

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

БІЧЕВСЬКА РОЗАЛІЯ ГАЗІЗЯНІВНА

УДК 612. 017. 1:616. 31-08

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

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Одеса – 2021

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Державному закладі «Луганський державний медичний університет» МОЗ України (м. Рубіжне).

Науковий консультант: доктор медичних наук, професор
Лоскутова Ірина Володимирівна,
ДЗ «Луганський державний медичний університет» (м. Рубіжне), завідувач кафедри інтенсивної терапії, невідкладних станів та анестезіології

Офіційні опоненти: член-кореспондент НАМН України,
доктор медичних наук, професор
Маркін Леонід Борисович,
Львівський національний медичний університет імені Д. Галицького МОЗ України,
завідувач кафедри акушерства і гінекології,
м. Львів

доктор медичних наук, професор
Бойчук Алла Володимирівна,
Навчально-науковий інститут післядипломної освіти ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України», завідувач кафедри акушерства та гінекології, м. Тернопіль

доктор медичних наук, професор
Суханова Ауріка Альбертівна,
Національний університет охорони здоров'я імені П. Л. Шупика МОЗ України,
професор кафедри акушерства, гінекології та репродуктології, м. Київ

Захист відбудеться «24» вересня 2021 р. о 12.00 на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02 при Одеському національному медичному університеті (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 2).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Одеського національного медичного університету (65082, м. Одеса, Валіховський пров., 3).

Автореферат розісланий «20» серпня 2021 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради Д 41.600.02
д. мед. н., професор

Т. В. Стоєва

Список скорочень

АОЗ	– антиоксидантний захист
ВГ	– відновлений глутатіон
ГБС	– гепатобіліарна система
ДК	– дієнові кон'югати
ЕФЛ	– есенціальні фосфоліпіди
ЗХ	– загальний холестерин
ІА	– індекс атракції
ІП	– індекс перетравлення
ІФА	– імуноферментний аналіз
МДА	– малоновий діальдегід
МФС	– макрофагально-фагоцитуюча система
НАСГ	– неалкогольний стеатогепатит
НВ	– невиношування вагітності
ОГ	– окиснений глутатіон
ПГЕ	– перекисний гемоліз еритроцитів
ПЕГ	– поліетиленгліколь
ПОЛ	– перекисне окиснення ліпідів
ТГ	– тригліцериди
ФАМ	– фагоцитарна активність моноцитів
ФІ	– фагоцитарний індекс
ФЧ	– фагоцитарне число
ХС	– холестерин
ХС ЛПВЩ	– холестерин ліпопротеїдів високої щільності
ХС ЛПДНЩ	– холестерин ліпопротеїдів дуже низької щільності
ХС ЛПНЩ	– холестерин ліпопротеїдів низької щільності
ЦІК	– циркулюючі імунні комплекси
ІІ	– інтерлейкін
ММР	– матриксна металопротеїназа
SH-групи	– сульфгідрильні групи
ТІМР	– тканинний інгібітор металопротеїнази
TNF α	– фактор некрозу пухлин α
Th	– Т-хелпери

Підписано до друку 17.08.2021. Формат 60x84/16.

Папір офсетний. Друк офсетний.

Обл.-вид. арк. 1,9. Тираж 100. Зам. 122.

ФОП Андрєєв В. В.

м. Одеса, вул. Пастера, 26. тел. 048 723-69-74

e-mail: expressreklama1@ukr.net

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Проблема невиношування вагітності (НВ) актуальна як у медичному, так і соціальному аспектах, оскільки її частота становить 10–25 % усіх вагітностей (Самігулліна А. Е. і співавт., 2018; Chiokadze M. et al., 2019; Deshmukh N. et al., 2019). На особливу увагу заслуговує переривання вагітності в першому триместрі (до 50 % від загальної кількості викиднів), що зумовлене дією різних несприятливих факторів зовнішнього і внутрішнього середовища (Радзинський В. Є. і співавт., 2018; Odendaal J. et al., 2019). Однак у клінічній практиці майже в половині випадків немає можливості встановити причину переривання вагітності, такі пацієнтки входять до групи «нез'ясованого» НВ.

При фізіологічній вагітності найважливішим джерелом цитокінів є макрофаги. Ці медіатори контролюють інвазію трофобласта з формуванням імунологічної толерантності в системі мати-плід, а також відповідальні за синтез прогестерону, який відіграє велику роль щодо 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 тиж.) гестації (Семенюк Л. М., 2016; Chau A. et al., 2016; Mekinian A. et al., 2017). Антагоністами цих патологічних процесів є протизапальні цитокіни, які синтезують Т-хелпери (Th) 2-го типу. За даними Кротік О. І. (2015) встановлено, що у 20 % жінок з НВ наявне різке зменшення концентрації ІЛ-4 у слизі цервікального каналу, тимчасом 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 прегравідарному 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 пацієнток до формування імунопатологічних реакцій (Вавилова Т. В. и соавт., 2012; Малышкина А. И. и соавт., 2020).

Перший триместр вагітності за глибиною біохімічних змін вважається найбільш критичним, оскільки в даний період параметри системи перекисного окиснення ліпідів – антиоксидантного захисту (ПОЛ–АОЗ) найбільш лабільні. При загрозі переривання вагітності відзначалося збільшення вмісту малонового діальдегіду (МДА), що свідчило про інтенсифікацію процесів ПОЛ, викликало клітинні ушкодження і розвиток проліферативних процесів у тканинах. У жінок з загрозою викидня у I триместрі гестації на тлі підвищеного рівня продуктів ПОЛ відбувається зниження вмісту різних компонентів АОЗ (Мамадалієва Н. М. і співавт., 2017; Петров Ю. А. і 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 та протягом періоду гестації для лікування і профілактики НВ. Встановлено взаємозв'язок між порушенням функції печінки у першій половині вагітності та високою частотою НВ (Успенская Ю. Б. и соавт., 2013, 2020; Борисова І. В. і співавт., 2017). Водночас прогестерон, рівень якого збільшується при вагітності, впливає на тонус і моторику жовчовивідних шляхів, що провокує розвиток холелітіазу 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. і співавт., 2019). Активація процесів ПОЛ у печінці призводить до накопичення потенційно токсичних первинних продуктів (дієнових кон'югатів – ДК), які можуть викликати або посилювати запальні процеси в організмі (Jakovljevic B. et al., 2012; Zhang Y. et al., 2020). Дані про стан окиснювально-антиоксидантної системи при НВ нечисленні, тому вивчення даного питання дозволить виявити її роль у патогенезі розвитку НВ у жінок із захворюваннями гепатобіліарної системи (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 і 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 (аргініну глутамат 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 аргініну глутамат 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 аргініну глутамат виявляє антитоксичну дію і відіграє роль неспецифічного метаболічного регулятора обмінних процесів. Завдяки цим властивостям аргініну глутамату в період вагітності знижується рівень ЦК у крові, активуються компенсаторно-приспосувальні реакції організму матері (Самігулліна А. Е. і 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 ЛПВЦ) (Шульгін А. В., 2016). Встановлено протизапальний ефект етилметилгідроксипіридину сукцинату при метаболічних ураженнях печінки (стеатозі та стеатогепатитах), що сприяло дренажу печінки (Смирнов А. В. і співавт., 2014; Адріанова Є. В. і 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 для використання в будь-які терміни вагітності, належать препарати есенціальних фосфоліпідів (ЕФЛ), які відіграють важливу роль у формуванні клітинних мембран, а також стимулюють активність різних глутатіонзалежних ферментів. У зв'язку з цим вважається доцільним застосування ЕФЛ для корекції функціональних і структурних порушень печінки при хронічній патології (Жданович Л. Г. і співавт., 2015; Демченко О. С., 2017; Бунатян Н. Д. і співавт., 2019). Нормалізація структури клітинних мембран сприяє зниженню активності ПОЛ і утворенню вільних радикалів. Однак незважаючи на широке використання препаратів цієї групи, в літературі відсутні дослідження їхньої 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 ушкодження ДНК при оксидативному стресі в результаті надмірної дегрануляції нейтрофілів при запальному процесі (Назаренко Л. Г. і 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 глутамату, етилметилгідроксипіридину сукцинату та препаратів ЕФЛ на імунологічні показники в профілактичному лікуванні у періоді гестації та під час прегравідарного періоду хворих з НВ у ранньому терміні за 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 у прегравідарному періоді та періоді гестації.

Мета і завдання досліджень. Мета роботи – 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 інгібітора (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 пробіотика на основі бактерій групи *Bacillus* в комбінації з есенціальними фосфоліпідами під час вагітності у I триместрі.

Об'єкт дослідження – особливості патогенезу, вплив 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 профілактичного лікування жінок у прегравідарному та гравідарному періодах з використанням імуноактивних препаратів у 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 триместрі у жінок з хронічною патологією ГБС – стеатозом печінки та неалкогольним стеатогепатитом (НАСГ). У результаті проведених досліджень уточнено патогенез НВ при екстрагенітальній патології з визначенням кількісних характеристик гуморальної ланки імунітету (за вмістом і фракційним складом ЦК) та неспецифічної резистентності (показники ФАМ), динаміку цитокінового профілю (TNF α , IL-2, IL-6, IL-8 та IL-10) у сироватці крові та цервікальному слизі у I триместрі гестації. Встановлена патогенетична значущість імунних порушень у I триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном, що характеризувалося зниженням показників ФАМ, особливо фагоцитарного індексу (ФІ) та індексу атерогенності (ІА), активацією імунокомплексних реакцій із накопиченням ЦК 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 в ранньому терміні у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі.

Дано розгорнуту характеристику цитокінового профілю сироватки крові та цервікального слизу при НВ у ранньому періоді за наявності хронічної патології ГБС. У жінок з НВ виявлено різноспрямовані зміни прозапальних цитокінів у сироватці крові та цервікальному слизі: зростання IL-8 та IL-6 і 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 цервікальному слизі. Вміст протизапального (IL-10) цитокіну у біологічних рідинах не відрізнявся від показника при фізіологічній вагітності. Оцінена значущість динаміки прозапальних цитокінів у сироватці крові та цервікальному слизі вагітної жінки як прогностичного показника діагностики при загоді переривання вагітності в ранні терміни.

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

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

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

Вперше проаналізовано зміни системного імунітету та метаболічні порушення у жінок з акушерськими втратами в анамнезі у 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, пригніченням активності моноцитів (ФАМ), порушенням цитокінового профілю крові з тривалим збереженням підвищеного рівня прозапальних цитокінів (TNF α , IL-2, IL-6 та IL-8) на тлі відносної недостатності протизапального (IL-10) цитокіну. Відмічаються активація процесів ліпопероксидації, показника ПГЕ та пригнічення спроможності системи глутатіону, ліпідного обміну.

На основі запропонованої концепції імунометаболічних порушень розроблено лікувальний комплекс прегравідарної підготовки жінок з обтяженим акушерським анамнезом, який одночасно спрямований на лікування хронічної патології ГБС та НВ, що включає імуноактивний засіб рибонуклеїнової кислоти в комбінації з диференційованим застосуванням антиоксидантів (аргініну глютамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату) в залежності від активності функціонального стану печінки. Встановлено позитивний вплив профілактичного лікування в комбінації з антиоксидантом на відновлення імунного гомеостазу – зменшення концентрації ЦК з нормалізацією їхнього фракційного складу, покращання активності МФС та відновлення профілю сироваткових цитокінів, а також зменшення дисліпідемії, проявів оксидативного стресу, поліпшення структурно-функціонального стану еритроцитів, що свідчило про стабілізацію стану печінки.

Вперше запропоновано та патогенетично обґрунтовано ефективність комплексного профілактичного лікування у I триместрі гестації хворих з обтяженим преморбідним фоном після фармакологічної прегравідарної підготовки із використанням пробіотика на основі бактерій групи *Bacillus* з імунотропною активністю в комбінації з ЕФЛ, що сприяло збереженню імунометаболічного статусу і позитивно впливало на перебіг вагітності.

Практичне значення одержаних результатів. Отримано дані про високу діагностичну значущість визначення концентрації фракційного складу ЦК у крові та показників ФАМ у пацієток із НВ у I триместрі на фоні хронічних захворювань ГБС. У хворих із загрозою викидня рівень ЦК у сироватці крові збільшувався майже вдвічі, переважно за рахунок високого

вмісту середньомолекулярної фракції, дисбалансу цитокінів у цервікальному слизі з переважанням прозапального пулу та порушенням стану ПОЛ–АОЗ у бік збільшення метаболітів пероксидації ліпідів та ліпідного обміну.

Розроблено патогенетично обґрунтований підхід до поетапного лікування пацієнок із хронічною патологією ГБС на фоні репродуктивних втрат в анамнезі з використанням імуноактивного (рибонуклеїнова кислота) та антиоксидантних (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) препаратів у прегравідарному періоді та комбінації пробіотика на основі бактерій *Vacillus* з імуномодуючою активністю і ЕФЛ у I триместрі гестації. Запропонована терапія пацієнткам з даною патологією забезпечувала покращання 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, 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 імені О. О. Богомольця (м. Київ), Тернопільському національному медичному університеті імені 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 ефективність запропонованих способів профілактичного лікування обстежених пацієнок. Дисертант безпосередньо брала участь в імунологічному, біохімічному обстеженні хворих, що були під наглядом. Вона здійснила статистичну обробку отриманих результатів, сформулювала висновки та практичні рекомендації, проводила впровадження результатів дослідження у клінічну практику.

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

Апробація результатів дисертації. Результати наукових досліджень оприлюднені на V пленумі наукового товариства патофізіологів України, присвяченому 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-практичній 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); Всеукраїнській 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); 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, 2019); VIII науковому симпозиумі “Immunopathology in diseases of the respiratory and digestive systems. International school in pulmonology” (Тернопіль, 2020).

Публікації. За результатами дисертації опубліковано 41 наукову працю, з яких 25 статей: 1 стаття у журналі, який включено до наукометричної бази Scopus, 19 статей у фахових виданнях, затверджених ДАК МОН України (1 – одноосібно), 5 статей – у міжнародних виданнях, 12 тез доповідей на всеукраїнських та міжнародних науково-практичних конференціях, 4 патенти України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена державною мовою на 275 сторінках машинопису, в тому числі основний текст на 238 сторінках і включає вступ, 7 розділів, з них 5 розділів власних досліджень, аналіз і узагальнення отриманих результатів, висновки та практичні рекомендації. Список використаних джерел містить 324 посилання (236 – кирилицею та 88 латиницею). Дисертація ілюстрована 48 таблицями та 29 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Під наглядом було 226 пацієнток з обтяженим акушерським анамнезом віком від 22 до 39 років (середній вік $(29,4 \pm 2,7)$ року). В усіх обстежених в анамнезі були мимовільні викидні у I триместрі вагітності (O20 МКХ-10). На момент надходження до стаціонару 118 жінок були вагітні з гестаційним терміном 7–10 тиж. (I триместр), з яких у 64 (54,2 %) пацієнток на момент обстеження діагностовано загрозу викидня. Загрозу переривання вагітності діагностували за клінічними симптомами та результатам ультразвукового дослідження (УЗД).

У прегравідарному періоді обстежено 108 жінок з репродуктивними втратами у I триместрі гестації в анамнезі, з яких у 21 (19,4 %) пацієнтки діагностовано звичне НВ.

У всіх пацієнток діагностовано хронічну патологію ГБС (НАСГ та стеатоз печінки), яка характеризувалася патологією невірусного та неалкогольного

генезу: стеатоз печінки – у 74 (32,7 %) пацієнток та НАСГ – у 152 (67,3 %) пацієнток; у більшості хворих – 187 (82,7 %) осіб виявлено ознаки хронічного некалькульозного холециститу (ХНХ). На момент обстеження в періоді програми антенатального спостереження клінічна картина хронічних захворювань ГБС характеризувалася тривалим перебігом хвороби у фазі помірного загострення у 29 (24,6 %) осіб або нестійкої клінічної ремісії (89 осіб). У періоді прегравідарної підготовки у 57 (52,8 %) пацієнток встановлено загострення хронічної патології печінки та біліарного тракту, у решти – стадія стійкої або нестійкої клініко-лабораторної ремісії.

Із дослідження було виключено жінок з наявністю антифосфоліпідного синдрому, з інфікуванням TORCH-комплексом, запаленням матки та придатків у фазі загострення, дисгормональними порушеннями; інфікованих 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 Рітца) і токсичним ураженням печінки (медикаментозне, наркотичне). Усі подружні пари консультовані у спеціалізованих медико-генетичних центрах.

Функціональний стан печінки оцінювали за розширеною програмою з визначенням біохімічними методами в крові вмісту білірубину загального і його прямої та непрямої фракцій, аланін- і аспартатамінотрансферази (АлАТ і АсАТ), гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), лужної фосфатази (ЛФ). Інструментальне дослідження для визначення стану паренхіми печінки та біліарного тракту включало проведення УЗД органів черевної порожнини.

Група контролю складалася з 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 у анамнезі, а попередні вагітності закінчувалися фізіологічними пологами.

Лікування пацієнток із НВ у анамнезі та захворюваннями ГБС було комплексним у періоді прегравідарної підготовки та продовжувалося під час вагітності до критичного періоду (14–15 тиж.). Обстежені пацієнтки були розподілені на дві групи, які рандомізовані за віком, вираженістю патології ГБС, кількістю вагітностей та викиднів у анамнезі: основну (68 осіб) та зіставлення (40 осіб). Прегравідарна підготовка до наступної вагітності додатково до проведення клініко-лабораторного та інструментального обстеження (перший етап) у групі зіставлення включала застосування фолієвої кислоти по 500 мкг (1/2 табл.) після їжі протягом 3 міс., а також гепатопротектор з розторопші плямистої по 1 табл. двічі на добу протягом того ж періоду. Пацієнткам основної групи поряд із використанням фолієвої кислоти призначали імуноактивний препарат рибонуклеїнової кислоти по 2 капс. (500 мг) двічі на добу протягом місяця поспіль у комбінації з засобами із антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину

сукцинат). У хворих з клініко-лабораторними проявами загострення НАСГ (І підгрупа – 36 осіб) було включено препарат аргініну глутамат по 1 табл. (750 мг) тричі на добу протягом 1 міс., а при стабільному перебігу патологічного процесу в печінці (стеатоз; ІІ підгрупа – 32 особи) – етилметилгідроксипіридину сукцинат по 1 табл. (250 мг) двічі на добу протягом 1 міс.

Протягом диспансерного спостереження (3–5 міс.) 88 жінок завагітніли: 49 хворих основної групи та 39 пацієток групи зіставлення. При виконанні антенальної програми в І триместрі всім жінкам призначали препарати прогестерону по 10 мг на добу в комбінації з фолієвою кислотою по 500 мкг на добу до 14–15 тиж. 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-го тижня вагітності.

При виконанні дисертаційної роботи поряд із загальноклінічними та лабораторними методами дослідження використовувалися також спеціальні імунологічні та біохімічні методи. Імунологічне дослідження полягало у вивченні показників гуморальної ланки імунітету (рівень ЦІК у крові) та стану неспецифічної резистентності (показники ФАМ). Концентрацію ЦІК у сироватці крові вивчали методом преципітації в розчині поліетиленгліколю (ПЕГ) з молекулярною масою 6000 Да. Молекулярний склад ЦІК з виділенням фракцій велико-, середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів визначали шляхом диференційованої преципітації у 2,0, 3,5 та 6,0 % розчинах ПЕГ (Фролов В. М. и соавт., 1986). Досліджували ФАМ чашечковим методом (Фролов В. М. и соавт., 1990); як тест-об'єкт використовували живу добову культуру *Staph. aureus* (штам 505). Підраховували показники ФАМ: фагоцитарне число (ФЧ), фагоцитарний індекс (ФІ), індекс атракції (ІА) та індекс перетравлення (ІП).

Вміст інтерлейкінів (ІЛ-2, ІЛ-6, ІЛ-8, ІЛ-10) та фактора некрозу пухлин α (TNF α) у сироватці крові та цервікальному слизі визначали на лабораторному оснащенні “Immunochem 2100” (НТІ, США) за допомогою методу ІФА. Рівень TNF α та ІЛ-2 визначали з використанням наборів тест-систем виробництва “ProCon” (СПб., РФ), рівень ІЛ-6 – “Eurogenetics” (Бельгія), рівень ІЛ-8 і ІЛ-10 – “Human” (Німеччина).

Вміст сироваткових MMP-9 визначали із застосуванням набору реагентів “Human MMP-9 ELISA” (Bender MedSystems, Австрія) і тканинного інгібітора (TIMP-1) – “Human TIMP-1 ELISA” (Bender MedSystems, Австрія) методом твердофазного ІФА.

Рівень цитокінів у сироватці крові та цервікальному слизі, вміст сироваткових MMP-9 та TIMP-1 визначали у 88 обстежених, з яких 8 жінок групи контролю та 80 жінок із обтяженим акушерським анамнезом (43 вагітних і 37 жінок у прегравідарному періоді).

Активність процесів ПОЛ оцінювали за вмістом у крові продуктів ліпопероксидації – МДА і ДК та показника перекисного гемолізу еритроцитів (ПГЕ). Для характеристики редокс-системи аналізували вміст відновленого та

окисненого глутатіону у сироватці крові: у депротейнаті крові досліджували концентрацію вільних SH-груп спектрофотометрично.

Усім пацієнткам визначали стан ліпідного обміну за такими показниками: загального холестерину (ХС), тригліцеридів (ТГ), ХС ЛПВЩ, ХС ЛПНЩ, холестерину ліпопротеїдів дуже низької щільності (ХС ЛПДНЩ).

Диспансерне обстеження хворих, які були під наглядом, проводили протягом 6–10 міс.: 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 референтної норми імунологічних та біохімічних показників було обстежено 20 практично здорових жінок дітородного віку (донори), які постійно мешкають у Луганській та Донецькій областях.

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

Отримані результати та їх обговорення. У пацієток з НВ у анамнезі за наявності хронічної патології ГБС у ранньому періоді гравідарності загальний рівень ЦІК у сироватці крові зростав у середньому в 1,39 раза стосовно групи контролю і дорівнював ($2,87 \pm 0,14$) г/л ($p < 0,001$). При цьому було відмічено дисбаланс фракційного складу імунних комплексів як у відносному, так і в абсолютному обчисленні. У відносному значенні середньомолекулярні ЦІК в групі спостереження зростали в 1,19 раза ($p < 0,001$) відповідно до групи контролю, тимчасом як дрібномолекулярна фракція імунних комплексів не відрізнялася від аналогічного показника групи контролю ($p = 0,74$). Рівень великомолекулярних імунних комплексів у вагітних з хронічною патологією ГБС (група спостереження) зменшувався в 1,20 раза ($p < 0,001$) і дорівнював ($34,7 \pm 0,8$) %. Концентрація середньомолекулярних імунних комплексів була вищою, ніж показник групи контролю, в 1,65 раза (група контролю ($0,69 \pm 0,05$) г/л; $p < 0,001$), а дрібномолекулярних – в 1,40 раза (група контролю ($0,52 \pm 0,05$) г/л; $p = 0,01$). Менш виражено (в 1,16 раза) збільшувався вміст великомолекулярних ЦІК у крові у порівнянні з показником у жінок з фізіологічною вагітністю – ($1,00 \pm 0,04$) г/л при контролі ($0,86 \pm 0,07$) г/л ($p > 0,01$) (табл. 1).

При виникненні загрози переривання вагітності у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом рівень ЦІК у крові суттєво збільшувався – у середньому в 1,70 раза від показника при фізіологічній вагітності ($p < 0,001$) та в 1,22 раза ($p < 0,001$) від жінок групи спостереження, що може вказувати на схильність у цих пацієток до розвитку імунопатологічних реакцій. Необхідно відмітити, що при розвитку загрози викидня у жінок з обтяженим преморбідним

фоном (хронічні захворювання ГБС та НВ у I триместрі в анамнезі) спостерігалось посилення дисбалансу молекулярного складу імунних комплексів у крові у відсотковому і абсолютному значенні (див. табл. 1). Динамічне спостереження показало, що протягом 10–12 днів у 17 (26,6 %) жінок з максимальним рівнем ЦК у крові було діагностовано мимовільний викидень. Причому у більшості, а саме 10 (58,8 %) обстежених з мимовільними викиднями, було діагностовано загострення НАСГ (синдром правого підребер'я, диспептичний синдром). Отже, у пацієток з хронічними захворюваннями ГБС за наявності обтяженого акушерського анамнезу в I триместрі гестації відмічається зростання концентрації ЦК за рахунок збільшення найбільш патогенних середньо- та дрібномолекулярних імунних комплексів. Найбільш виражені імунокомплексні реакції спостерігаються при загрозі викидня, що вказує на наявність у цих пацієток хронічного запального процесу.

Таблиця 1

Імунологічні показники у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом за наявності хронічних захворювань гепатобіліарної системи у I триместрі гестації (M±m)

Показник	Група контролю	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n=118)		p
		Група спостереження (n=54)	Пацієтки із загрозою викидня (n=64)	
ЦК заг., г/л	2,07±0,09	2,87±0,14***	3,51±0,11***	< 0,001
Велико- % молекулярні, г/л	41,6±1,6 0,86±0,07	34,7±0,8*** 1,00±0,04*	28,6±0,9*** 1,00±0,07*	< 0,001 = 1,0
Середньо- % молекулярні, г/л	33,4±1,2 0,69±0,05	39,6±0,7*** 1,14±0,08***	44,3±1,1*** 1,56±0,07***	< 0,001 < 0,001
Дрібно- % молекулярні, г/л	25,0±1,4 0,52±0,05	25,7±1,6* 0,73±0,07**	27,1±1,4* 1,08±0,14***	= 0,5 < 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±0,2	2,90±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; *** – <0,001 між групою обстежених та групою контролю; p – достовірність між показниками в групах обстежених.

При вивченні активності неспецифічної реактивності (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. Показник ФІ знижувався в 1,44 раза (p<0,001), а значення ІА було менше, ніж у групі

контролю, в 1,39 раза ($p < 0,001$). У пацієток групи спостереження ФЧ зменшувалося у середньому в 1,38 раза ($p < 0,001$) стосовно контрольної групи, а ІІ – в 1,29 раза ($p < 0,001$). Максимально низькі значення індексів ФАМ було встановлено у вагітних з ознаками загрози викидня (див. табл. 1). Причому у цих жінок було діагностовано загострення хронічної патології ГБС. Зниження фагоцитарної активності призводить до порушення виведення імунних комплексів з організму, що посилює імунопатологічний стан організму жінки з НВ.

Вміст цитокінів у сироватці крові вагітних з хронічною патологією ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу відрізнявся від рівня цитокінів у жінок з фізіологічною вагітністю. У пацієток групи спостереження відмічалася тенденція до збільшення рівня $TNF\alpha$ у сироватці крові: ($6,9 \pm 2,1$) пг/мл проти групи контролю ($4,5 \pm 1,6$) пг/мл ($p = 0,37$), причому у 8 (40,0 %) пацієток групи спостереження вміст $TNF\alpha$ не виходив за межі норми при фізіологічній вагітності. Вміст сироваткового ІІ-8 у І триместрі гестації пацієток з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі був вищим за значення при фізіологічному перебігу вагітності в 1,41 раза ($p < 0,001$). Рівень ІІ-6 у групі спостереження збільшувався в 1,66 раза відносно групи контролю ($p = 0,09$). У групі пацієток із обтяженим преморбідним фоном у І триместрі вагітності рівень ІІ-2 у сироватці крові мав тенденцію до зростання, але недостовірно відрізнявся від здорових вагітних ($p = 0,57$). Концентрація сироваткового протизапального цитокіну ІІ-10 недостовірно знижувалася (в 1,25 раза) порівняно з групою контролю ($p = 0,48$) (табл. 2).

При загрозі переривання вагітності відмічалася поступове зростання прозапальних цитокінів у сироватці крові. Концентрація $TNF\alpha$ зростала в 1,74 раза ($p < 0,01$) відносно групи спостереження та в 2,67 раза ($p < 0,001$) щодо показника групи контролю; вміст ІІ-8 – в 1,42 раза ($p < 0,01$) та майже вдвічі ($p < 0,001$) відповідно; рівень ІІ-6 – в 1,72 раза щодо групи спостереження ($p < 0,001$) і щодо групи контролю ($p < 0,001$). Водночас вміст ІІ-2 недостовірно відрізнявся від групи спостереження (в 1,28 раза; $p > 0,05$), хоча був вищим в 1,44 раза ($p < 0,01$) за показник при фізіологічній вагітності. При загрозі переривання вагітності у жінок з обтяженим преморбідним фоном виявилось суттєве зменшення протизапального цитокіну у сироватці крові. Так, вміст ІІ-10 у сироватці крові був меншим, ніж у пацієток зі сприятливим перебігом гестації (група спостереження), у 2,41 раза ($p < 0,001$), максимальне зниження (в 3,01 раза; $p < 0,001$) виявлено стосовно жінок з фізіологічною вагітністю (див. табл. 2). Отже, аналіз проведених досліджень показав, що критеріями загрози переривання вагітності в ранньому терміні у жінок з хронічними захворюваннями ГБС можна вважати підвищення рівня прозапальних цитокінів ($TNF\alpha$, ІІ-6, ІІ-8) на тлі поступового зниження рівня протизапального цитокіну ІІ-10.

Обстеження в періоді гестації жінок з обтяженим акушерським анамнезом на фоні преморбідної патології (хронічні захворювання ГБС) виявило суттєві зміни прозапальних ($TNF\alpha$, ІІ-2, ІІ-6 та ІІ-8) цитокінів у слизі цервікального каналу в залежності від перебігу вагітності (див. табл. 2).

Показники цитокінового профілю у вагітних з обтяженим акушерським анамнезом у I триместрі на фоні хронічних захворювань гепатобіліарної системи (M±m)

Показник	Група контролю (n=8)	Вагітні з обтяженим акушерським анамнезом (n=39)		p
		Група спостереження (n=20)	Пацієнтки із загрозою викидня (n=19)	
<i>Цитокіни у сироватці крові</i>				
TNF α , пг/мл	4,5±1,6	6,9±2,1*	12,0±1,3***	<0,01
IL-2, пг/мл	34,8±5,7	39,1±4,8*	50,2±3,3***	>0,05
IL-6, пг/мл	10,9±3,4	18,1±2,2	31,3±4,2***	<0,001
IL-8, пг/мл	47,8±6,5	67,2±8,1*	95,1±10,1***	<0,01
IL-10, пг/мл	22,3±5,1	17,8±3,6*	7,4±1,2***	<0,001
TNF α /IL-10	0,20±0,09	0,39±0,08	1,62±0,16***	<0,001
IL-2/IL-10	1,56±0,12	2,20±0,14***	6,78±0,43***	<0,001
IL-6/IL-10	0,49±0,90	1,02±0,13*	4,23±0,31***	<0,001
<i>Цитокіни у цервікальному слизі</i>				
TNF α , пг/мл	0,65±0,06	1,18±0,11***	4,16±0,39***	<0,001
IL-2, пг/мл	1,96±0,17	2,26±0,23	10,47±2,44***	<0,001
IL-6, пг/мл	2,91±0,22	3,26±0,19	7,35±0,92***	<0,001
IL-8, пг/мл	20,9±2,7	41,3±5,0***	69,5±7,7***	<0,001
IL-10, пг/мл	2,90±0,17	3,20±0,31	4,50±0,66**	=0,09
TNF α /IL-10	0,22±0,09	0,37±0,11	0,92±0,13***	<0,001
IL-2/IL-10	0,68±0,11	0,71±0,14	2,33±0,17***	<0,001
IL-6/IL-10	1,00±0,13	1,02±0,11	1,63±0,15**	<0,01

Примітка. Достовірна різниця при p: * – <0,05; ** – <0,01; *** – <0,001 між групою обстежених та групою контролю; p – достовірність між показниками в групах обстежених.

В обстежених пацієнток групи спостереження рівень TNF α у слизі цервікального каналу був вищим за показник при фізіологічній вагітності в 1,82 раза (p<0,001). Концентрація IL-8 збільшувалася вдвічі щодо групи контролю (p<0,001). Вміст IL-2 та IL-6 у цервікальному слизі пацієнток групи спостереження мав лише тенденцію до збільшення і недостовірно відрізнявся від значення при фізіологічній вагітності. У пацієнток із загрозою викидня при обтяженому акушерському анамнезі та за наявності екстрагенітальної патології з боку ГБС на момент дослідження відмічалось виражене зростання прозапальних цитокінів у слизі цервікального каналу. Концентрація TNF α була вищою, ніж у групі контролю, в 6,4 раза (p<0,001), а у групі спостереження – в 3,53 раза (p<0,001). Кратність збільшення рівня IL-6 при загрозі викидня

дорівнювала щодо групи спостереження у 2,25 раза ($p < 0,001$) та групи контролю – у 2,53 раза ($p < 0,001$). Вміст IL-8 у цервікальному слизі перевищував показник групи спостереження в 1,68 раза ($p < 0,001$), а групи жінок із фізіологічною вагітністю – в 3,33 раза ($p < 0,001$). Однак максимальна кратність збільшення відмічалася відносно IL-2, а саме його рівень був у 4,63 раза вищим, ніж у пацієток групи спостереження ($p < 0,001$) та в 5,34 раза вищим за показник групи контролю ($p < 0,001$) (див. табл. 2).

Рівень протизапального цитокіну (IL-10) у слизі цервікального каналу в обстежених з обтяженим акушерським анамнезом на фоні хронічних захворювань ГБС залишався в межах групи контролю. Необхідно відзначити, що достовірної різниці вмісту IL-10 у слизі цервікального каналу при загрозі НВ у I триместрі гестації в порівнянні з групою жінок з неускладненим перебігом вагітності ми не виявили, хоча локальний рівень IL-10 у пацієток з ускладненим перебігом гестації був вищим в 1,55 раза ($p < 0,01$), ніж при фізіологічному перебігу вагітності (див. табл. 2).

Найбільш інформативними прогностичними критеріями сприятливого перебігу вагітності у жінок з обтяженим преморбідним фоном ми вважаємо динаміку інтегральних індексів опозиційних цитокінів. Індекс TNF α /IL-10 сироваткових цитокінів у жінок із хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі в періоді гестації був майже вдвічі вищим, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю ($p = 0,20$), IL-2/IL-10 – в 1,41 раза ($p < 0,001$), IL-6/IL-10 – у 2,08 раза ($p < 0,05$). У групі пацієток із загрозою викидня відмічалася достовірне зростання вивчених інтегральних індексів. Так, TNF α /IL-10 був вищим, ніж у групі контролю, у 8,1 раза ($p < 0,001$) та у 4,15 раза ($p < 0,001$), ніж у групі спостереження. Значення IL-2/IL-10 перевищувало показник при фізіологічній вагітності в 4,34 раза ($p < 0,001$) та в групі спостереження – у 3,08 раза ($p < 0,001$). Індекс IL-6/IL-10 при загрозі викидня збільшувався в 4,14 раза ($p < 0,001$) відносно групи контролю та групи спостереження, його значення було суттєво вищим (у 8,63 раза; $p < 0,001$) (див. табл. 2).

Аналіз інтегральних індексів цитокінів у цервікальному слизі показав, що у I триместрі гестації у жінок з обтяженим преморбідним фоном спостерігалася їхнє збільшення і максимальне – при загрозі мимовільного викидня (за рахунок зростання прозапальних цитокінів). Так, у групі спостереження індекс TNF α /IL-10 був вищим за показник групи контролю в 1,68 раза ($p < 0,01$); IL-2/IL-10 та IL-6/IL-10 у пацієток з ускладненим преморбідним фоном у період гестації залишалися в межах показника при фізіологічній вагітності ($p = 0,87$ та $p = 0,92$ відповідно). При загрозі викидня у I триместрі у пацієток з репродуктивними втратами у ранньому періоді та хронічними захворюваннями ГБС індекс TNF α /IL-10 збільшувався відносно групи спостереження в 2,48 раза ($p < 0,001$), а групи контролю – у 4,18 раза ($p < 0,001$). Індекс IL-6/IL-10 зростав у 1,60 раза ($p < 0,01$) щодо показника групи спостереження та в 1,63 раза ($p < 0,01$) щодо групи контролю. Найбільш виражені зміни було виявлено стосовно індексу IL-2/IL-10, оскільки його значення було вищим, ніж показник при фізіологічній вагітності, у 3,43 раза ($p < 0,001$) та в

3,28 раза ($p < 0,001$) щодо групи спостереження. Отже, у пацієток із наявністю хронічних захворювань ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі у I триместрі гестації, на відміну від жінок з фізіологічною вагітністю, переважала активність цитокінів Th1-типу (IL-2 та IL-6) на тлі зниження цитокінів Th-2 типу (IL-10), що можна вважати за негативний фактор щодо формування звичного НВ.

У I триместрі гестації у жінок з хронічною патологією ГБС та обтяженим акушерським анамнезом зафіксовано суттєві зрушення з боку показників ПОЛ (табл. 3).

Таблиця 3

Біохімічні показники у пацієток з обтяженим преморбідним фоном у I триместрі гестації (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	8,30±0,18***	9,70±0,24***	<0,001
ПГЕ, %	3,5±0,3	5,9±0,2***	8,4±0,4***	<0,001
ВГ, ммоль/л	1,89±0,10	1,48±0,09***	0,76±0,05***	<0,001
ОГ, ммоль/л	0,37±0,06	0,40±0,04	0,51±0,04*	>0,05
ВГ/ОГ	5,11±0,30	3,70±0,20***	1,49±0,20***	<0,001
SH-групи, нмоль/л (депротейнат крові)	3,54±0,27	4,94±0,24***	7,04±0,19***	<0,001

Примітка. Достовірна різниця при p : * – $< 0,05$; *** – $< 0,001$ між групою обстежених та групою контролю; p – достовірність між показниками групи спостереження та групи із загрозою викидня.

Рівень МДА у сироватці крові пацієток групи спостереження був вищим, ніж у групі контролю, в 1,36 раза ($p < 0,001$), а концентрація ДК – в 1,27 раза ($p < 0,001$). Показник ПГЕ у жінок групи спостереження в I триместрі гестації зростав у 1,69 раза ($p < 0,001$). Високий вміст первинних метаболітів ПОЛ (ДК) при вагітності у хворих із хронічними захворюваннями ГБС та НВ у анамнезі свідчить про вираженість метаболічних зрушень, які характеризувалися переважанням катаболічних реакцій.

У пацієток із загрозою переривання вагітності виявлено більш суттєве зростання первинних та кінцевих метаболітів ПОЛ (див. табл. 3). Вміст МДА був вдвічі вищим, ніж у контрольній групі ($p < 0,001$), та в 1,47 раза вищим за показник у жінок групи спостереження ($p < 0,001$). Концентрація ДК у крові також зростала в 1,47 раза ($p < 0,001$) та в 1,17 раза ($p < 0,001$) відповідно. Значення ПГЕ у жінок із загрозою мимовільного переривання вагітності було вищим за аналогічний показник у жінок контрольної групи в 2,40 раза ($p < 0,001$) та в 1,42

раза за показник у групі спостереження ($p < 0,001$). Такі високі показники ПОЛ можна пояснити наявністю хронічних захворювань ГБС, а вагітність як стресовий фактор сприяє активації процесів вільнорадикального окиснення із дестабілізацією клітинних біомембран (показник ПГЕ).

У вагітних з обтяженим акушерським анамнезом і хронічними захворюваннями ГБС відмічалися зміни в системі глутатіону. Так, встановлено зменшення відновленого глутатіону (ВГ) у крові в 1,28 раза відносно показника у жінок з фізіологічною вагітністю ($p < 0,001$), тимчасом як рівень окисненого глутатіону (ОГ) у них недостовірно збільшувався (в 1,08 раза; $p = 0,68$). При цьому у пацієток групи спостереження з ознаками загрози викидня відмічався більш виражений дисбаланс у системі глутатіону: суттєве зменшення вмісту ВГ у крові (в 2,49 раза; $p < 0,001$) на фоні підвищення рівня ОГ (в 1,38 раза; $p < 0,05$) відносно групи контролю. Як показник ефективного захисту організму людини від шкідливого впливу продуктів пероксидації ліпідів використовують динаміку співвідношення ВГ/ОГ. Інтегральний індекс ВГ/ОГ у I триместрі гестації у жінок з преморбідною патологією ГБС був менше за показник при фізіологічній вагітності в 1,38 раза ($p < 0,001$). При загрозі мимовільного викидня встановлено більш суттєві зміни співвідношення ВГ/ОГ, яке було менше, ніж в контрольній групі, у 3,43 раза ($p < 0,001$) і в 2,48 раза менше, ніж у групі спостереження ($p < 0,001$). Рівень SH-груп у депротейнатованій крові жінок групи спостереження збільшувався в 1,40 раза ($p < 0,001$) відносно показника при фізіологічній вагітності. У вагітних із загрозою викидня на фоні хронічних захворювань ГБС рівень тіолових сполук вдвічі перевищував показник групи контролю та в 1,43 раза – групи спостереження ($p < 0,001$) (див. табл. 3).

Таким чином, встановлено, що за наявності преморбідної патології ГБС та НВ в анамнезі у вагітних відбувається дисбаланс про-/антиоксидантної системи зі зростанням концентрації сульфгідрильних груп у безбілковій крові, що вказувало на інтенсифікацію вільнорадикальних 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.

Аналіз ліпідного профілю сироватки крові в I триместрі гестації у жінок з хронічними захворюваннями ГБС при обтяженому акушерському анамнезі виявив розбіжності у порівнянні з ліпідним спектром крові у жінок з фізіологічною вагітністю. Встановлено зростання ЗХ у крові в групі спостереження в 1,30 раза (група контролю $(4,43 \pm 0,32)$ ммоль/л; $p < 0,001$), рівня ТГ – в 1,43 раза (група контролю $(1,34 \pm 0,21)$ ммоль/л; $p < 0,001$), кількості ХС ЛПНЩ – у 2,23 раза (група контролю $(2,13 \pm 0,26)$ ммоль/л; $p < 0,001$), що достовірно відрізнялося від аналогічних значень при фізіологічній вагітності. В означеній категорії жінок вміст ХС ЛПВЩ у крові залишався в межах показника групи контролю $((1,63 \pm 0,34)$ ммоль/л) із тенденцією до зменшення

((1,51±0,18) ммоль/л; $p=0,76$). При аналізі ліпидограми крові у жінок із загрозою викидня встановлено суттєві зрушення ліпідного профілю крові. Вміст ЗХ зростав у 2,33 раза відносно групи контролю ($p<0,001$), ХС ЛПНЩ – у 3,64 раза ($p<0,001$), ТГ – в 1,76 раза ($p<0,001$), ХС ЛПДНЩ – в 1,94 раза ($p=0,11$). Водночас кількість ХС ЛПВЩ у крові жінок при загрозі мимовільного викидня мала лише тенденцію до зменшення (в 1,11 раза; $p=0,66$). 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 (розвитку викидня). 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 триместрі гестації із високою ймовірністю формування мимовільного викидня.

Рівень сироваткових ММР-9 у пацієток з порушенням функції печінки та акушерськими втратами в анамнезі в період I триместру гестації був в 2,17 раза ($p<0,001$) вищим, ніж у жінок з фізіологічною вагітністю. При загрозі викидня рівень ферменту протеолізу зростав в 1,37 раза відносно жінок групи спостереження ($p<0,001$) і ще більше відносно показника при фізіологічній вагітності (майже втричі; $p<0,001$). Рівень ТІМР-1 у групі спостереження мав лише тенденцію до збільшення ($p=0,29$); у жінок із загрозою передчасного переривання вагітності інгібітор зменшувався в 1,17 раза щодо групи спостереження ($p<0,001$), а також був меншим за показник групи контролю в 1,14 раза ($p<0,001$). Показник співвідношення сироваткових ММР-9/ТІМР-1 в групі спостереження збільшувався відносно групи контролю вдвічі ($p=0,08$), а при загрозі викидня – у 3,45 раза ($p<0,001$) (табл. 4).

Таблиця 4

Рівень ММР-9 та її інгібітора ТІМР-1 у сироватці крові в період гестації у пацієток з обтяженим преморбідним фоном (М±m)

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

Примітка. Достовірна різниця при p : *** – <0,001 між групою обстежених та групою контролю; p – достовірність між показниками в групах обстежених.

Отже, виявлене зростання концентрації сироваткових ферментів протеолізу (ММР-9) та зменшення їхнього тканинного інгібітора (ТІМР-1) у

пацієнок з обтяженим акушерським анамнезом за наявності хронічних захворювань ГБС у ранньому періоді гестації свідчить про активацію процесів руйнування позаклітинного матриксу та дає змогу спрогнозувати виникнення ускладнень вагітності, зокрема викидня.

Вирішити проблему НВ можна тільки при ретельному обстеженні пацієнок поза вагітності, а також проведенні терапії на прегравідарному етапі й раціональному веденні при наступній гестації. У прегравідарному періоді рівень загальних ЦІК у пацієнок у середньому становив $(3,14 \pm 0,14)$ г/л, що було вище норми в 1,67 раза (при нормі $(1,88 \pm 0,09)$ г/л; $p < 0,001$). При цьому дослідження молекулярного складу показало збільшення всіх фракцій імунних комплексів: середньомолекулярної – до $(1,13 \pm 0,11)$ г/л (при нормі $(0,59 \pm 0,02)$ г/л; $p < 0,001$), дрібномолекулярних – до $(0,79 \pm 0,09)$ г/л (при нормі $(0,43 \pm 0,02)$ г/л; $p < 0,001$) та великомолекулярних – до $(1,22 \pm 0,13)$ г/л (при нормі $(0,86 \pm 0,05)$ г/л; $p < 0,001$). Аналіз вираженості імунотоксикозу за рівнем ЦІК у сироватці крові жінок з репродуктивними втратами в анамнезі у залежності від активності патологічного процесу у ГБС показав, що він у пацієнок із стеатозом печінки підвищувався у середньому в 1,48 раза ($p < 0,001$), а за наявності клінічних проявів загострення НАСГ (із синдромами правого підребер'я, астеничного та диспепсичного) – в 1,86 раза ($p < 0,001$). Необхідно відмітити зростання відсоткового вмісту середньо- і дрібномолекулярних фракцій та зменшення великомолекулярних імунних комплексів незалежно від активності патологічного процесу в печінці. Найбільш виражений дисбаланс фракційного складу ЦІК у сироватці крові відмічався при загостренні НАСГ. Причому в деяких випадках наявність підвищених ЦІК не супроводжується клінічними проявами.

У періоді прегравідарної підготовки у жінок з обтяженим акушерським анамнезом за наявності хронічних захворювань ГБС відмічалися порушення функціональної стану МФС. Так, показники ФАМ зменшувалися: ФІ – до $(19,3 \pm 0,6)$ % (при нормі $(28,6 \pm 0,8)$; $p < 0,001$), ФЧ – до $2,90 \pm 0,13$ (при нормі $4,00 \pm 0,15$; $p < 0,001$), ІА – до $(9,9 \pm 0,3)$ % (при нормі $(14,0 \pm 0,6)$ %; $p < 0,001$) та ІІІ – до $(18,8 \pm 0,6)$ % (при нормі $(26,5 \pm 0,9)$ %; $p < 0,001$). При загостренні НАСГ у хворих із обтяженим акушерським анамнезом значення ФІ, ІА та ІІІ суттєво знижувалися (в 1,57 раза; $p < 0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,40, 1,31 та 1,29 раза відповідно ($p < 0,001$). У хворих зі стабільним дифузним процесом у печінці ФЧ зменшилося в 1,25 раза ($p < 0,001$), а при загостренні НАСГ – в 1,54 раза ($p < 0,001$). Зниження показників ФАМ, особливо ІІІ, свідчить про наявність хронічного запального процесу в організмі та підтримку імунотоксичного процесу із порушенням функція руйнування та виведення ЦІК з організму.

У пацієнок із хронічними захворюваннями ГБС на фоні обтяженого акушерського анамнезу в періоді прегравідарної підготовки (до початку лікування) відмічався цитокіновий дисбаланс у сироватці крові. Встановлено зростання запального пулу цитокінів у сироватці крові: $\text{TNF}\alpha$ – у 2,29 раза (при референтній нормі $(3,8 \pm 0,7)$ пг/мл; $p < 0,001$), ІІ-6 – в 1,84 раза (при референтній

нормі ($9,3 \pm 0,8$) пг/мл; $p < 0,001$), IL-8 – у півтори рази (при референтній нормі ($37,2 \pm 3,5$) пг/мл; $p < 0,001$), а рівень IL-2 – в 1,46 рази (при референтній нормі ($29,4 \pm 2,9$) пг/мл; $p < 0,001$). Водночас концентрація протизапального цитокіну IL-10 у сироватці крові пацієток з обтяженим преморбідним фоном достовірно від норми не відрізнялася ($18,0 \pm 1,5$) пг/мл при референтній нормі ($16,8 \pm 2,0$) пг/мл; $p = 0,63$). Аналіз інтегральних індексів співвідношення про- та протизапальних цитокінів у цієї категорії пацієток виявив чітку тенденцію до їхнього збільшення: TNF α /IL-10 – у 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 $0,55 \pm 0,09$; $p < 0,001$). Отже, при прегравідарному спостереженні у пацієток з хронічними захворюваннями ГБС на фоні репродуктивних втрат в анамнезі встановлена активація системних запальних реакцій (індукція синтезу гострофазових білків гепатоцитами).

Нами проаналізовано зрушення сироваткових цитокінів залежно від активності НАСГ та дегенеративного процесу (стеатоз) у печінці. При загостренні НАСГ у жінок з обтяженим акушерським анамнезом спостерігалось зростання прозапальних цитокінів: вміст TNF α – в 2,74 рази ($p < 0,001$), вміст IL-6 – у 2,02 рази ($p < 0,001$), рівень IL-2 та IL-8 – в 1,68 рази ($p < 0,001$). За наявності стабільного патологічного процесу у печінці (стеатоз) концентрація IL-2 зростала в 1,24 рази ($p < 0,01$), тимчасом як решта прозапальних цитокінів збільшувалася суттєвіше (в 1,33 рази; $p < 0,01-0,001$). Високий вміст TNF α здатний ініціювати некроз печінки при ушкодженні гепатоцитів (жировий гепатоз, запалення, токсини), а IL-6 відводиться роль «гепатоцит-активуючого фактора», який спроможний регулювати імунні реакції та відіграє провідну роль в ініціації запалення (табл. 5).

Таблиця 5

**Рівень цитокінів у сироватці крові обстежених пацієток
у залежності від вираженості патології печінки (M \pm m)**

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

Примітка. Достовірна різниця при p : * – $< 0,05$; ** – $< 0,01$; *** – $< 0,001$ між групою обстежених та нормою.

Необхідно відзначити, що концентрація протизапального цитокіну (IL-10) в обстежених жінок у прегравідарному періоді мала різноспрямовані зміни в залежності від вираженості патологічного процесу у печінці. Так, при стеатозі його рівень мав тенденцію до збільшення (в 1,36 раза; $p < 0,05$), а при загостренні НАСГ вміст IL-10, навпаки, поступово зменшувався (в 1,28 раза; $p = 0,13$).

Саме дисбалансу цитокінів Th1 і Th2-типу належить провідна роль у патогенезі хронізації та прогресуванні захворювань ГБС. При стеатозі печінки інтегральні індекси TNF α /IL-10, IL-2/IL-10 та IL-6/IL-10 мали різноспрямовані зміни. Так, TNF α /IL-10 та IL-6/IL-10 зростали в 1,30 раза ($p = 0,50$) та в 1,22 раза ($p = 0,35$) відповідно, тимчасом як IL-2/IL-10 мав тенденцію до зменшення (в 1,10 раза; $p = 0,46$). При загостренні НАСГ усі інтегральні індекси зростали, що свідчило про активацію запального процесу на фоні недостатності процесів його компенсації. Індекс TNF α /IL-10 зростав у 3,43 раза ($p < 0,001$), IL-2/IL-10 – в 2,15 раза ($p < 0,001$) та IL-6/IL-10 – у 2,62 раза ($p < 0,001$) (див. табл. 5). Таким чином, отримані дані підтверджують значення досліджених цитокінів у 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, ймовірно, пов'язане з адаптаційними механізмами в печінковій тканині, які призводять до зниження активності запального процесу із прогресуванням фіброзу печінки.

У пацієток з хронічними захворюваннями ГБС при репродуктивних втратах в анамнезі у прегравідарному періоді відмічено підвищення концентрації продуктів ПОЛ у крові, що свідчить про активацію процесів ліпопероксидації. У групі обстежених концентрація МДА у сироватці крові зростала в 1,64 раза (при нормі $(3,6 \pm 0,1)$ мкмоль/л; $p < 0,001$), а рівень первинних продуктів ПОЛ – в 1,40 раза (при нормі $(6,30 \pm 0,15)$ мкмоль/л; $p < 0,001$); показник ПГЕ був вищий від норми у 2,26 рази (при нормі $(3,50 \pm 0,15)$ %; $p < 0,001$). Причому максимальні значення параметрів ПОЛ відмічалися у хворих із клініко-лабораторними ознаками загострення НАСГ на фоні обтяженого акушерського анамнезу. Так, вміст МДА збільшувався у 2,03 раза ($p < 0,001$), а при стабільному патологічному процесі у печінці (стеатозі) його вміст зростав в 1,25 раза ($p < 0,001$). Аналогічні зміни відмічалися стосовно первинних продуктів ПОЛ, а саме рівень ДК в обстежених із загостренням НАСГ був вищий за норму в 1,65 раза ($p < 0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,14 раза ($p < 0,001$). При цьому у хворих із загостренням НАСГ значення ПГЕ збільшувалося в 2,94 раза ($p < 0,001$), а при стеатозі печінки – в 1,54 раза ($p < 0,001$). Отже, за наявності дифузних захворювань ГБС у жінок з репродуктивними втратами в анамнезі у прегравідарному періоді спостерігалася активація процесів ПОЛ, що підтверджувало наявність хронічного процесу у ГБС.

У результаті проведених досліджень встановлено, що в прегравідарному періоді у жінок з хронічними захворюваннями ГБС та репродуктивними втратами в анамнезі відмічається зменшення ВГ в 1,33 раза (при нормі

($1,00 \pm 0,05$) ммоль/л; $p < 0,001$), водночас його окиснена фракція зростала в 1,73 раза (при нормі ($0,26 \pm 0,02$) ммоль/л; $p < 0,01$), тому коефіцієнт ВГ/ОГ у обстежених жінок зменшувався у середньому в 2,31 раза (при нормі $3,85 \pm 0,06$; $p < 0,01$). При стеатозі печінки у пацієток з НВ у ранній термін в анамнезі спостерігалось помірне зниження ВГ у крові (в 1,20 раза; $p < 0,001$) на фоні збільшення ОГ (в 1,46 раза; $p < 0,001$), а співвідношення фракцій глутатіону у цих хворих дорівнювало $2,18 \pm 0,05$, тобто менше за норму в 1,77 раза ($p < 0,001$). У хворих із ознаками загострення НАСГ значення коефіцієнта ВГ/ОГ зменшувалося суттєво (в 2,94 раза; $p < 0,001$), оскільки у цих хворих спостерігалось зменшення ВГ в 1,49 раза ($p < 0,001$) на фоні збільшення вмісту ОГ у крові в 1,96 раза ($p < 0,001$). Рівень SH-груп у депротеїнаті крові в обстежених пацієток збільшувався у середньому в півтори рази (при нормі ($3,05 \pm 0,15$) нмоль/л; $p < 0,001$), що становило ($4,58 \pm 0,23$) нмоль/л. При аналізі зміни концентрації сульфгідрильних груп у безбілковій крові в залежності від активності патологічного процесу у ГБС встановлено, що при загостренні НАСГ їхній рівень збільшувався в 1,73 раза ($p < 0,001$) і стеатозі печінки – в 1,28 раза ($p < 0,001$). Отже, зростання рівня ОГ на фоні недостатності його відновленої фракції свідчить про наявність оксидантного стресу, а підвищений рівень тіолових груп у депротеїнаті крові – про зрив адаптаційних резервів організму у пацієток з обтяженим акушерським анамнезом за наявності хронічної патології печінки, що необхідно враховувати в лікуванні означеного контингенту жінок.

Рівень сироваткової ММР-9 в обстежених пацієток з хронічною патологією ГБС у прегравідарному періоді в 2,66 раза перевищував показник міжклітинного матриксу у здорових осіб (при нормі ($116,0 \pm 4,5$) нг/мл; $p < 0,001$) і становив у середньому ($308,0 \pm 19,4$) нг/мл. Активність ТІМР-1 у сироватці крові цих пацієток збільшувалася в середньому в 1,30 раза (при нормі ($880,5 \pm 30,0$) нг/мл; $p < 0,001$), що дорівнювало ($1131,0 \pm 37,2$) нг/мл, тому значення співвідношення ММР-9/ТІМР-1 збільшувалося вдвічі (при нормі $0,13 \pm 0,08$; $p = 0,17$). Мінімальні зміни сироваткової ММР-9 відмічалися при стеатозі печінки, її вміст збільшувався в 1,38 раза ($p < 0,001$), дорівнюючи в середньому ($232,0 \pm 8,2$) нг/мл. У хворих із клініко-інструментальними ознаками загострення НАСГ спостерігалось суттєве зростання вмісту ММР-9 (у 2,29 раза; $p < 0,001$), що пов'язано із наявністю активного запального процесу в печінці та ушкодженням проникності ендотелію. Активність ендогенного інгібітора протеолізу ТІМР-1 при стеатозі печінки мала лише тенденцію до зростання (в 1,07 раза; $p = 0,08$) і становила ($941,0 \pm 14,5$) нг/мл, тимчасом як у пацієток із загостренням НАСГ її активність була в півтори рази вища від норми ($p < 0,001$), що свідчить про зростання ступеня фіброзу в печінці. Значення співвідношення ММР-9/ТІМР-1 збільшувалося незалежно від вираженості запально-фіброзного процесу в печінці. Досліджуваний індекс в обстежених пацієток із стеатозом печінки був вищим від норми майже вдвічі (при нормі $0,13 \pm 0,08$; $p = 0,17$), а при НАСГ – у 2,23 раза ($p = 0,10$), що у середньому становило $0,25 \pm 0,03$ та $0,29 \pm 0,05$ відповідно. Таким чином, прогресування фіброзного процесу в печінці

асоціюється з дисбалансом в системі ММР–ТІМР, який може призводити до порушення структури екстрацелюлярного матриксу паренхіми органа.

Отримані результати обстеження пацієток з репродуктивними втратами в анамнезі на фоні хронічних захворювань ГБС свідчили, що хворі потребували лікування у періоді прегравідарної підготовки із використанням препаратів з імуномодулюючими та антиоксидантними властивостями. В основній групі хворих (68 осіб) в результаті проведеного лікування з включенням комбінації препарату рибонуклеїнової кислоти та засобів з антиоксидантною активністю (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) відмічалася достовірне підвищення кількості фагоцитуючих клітин із нормалізацією їхньої поглинальної здатності. В основній групі значення параметрів ФАМ достовірно від норми не відрізнялися. Причому відновлення стану МФС відмічалася в усіх обстежених із стеатозом печінки та у 86,1 % випадків із НАСГ. У групі зіставлення спостерігалася більш повільна позитивна динаміка показників ФАМ. Включення імуноактивних засобів до комплексу профілактичного лікування жінок із НВ у анамнезі за наявності хронічної патології ГБС сприяло нормалізації концентрації ЦІК у сироватці крові та одночасно відновлювало молекулярний склад імунних комплексів, перш за все, за рахунок зниження середньомолекулярних ЦІК. Водночас у групі зіставлення концентрація ЦІК знижувалася повільніше (в 1,31 раза; $p < 0,001$), при цьому залишалася вище норми (в 1,27 раза; $p < 0,001$) зі збереження дисбалансу їхнього фракційного складу (табл. 6).

В результаті проведеного курсу профілактичного лікування із застосуванням препарату рибонуклеїнової кислоти в комбінації із засобами з антиоксидантними властивостями у жінок з обтяженим акушерським анамнезом та хронічною патологією ГБС встановлено достовірне зменшення концентрації прозапальних цитокінів у сироватці крові ($p < 0,001$). У групі зіставлення, хворі якої лікувалися за загальноприйнятою методикою, рівень прозапальних цитокінів у сироватці крові зменшувався недостовірно і при повторному дослідженні їхня концентрація залишалася більше референтної норми. Необхідно відзначити, що динаміка протизапального цитокіну в обох групах обстежених була недостовірною ($p = 0,77$). Однак у концентрації ІЛ-10 в основній групі під впливом профілактичного лікування у пацієток з НАСГ відбувалося поступове зростання цього цитокіну до $(16,4 \pm 1,4)$ пг/мл ($p > 0,005$). Після завершення курсу профілактичного лікування встановлено відновлення інтегральних індексів, переважно за рахунок зменшення рівня прозапальних цитокінів ($p < 0,001$) (див. табл. 6).

У періоді прегравідарної підготовки після завершення курсу профілактичного лікування в групі хворих, які отримували препарати з імуномодулюючими (рибонуклеїнова кислота) та антиоксидантними (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) властивостями, було встановлено зниження показників ПОЛ–МДА та ДК до верхньої межі норми, а також спостерігалася зростання рівня ВГ на фоні зменшення ОГ, тому відмічалася нормалізація коефіцієнта ВГ/ОГ та SH-груп, що свідчило про пригнічення оксидативного стресу та гальмування хронічної патології в ГБС.

Динаміка імунологічних показників у хворих із хронічною патологією гепатобіліарної системи на фоні обтяженого акушерського анамнезу в ході профілактичного лікування (M±m)

Показник	Основна група (n=68)		Група зіставлення (n=40)		p
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	
<i>Фагоцитарна активність моноцитів</i>					
ФІ	18,9±0,6	26,9±0,6***	19,2±0,7	22,2±0,9**	<0,001
ФЧ	2,90±0,09	3,80±0,08***	3,0±0,2	3,30±0,08	<0,001
ІА	10,0±0,3	13,3±0,4***	9,7±0,3	11,6±0,5***	<0,001
ІП	18,8±0,3	24,1±0,6***	18,8±0,5	21,8±0,3***	<0,001
<i>Циркулюючі імунні комплекси</i>					
ЦІК заг., г/л	3,15±0,16	2,05±0,05***	3,12±0,12	2,38±0,09***	<0,001
Велико- % молекулярні, г/л	38,8±1,4	43,5±1,4**	38,9±1,3	41,2±1,6	=0,28
	1,22±0,04	0,89±0,03***	1,21±0,11	0,98±0,06	=0,18
Середньо- % молекулярні, г/л	36,0±1,3	32,5±1,1**	35,9±1,1	34,8±0,9	=0,10
	1,13±0,05	0,67±0,02***	1,12±0,07	0,82±0,04***	<0,001
Дрібно- % молекулярні, г/л	25,2±1,0	24,0±0,7	25,2±1,2	24,5±0,8	=0,64
	0,80±0,03	0,49±0,02***	0,79±0,05	0,58±0,02***	<0,001
<i>Сироваткові цитокіни (основна група – n=25 та група зіставлення – n=21)</i>					
TNFα, пг/мл	8,8±1,0	4,2±0,7***	8,6±1,2	5,7±0,9	=0,20
ІL-2, пг/мл	42,1±2,5	30,4±1,8***	43,8±4,2	34,6±3,4	=0,28
ІL-6, пг/мл	16,8±1,6	10,6±1,0***	17,3±2,0	13,2±1,9	=0,23
ІL-8, пг/мл	56,2±3,7	39,3±2,6***	55,6±4,3	42,7±3,4**	=0,43
ІL-10, пг/мл	17,8±1,2	16,7±1,2	18,1±3,7	17,4±2,0	=0,77
TNFα/ІL-10	0,49±0,07	0,25±0,06**	0,48±0,06	0,33±0,05	=0,31
ІL-2/ІL-10	2,37±0,13	1,82±0,08***	2,42±0,11	1,99±0,09***	=0,17
ІL-6/ІL-10	0,94±0,07	0,63±0,06***	0,96±0,08	0,76±0,07	=0,17

Примітка. Достовірна різниця при p: ** – <0,01; *** – <0,001 в групах до і після лікування; p – достовірність між показниками в групах після лікування.

Отже, отримані дані дозволяють вважати, що застосування імуноактивного препарату рибонуклеїнової кислоти у пацієнок з НВ у ранній термін в анамнезі при хронічних захворюваннях ГБС дозволяє забезпечити нормалізацію ЦІК й активізувати заключний етап неспецифічного імунного процесу – зниження прозапальних та збільшення протизапальних цитокінів. Включення антиоксидантів (аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) сприяє відновленню не лише імунологічного статусу, а й метаболічного гомеостазу, що можна вважати патогенетично обґрунтованим.

Проведення профілактичного лікування під час прегравідарної підготовки забезпечило настання вагітності протягом 3–5 міс. у 88 пацієток (49 жінок основної групи і 39 жінок групи зіставлення). До початку проведення курсу профілактичного лікування у жінок в період гестації на фоні обтяженого преморбідного фону зростання концентрації ЦК у сироватці крові виявлено лише в групі зіставлення, але статистично не достовірно ($p=0,40$). Фракційний склад ЦК в обстежених групах до початку курсу лікування різнився лише у відносних показниках і не відрізнявся в абсолютному обчисленні (табл. 7).

Таблиця 7

Динаміка вмісту циркулюючих імунних комплексів та його молекулярного складу у крові вагітних з обтяженим преморбідним фоном в ході комплексного профілактичного лікування ($M \pm m$)

Показник	Група контролю	До лікування (n=88)		Після лікування (n=63)	
		Основна (n=49)	Зіставлення (n=39)	Основна (n=40)	Зіставлення (n=23)
ЦК заг., г/л	2,07±0,09	2,09±0,10	2,21±0,10	2,11±0,09	2,69±0,14***
Велико- % молекулярні, г/л	41,6±1,6 0,86±0,07	42,5±0,9 0,89±0,11	39,9±0,9 0,88±0,08	41,9±1,0 0,88±0,09	34,8±1,0*** 0,94±0,05
Середньо- % молекулярні, г/л	33,4±1,2 0,69±0,05	33,1±0,8 0,69±0,09	34,9±1,1 0,77±0,08	33,5±1,0 0,70±0,06	39,2±1,3*** 1,05±0,09***
Дрібно- % молекулярні, г/л	25,0±1,4 0,52±0,05	24,4±1,2 0,51±0,07	25,2±0,9 0,56±0,06	24,6±0,7 0,53±0,09	26,0±1,1 0,70±0,09

Примітка. Достовірність різниці між показниками групи обстежених та групи контролю при p : *** – $<0,001$.

Сприятливий перебіг гестаційного періоду до 14–15 тиж. відмічався у більшості (40 осіб – 81,6 %) пацієток основної групи, які використовували курс профілактичного лікування. У групі зіставлення, на фоні лише гормональної терапії, збереження вагітності у I триместрі відмічалось у 23 (59,0 %) пацієток, тобто в 1,38 раза менше.

Відмічено позитивний вплив пробіотиків на основі бактерій *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ на гуморальні показники імунітету, що проявлялося збереженням не лише концентрації ЦК у сироватці крові вагітних з хронічними захворюваннями ГБС, а й їхнього молекулярного складу. Концентрація загальних ЦК у сироватці крові по відношенню до початкового значення не змінювалася і наприкінці лікування у середньому становила (2,11±0,09) г/л, що не відрізнялося від показника при фізіологічній вагітності ($p=0,75$). Отже, відсутність загрози викидня пов'язана зі збереженням «нормальної» кількості ЦК у сироватці

крові протягом періоду гестації, що свідчить про функціональну повноцінність фагоцитарної системи печінки для елімінації імунних комплексів.

У вагітних з групи зіставлення через 3 міс. після лікування за загальноприйнятою схемою (гормонотерапія) зареєстровано статистично значущу відмінність кількості ЦІК та їхнього молекулярного складу у сироватці крові. Так, загальний рівень ЦІК при повторному дослідженні був вищим від початкового значення в 1,22 раза ($p < 0,001$), а також вищим за показник групи контролю (жінки з фізіологічною вагітністю) в 1,30 раза ($p < 0,001$). Поряд з цим відмічалось погіршення фракційного складу ЦІК у сироватці крові пацієнток цієї групи в абсолютному значенні, хоча у відсотковому – менш виражене. В період гестації у жінок з хронічною патологією системи ГБС збільшуються швидкість утворення ЦІК та їхнє накопичення. Важливе значення у руйнуванні та елімінації імунних комплексів належить печінці, тому за наявності хронічної патології ГБС відмічається функціональна недостатність системи макрофагів печінки, що супроводжується погіршенням процесу елімінації ЦІК.

У пацієнток основної групи, які в прегравідарному періоді додатково отримували курс профілактичного лікування, на момент дослідження вміст прозапальних цитокінів недостовірно відрізнявся від показників цитокінів у жінок з фізіологічною вагітністю ($p = 0,24 - 1,00$). Рівень протизапального цитокіну ІЛ-10 у сироватці крові до початку курсу імунокорекції був на нижній межі значення при фізіологічній вагітності ($(20,7 \pm 1,4)$ пг/мл проти $(22,3 \pm 5,1)$ пг/мл; $p = 0,76$). Однак необхідно відмітити, що не було виявлено достовірних розбіжностей між показниками в основній групі та групі зіставлення ($p > 0,05$). При постановці на облік з приводу вагітності вивчені індекси опозиційних цитокінів не виходили за межі аналогічних індексів при фізіологічній вагітності в обох групах обстежених (табл. 8).

Таблиця 8

Динаміка цитокінового профілю у сироватці крові вагітних з обтяженим преморбідним фоном в ході комплексного лікування ($M \pm m$)

Показник	Група контролю	До лікування (n=46)		Після лікування (n=39)	
		Основна (n=25)	Зіставлення (n=21)	Основна (n=20)	Зіставлення (n=19)
TNF	4,5±1,6	4,5±0,7	5,5±1,0	5,7±0,9	8,3±1,6
ІЛ-2	34,8±3,7	32,0±2,0	35,1±2,2	37,4±2,8	43,9±2,8
ІЛ-6	10,9±3,4	10,8±1,3	15,1±1,1	12,6±1,2	17,0±1,6
ІЛ-8	47,8±5,5	40,0±3,4	46,4±3,0	50,9±3,8	70,3±4,0***
ІЛ-10	22,3±5,1	20,7±1,4	19,0±1,1	25,3±1,5	21,3±2,3
TNFα/ІЛ-10	0,20±0,09	0,22±0,04	0,29±0,07	0,23±0,07	0,39±0,10
ІЛ-2/ІЛ-10	1,56±0,12	1,55±0,09	1,85±0,14	1,48±0,10	2,06±0,18**
ІЛ-6/ІЛ-10	0,49±0,09	0,52±0,03	0,79±0,10**	0,50±0,07	0,80±0,11**

Примітка. Достовірність різниці між показниками основної групи та групи зіставлення при p : ** – $< 0,01$; *** – $< 0,001$ між групою обстежених та групою контролю.

Аналіз динаміки прозапальних цитокінів у пацієток основної групи показав, що застосування пробіотики на основі бактерій *Bacillus* у комбінації з ЕФЛ відновлювало регуляторну ланку системного імунітету. Так, всі вивчені цитокіни відповідали референтній нормі прозапальних цитокінів при фізіологічній вагітності II триместру ($p=0,52-0,65$). При повторному дослідженні у вагітних на фоні гормонотерапії (група зіставлення) вміст прозапальних цитокінів збільшувався, що розцінено як активація запальних процесів у печінці. При цьому достовірне збільшення у пацієток групи зіставлення відмічалось щодо IL-2 та IL-8. Концентрація IL-2 зростала в 1,25 раза ($p<0,01$), перевищуючи показник при фізіологічній вагітності в 1,26 раза ($p=0,07$); кратність зростання IL-8 дорівнювала 1,52 раза ($p<0,001$), при цьому його рівень суттєво перевищував показник групи контролю в 1,47 раза ($p<0,001$). Концентрація сироваткового IL-10 в обстежених хворих обох груп збільшувалася, але не виходила за межі значення при фізіологічній вагітності (див. табл. 8).

Дослідження сироваткових цитокінів після завершення курсу пробіотики на основі бактерій *Bacillus* у комбінації з ЕФЛ показало збереження інтегральних індексів опозиційних цитокінів на початковому рівні, що свідчило про стабільність патологічного процесу в печінці (див. табл. 8). Однак при повторному дослідженні співвідношення опозиційних цитокінів у групі зіставлення виявлено достовірні зміни IL-2/IL-10 (в 1,32 раза; $p<0,01$) та IL-6/IL-10 (в 1,63 раза; $p<0,01$), значення TNF α /IL-10 зростало майже вдвічі ($p=0,17$). Аналіз динаміки інтегральних індексів, які характеризували стан про- та протизапальних цитокінів, виявив їхнє зростання в групі зіставлення, що відповідало значенню цих індексів у жінок з ускладненим перебігом гестації (див. табл. 8).

У жінок із хронічною патологією ГБС у періоді I триместру вагітності відмічалось порушення ліпідного спектра крові, яке характеризувалося збільшенням ЗХ з дисбалансом його фракційного складу (табл. 9).

Повторне обстеження пацієток з обтяженим преморбідним фоном дозволило встановити вплив гормональної терапії на рівні попередника прогестерону – ЗХ, а також ХС ЛПНЩ, ХС ЛПВЩ, ТГ у вагітних НВ у I триместрі гестації. В групі зіставлення дослідження динаміки ліпідного обміну показало збереження гіперхолестеринемії, що вище референтної норми в 1,48 раза ($p<0,05$). Рівень ТГ також поступово збільшувався (в 1,72 раза; $p=0,07$). На фоні високого вмісту ЗХ виявлено поступове зростання фракції ХС ЛПНЩ і при повторному дослідженні цей показник був майже вдвічі вищим, ніж у групі контролю ($p<0,001$); кількість ХС ЛПДНЩ – в 1,57 раза ($p=0,42$). Вміст ХС ЛПВЩ в ході гормонотерапії зменшувався ($p<0,001$), однак зберігався в межах показника при фізіологічній вагітності ($p=0,74$) (див. табл. 9).

Динаміка показників ліпідного обміну у вагітних з хронічною патологією гепатобіліарної системи та репродуктивними втратами в ході профілактичного лікування (M±m)

Ліпідний спектр	Група контролю	Групи обстежених		р
		Основна (n=49)	Зіставлення (n=39)	
<i>До лікування</i>				
ЗХ, 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
<i>Після лікування (II триместр гестації) (основна група – n=40 та зіставлення – n=23)</i>				
ЗХ, 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±0,24***	< 0,01
ХС ЛПДНЩ, ммоль/л	0,71±0,11	0,82±0,07	1,05±0,9	= 0,57

Примітка. Достовірна різниця при р: *** – <0,001 між групою обстежених та групою контролю; р – достовірність між показниками основної групи та групи зіставлення.

При повторному дослідженні (на 14–15-й тиждень гестації) після завершення профілактичного лікування із застосуванням пробіотика на основі бактерій *Bacillus* в комбінації з ЕФЛ відмічалось зменшення ЗХ та ТГ, які недостовірно відрізнялися від групи контролю (жінки із II триместром гестації). Вміст атерогенних фракцій ХС (ХС ЛПНЩ та ХС ЛПВЩ) у крові не зменшувався, але не відрізнявся від аналогічних параметрів у жінок у II триместрі фізіологічної вагітності. Рівень ХС ЛПВЩ досягав верхньої межі норми для II триместру гестації, що розцінювалось як розвиток антиатерогенного ефекту під час вагітності (див. табл. 9). Таким чином, отримані результати довели лабораторну ефективність ЕФЛ у комбінації з пробіотиком на основі бактерій *Bacillus* у ранній термін гестації у жінок з хронічною патологією ГБС, що проявлялось нормалізацією рівня ХС ЛПВЩ, а також збереженням концентрації ЗХ та ТГ і сприяло стабілізації патологічного процесу у печінці з покращанням якості життя жінок. У хворих з хронічною патологією ГБС, яка перебігає на тлі помірної гіперхолестеринемії, лікування препаратами ЕФЛ у період вагітності дозволяє домогтися ліпідокоригувального ефекту.

Отже, отримані дані свідчать, що застосування комплексного профілактичного лікування із використанням пробіотика на основі бактерій

Bacillus в антенатальній програмі забезпечує відновлення стану гуморальної ланки імунного гомеостазу та показників цитокінового профілю у хворих із захворюваннями ГБС, а додавання препаратів ЕФЛ проявлялося збереженням рівня ХС ЛПВЩ, а також зменшенням концентрації ЗХ та ТГ, що сприяло стабілізації патологічного процесу в печінці та збереженню вагітності.

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 I 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 індексу 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 ІЛ-8 ($p < 0,001$) та ІЛ-6 ($p = 0,09$) на фоні збереження в межах концентрації при фізіологічній вагітності вмісту TNF α ($p = 0,37$) та ІЛ-2 ($p = 0,57$). Рівень цитокінів прозапального пулу у цервікальному слизі зростав: TNF α ($p < 0,001$) та ІЛ-8 ($p < 0,001$), тимчасом як вміст ІЛ-2 та ІЛ-6 залишався на рівні значення при фізіологічній вагітності. Концентрація протизапального цитокіну ІЛ-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 пацієнок 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 пацієнок 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 пацієнок із загостренням неалкогольного стеатогепатиту.

4. В періоді прегравідарного обстеження у пацієнок з хронічними захворюваннями гепатобіліарної системи та репродуктивними втратами в анамнезі рівень загальних циркулюючих імунних комплексів був вищим за норму в 1,67 рази ($p < 0,001$) за рахунок середньомолекулярних ($p < 0,001$) та дрібномолекулярних ($p < 0,001$) фракцій. Встановлено достовірне зменшення показників фагоцитарної активності моноцитів. В обстежених пацієнок 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 пацієнок з хронічними захворюваннями гепатобіліарної 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 метаболічні порушення (дестабілізація стану ПОЛ–АОЗ) та ушкодження мембран еритроцитів спостерігалися у пацієнок із загостренням неалкогольного стеатогепатиту.

6. У жінок з хронічною патологією гепатобіліарної 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 пацієнок спостерігалася поступове зростання ферменту протеолізу (MMP-9) та зменшення активності його тканинного інгібітора ($p < 0,001$).

Рівень компонентів позаклітинного матриксу в обстежених пацієнок з хронічною патологією гепатобіліарної системи у прегравідарному періоді був достовірно вищим за норму ($p < 0,001$). Мінімальні зміни сироваткової MMP-9 відмічались при стеатозі печінки зі збереженням активності ендogenousного 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 гепатобіліарної системи із репродуктивними втратами в анамнезі спостерігалася порушення метаболізму ліпідів, що супроводжувалося 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 гепатобіліарної 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 глутамату або етилметилгідроксипіридину сукцинату) в періоді прегравідарної підготовки у пацієток 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 пробіотика 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 % пацієток, 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 капс.) 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 ЦК у сироватці крові, вміст метаболітів ліпопероксидації (МДА і ДК) у сироватці крові та рівень фракційного складу системи глутатіону (ВГ/ОГ).

3. У період I 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 флак. на добу в комбінації ЕФЛ по 2 капс. 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 раза і більше) за рахунок середньомолекулярної фракції (зростання вдвічі і більше), дослідження прозапальних (TNF α та IL-2) та протизапального (IL-10) цитокінів із розрахунком співвідношення опозиційних цитокінів: TNF α /IL-10 (збільшення в 4 рази і більше) та IL-2/IL-10 (зростання втричі), а також порушення ліпідного обміну – зростання ЗХ (удвічі й більше).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ 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, 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). P. 177–184 (Здобувачем проведено клінічне обстеження вагітних пацієнток, аналіз отриманих лабораторних даних) (Польща).

3. Лоскутова І. В., Бічевская Р. Г. Нарушение врожденного иммунитета и выраженности иммунокомплексных реакций у беременных с невынашиванием на фоне экстрагенитальной патологии. *Проблемы репродукции*. 2021. № 1. С. 30–35. (Здобувачем 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, 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, проаналізовано показники перекисного окиснення ліпідів і 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 прегравідарної підготовки. *Перспективи медицини та біології*. 2011. № 2. Т. 3. С. 24–27. (Здобувачем проведено клінічне обстеження тематичних хворих, 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 прегравідарної підготовки. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2011. Вип. 5 (107). С. 143–149. (Здобувачем 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 невиношуванням вагітності у ранній термін. *Проблеми екологічної та медичної генетики та клінічної імунології*. 2012. Вип. 1 (109). С. 88–95. (Здобувачем відібрані тематичні пацієнтки, проведено взяття 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 невиношуванням 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 прегравідарної

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. Липидний спектр крові у вагітних з привичним невиношуванням в ранньому терміні при хронічних захворюваннях печінки. *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. Активність ферментів цитолітичного синдрому у вагітних з привичним невиношуванням в ранні терміни. *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 вагітних 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 ранньому терміні у вагітних з екстрагенітальною патологією. *Український журнал екстремальної медицини ім. Г. О. Можасєва*. 2017. № 4. Т. 18. С. 63–68. (Здобувачем відібрано та клінічно обстежено пацієнток з патологією печінки та проаналізовано імунологічні дослідження).

20. Бічевська Р. Г., Лоскутова І. В. Патогенетичне обґрунтування імунотерапії при стеатозі печінки в періоді передгравідарної підготовки у вагітних з невиношуванням вагітності в анамнезі. *Хірургія Донбасу*. 2017. № 4. Т. 6. С. 4–11. (Здобувачем клінічно обстежено хворих, призначено лікування та проаналізовано клінічну ефективність імунотерапії).

21. Бічевська Р. Г., Лоскутова І. В. Ефективність глутаргіну в лікуванні неалкогольного стеатогепатиту у передгравідарному періоді у вагітних 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 вагітних із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів при невиношуванні. *Фітотерапія: часопис*. 2018. № 1. С. 8–12. (Здобувачем клінічно обстежено, призначено лікування та проаналізовано ефективність профілактичного лікування тематичних хворих).

23. Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г., Мацюх Н. В. Ефективність натуральних фосфоліпідів в профілактиці невиношування у вагітних із хронічними захворюваннями печінки та жовчовивідних шляхів. *Фітотерапія:*

часопис. 2018. № 3. С. 30–34. (Здобувачем обґрунтовано та клінічно доведено ефективність запропонованих засобів у лікуванні невиношування 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 невиношуванням 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. Можасєва*. 2020. Т. 20, № 1. С. 13–20. (Здобувачем проведено відбір пацієнток для імунологічного моніторингу в період імунокорекції у вагітних).

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

27. Бічевська Р. Г. Імуномодуюча дія глутаргіну та імуномаксу у жінок із звичним невиношуванням при хронічній персистуючій вірусній інфекції змішаного типу (герпетичною та Epstein–Barr). *Сучасні теорія та практика клінічної імунології та алергології* : матеріали науково-практичної конференція з міжнародною участю. Київ, 10–11 серпня 2010 р. 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. Київ, 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. Київ, 26–27 квітня 2012 р. Київ, 2012. С. 12–13. (Здобувачем проаналізовано вираженість аутоімунних реакцій у жінок з невиношуванням вагітності).

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. Київ, 29–30 листопада 2012 р. 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. Чернівці, 5–6 жовтня 2017 р. Чернівці, 2017. С. 9. (Здобувачем проведено набір пацієнтів, обґрунтовано ефективність запропонованих заходів лікування).

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. Полтава, 17 листопада, 2017 р. Полтава, 2017. С. 50. (Здобувачем проаналізовано активність лактатдегідрогенази та ізоферментний спектр у жінок з невиношуванням вагітності).

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. Київ, 26 жовтня 2018 р. Київ, 2018. С. 111. (Здобувачем проаналізовано ефективність комплексної реабілітації вагітних жінок з захворюваннями гепатобіліарної системи).

34. Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г. Ефективність ліволін форте при хронічних захворюваннях гепатобіліарної 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. Київ, 13–14 квітня 2019 р. Київ, 2019. С. 50–51. (Здобувачем проведено підбір пацієнток, аналіз результатів призначення ліволіну форте).

35. Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г. Ефективність профілактичного лікування невиношування вагітності у передгравідарний період у жінок із хронічними 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. Київ, 22 листопада 2019 р. Київ, 2019. С. 64. (Здобувачем проведено аналіз ефективності лікування, написання тез).

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

37. Бічевська Р. Г., Лоскутова І. В. Значення імунотоксичних реакцій у невиношуванні вагітності у жінок з хронічними захворюваннями гепатобіліарної 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. (Здобувачем проаналізовано результати дослідження, написано тези).

38. Спосіб медичної реабілітації жінок в періоді прегравідарної підготовки з невиношуванням вагітності : пат. 69263 Україна МПК (2012) А61К

35/00 / Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г., Германов В. Т. № u2011 11704 ; заявл. 04.10.11 ; опубл. 25.04.12, Бюл. № 8. *(Здобувачем обґрунтовано результати дослідження, проведено патентний пошук).*

39. Спосіб прогнозування викиднів у ранній термін вагітності у жінок з невиношуванням в анамнезі : пат. 69262 Україна МПК (2006) G01N 33/48 / Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г., Германов В. Т. № u2011 11703 ; заявл. 04.10.11; опубл. 25.04.12, Бюл. № 8. *(Здобувачем проведено відбір пацієнтів для медичної реабілітації жінок у прегравідарному періоді).*

40. Спосіб лікування загрози викидня у жінок з патологією гепатобіліарної системи : пат. 69261 Україна МПК (2012) A61P 31/00 A61K 35/14 / Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г., Германов В. Т. № u2011 11702 ; заявл. 04.10.11 ; опубл. 25.04.12, Бюл. № 8. *(Здобувачем проведено патентний пошук, оформлення патенту).*

41. Спосіб профілактики невиношування вагітності в першому триместрі у жінок із стеатозом печінки : пат. 121530 Україна МПК (2017. 01) A61K 31/00 A61P 1/16 (2006. 01) A61P 15/00 / Лоскутова І. В., Бічевська Р. Г. № u2017 05747 ; заявл. 09.06.17 ; опубл. 11.12.2017, Бюл. № 23. *(Здобувачем проведено підбір пацієнтів, оформлення патенту).*

АНОТАЦІЯ

Бічевська Р. Г. Особливості імунopatогенезу та імуноткорекції 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 за спеціальністю 14.01.01 – акушерство та гінекологія. – Одеський національний медичний університет МОЗ України, Одеса, 2021.

У дисертації узагальнені дані комплексного клініко-лабораторного та інструментального дослідження 226 пацієнток репродуктивного віку з невиношуванням вагітності (НВ) на фоні хронічних захворювань гепатобіліарної системи (ГБС). Встановлена патогенетична роль порушень неспецифічної резистентності та гуморальної ланки імунітету у хворих з хронічними захворюваннями ГБС у формуванні передчасного переривання вагітності. Виявлено дисбаланс цитокінів у сироватці крові та цервікальному слизі у жінок з обтяженим преморбідним фоном у період вагітності. Визначено особливості перебігу вагітності у пацієнток з НВ у анамнезі на фоні хронічних захворювань ГБС, що супроводжувалось суттєвими порушеннями показників ліпідного обміну, активацією процесів ліпопероксидації, зниженням антиоксидантного потенціалу крові, зокрема системи глутатіону, переважанням прозапальних властивостей крові над протизапальними. Проведення прегравідарної підготовки пацієнток з репродуктивними втратами в анамнезі виявило порушення системного імунітету та метаболічного гомеостазу, особливо за наявності загострення запального процесу в печінці. Патогенетично обґрунтовано доцільність проведення лікування із використанням імунотактивного засобу рибонуклеїнової кислоти в комбінації з антиоксидантами

(аргініну глутамат або етилметилгідроксипіридину сукцинат) у прегравідарному періоді (перший етап) та під час I триместру гестації (другий етап) продовжити курс профілактичного лікування за допомогою пробіотика на основі бактерій *Bacillus* в комбінації з препаратами есенціальних фосфоліпідів. Запропонований лікувальний комплекс дозволив стабілізувати імунометаболічний статус пацієнток з обтяженим преморбідним фоном, що клінічно проявлялося сприятливим перебігом вагітності.

Ключові слова: невиношування вагітності, загроза викидня, стеатоз печінки, неалкогольний стеатогепатит, патогенез, профілактичне лікування.

АННОТАЦІЯ

Бичевская Р. Г. Особенности иммунопатогенеза и иммунокоррекции у женщин с невынашиванием беременности на фоне хронических заболеваний гепатобилиарной системы. – Квалификационная научная работа на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени доктора медицинских наук по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология. – Одесский национальный медицинский университет МЗ Украины, Одесса, 2021.

Диссертация посвящена изучению клинко-патогенетических особенностей невынашивания беременности (НБ) у женщин с хроническими заболеваниями гепатобилиарной системы (ГБС). В работе приведены данные комплексного клинко-лабораторного и инструментального обследования 226 женщин репродуктивного возраста с НБ в раннем сроке. У всех обследованных диагностирована хроническая патология ГБС (стеатоз печени – 74 больных и неалкогольный стеатогепатит (НАСГ) – 152 больных). Установлена патогенетическая роль нарушений неспецифической резистентности (снижение показателей фагоцитарной активности моноцитов – ФАМ) и повышение уровня циркулирующих иммунных комплексов (ЦИК) за счет накопления среднемолекулярной фракции. Обнаружен дисбаланс цитокинов в сыворотке крови и цервикальной слизи у женщин с отягощенным преморбидным фоном в период беременности, характеризующийся высоким содержанием провоспалительного пула на фоне относительной недостаточности противовоспалительного. Выявлены особенности течения беременности у пациенток с НБ в анамнезе на фоне хронических заболеваний ГБС, что сопровождалось существенными нарушениями показателей липидного обмена, накоплением в крови продуктов перекисного окисления липидов (ПОЛ) – малонового диальдегида и диеновых конъюгатов, а также снижение содержания восстановленного глутатиона, что свидетельствует о наличии оксидативного стресса.

При угрозе прерывания беременности у пациенток с отягощенным акушерским анамнезом и хронической патологией ГБС отмечались максимально низкие показатели ФАМ, характеризующие фиксирующую, поглощающую и переваривающую способность моноцитов, а также высокое

содержание ЦИК в крови преимущественно за счет среднемолекулярной фракции, что указывало на склонность у этих пациенток к развитию иммунокомплексных реакций. У женщин с концентрацией ЦИК 3,9 г/л и выше в течение недели было диагностировано самопроизвольный выкидыш. При угрозе преждевременного прерывания гестации выявлено постепенное нарастание провоспалительных цитокинов в биологических жидкостях на фоне недостаточной продукции противовоспалительного (IL-10).

При неосложненном течении беременности в I триместре у женщин с хронической патологией ГБС и акушерскими потерями в анамнезе в сыворотке крови выявлено повышение уровня матриксной металлопротеиназы (ММП-9) из сохранившимся ее тканевого ингибитора (ТИМР-1). При угрозе выкидыша у обследованных пациенток наблюдался постепенный прирост фермента протеолиза на фоне уменьшения активности его тканевого ингибитора. Недостаточность в системе ММП и их тканевых ингибиторов у больных с отягощенным преморбидным фоном свидетельствует о несостоятельности полноценной инициации и начальных этапов развития эмбриона.

Полученные результаты исследования женщин с НБ на фоне хронической патологии ГБС потребовали проведения клинико-лабораторного обследования больных в прегравидарном периоде. У этих пациенток выявлены нарушения неспецифической резистентности на фоне повышенного содержания ЦИК в крови, а также дисбаланс цитокинового профиля крови. Наряду с иммунологическими сдвигами отмечались активация процессов ПОЛ на фоне угнетения системы антиоксидантной защиты. Нарушения липидного обмена были представлены повышением концентрации атерогенных липидов и снижением проатерогенной фракции. Выраженность изменений иммунометаболического гомеостаза напрямую зависела от активности воспалительного процесса в печени.

Назначение профилактического лечения при использовании иммуноактивного препарата рибонуклеиновой кислоты в сочетании с антиоксидантными средствами (аргинина глутамат или этилметилгидроксипиридина сукцинат) в периоде прегравидарной подготовки (первый этап) у пациенток с отягощенным преморбидным фоном способствовало восстановлению функциональной активности макрофагально-фагоцитирующей системы и снижению выраженности иммунокомплексных реакций, что проявлялось достижением устойчивой клинической ремиссии патологии ГБС. Комплексный иммуномодулирующий эффект препарата рибонуклеиновой кислоты в комбинации с аргинина глутаматом или этилметилгидроксипиридина сукцинатом проявлялся нормализацией соотношения между провоспалительными и противовоспалительными цитокинами. У обследованных женщин устранение сдвигов в системе ПОЛ–АОЗ и дисбаланса липидного обмена можно считать патогенетически обоснованным.

Проведение лечения с включением пробиотика на основе бактерий *Bacillus* в комбинации с эссенциальными фосфолипидами в гестационный

период (второй этап) способствовало сохранению концентрации ЦИК и баланса их фракционного состава в течение критического периода, а также нормализовало соотношение Th1/Th2, усиливая синтез IL-10. Дополнительное применение эссенциальных фосфолипидов в I триместре беременности снижало активность ферментов, потенцирующих синтез холестерина, что проявлялось сохранением липидного обмена. Стабильное течение беременности (до критического периода – 14–15 недель) отмечалось в 81,6 % случаев у женщин после фармакологической подготовки с использованием иммунокоррекции в прегравидарном периоде и препаратов с иммуномодулирующей активностью (пробиотика на основе бактерий *Bacillus*) в сочетании с эссенциальными фосфолипидами в ранние сроки гравидарности.

Ключевые слова: невынашивание беременности, угроза выкидыша, стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит, патогенез, профилактическое лечение.

SUMMARY

Bichevska R. G. Features of immunopathogenesis and immunocorrection in women with miscarriage on the background of chronic diseases of the hepatobiliary system. – Qualifying scientific work as a manuscript.

The thesis for a scientific degree of doctor of medical sciences by specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – The Odesa National Medical University MH of Ukraine, Odesa, 2021.

The dissertation summarizes the data of a complex clinical-laboratory and instrumental study of 226 patients of reproductive age with miscarriage on the background of chronic diseases of the hepatobiliary system (GBS). The pathogenetic role of disorders of nonspecific resistance and humoral immunity in patients with chronic GBS in the formation of premature termination of pregnancy has been established. Imbalance of cytokines in blood serum and cervical mucus in women with a burdened premorbid background during pregnancy was revealed. Peculiarities of pregnancy in patients with a history of HB on the background of chronic GBS diseases, accompanied by significant disorders of lipid metabolism, activation of lipoperoxidation, reduction of antioxidant potential of blood, including glutathione, the predominance of anti-inflammatory properties of blood. Pre-pregnancy training of patients with a history of reproductive losses revealed a violation of systemic immunity and metabolic homeostasis, especially in the presence of exacerbation of the inflammatory process in the liver. Pathogenetically substantiated the feasibility of treatment with the immunoactive nucleus in combination with antioxidants (glutargine or mexiprim) in the pre-pregnancy period (first stage) and during the first trimester of gestation (second stage) to continue immunocorrection with subalin-forte or forbine or preparations of essential phospholipids. The proposed treatment complex allowed to stabilize the immuno-metabolic status of patients with a burdened premorbid background, which was clinically manifested by a favorable course of pregnancy.

Key words: miscarriage, risk of miscarriage, hepatic steatosis, non-alcoholic steatohepatitis, immunopathogenesis, immunocorrection.