 8. С. 37-41.

110. Карахалис Л. Ю., Стебло Е. И., Пенжоян Г. А. Особенности репродуктивного здоровья пациенток с невынашиванием беременности, имеющих избыточную массу тела или ожирение. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019. Т. 7. № 2 (24). С. 31-37.

111. Кардаш Е. В., Григорьева Е. М., Емельянова А. Г., Тарасов С. А. Обзор механизмов действия и свойств гепатопротекторных препаратов. *Патогенез*. 2020. Т. 18. № 2. С. 36-44.

112. Карпеев С. А., Балукова Е. В., Карпеева Ю. С. Значение хронических заболеваний гепатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности. *Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты) и Гериатрические чтения: избранные вопросы терапии людей старших возрастных групп. Материалы II Российского гастроэнтерологического конгресса с международным участием*. 2019. С. 20-24.

113. Карпеев С. А., Балукова Е. В., Карпеева Ю. С. Роль хронических заболеваний гепатопанкреатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности. *Медицина: теория и практика*. 2018. Т. 3. № 1. С. 36-37.

114. Карпеев С. А., Балукова Е. В., Карпеева Ю. С. Состояние микробио-тканевого комплекса кишечника у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Гастроэнтерология России от рождения до старости (неонатологические, педиатрические, терапевтические, хирургические и медико-социальные аспекты) и Гериатрические чтения: избранные вопросы терапии людей старших возрастных групп. Материалы II Российского гастроэнтерологического конгресса с международным участием.* 2019. С. 18-20.

115. Карпеев С. А., Гриневич В. Б., Карпеева Ю. С., Балукова Е. В. Изменения микробиоценоза кишечника при привычном невынашивании беременности. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017. № 1. С. 82-82с.

116. Карпеев С. А., Гриневич В. Б., Карпеева Ю. С., Балукова Е. В. Оценка состояния гепатопанкреатобилиарной системы у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Гастроэнтерология Санкт-Петербурга.* 2017. № 1. С. 83-83а.

117. Карпеев С.А., Карпеева Ю.С., Балукова Е.В. Хронические заболевания гепатопанкреатобилиарной системы в генезе привычного невынашивания беременности. *Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология.* 2017. № 7 (143). С. 65-70.

118. Кислицына Н. Д., Безменко А. А. Дисбактериоз кишечника - фактор риска или непосредственная причина невынашивания беременности? *Журнал акушерства и женских болезней.* 2018. Т. 67. № 2. С. 70-78.

119. Коваленко М. А., Кравченко Е. Н., Коваленко М. Ю. Функция щитовидной железы во время беременности. Проблемы современной медицины: Актуальные вопросы. Сборник. Красноярск. 2014. С. 15-18.

120. Ковалёв Е. В., Спиридонова Е. В. Перекисное окисление липидов и антиоксидантная активность амниотической жидкости как ключевой биохимический процесс при беременности. *Дисфункция эндотелия: экспериментальные и клинические исследования. Материалы X Юбилейной Международной научно-практической конференции.* 2018. С. 127-131.

121. Козелкова Е. В., Крошкина Н. В. Цитокиновый профиль пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Медико-биологические, клинические*

и социальные вопросы здоровья и патологии человека. Сборник трудов конференции. Иваново, 2020. С. 147-149.

122. Колобова С. О. Значение оксидантного стресса в развитии невынашивания беременности. *Ремедиум Приволжье.* 2013. № 3. С. 33.

123. Копобаева И. Л. Привычное невынашивание беременности. *Медицина (Алматы).* 2015. № 8 (158). С. 57-60.

124. Кореновский Ю. В., Синельникова Л. М., Фильчакова О. Н., Шабалина Ю. В., Ершова Е. Г. и др. Матриксные металлопротеиназы и тканевые ингибиторы матриксных металлопротеиназ при беременности и родах. *Acta Biomedica Scientifica.* 2012. №5-2 (87). С.146-149.

125. Крахманова В. А., Торчинов А. М. Функциональные изменения печени у пациенток, перенесших гестоз. *Акушерство и гинекология.* 2007. № 6. С. 17-21.

126. Кунгурцева Е.А., Белькова Н.Л., Приставка А.А., Иванова Е.И., Даренская М.А. и др. Структура условно-патогенной микробиоты носоглотки и вагинального тракта у женщин с репродуктивными нарушениями и хроническим эндометритом. *Клиническая лабораторная диагностика.* 2017. Т. 62. № 4. С. 252-256.

127. Кухарчик Ю. В., Гутикова Л. В., Величко М. Г., Колесникова Т. А. Доклиническая диагностика невынашивания беременности. *Актуальные проблемы медицины. Материалы ежегодной итоговой научно-практической конференции в двух частях.* 2015. С. 327-329.

128. Курманова А.М., Дзоз Л.С. Интегральная оценка иммунитета и подходы к дифференцированной иммунокоррекции при невынашивании беременности. *Вестник Алматинского государственного института усовершенствования врачей.* 2015. № 3-4. С. 62-66.

129. Кушубекова А. К., Самигуллина А. Э., Бообекова А. А. Невынашивание беременности: гистологическое исследование соскобов из полости матки. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.* 2019. № 5. С. 66-71.

130. Лебедева О. П., Жукова И. О., Ивашова О. Н., Пахомов С. П. Иммунные аспекты невынашивания беременности ранних сроков: роль CD16+. *Таврический медико-биологический вестник*. 2017. Т. 20. № 2-2. С. 68-71.

131. Левкович М. А., Нефедова Д. Д., Плахотя Т. Г. Иммунологические предикторы невынашивания беременности в I триместре. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. № 5. С. 38-39.

132. Левкович М. А., Нефедова Д. Д., Цатурян Л. Д., Бердичевская Е. М. Иммунологические аспекты проблемы невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2016. № 3. С. 186.

133. Лемеш А. В., Волчкевич Д. А. Анатомическая характеристика плаценты при нормальной беременности при угрозе ее невынашивания. *Весенние анатомические чтения. Сборник статей научно-практической конференции, посвященной памяти доцента Колесова М. А.. Е.С. Околокулак (отв. ред.), Ф. Г. Гаджиева, С. А. Сидорович*. 2016. С. 115-119.

134. Линник А.П. Особенности компенсаторно-приспособительных иммунных механизмов при различных клинических вариантах невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.01. Москва, 2014. 22 с.

135. Липатов И. С., Тезиков Ю. В., Агаркова И. А., Любицкая Н. В., Лиходеева В. А. и др. Диагностика эмбриоплацентарной дисфункции у беременных группы высокого риска по невынашиванию беременности. *Здоровье женщины - основа здоровья будущих поколений. Материалы научно-практической конференции, посвященной открытию Перинатального центра ГБУЗ СОКБ им. В.Д. Середавина: сборник статей*. Самара, 2016. С. 81-83.

136. Лобанова Е. Н., Комзин К. В., Ахременко Я. А., Иларова В. И. Микробиологические предикторы при различных клинических вариантах невынашивания беременности. *Проблемы медицинской микологии*. 2020. Т. 22. № 3. С. 99.

137. Логинова Ю. В., Абрамовских О. С. Анализ субпопуляционного состава Th-лимфоцитов в периферической крови у женщин с невынашиванием беременности. *Российский иммунологический журнал*. 2018. Т. 12(21). № 3. С. 354-357.

138. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Імунопатологічні порушення у жінок з невиношуванням вагітності. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2010. Вип.6 (102). С. 150-156.

139. Лоскутова И.В. Бичевская Р.Г. Активность ферментов цитолитического синдрома у женщин с привычным невынашиванием беременности в ранние сроки. *Norwegian Journal of development of the International Scient.* 2017. №11., Part.1. P.38-41.

140. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Липидный спектр крови у беременных с привычным невынашиванием в раннем сроке при хронических заболеваниях печени. *Sciences of Europe*. 2017. № 20 (1). P. 72-76.

141. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Патогенетична роль цитокінів при невиношуванні в ранній термін у жінок з екстрагенітальною патологією. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можасєва*. 2017. №4.,Т.18. С.63-68.

142. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Порушення метаболічного гомеостазу у жінок з привичним викиднем у ранній термін *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 1., Т.3. С.23-26.

143. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Фагоцитарна активність моноцитів у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін в періоді предгравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.5 (107). С. 143-149.

144. Лоскутова І.В. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Функціональна активність печінки та жовчовивідних шляхів у жінок зі звичним невиношуванням. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип..2 (104). С. 482-488.

145. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Мацюх Н.В., Ефективність натуральних фосфоліпідів в профілактиці невиношування у жінок із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 3. С. 30-34.

146. Луценко М. Т., Довжикова И. В. Роль липидов при беременности. *Бюл. физиол. и патол. дыхания*. 2010. Вып.36. С. 7-14.

147. Макарьков А. И., Буянова С. Н., Иванова О. Г., Линник А. П. Особенности Т-клеточной иммунорегуляции при невынашивании беременности: эволюция парадигмы. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2012. Т. 12. № 5. С. 10-16.

148. Мальцев Г.Ю., Тышко Н.В. Методы определения содержания глутатиона и активности глутатионпероксидазы в эритроцитах. *Гигиена и санитария*. 2002. № 2. С. 69-72.

149. Малышкина А. И., Сотникова Н. Ю., Крошкина Н. В., Таланова И. Е., Куст А. В. и др. Особенности содержания цитокинов периферической крови у беременных женщин с привычным невынашиванием беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2020. Т. 65. № 5. С. 299-303.

150. Мамедалиева Н.М. Принципы прегравидарной подготовки при эндокринном генезе невынашивания беременности. *Репродуктивная медицина*. 2019. № 3 (40). С. 40-44.

151. Мамедалиева Н. М., Курманова А. М., Мошкалова Г. Н., Ким В. Клинико-иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Вестник Казахского национального медицинского университета*. 2017. № 2. С. 1-5.

152. Мараховская Т. А. Матриксные металлопротеиназы: роль в патологии беременности. *Валеология*. 2017. № 3. С. 24-37.

153. Маринкин И. О., Непомнящих Д. Л., Кулешов В. М., Илизарова Н. А., Семченко Т. О., Айдагулова С. В. Ультраструктурное исследование рецептивности эндометрия в условиях предгравидарной подготовки при привычном невынашивании беременности. *Бюллетень Сибирского отделения Российской академии медицинских наук*. 2014. Т. 34. № 2. С. 29-33.

154. Медведев Б. И., Сяндюкова Е. Г., Сашенков С. Л. Клинико-биохимические предикторы развития преэклампсии. *Акушерство и гинекология*. 2013. №5 С. 30-35

155. Медведь В. И., Грицай И. Н., Исламова А. О. Нарушение функции печени у беременных: влияние на течение беременности, состояние плода и исход родов. *Здоров'я України*. 2015. №2(18). С.24-26.

156. Меджидова М. К., Тютюнник В. Л., Кан Н. Е., Курчакова Т. А. Прогестероновая поддержка при осложненном течении беременности. *Medica mente. Лечим с умом*. 2016. № 2. С. 50-51.

157. Мексиприм: інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено МОЗ України від 2015-11-12 р. № 748.

158. Милованов А. П., Расстригина И. М., Фокина Т. В. Роль металлопротеиназ типа 2 и 9 при физиологической и осложненной Беременности. *Клиническая и экспериментальная морфология*. 2012. №. 4. С. 70-74.

159. Минаев Н. Н., Юшина В. И., Черниченко Т. Г. Изменение цитокинового статуса при невынашивании беременности. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2012. № 47. С. 25-27.

160. Мишустина М. А. Применение иммуноглобулинов у беременных с привычным невынашиванием беременности (клинический случай). *Молодежная наука и современность. Материалы 85-ой Международной научной конференции студентов и молодых ученых, посвященной 85-летию КГМУ*. 2020. С. 46-48.

161. Можяева Т.А. Значение моноцитарно/макрофагальных клеток в патогенезе невынашивания беременности ранних сроков : автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Иваново, 2014. 22 с.

162. Морозова Г. А. Особенности цервикальной слизи у женщин с невынашиванием беременности инфекционной этиологии I триместра. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 5. С. 32-33.

163. Моссэ И. Б., Курлович И. В., Дашкевич Э. В., Седляр Н. Г., Белуга М. В. и др. Комплексные методы оценки риска и профилактики невынашивания беременности. *Гематология. Трансфузиология. Восточная Европа*. 2020. Т. 6. № 4. С. 449-456.

164. Назаренко Л. Г., Соловьева Н. П. Применение орального пробиотика как альтернативная клиническая стратегия профилактики акушерских и перинатальных инфекций. *Здоровье женщины*. 2013. № 6 (82). С. 91-96.

165. Нефедова Д. Д. Роль факторов врожденного и адаптивного иммунитета в генезе невынашивания беременности: автореф. дис. ... канд. мед. наук : 14.01.01. Ростов-на-Дону, 2016. 22 с.

166. Нефедова Д. Д., Линде В. А., Левкович М. А. Иммунологические аспекты беременности (обзор литературы). *Медицинский вестник Юга России*. 2013. №4. С.16-21

167. Николаева М. Г. Влияние дидрогестерона на течение и исходы беременности у пациенток с привычным невынашиванием беременности. *Гинекология*. 2013. Т. 15. № 6. С. 68-70.

168. Нуклекс: інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено МОЗ України від 2015-07-15 р. № 432.

169. Омаров Н. С. М., Раджабова Ш. Ш., Черкесова А. У., Черкесова Д. У., Аскерханова Э. Р. Показатели окислительно-антиоксидантной системы при угрозе и различных клинических вариантах ранних преждевременных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2018. Т. 18. № 4. С. 11-15.

170. Опарин А. Г., Лаврова Н. В., Благовещенская А. В. Гепатопротекторы: тактика клинического применения. *Східноєвропейський журнал внутрішньої та сімейної медицини*. 2016. № 1. С. 75-81.

171. Павлюченко И. И., Безрукова О. С., Зобенко В. Я., Есауленко Е. Е., Басов А. А. и др. Состояние системы антиоксидантной защиты и цитокиновый профиль крови в различные сроки физиологически протекающей беременности. *Журнал экспериментальной и клинической медицины*. 2020. Т. 10. № 2. С. 40-47.

172. Пат. № 61403 Україна МПК А61К 31/00, А61К 35/30 (2006.01). Спосіб профілактики невиношування вагітності у ранні терміни у жінок з патологією гепатобіліарної системи. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. № u2010 12350; заявл. 19.10.2010; опубл. 25.07.2011; Бюл. № 14.

173. Пат. № 69261 Україна МПК (2012) А61Р 31/00 А61К 35/14. Спосіб лікування загрози викидня у жінок з патологією гепатобіліарної системи. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. - № u2011 11702; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

174. Пат. № 69262 Україна МПК (2006) G01N 33/48. Спосіб прогнозування викиднів у ранній термін вагітності у жінок з невиношуванням в анамнезі. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. - № u2011 11703; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

175. Пат. № 69263 Україна МПК (2012) А61К 35/00. Спосіб медичної реабілітації жінок в періоді предгравідарної підготовки з невиношуванням вагітності. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. № u2011 11704; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

176. Пат. № 121530 Україна МПК (2017.01) А61К 31/00 А61Р 1/16 (2006.01) А61Р 15/00. Спосіб профілактики невиношування вагітності в першому триместрі у жінок із стеатозом печінки. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. - № u2017 05747; заявл. 09.06.17; опубл. 11.12.2017;12; Бюл. № 23.

177. Петров Ю. А., Арндт И. Г., Бахтина А. С. Иммунологические аспекты невынашивания беременности. *Главный врач Юга России*. 2020. № 6 (75). С. 38-41.

178. Петухова А. И., Неклюдова А. В., Матинян Г. К. Причины невынашивания беременности в ранние сроки в современных условиях. *Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины. Материалы 75-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов ВолгГМУ с международным участием*. 2017. С. 11-12.

179. Полушкина Е. С., Шмаков Р. Г. Роль дидрогестерона в привычном невынашивании беременности. *Медицинский совет*. 2020. № 3. С. 74-77.

180. Поморцев А.В., Кривоносова Н.В., Астафьева О.В., Пенжоян Г.А., Сандомирская О.В. и др. Оценка эффективности ультразвуковой диагностики в прогнозировании исхода беременности при невынашивании. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2010. № 6 (120). С. 124-129.

181. Попов И. А. Анализ ассортимента лекарственных препаратов янтарной кислоты. *Природные соединения и здоровье человека. Сборник научных статей Всероссийской научно-практической конференции студентов и молодых ученых с международным участием. Иркутский государственный медицинский университет (ФГБОУ ВО ИГМУ Минздрава России); Федеральный исследовательский центр питания, биотехнологии и безопасности пищи*. Иркутск, 2020. С. 173-178.

182. Поправка Е. С., Дятлова А. С., Линькова Н. С. Роль провоспалительного цитокина и маркера ангиогенеза в невынашивании беременности

различного генеза у женщин разного репродуктивного возраста. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. № 51. С. 41-42.

183. Прохоренко Т. С., Зима А. П., Саприна Т. В., Новицкий В. В., Тодосенко Н. М., Литвинова Л. С. Цитокиновый статус беременных с метаболическими нарушениями. *Медицинская иммунология*. 2017. №9(3). Р.301- 306.

184. Радзинский В. Е., Ордиянц И. М., Побединская О. С., Зыков Е. В. Прогестерон и репродуктивные потери. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 8. С. 109-114.

185. Радзинский В. Е., Хамошина М. Б., Тулупова М. С., Дамирова К. Ф. К., Рамазанова Ф. У. и др. Прогестерон: спорные вопросы терапии и профилактики невынашивания и недонашивания беременности. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2019. Т. 7. № 5. С. 74-82.

186. Рзаева Р.Н., Мозговая Е.В., Пальгова Л.К., Прокопенко В.М., Тумасова Ж.Н. Особенности течения беременности у женщин при стеатозе печени и ожирении. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2013. Т.62. № 6. С. 47-54.

187. Савустьяненко А. В. Механизмы действия пробиотиков на основе *Bacillus subtilis*. *Актуальная инфектология*. 2016. № 2 (11). С. 35-44.

188. Сагр Н. Обзор клинических исследований применения Дидрогестерона при привычном невынашивании беременности. *Здоровье женщины*. 2015. № 4 (100). С. 80.

189. Самигуллина А. Э., Бообокова А. А., Кушубекова А. К. Невынашивание беременности: частота и тенденции. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2019. № 1. С. 87-92.

190. Самигуллина А. Э., Кушубекова А. К. Анализ частоты и структуры невынашивания беременности. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 6. С. 141.

191. Самигуллина А. Э., Кушубекова А. К. Невынашивание беременности: медико-социальные риск-факторы. *Научные исследования в Кыргызской Республике*. 2018. № 3. С. 27-34.

192. Самигуллина А. Э., Кушубекова А. К. Невынашивание беременности: применение на практике и оценка эффективности прогнозирования. *Научные исследования в Кыргызской Республике*. 2018. № 4. С. 21-29.
193. Самигуллина А. Э., Торегельдиева Ч. Б. Плацентарная недостаточность: современные представления и возможности коррекции в условиях экологического неблагополучия (обзор литературы). *Наука, новые технологии и инновации Кыргызстана*. 2018. № 11. С. 37-42.
194. Сверчинская А. А., Кухарев Д. Ю., Акулич Н. С. Аспекты невынашивания беременности. *Молодой ученый*. 2018. № 13 (199). С. 93-95.
195. Семенов Ю. А., Долгушина В. Ф., Москвичева М. Г., Чулков В. С. Оптимизация ведения беременных группы высокого риска невынашивания беременности и преждевременных родов. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2020. Т. 20. № 1. С. 54-60.
196. Семидоцкая Ж. Д., Чернякова И. А., Бездетко Т. В. и др. Опыт применения нуклеината в лечении длительно и часто болеющих пациентов. *Новости медицины и фармации*. 2007. № 16.
197. Сидельникова В. М. Подготовка и ведение беременности у женщин с привычным невынашиванием: метод. пособия и клинические протоколы. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2013. 224 с.
198. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: МИА. 2010. 536 с.
199. Сидорова И. С., Унанян А. Л. Невынашивание беременности: нарушение антиоксидантной защиты и ее коррекция. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2009. Т. 9. № 1. С. 14-16.
200. Сидорова И. С., Унанян А. Л. Применение витаминно-минерального комплекса в терапии невынашивания беременности. *Гинекология*. 2012. Т. 14. № 2. С. 54-56.
201. Силібор-форте: інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено МОЗ України від 2020-10-30 р. № 2467.
202. Синдюкова Е. Г., Медведев Б. И., Сашенков С. Л., Смышляева Л. Г., Белик Д.С. Динамика клинико-лабораторных показателей крови при

беременности, не осложненной преэклампсией. *Вестник ЮУрГУ*. 2013. Т.13. №1. С. 84-89.

203. Синякова А. А., Шипицына Е. В., Будиловская О. В., Болотских В. М., Савичева А. М. Клинико-анамнестические и микробиологические предикторы невынашивания беременности. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2019. Т. 68. № 2. С. 59-70.

204. Синякова А. А., Шипицына Е. В., Будиловская О. В., Мартикайнен З.М., Григорьев А. Н. и др. Особенности микрофлоры влагалища в первом триместре у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2018. Т. 67. № 5. С. 32-41.

205. Синякова А. А., Шипицына Е. В., Рыбина Е. В., Будиловская О. В., Плужникова Т. А. и др. Микробиоценоз влагалища в первом триместре беременности у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2016. Т. 65. № 4. С. 44-49.

206. Скрипниченко Ю. П., Баранов И. И., Высоких М. Ю., Арсланян К. Н., Нестерова Л. А. и др. Окислительно-восстановительные реакции у беременных - ключ к прогнозированию осложнений гестации. *Акушерство и гинекология. Новости. Мнения. Обучение*. 2017. № 2 (16). С. 31-36.

207. Скрипниченко Ю. П., Пятаева С. В., Володина М. А., Цвиркун Д. В., Баранов И. И., Высоких М. Ю., Кузьмич И. Н. Особенности течения окислительно-восстановительных реакций в крови у женщин с физиологически протекающей и осложненной беременностью. *Акушерство и гинекология*. 2017. № 8. С. 60-66.

208. Слюсарева Е. Д. Проблема невынашивания беременности в I триместре. *Бюллетень медицинских интернет-конференций*. 2017. Т. 7. № 6. С. 799.

209. Смирнов А. В., Нестерова О. Б., Голубев Р. В. Янтарная кислота и ее применение в медицине. Часть II. применение янтарной кислоты в медицине. *Нефрология*. 2014. Т. 18. № 4. С. 12-24.

210. Сндоян А. Г., Шапошникова В. В. Этиопатогенетические факторы привычного невынашивания беременности. *Молодой ученый*. 2016. № 13-4 (117). С. 55-57.

211. Сотникова Н. Ю. Диагностика иммунных нарушений при невынашивании беременности. *Справочник заведующего КДЛ*. 2011. № 12. С. 51-61.

212. Субалін: інструкція для медичного застосування препарату. Затверджено МОЗ України від 2014-11-06 р. № 812.

213. Тетруашвили Н.К. Ранние потери беременности: иммунологические аспекты, пути профилактики, иммунотерапии: автореф. дис. ... докт. мед. наук: 14.00.01. Москва, 2008. 48 с.

214. Ткачева О. Н., Шарашкина Н. В., Новикова И. М., Торшхаева Х. М. Инфаркт миокарда и инсульт при беременности. *Здоров'я України*. 2010. №6(235). С.30-31.

215. Томнюк О. М. Профілактика невиношування вагітності та перинатальної патології у жінок із антифосфоліпідним синдромом та ретрохоріальною гематомою. *Репродуктивне здоров'я жінки*. 2020. № 3 (43). С. 36-39.

216. Торчинов А. М., Цахилова С. Г., Бегизова А. М., Полухова Е. В., Иолкина М. Е. Этиологические факторы привычного невынашивания беременности. *Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии*. 2017. Т. 16. № 6. С. 59-63.

217. Тотчиев Г. Ф., Ахмедова А. Э., Коннон С. Р. Д., Семятов С. Д., Сохова З. М. Диагностика нарушений биоценоза влагалища женщин с невынашиванием беременности. *Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина*. 2016. № 2. С. 54-62.

218. Удовицина Т. И., Скороходова Т. Г., Матушкина С. В., Фадеев С. В. Нормы лабораторных тестов при функциональной беременности. *Бюллетень лабораторной службы*. 2001. №9. С.1-6.

219. Ульянич А. Л., Толмачев И. В., Видякина Т. А., Чеканова М. О. Прогностические факторы нарушения физиологического течения беременности у женщин в период первого, второго и третьего триместров беременности. *Научные исследования и разработки молодых ученых*. 2016. №13. С.20-24.

220. Фадеенко Г. Д., Колесникова Е. В., Соломенцева Т. А. Новые возможности лечения неалкогольного стеатогепатита. *Современная гастроэнтерология*. 2018. № 1 (99). С. 53-60.

221. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Гаврилова Л. А. Определение фагоцитарной активности моноцитов периферической крови у больных. *Лабораторное дело*. 1990. № 9. С. 27-29

222. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Бойченко П. К. Диагностическое и прогностическое значение циркулирующих иммунных комплексов у больных. *Врачебное дело*. 1990. № 6. С. 116 -118.

223. Фролов М.В., Судакова О.А. Анализ причин невынашивания беременности в ургентной гинекологии. *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья*. 2018. № 71. С. 149-153.

224. Фролов В. М., Пересадин Н. А., Рычнев В. Е. Исследование циркулирующих иммунных комплексов их диагностическое и прогностическое значение. *Лабораторное дело*. 1986. № 3. С. 159 – 161.

225. Хачатрян Н. А., Кречетова Л. В., Тетруашвили Н. К. Лимфоцитоиммунотерапия в коррекции аллоиммунных нарушений при привычном выкидыше. *Акушерство и гинекология*. 2014. №1. С. 9-14.

226. Хворик Н. В., Живолевская И. Б., Купрашевич С. С., Луцки С. М. Современные причины привычного невынашивания беременности. *Актуальные проблемы медицины. Сборник материалов итоговой научно-практической конференции*. 2020. С. 739-742.

227. Хворостухина Н. Ф., Степанова Н. Н., Новичков Д. А., Мамедова Г. Э. Особенности гормонального гомеостаза при невынашивании беременности и преждевременных родах. *Международный журнал экспериментального образования*. 2015. № 12-3. С. 445-446.

228. Цигулева О. А., Панченко И. В., Стародубцева О. В., Попова Л. В., Рябинина Е. А. Оценка эффективности применения фолиевой кислоты и энтеросорбентов при угрозе невынашивания беременности. *Журнал теоретической и клинической медицины*. 2014. № 3-1. С. 263-265.

229. Чагай Н. Б., Шмарко Е. Ю., Котельникова Н. Ю. Аутоиммунный тиреоидит, целиакия и другие аутоиммунные заболевания как причина бесплодия и невынашивания беременности. *Сборник тезисов VIII (XXVI) Национального конгресса эндокринологов с международным участием "Персонализированная медицина и практическое здравоохранение"*. 2019. С. 460-461.

230. Чистякова Г. Н. Иммунологические аспекты взаимоотношений организмов матери и плода при физиологически и патологически протекающей беременности. *Вестник уральской медицинской академической науки*. 2009. №4 (27). С.59-62.

231. Шалина Р. И., Михалева М. В., Кирющенко А. П., Шаманова М. Б., Гаврилина Е. Н. Дифференцированный подход к прегравидарной подготовке у пациенток с привычным невынашиванием беременности в анамнезе. *Российский вестник акушера-гинеколога*. 2015. Т. 15. № 5. С. 36-40.

232. Шевченко А. Н. Функциональная активность лейкоцитов периферической крови при вторично хроническом воспалении на фоне применения натрия нуклеината. *Научные ведомости Белгородского государственного университета. Серия: Медицина. Фармация*. 2013. № 18 (161). Вып. 23. С. 142-145.

233. Щулькин А. В. Мексидол: современные аспекты фармакокинетики и фармакодинамики. *Фарматека*. 2016. № 54. С. 65-71.

234. Юрьев С. Ю., Попова И. С., Мустафина Л. Р., Законова И. А. Иммунологические аспекты привычного невынашивания беременности. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2014. Т. 8. № 4. С. 95.

235. Юрьев С. Ю., Попова И. С., Мустафина Л. Р., Законова И. А., Сазонов А. Э., Полетаев А. Б. Характеристика системных и локальных иммунных реакций при привычном невынашивании беременности. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2015. Т. 60. № 10. С. 39-45.

236. Яковлева Н. Ю., Васильева Е. Ю., Кузнецова Л. В., Шелепова Е. С., Хазова Е. Л. И др. Содержание матриксной металлопротеиназы-12 при беременности, осложненной преэклампсией. *Журнал акушерства и женских болезней*. 2017. Т. 66. №6. С. 66-72.

237. Alghamdi S, Fleckenstein J. Liver Disease in Pregnancy and Transplant. *Curr Gastroenterol Rep*. 2019. №21(9). P.43.

238. Alijotas-Reig J., Llurba E., Gris J. M. Potentiating maternal immune tolerance in pregnancy: a new challenging role for regulatory T cells. *Placenta*. 2014. №35(4). P.241-248.

239. Alijotas-Reig J., Melnychuk T., Gris J.M. Regulatory T cells, maternal-foetal immune tolerance and recurrent miscarriage: new therapeutic challenging opportunities. *Med Clin (Barc)*. 2015. №144(6). P.265-268.

240. Alvarez J. J., Montelongo A., Iglesias A., Lasunción M. A., Herrera E. Longitudinal study on lipoprotein profile, high density lipoprotein subclass, and postheparin lipases during gestation in women. *J. Lipid. Res*. 1996. Vol.37. P.299-308.

241. Amrane S., McConnell R. Endocrine causes of recurrent pregnancy loss. *Semin Perinatol*. 2019. №43(2). P.80-83.

242. Attarwala H, Han M, Kim J, Amiji M. Oral nucleic acid therapy using multicompartamental delivery systems. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol*. 2018. №10(2). P.10.1002

243. Bahinipati J., Mohapatra P.C. Ischemia modified albumin as a marker of oxidative stress in normal pregnancy. *J. ClinDiagnRes*. 2016. № 10(9). P.15-17.

244. Beaman K. D., Ntrivalas E., Mallers T. M., Jaiswal M. K., Kwak-Kim J., Gilman-Sachs A. Immune etiology of recurrent pregnancy loss and its diagnosis. *Am J Reprod Immunol*. 2012. №67(4). P.319-325.

245. Brooke G., Rossetti T., Pelekanos R., Ilic N., Murray P. et al. Manufacturing of human placenta derived mesenchymal stem cells for clinical trials. *British journal of haematology*. 2009. №144(4). P.571-9.

246. Canbay A., Bechmann L., Gerken G. Lipid metabolism in the liver. *Z Gastroenterol*. 2007. №45(1). P.35-41.

247. Carp H. Immunotherapy for recurrent pregnancy loss. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2019. №60. P.77-86.

248. Carp H.J., Toder V., Gazit E. et al. Immunization by paternal leukocytes for prevention of primary habitual abortion: results of a matched controlled trial. *Gynecol Obstet Invest*. 1990. №29(1). P.16-21.

249. Chau A, Markley JC, Juang J, Tsen LC. Cytokines in the perinatal period - Part II. *Int J Obstet Anesth*. 2016. №26. P.48-58.
250. Chiokadze M, Kristesashvili J. Immunobiological mechanisms and management of recurrent pregnancy loss (review). *Georgian Med News*. 2019. №291. P.26-31.
251. Chiokadze M., Kristesashvili J. On the issue of standardization of uterine natural killer cell measurement in patients with recurrent pregnancy loss. *Georgian Med News*. 2019. №294. P.31-36.
252. Christiansen O. B., Kolte A. M., Krog M. C., Nielsen H. S., Egerup P. Treatment with intravenous immunoglobulin in patients with recurrent pregnancy loss: An update. *J Reprod Immunol*. 2019. №133. P.37-42.
253. Coleman R. A., Haynes E. B. Synthesis and release of fatty acids by human trophoblast cells in culture. *J. Lipid. Res*. 1987. Vol. 28. P.1335–1341.
254. Collado M. C., Isolauri E., Laitinen K., Salminen S. Distinct composition of gut microbiota during pregnancy in overweight and normal-weight women. *Am J Clin Nutr*. 2008. №88(4). P.894-899.
255. Craenmehr MH, Heidt S, Eikmans M, Claas FH. What is wrong with the regulatory T cells and foetomaternal tolerance in women with recurrent miscarriages? *HLA*. 2016. №87(2). P.69-78.
256. Deshmukh H., Way S.S. Immunological Basis for Recurrent Fetal Loss and Pregnancy Complications. *Annu Rev Pathol*. 2019. №14. P.185-210.
257. D'Ippolito S., Ticconi C., Tersigni C. et al. The pathogenic role of autoantibodies in recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol*. 2020. №83(1)
258. Du M. R., Wang S. C., Li D. J. The integrative roles of chemokines at the maternal-fetal interface in early pregnancy. *Cell Mol Immunol*. 2014. №11(5). P.438-448.
259. Duellman T., Chen X., Wakamiya R., Yang J. Nucleic acid-induced potentiation of matrix metalloproteinase-9 enzymatic activity. *Biochem J*. 2018. №475(9). P.1597-1610.
260. Duhig K., Chappell L. C., Shennan A. H. Oxidative stress in pregnancy and reproduction. *Obstet. Med*. 2016. №9(3). P.113-116.

261. Dunbar R.L. Demystifying triglycerides: A practical approach for the clinician. *Cleveland. Clinic. J. Med.* 2005. № 5 (8). P. 661-668.
262. Facchinetti F., Saade G. R., Neri I., Pizzi C., Longo M., Volpe A. L-arginine supplementation in patients with gestational hypertension: a pilot study. *Hypertens Pregnancy.* 2007. №26(1). P.121–30
263. Fatusić Z. Imunoloski aspekt spontanog i habitualnog pobačaja [Immunological aspect of spontaneous and habitual abortion]. *Med Arh.* 2006. №60(2). P.129-131.
264. Fehér J., Lengyel G. A new approach to drug therapy in non-alcoholic steatohepatitis (NASH). *J Int Med Res.* 2003. №31(6). P.537-551.
265. Filippova O. Yu. Lipid metabolism features in patients with the combination of non-alcoholic steatohepatitis and its correction. *Світ медицини та біології.* 2019. Т. 15. № 4 (70). С. 172-177.
266. Founds S.A. Conley Y.P., Lyons-Weiler J.F., Jeyabalan A., Hogge W.A., Conrad K.P. Altered global gene expression in first-trimester placentas of women destined to develop preeclampsia. *Placenta.* – 2009. - Vol. 30. – P. 15–24.
267. García-Romero C. S., Guzman C., Cervantes A., Cerbón M. Liver disease in pregnancy: Medical aspects and their implications for mother and child. *Ann Hepatol.* 2019. №18(4). P.553-562.
268. Geenes V, Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2015. №29(5). P.612-624.
269. Grzela K., Litwiniuk M., Zagorska W., Grzela T. Airway Remodeling in Chronic Obstructive Pulmonary Disease and Asthma: the Role of Matrix Metalloproteinase-9. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz).* 2016. №64(1). P.47-55.
270. Guarino M., Cossiga V., Morisco F. The interpretation of liver function tests in pregnancy. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2020. P.44-45.
271. Han A. R., Lee S. K. Immune modulation of i.v. immunoglobulin in women with reproductive failure. *Reprod Med Biol.* 2018. №17(2). P.115-124.
272. Hanifi A., Culpepper T., Mai V. et. al. Evaluation of *Bacillus subtilis* R0179 on gastrointestinal viability and general wellness: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial in healthy adults. *Benef. Microbes.* 2015. Vol. 6. № 1. P. 19-27.

273. Harris L. K, Smith S. D, Keogh R. J. et al. Trophoblast- and Vascular Smooth Muscle Cell-Derived MMP-12 Mediates Elastolysis during Uterine Spiral Artery Remodeling. *The American Journal of Pathology*. 2010. №177(4). P.2103-15.

274. Hay J. E. Liver disease in pregnancy. *Hepatology*. 2008. Vol. 47(3). P. 1067-1076.

275. Hepatitis and reproduction. Practice Committee of American Society for Reproductive Medicine *Fertil. Steril*. 2008. Vol. 90. P.226-235.

276. Herrera E. Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. 2002. Vol. 19(1). P. 43-55

277. Herrera E., Gómez D., Coronado M.A. Lasunción Lipid Metabolism in Pregnancy / E. Herrera, D. Gómez, Coronado M.A. // *Biol. Neonate*. – July 1st, 1987. – Vol.51. – P.70–77.

278. Herrera E., Ortega-Senovilla H. Maternal lipid metabolism during normal pregnancy and its implications to fetal development. *Clinical Lipidology*. 2010. Vol.5(6). P.899-911.

279. Houwert-de Jong M. H., Eskes T. K., Termijtelen A., Bruinse H. W. Habitual abortion: a review. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1989. №30(1). P.39-52.

280. Huppertz B., Kivity V., Sammar M., Grimpel Y., Leepaz N. et al. Cryogenic and low temperature preservation of human placental villous explants—a new way to explore drugs in pregnancy disorders. *Placenta*. 2011. №32. P.565-76.

281. Ito K., Tanaka T., Tsutsumi N. et al. Possible mechanisms of immunotherapy for maintaining pregnancy in recurrent spontaneous aborters: analysis of anti-idiotypic antibodies directed against autologous t-cell receptors. *Hum. Reprod*. 1999. Vol. 14. № 3. P. 650–655.

282. Jakovljevic B., Novakov-Mikic A., Brkic S., Bogavac M. A., Tomic S. et al. Lipid peroxidation in the first trimester of pregnancy. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2012. №25(8). P.1316-1318.

283. Joshi D., James A., Quaglia A., Westbrook R. H., Heneghan M.A. Liver disease in pregnancy. *Lancet*. 2010. №375(9714). P.594-605.

284. Kieffer T. E. C., Laskewitz A., Scherjon S. A., Faas M. M., Prins J. R. Memory T Cells in Pregnancy. *Front Immunol*. 2019. №10. P.625.

285. King J. C., Butte N. F., Bronstein M. N., Kopp L. E., Lindquist S. A. Energy metabolism during pregnancy: influence of maternal energy status. *Am. J. Clin. Nutr.* 1994. Vol.59. P. 439-445.
286. Knopp R. H., Warth M. R., Charles D., Childs M., Li J. R., Mabuchi H. et al. Lipoprotein Metabolism in Pregnancy, Fat Transport to the Fetus, and the Effects of Diabetes. *Biol. Neonate.* 1986. Vol. 50. P. 297–317.
287. Krieg S, Westphal L. Immune Function and Recurrent Pregnancy Loss. *Semin Reprod Med.* 2015. №33(4). P.305-312.
288. Kuon R.J., Strowitzki T., Sohn C., Daniel V., Toth B. Immune profiling in patients with recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol.* 2015. №108. P.136-141.
289. La Rocca C., Carbone F., Longobardi S., Matarese G. The immunology of pregnancy: regulatory T cells control maternal immune tolerance toward the fetus. *Immunol Lett.* 2014. №162(1 Pt A). P.41-48.
290. Lao TT. Implications of abnormal liver function in pregnancy and non-alcoholic fatty liver disease. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2020. №68. P.2-11.
291. Lee N. M., Brady C. W. Liver disease in pregnancy. *World journal of gastroenterology*, 2009. №15(8). P.897–906.
292. Lee S. K., Na B.J., Kim J.Y. et al. Determination of clinical cellular immune markers in women with recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod Immunol.* 2013. №70(5). P.398-411.
293. Ma K, Berger D, Reau N. Liver Diseases During Pregnancy. *Clin Liver Dis.* 2019. №23(2). P.345-361.
294. Mackillop L., Williamson C. Liver disease in pregnancy. *Postgrad Med J.* 2010. №86(1013). P.160-164.
295. Mamedaliyeva N. M., Kurmanova A. M., Lokshin V. N., Kurmanova G. M., Sh Issenova S. Clinical and immunological parallels in pregnancy loss. *Gynecol Endocrinol.* 2017. №33(sup1). P.5-7.
296. Matin A., Sass D. A. Liver disease in pregnancy. *Gastroenterol Clin North Am.* 2011. №40(2). P.335-viii.

297. Mei-Dan E, Wiznitzer A, Sergienko R, et al. Prediction of preeclampsia: liver function tests during the first 20 gestational weeks. *J Matern Fetal Neonatal Med*. 2013. №26(3). P.250-253.
298. Mekinian A, Cohen J, Kayem G, et al. Fausses couches précoces récurrentes inexplicées: quelle est la place de l'immunomodulation ? [Unexplained recurrent early miscarriages: Role of immunomodulation?]. *Rev Med Interne*. 2017. №38(4). P.264-268.
299. Mikolasevic I., Filipec-Kanizaj T., Jakopcic I. et al. Liver Disease During Pregnancy: A Challenging Clinical Issue. *Med Sci Monit*. 2018. №24. P.4080-4090.
300. Milić S., Tatalović T., Mikolašević I. Pre-existing liver disease in pregnancy: Cirrhosis, autoimmune hepatitis and liver transplantation. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2020. P.44-45
301. Mufti A. R., Reau N. Liver disease in pregnancy. *Clinics in liver disease*. 2012. № 16(2). P.247–269.
302. Nakashima A., Shima T., Inada K., Ito M., Saito S. The balance of the immune system between T cells and NK cells in miscarriage. *Am J Reprod Immunol*. 2012. №67(4). P.304-310.
303. Odendaal J., Quenby S., Sammaritano L., Macklon N., Branch D. W., Rosenwaks Z. Immunologic and rheumatologic causes and treatment of recurrent pregnancy loss: what is the evidence? *Fertil Steril*. 2019. №112(6). P.1002-1012.
304. Olmos J., Paniagua-Michel J. Bacillus subtilis A Potential Probiotic Bacterium to Formulate Functional Feeds for Aquaculture. *J. Microb. Biochem. Technol*. 2014. Vol. 6, № 7. P. 361-365.
305. Panther E., Blum H.E. Liver diseases in pregnancy. *Dtsch. Med. Wochenschr*. 2008. Vol. 101(3). P.2283-2287.
306. Petrof E. O, Dhaliwal R., Manzanares W. et al. Probiotics in the critically ill: a systematic review of the randomized trial evidence. *Crit Care Med*. 2012. №40(12) P.3290-302.
307. Pradhan B., Guha D., Ray P. Comparative analysis of the effects of two probiotic bacterial strains on metabolism and innate immunity in the RAW 264.7 Murine macrophage cell line. *Probiotics Antimicrob Proteins*. 2016. №8(2). P.73-84.

308. Sarkar M., Grab J., Dodge J. L. et al. Non-alcoholic fatty liver disease in pregnancy is associated with adverse maternal and perinatal outcomes. *J Hepatol*. 2020. №73(3). P.516-522.
309. Shekhar S., Diddi G. Liver disease in pregnancy. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2015. №54(5). P.475-82.
310. Sorokulova I. Modern Status and Perspectives of Bacillus Bacteria as Probiotics. *J. Prob. Health*. 2013. Vol. 1. № 4. Numb. of publ. 1000e106.
311. Su G.L. Pregnancy and liver disease. *Curr. Gastroenterol. Rep*. 2008. Vol. 10(1). P.15-21.
312. Sumi C. D., Yang B. W., Yeo I. C., Hahm Y. T. Antimicrobial peptides of the genus Bacillus: a new era for antibiotics. *Can J Microbiol*. 2015. № 61 (2). P. 93-103.
313. Sung N., Han A. R., Park C. W. et al. Intravenous immunoglobulin G in women with reproductive failure: The Korean Society for Reproductive Immunology practice guidelines. *Clin Exp Reprod Med*. 2017. №44(1). P.1-7.
314. Taylor C., Faulk W. P., Melntyre J. A. Prevention of recurrent spontaneous abortions by leukocyte transfusions. *J. Rox. Soc. Med*. 1985. Vol. 78. P. 623–627
315. Templer S., Sacks G. A blessing and a curse: is high NK cell activity good for health and bad for reproduction?. *Hum Fertil (Camb)*. 2016. №19(3). P.166-172.
316. Tsirpanlis G. Inflammation in atherosclerosis and other conditions: a response to danger. *Kidney Blood Press. Res*. 2005. Vol. 28(4). P. 211-217.
317. Tran T. T., Ahn J., Reau N. S. ACG Clinical Guideline: Liver Disease and Pregnancy. *Am J Gastroenterol*. 2016. №111(2). P.176-196.
318. Ulčová-Gallová Z., Mukenšnabl P., Haschová M. et al. NK cells not only in endometrium but also in ovulatory cervical mucus in patients with decreased fertility. NK buňky nejen v endometriu, ale i v ovulačním cervikálním sekretu u žen se sníženou plodností. *Ceska Gynekol*. 2019. №84(3). P.184-189.
319. Wang W. J., Liu F. J., Qu H. M. et al. Regulation of the expression of Th17 cells and regulatory T cells by IL-27 in patients with unexplained early recurrent miscarriage. *J Reprod Immunol*. 2013. №99(1-2). P.39-45.

320. Westbrook R. H., Dusheiko G., Williamson C. Pregnancy and liver disease. *J Hepatol.* 2016. №64(4). P.933-945.

321. Yuriev S. Y., Popova I. S., Mustafina L. R., Zakonova I. A., Sazonov A. E., Poletaev A. B. Characteristics of systemic and local immune responses in recurrent miscarriage. *Klin Lab Diagn.* 2015. №60(10). P.39-45.

322. Zeng Z., Lui F., Li S. Metabolic Adaptation in Pregnancy: A Review. *Ann. Nutr. Metab.* 2017. Vol. 70(1). P.59-65.

323. Ziganshina M.M., Krechetova L.V., Vanko L.V. et al. Time course of the cytokine profiles during the early period of normal pregnancy and in patients with a history of habitual miscarriage. *Bull. Exp. Biol. Med.* 2013. Vol. 154, N 3. P. 385-387.

324. Zhang Y., Wang J., Gong X. et al. Ambient PM_{2.5} exposures and systemic biomarkers of lipid peroxidation and total antioxidant capacity in early pregnancy. *Environ Pollut.* 2020. 266 (Pt 2)

ДОДАТКИ

Додаток А

Список публікацій здобувача за темою дисертації

1. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Корнієць Н.Г. Нові аспекти в патогенезі невиношування вагітності в жінок із екстрагенітальною патологією. *Репродуктивна ендокринологія*. 2021., №3., С. 2-6. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних пацієнток, проведено аналіз отриманих лабораторних результатів). (Scopus).

2. Bichevska R.G., Loskutova I.V. Manifestation of oxidative stress during pregnancy in women with chronic diseases of hepatobiliary system against the background of reproductive losses. *Journal of Education, Health and Sport*. 2021.; 11(04)., Р. 177-184 (здобувачем проведено клінічне обстеження вагітних пацієнток, проведено аналіз отриманих лабораторних даних) (Польща).

3. Лоскутова И.В., Бичевская Р.Г. Нарушение врожденного иммунитета и выраженности иммунокомплексных реакций у беременных с невынашиванием на фоне экстрагенитальной патологии. *Проблемы репродукции*. 2021. №1. С. 30-35. (проведено аналіз отриманих імунологічних досліджень). (Казахстан).

4. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Імунопатологічні порушення у жінок з невиношуванням вагітності. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2010., Вип.6 (102)., С. 150-156. (здобувачем підібрано клінічний матеріал, проведено аналіз отриманих імунологічних даних).

5. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Стан клітинної ланки системного імунітету у жінок з невиношуванням вагітності при наявності патології гепатобіліарної системи. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.1 (103). С. 103-110. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних хворих проведено імунологічне дослідження).

6. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Порушення метаболічного гомеостазу у жінок з привичним викиднем у ранній термін *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 1., Т.3. С.23-26. (здобувачем відібрані жінки за темою дослідження та проаналізовано показники перекисного окислення ліпідів та антиоксидантного захисту).

7. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Функціональна активність печінки та жовчовивідних шляхів у жінок зі звичним невиношуванням. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.2 (104). С. 482-488. (здобувачем проведено аналіз показників цитолізу та холестазу у жінок із невиношуванням в анамнезі).

8. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Стан неспецифічної резистентності організму у жінок з невиношуванням вагітності у періоді предгравідарної підготовки. *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 2.,Т. 3. С. 24–27. (проведено клінічне обстеження тематичних хворих та проаналізовано показники тіолових груп та показник стабільності клітинних мембран еритроцитів).

9. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Фагоцитарна активність моноцитів у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін в періоді предгравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.5 (107). С. 143-149. (проведено імунологічні дослідження та аналіз отриманих результатів у тематичних пацієнток)

10. Германов В.Т., Бічевська Р.Г. Зміни неферментативної ланки антиоксидантного захисту у жінок з невиношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип.6 (108). С. 172-178. (здобувачем клінічно обстежені тематичні хворі та проаналізовано дані системи глутатіону у жінок з патологією та без патології печінки).

11. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Динаміка прозапальних цитокінів локального імунітету у жінок з привичним не виношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип.1 (109). С. 88-95. (здобувачем відібрані тематичні пацієнтки, проведено забір матеріалу для імунологічного дослідження та проаналізовано отримані результати).

12. Бічевська Р.Г. Вплив реамберину на показники пероксидації ліпідів та активність ферментів антиоксидантної системи у жінок з не виношуванням вагітності в періоді предгравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип.2 (110). С. 226-233.

13. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Інформативність біохімічних та імунологічних показників в прогнозуванні невиношування вагітності у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи. *Український медичний альманах*. 2012. Т. 15, № 2. С. 24-27. (на результатах імунологічного та біохімічного дослідження здобувачем проаналізовано показники та визначено найбільш інформативні для прогнозування передчасного переривання вагітності).

14. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Розвиток ендотеліальної дисфункції у жінок з невиношуванням вагітності. *Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2012. Вип. 23. С. 12-17. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних пацієнток).

15. Бічевська Р.Г., Германов В.Т. Стан аденілової системи у жінок з невиношуванням вагітності в ранній термін у періоді предгравідарної підготовки. *Актуальні проблеми акушерства та гінекології, клінічної імунології та медичної генетики*. 2012. Вип. 24. С. 272-277. (здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних пацієнток)

16. Лоскутова І.В., Бичевская Р.Г. Липидный спектр крови у беременных с привычным невынашиванием в раннем сроке при хронических заболеваниях печени. *Sciences of Europe*. 2017. № 20 (1). Р. 72-76. (здобувачем проведено порівняльний аналіз клінічного обстеження тематичних хворих із результатами ліпідного обміну) (Чехія).

17. Лоскутова І.В. Бичевская Р.Г. Активность ферментов цитолитического синдрома у женщин с привычным невынашиванием беременности в ранние сроки. *Norwegian Journal of development of the International Scienet*. 2017. №11., Part.1. Р.38-41. (здобувачем проведено клінічне обстеження пацієнток із невиношуванням вагітності та відбір хворих із хронічною патологією печінки) (Норвегія).

18. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Зміни концентрації циркулюючих імунних комплексів при хронічних захворюваннях гепатобіліарної системи у жінок з обтяженим акушерським анамнезом. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можасєва*. 2017. №3.,Т.18. С.100-106. (здобувачем проведено імунологічні дослідження та аналіз отриманих результатів).

19. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г. Патогенетична роль цитокінів при невиношуванні в ранній термін у жінок з екстрагенітальною патологією. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можасєва*. 2017. №4.,Т.18.

С.63-68. (здобувачем відібрано та клінічно обстежено пацієнтки з патологією печінки та проаналізовано імунологічні дослідження).

20. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Патогенетичне обґрунтування імунокорекції при стеатозі печінки в періоді передгравідарної підготовки у жінок з невиношуванням вагітності в анамнезі. *Хірургія Донбасу*. 2017. № 4. Т.6. С. 4-11. (здобувачем клінічно обстежено, призначено лікування та проаналізована клінічна ефективність імунокорекції).

21. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність глутаргіну в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у передгравідарному періоді у жінок з невиношуванням вагітності. *Хірургія Донбасу*. 2018. № 1. Т.7. С. 5-13. (здобувачем проаналізована клініко-лабораторна ефективність глутаргіну у тематичних пацієнток).

22. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В., Мацюх Н.В. Лікування жінок із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів при невиношування. *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 1. С. 8-12. (здобувачем клінічно обстежено, призначено лікування та проаналізована ефективність профілактичного лікування тематичних хворих).

23. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г., Мацюх Н.В., Ефективність натуральних фосфоліпідів в профілактиці невиношування у жінок із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 3. С. 30-34. (здобувачем обґрунтовано та клінічно доведена ефективність запропонованих засобів в лікуванні не виношування вагітності у жінок із хронічною патологією печінки).

24. Бичевская Р.Г., Лоскутова И.В. Выраженность фиброза печени у женщин с привычным невынашиванием беременности и хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы. *Danish Scientific Journal*. 2018. № 8. Р. 39-44. (здобувачем проаналізовано лабораторні показники прогресування хронічної патології печінки у жінок з не виношуванням вагітності в анамнезі) (Данія).

25. Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність корекції імунних порушень в період гестації у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи/ // *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можсаєва*. 2020. Т. 20, № 1., С.13-20. (здобувачем проведено відбір пацієнток для проведення імунологічного моніторингу в період імунокорекції у вагітних).

Відомості про апробацію результатів дисертації

- V пленум наукового товариства патофізіологів України присвяченого 110-річчю з дня народження М.М.Горєва. м. Луганськ, 09-10 вересня 2010 р. *(публікація тез)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології», Київ, 2010 р. *(публікація тез)*;

- міжнародна науково-практична конференція «Сучасні питання клінічної і лабораторної імунології, алергології та імунореабілітації», м. Київ, 12-13 квітня 2011 р. *(публікація тез, стендова доповідь)*;

- IX міждисциплінарна науково-практична конференція «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», м. Київ, 26-27 квітня 2012 р. *(публікація тез, усна доповідь)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Епідеміологія, імунопатогенез, діагностика, лікування хламідіозу та TORCH-інфекцій», м.Київ, 29-30 листопада 2012 р. *(публікація тез)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Особливості коморбідного перебігу захворювань та їх фармакотерапія в клініці внутрішньої медицини», м. Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р. *(публікація тез, стендова доповідь)*;

- Всеукраїнська конференція молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я», м. Полтава, 17 листопада, 2017 *(публікація тез)*;

- науковий форум з міжнародною участю «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини у первинну ланку охорони здоров'я», м. Київ, 26 жовтня 2018 р. *(публікація тез)*;

- конференція з міжнародною участю «Актуальні питання комплементарної/альтернативної (народної і нетрадиційної медицини у підготовці фахівців)», м. Київ, 13-14 квітня 2019 р. *(публікація тез)*;

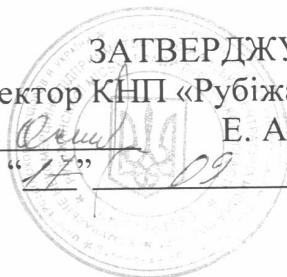
- науковий форум з міжнародною участю «Стратегії розвитку народної і нетрадиційної медицини» у первинну ланку охорони здоров'я», м. Київ, 22 листопада 2019 р. (*публікація тез, стендова доповідь*);

- XIV всеукраїнська науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю «Актуальні питання клінічної медицини», м. Запоріжжя, 20 листопада 2020 р. (*публікація тез*);

- VIII Scientific Symposium «Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems. International school in pulmonology», с. Ternopil, Ukraine, 01-03 October, 2020 (*публікація тез*).

АКТИ ВПРОВАДЖЕННЯ

ЗАТВЕРДЖУЮ
 Директор КНП «Рубіжанська ЦМЛ»
 _____ Е. А. Кравченко
 «17» _____ 2021р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Назва впровадження

Спосіб медичної реабілітації жінок в періоді передгравідарної підготовки з невиношуванням вагітності

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г.

Адреса 93012, м. Рубіжне, Луганська обл., вул. Будівельників, 32

3. Джерело інформації:

патент № 69263 Україна МПК (2012) А61К 35/00

№ u2011 11704 ; заявл. 04.10.11 ; опубл. 25.04.12 ; Бюл. № 8.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

клініка КНП «Рубіжанська ЦМЛ» м. Рубіжне

термін впровадження вересень 2020 - вересень 2021

загальна кількість спостережень: 35

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (к-ть спостережень) 35

- не визначені _____

- негативні _____

Ефективність впровадження повна

Зауваження, пропозиції _____

Відповідальний за впровадження Лоскутова ІВ

ЗАТВЕРДЖУЮ

В.о. директора

КНП «Новопсковське ТМО»

І.Соловйову



«28» 09 2011 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Назва впровадження

Спосіб медичної реабілітації жінок в період передгравідарної підготовки з невиношуванням вагітності

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г.

Адреса 93012, м.Рубіжне, Луганська обл., вул. Будівельників,32

3. Джерело інформації:

патент №69263 Україна МПК (2012) А61К 35/00

№u201111704; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл.№8.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

клініка попечерки рибинск, новікал'
школа бібліотечна

термін впровадження 03.2011 - 06.2011 рр.

загальна кількість спостережень 31

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (к-ть спостережень) 31

- не визначені 1

- негативні немає

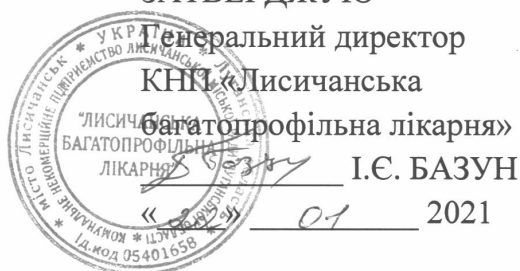
Ефективність впровадження позитивна експериментальна

Зауваження, пропозиції немає пропозицій

немає зауважень

Відповідальний за впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в лікувальний процес

1. Назва впровадження

Спосіб медичної реабілітації жінок в період передгравідарної підготовки з не виношуванням вагітності

2. Ким запропоновано, адреса, виконавці:

Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г.

Адреса: 93012, м. Рубіжне, Луганська обл., вул. Будівельників, 32

3. Джерело інформації:

Патент № 69263 Україна МПК (2012) А61К 35/00

№ u2011 11704; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12; Бюл. № 8.

4. Де і коли впроваджено (назва лікувального закладу)

клініка КНП Лисичанська багатопрофільна лікарня

термін впровадження 03.2019 – 06.2020 р.р.

загальна кількість спостережень: 43

Результати застосування методу за період спостережень

- позитивні (к-ть спостережень) 43
- не визначені не має
- негативні не має

Ефективність впровадження застосований метод дозволив

Зауваження, пропозиції рекомендується до впровадження у практику сімейних лікарів

Відповідальний за впровадження

ЗАТВЕРДЖУЮ
проректор з наукової роботи
"3" 09 2021 р.

**АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ
в навчальний процес**

Матеріали докторської дисертаційної роботи Бічевської Розалії Газізянівни на тему «Особливості імунопатогенезу та імюнокорекції у жінок з невиношуванням вагітності на фоні хронічних захворювань гепатобіліарної системи» використовуються на практичних заняттях на кафедрі акушерства та гінекології Державного закладу «Луганський державний медичний університет»

Дата впровадження: осінній та весняний семестри 2020-2021 навчального року

Відповідальний за впровадження доцентка Юлія СЛЕПІЧКО

Протокол засідання кафедри № 1 від 27 серпня 2020 року

завідувачка кафедри

кандидатка медичних наук, доцентка

Нелля КОРНІЄЦЬ

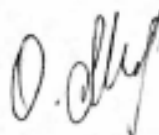

 «ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Заступник головного лікаря
 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В.Скляфосовського ПОР»
 з акушерства та гінекології
 В.Л.Вашенко
 « 6 » _____ 2021 р.

АКТ
Про впровадження в практику охорони здоров'я
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Спосіб медичної реабілітації жінок в періоді предгравідарної підготовки з невиношуванням вагітності»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Луганський державний медичний університет, 93012, м. Рубіжне, Луганська обл., вул. Будівельників, 32. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г.
3. **Джерело інформації:** Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність корекції імунних порушень в період гестації у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можаяєва. 2020. № 1. С. 13-20
4. **Ким і коли впроваджено:** Відділення патології вагітності та екстрагенітальної патології Перинатального центру КП «Полтавська обласна клінічна лікарня ім.М.В.Скляфосовського ПОР»
5. **Строки впровадження:** з вересня 2020 р. по травень 2021р.
6. **Загальна кількість спостережень:** 67 пацієнток _____
7. **Ефективність впровадження:** підвищення ефективності своєчасної діагностики порушень імунної системи у вагітних з патологією гепатобіліарної системи та результатів їх лікування.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.

« 03 » 09 2021р.

Відповідальний за впровадження
 завідувач відділення патології вагітності
 та екстрагенітальної патології
 Перинатального центру
 КП «Полтавська обласна клінічна лікарня
 ім.М.В.Скляфосовського ПОР»



Магда О.М.

Продовження дод. В



АКТ
про впровадження в педагогічний процес
матеріалів наукових досліджень

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** «Особливості імунопатогенезу та імюнокорекції у жінок з невиношуванням вагітності на фоні хронічних захворювань гепатобіліарної системи»
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Луганський державний медичний університет, 93012, м. Рубіжне, Луганська обл., вул. Будівельників, 32. Лоскутова І.В., Бічевська Р.Г.
3. **Джерело інформації:** Бічевська Р.Г., Лоскутова І.В. Ефективність корекції імунних порушень в період гестації у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи. Український журнал екстремальної медицини ім. Г.О.Можасва. 2020. № 1. С. 13-20
4. **Ким впроваджено:** Кафедра акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університета
5. **Форма впровадження:** в матеріали лекцій та практичних занять для лікарів-інтернів фаху «акушерство і гінекологія» (на тему «Екстрагенітальна патологія і вагітність»).
6. **Термін впровадження:** з вересня 2020 р. по травень 2021р.
7. **Ефективність впровадження:** розширення знань інтернів щодо підвищення ефективності своєчасної діагностики порушень імунної системи у вагітних з патологією гепатобіліарної системи.
8. **Зауваження та пропозиції:** не вносились.
9. **Обговорено та затверджено** на засіданні кафедри акушерства і гінекології №2 Полтавського державного медичного університета, протокол № 1 від 30.08.2021 року.

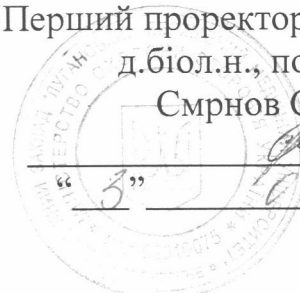
«03» 09 2021р.

Відповідальний за впровадження:
 зав. кафедри акушерства
 і гінекології №2 ПДМУ,
 д.мед.н., професор

Ліхачов В.К.

Продовження дод. В

ЗАТВЕРДЖУЮ
Перший проректор ДЗ «ЛДМУ»
д.біол.н., професор
Смрнов С.М.



“ 3 ” 09 2021 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ в навчальний процес

Матеріали кандидатської дисертаційної роботи Бічевської Розалії Газізянівни на тему «Особливості імунопатогенезу та імюнокорекції у жінок з невиношуванням вагітності на фоні хронічних захворювань гепатобіліарної системи» використовуються на практичних заняттях на кафедрі інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології Державного закладу «Луганський державний медичний університет»

Дата впровадження: весняний семестр 2019-2020 навчального року та осінній семестр 2020-2021 навчального року

Відповідальний за впровадження _проф. Лоскутова І.В. _____

Протокол засідання кафедри № 3 від 20.04.2021 р. _____

завідувач кафедри
доктор медичних наук, професор

Лоскутова І.В.