

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ МОЗ УКРАЇНИ

На правах рукопису

МАНАСОВА ГУЛЬСИМ СЕРІКБАЇВНА

УДК 618.3-06:616.9:616.71-007.234

ПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ, ПРОФІЛАКТИКА І
ЛІКУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ВАГІТНИХ З
ІНФІКУВАННЯМ ПЛАЦЕНТАРНОГО КОМПЛЕКСУ

14.01.01 – акушерство і гінекологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Наукові консультанти:

Зелінський Олександр Олексійович,

доктор медичних наук, професор;

Поворознюк Владислав Володимирович

доктор медичних наук, професор

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ	5
ВСТУП	7
РОЗДІЛ 1 ЕТІОПАТОГЕНЕТИЧНІ МЕХАНІЗМИ ФОРМУВАННЯ ПАТОЛОГІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ У ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ.....	16
1.1.Остеопатії вагітних як ускладнення гестаційного процесу	18
1.2.Перинатальне інфікування як фактор ризику розвитку остеопатій вагітних	38
1.3. Можливості профілактики і лікування остеопенічного синдрому під час вагітності	46
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	58
2.1. Загальноклінічні методи обстеження	60
2.2. Методи діагностики перинатального інфікування	64
2.3. Клінічне обстеження новонароджених	67
2.4. Спеціальні методи дослідження метаболізму кісткової тканини	68
2.5. Спеціальні методи дослідження структурного стану кісткової тканини	74
2.6. Методи лікування остеопенічного синдрому у вагітних з перинатальним інфікуванням	76
2.7. Методи статистичної обробки результатів дослідження	80
РОЗДІЛ 3 ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ СЕРЕД ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ	83
РОЗДІЛ 4 ОСТЕОПАТІЇ ВАГІТНИХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ	91

4.1. Особливості загальносоматичного і репродуктивного анамнезу вагітних із патологією кістково-суглобової системи	93
4.2. Характеристика патології кістково-суглобової системи	97
4.3. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок із патологією кістково-суглобової системи	100
4.4. Лабораторні показники у вагітних із патологією кістково-суглобової системи	103
РОЗДІЛ 5 РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ	
ВАГІТНИХ	106
5.1. Клінічна характеристика обстежених вагітних	106
5.2. Клінічна характеристика перебігу вагітності, результатів пологів в обстежених вагітних	113
5.3. Етіологічна характеристика факторів, що обумовлюють перинатальне інфікування в обстежених вагітних	117
5.4. Ультрасонографічні ознаки перинатального інфікування	120
5.5. Показники імунологічного статусу у обстежених вагітних	126
5.6. Особливості періоду адаптації у новонароджених. Результати спостереження за розвитком кістково-м'язевої системи дітей протягом першого року життя	133
РОЗДІЛ 6 ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ	
ТКАНИНИ В ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ	139
6.1. Результати дослідження кальцій-фосфорного обміну	139
6.2. Результати дослідження кальційрегулювальних гормонів	148
6.3. Результати дослідження біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини	154
6.4. Результати денситометричного дослідження структурного стану кісткової тканини	162
6.5. Залежність структурно-функціонального стану кісткової тканини від досліджуваних параметрів та їх кореляційні взаємовідносини.....	166

РОЗДІЛ 7 РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ КАЛЬЦІЙВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПРЕПАРАТУ З ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНОЮ ДІЄЮ У ТЕРАПІЇ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ІНФІКУВАННЯМ	174
7.1. Клінічне обґрунтування можливості використання препарату з імуномодулювальною дією та кальційвмісних препаратів в лікуванні остеопенічного синдрому	174
7.2. Динаміка клінічних проявів остеопенічного синдрому на фоні лікування	176
7.3. Зміни показників кальцій-фосфорного і білкового обміну	180
7.4. Зміни показників кальційрегулювальних гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини	183
7.5. Зміни денситометричних показників на фоні терапії	186
7.6. Динаміка деяких показників імунологічного статусу на фоні лікування	188
7.7. Ведення пологів в обстежених вагітних	192
РОЗДІЛ 8 АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	201
ВИСНОВКИ	241
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	246
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	248
ДОДАТОК А. АЛГОРИТМ СПОСТЕРЕЖЕННЯ І ВЕДЕННЯ ЖІНОК З ОСТЕОПЕНІЧНИМ СИНДРОМОМ.....	306

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ
І ТЕРМІНІВ

АПД	– аномалії пологової діяльності
ВКМ	– вікова кісткова маса
ВПІ	– верифіковане перинатальне інфікування
ВУІ	– внутрішньоутробне інфікування
ВПГ	– вірус простого герпесу
ЗВУР	– затримка внутрішньоутробного розвитку
ІМК	– індекс міцності кістки
ІМТ	– індекс маси тіла
ІФА	– імуноферментний аналіз
КаТ	– кальцитонін
КТ	– кісткова тканина
КФО	– кальцій-фосфорний обмін
КФС	– кальцій-фосфорне співвідношення
МЩКТ	– мінеральна щільність кісткової тканини
НЦД	– нейроциркуляторна дистонія
ОП	– остеопороз
ОПС	– остеопенічний синдром
ОсК	– остеокальцін
ОЩ	– оптична щільність
ПКМ	– пікова кісткова маса
ПТГ	– паратиреоїдний гормон
Ca+	– загальний кальцій
Ca++	– іонізований кальцій
СВ	– стандартне відхилення
ССЗВ	– синдром системної запальної відповіді
Т – критерій	– відхилення від пікової кісткової маси

ТРКФ	– тартрат-резистентна кисла фосфатаза
УЗДМ	–ультразвукова денситометрія
ФНПа	– фактор некроза пухлини- α
ЦК	–цитокіни
ЦМВ	– цитомегаловірусна інфекція
Ig	– імуноглобулін
β -CrossLapps	– продукти деградації колагену 1 типу
Z - критерій	– відхилення від вікової кісткової маси

ВСТУП

Актуальність теми. У теперішній час, разом із захворюваннями серцево-судинної системи, цукровим діабетом, патологія кістково-м'язевої системи є однією з провідних проблем, яка значною мірою впливає на соціально-економічні процеси суспільства, здоров'я та якість життя в цілому. Частота захворювань кістково-м'язевої системи, зокрема остеопорозу (ОП) невпинно зростає і набуває характер «епідемії неінфекційного генезу», у зв'язку з чим ВООЗ оголосила 2000 – 2010 рр. десятиліттям опорно-рухової системи, поставивши ОП на 2-е місце після серцево-судинних захворювань. ОП помітно помолодшав і все частіше реєструється у людей молодого і середнього віку, а у жінок частота переломів у 3-6 разів є вищою, ніж у чоловіків [36, 94, 109, 137, 421, 512].

В Україні захворювання кістково-м'язевої системи також характеризуються широким поширенням серед населення, супроводжуються тривалою втратою працездатності і в структурі захворюваності та інвалідизації посідають відповідно 4-е і 2-е місця після захворювань серцево-судинної, дихальної і травної систем. Показники поширення захворювання в різних регіонах країни за останні роки мають чітку тенденцію щодо підвищення. Показник інвалідності в 2004 році підвищився на 4,5 % порівняно з 2000 роком [84, 189, 195].

Наразі прийнято до уваги тезу, що джерела формування патології кісткової тканини закладені в дитячому та юнацькому віці. Різномоментні внутрішні і зовнішні фактори, що впливають на жіночий організм у період зачаття, внутрішньоутробного розвитку, дитинства, період статевого дозрівання, а також наявність супутніх захворювань серця, легень, шлунково-кишкового тракту та ін. відіграють значну роль у механізмах розвитку ОП [99, 192, 251, 257, 339].

Незважаючи на значні успіхи у вивченні проблеми остеопорозу в жінок у пері - і постменопаузальному періоді життя, частота остеопенії і остеопорозу в процесі гестації, патогенетичні механізми розвитку патології кісткової тканини (КТ), критерії діагностики та лікування ОП у цей відповідальний період життя вивчені недостатньо. Останнім часом в літературі з'явилися публікації, присвячені вивченню клінічних і метаболічних змін кісткової системи, які виникають при вагітності. Існує думка, що основною причиною розвитку ОП у жінок в віці до 45 років є втрата кальцію, що пов'язано з потребами під час вагітності і лактації [54, 159, 181, 184, 286].

На особливу увагу заслуговують розширення і розриви сідничних сполучень, зокрема, лонного сполучення. Частота дисплазії лонного зчленування коливається від 2,2 % до 52 %. Велика різниця в оцінці частоти даної патології обумовлена недостатньою увагою дослідників, з одного боку, і відсутністю чіткої дефініції даного захворювання, з іншого [45, 62, 114, 156, 157, 262, 263, 295].

Розвиток вагітності з моменту запліднення і до закінчення пологів супроводжується інтенсифікацією всіх видів обмінних процесів і складною перебудовою адаптаційно-компенсаторних механізмів материнського організму внаслідок створення нової ендокринної рівноваги [169, 218].

Різко збільшена потреба організму вагітної в кальції і фосфорі обумовлюється необхідністю мінералізації скелета плоду і створенням запасів кальцію для подальшої лактації [2, 227, 286, 399].

При порушенні компенсаторно-приспосувальних механізмів, які забезпечують кальцієвий гомеостаз при вагітності, виникає негативний кальцієвий баланс, що компенсується тільки шляхом посиленої резорбції кальцію з кісткової тканини і прогресуванням остеопенії [2, 12, 184, 396].

Особливу роль у стані репродуктивного здоров'я жінки відіграє інфекційна патологія. Внутрішньоутробне інфікування (ВУІ) спостерігається в 10 % - 42 % вагітних і значно впливає на показники репродуктивних втрат, зокрема частота ранньої неонатальної захворюваності і смертності в випадку

внутрішньоутробного інфікування коливається в межах від 5,3 до 27,4 %, а мертвонародження досягає 16,8 % [86, 87, 89].

За даними МОЗ України, сьогодні в нашій країні народжується тільки 6 % практично здорових дітей; кожна третя дитина має відхилення в фізичному чи психічному розвитку, кожна друга є носієм цитомегаловірусної (ЦМВ), герпесвірусної (ВПГ) чи інших інфекцій. Інфекційна патологія діагностується у 50-60 % госпіталізованих доношених і у 80 % недоношених новонароджених [87, 216].

При вивченні механізмів регулювання кальцієвого гомеостазу при вагітності необхідно враховувати вплив і системних гормонів, і місцевих факторів. За останні 2 десятиліття ідентифіковано велику кількість цитокінів, що продукуються моноцитами і лімфоцитами, і відіграють значну роль у фізіологічному перебігу вагітності, а також відображують інтенсивність запальної реакції. Деякі з виявлених цитокінів беруть участь в процесах як формування, так і резорбції кістки. Цитокіни можуть бути потенційними кандидатами на пояснення патогенетичних механізмів розвитку остеопорозу у вагітних [141, 285].

Інфекційний вплив під час вагітності з персистенцією збудника, генералізацією запального процесу та активацією «цитокінового механізму регуляції гестаційного процесу» може проявлятися порушеннями ембріо- і органогенезу, функціонального становлення систем, а також відстроченими клінічними проявами. Вторинні імунодефіцитні стани збільшують ризик розвитку різних супутніх захворювань, одним із яких стає остеопороз [207, 210, 296, 453].

Неспроможність чи недостатня потужність контррегулюючих систем провокує надлишок виділення ростових факторів і призводить до персистування патологічного стану, зокрема, хронічних інфекцій, які, в свою чергу, провокують багаточисленні системні порушення й ураження здорових тканин, у тому числі і кісткової [208, 226, 254].

Не виключено наукову тезу, що персистуюче інфікування фето-

плацентарного комплексу у вагітних із різними варіантами інфекцій із сімейства TORCH також може впливати на стан кісткового метаболізму з подальшим зростанням ризику материнського і перинатального травматизму в пологах. Отже, з такої точки зору, патогенетичні механізми розвитку патології кісткової тканини у даної когорти вагітних практично не вивчені; відповідно, відсутні рекомендації щодо можливості своєчасної діагностики, профілактики та лікування.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами.

Робота є частиною комплексної науково-дослідницької програми Одеського національного медичного університету «Патогенетичні механізми формування, профілактики і лікування патології кісткової тканини у жінок у зв'язку зі станом їх репродуктивного здоров'я», номер державної реєстрації 0110U006661. Автором самостійно виконано роботу щодо дослідження патогенетичних механізмів, методів профілактики та лікування патології кісткової тканини у вагітних з інфікуванням плацентарного комплексу.

Мета і задачі дослідження:

Метою роботи стало визначення стратегії ведення вагітних з остеопенією (остеопорозом) на фоні верифікованого перинатального інфікування (ВПІ); розробка диференційованих патогенетично обґрунтованих алгоритмів до прогнозування, діагностики, профілактики та лікування остеопенічного синдрому у вагітних із перинатальним інфікуванням на основі вивчення особливостей кальцій-фосфорного обміну, активності деяких кальційрегулювальних гормонів і біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини, а також змін окремих ланок імунологічного статусу.

Для досягнення вказаної мети були визначені наступні завдання:

1. Вивчити за даними ретроспективного аналізу медичної документації епідеміологію та ймовірні причини виникнення остеопенічного синдрому у жінок репродуктивного віку та особливості перебігу вагітності й пологів у жінок із патологією КТ різного генезу.

2. Провести проспективне дослідження особливостей перебігу вагітності та пологів у вагітних з верифікованими перинатальними інфекціями (ВПІ).
3. Дослідити структурно-функціональний стан КТ у вагітних із ВПІ у динаміці гестаційного процесу, визначити частоту остеопенічного синдрому (ОПС).
4. Дослідити особливості гуморального та клітинного імунітету у вагітних з остеопенічним синдромом на тлі перинатального інфікування.
5. Оцінити перебіг періоду адаптації новонароджених та провести динамічне спостереження за особливостями розвитку кістково-м'язової системи протягом першого року життя у дітей, що народилися у вагітних з остеопенічним синдромом на тлі перинатального інфікування.
6. На підставі проведених досліджень визначити ймовірні патогенетичні механізми розвитку остеопенічного синдрому у вагітних із перинатальним інфікуванням.
7. Розробити патогенетично обґрунтовані алгоритми діагностики, профілактики і лікування патології кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням.

Об'єкт дослідження.

Остеопенія та остеопороз у жінок репродуктивного віку, у вагітних із перинатальним інфікуванням, кальцій-фосфорний обмін, деякі кальційрегулюючі гормони і маркери ремоделювання та структурний стан кісткової тканини у здорових вагітних та у вагітних з інфікуванням; особливості перебігу періоду адаптації у новонароджених від матерів із остеопенічним синдромом та становлення динамічних і статичних функції цих дітей протягом першого року життя; діагностика, прогнозування, рання профілактика та лікування остеопенічного синдрому.

Предмет дослідження.

Клініко-анамнестичні дані, особливості кальцій-фосфорного гомеостазу, динаміка кальційрегулювальних гормонів, маркерів ремоделювання, структурний стан кісткової тканини, стан імунітету у жінок із перинатальним

інфікуванням; аналіз перебігу періоду адаптації новонароджених та їх розвитку протягом першого року життя; результати впровадження алгоритмів діагностики, профілактики і лікування остеопенічного синдрому у вагітних із верифікованим перинатальним інфікуванням.

Методи дослідження – загальноклінічні, біохімічні, бактеріоскопічні бактеріологічні, імуноферментні, імуноелектрохемилюмінесцентні, фотометричні, ультразвукові, доплерометричні, ультрасоноденситометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів.

Уперше досліджено епідеміологічні особливості та частоту поширення остеопенії та остеопороза у жінок репродуктивного віку в Одеському регіоні; вивчено вплив ВПІ на стан КТ вагітних у динаміці гестаційного процесу, визначено частоту ОПС.

На основі дослідження особливостей ремоделювання та структурного стану КТ, змін гуморального та клітинного імунітету визначено патогенетичні механізми розвитку ОПС у вагітних із ВПІ; вивчено кореляційну залежність ступеня запальної реакції при ВПІ та ОПС у вагітних.

Уперше встановлено, що метаболізм КТ у вагітних з ВПІ характеризується активацією обох фаз ремоделювання, тоді як у фізіологічних умовах швидкість резорбції перевищує швидкість її синтезу; доведено, що втрати мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ) при ВПІ характеризуються більш високою інтенсивністю.

Встановлено, що період адаптації у кожної третьої дитини, народженої від матері з ОПС на тлі ВПІ, характеризується клінічними ознаками гіпокальціємії; показано, що розвиток опорно-рухової системи цих дітей протягом першого року життя визначається уповільненням фізичного розвитку і становлення статичних та динамічних функцій.

Уперше розроблено алгоритми діагностики порушень процесів ремоделювання КТ у вагітних із ВПІ на основі визначення в крові вітаміну D,

остеокальцину (ОсК), тартрат-резистентної кислої фосфатази (ТРКФ), фактора некрозу пухлини α (ФНПа).

Розроблено патогенетично та науково обґрунтований, ефективний метод профілактики та лікування ОПС у вагітних із ВПІ з використанням кальційвмісного препарату III покоління та імунокоректора. Вперше запропоноване виділення вагітних із ВПІ у групу ризику за розвитком ОП, розроблено алгоритм ведення та профілактики остеопенічних ускладнень у цих жінок.

Практичне значення одержаних результатів.

Виявлено епідеміологічні особливості розвитку ОП у жінок репродуктивного віку. З'ясовано клініко-функціональні і лабораторні особливості ОПС у вагітних з ВПІ.

Розроблено алгоритм спостереження та ведення жінок на етапі догравідарної підготовки та в подальшому, на етапі вагітності. Запропоновано формування в жіночих консультаціях груп ризику за розвитком патології КТ і використання ультразвукової денситометрії (УЗДМ) як скринінгового методу оцінювання стану кісткової тканини у вагітних.

Упровадження розробленого способу профілактики і лікування остеопенії у вагітних із ВПІ дозволило стабілізувати структурно-функціональний стан КТ, покращити якість життя вагітних, оптимізувати тактику розродження, поліпшити перинатальні наслідки для жінок і дітей. Упровадження розробленого способу дозволило також знизити ризик захворюваності новонароджених, створити позитивний вплив на показники лінійного росту і розвиток кістково-м'язової системи дітей протягом першого року життя.

Своєчасна діагностика, профілактика і лікування ОПС під час вагітності дозволять попередити розвиток ОП у пери- і постменопаузальному віці, що має велике медико-соціальне, економічне значення для держави.

Результати дослідження впровадженні у пологових будинках №1, №2, №5 та №7 м. Одеси. Матеріали дисертаційної роботи використовуються при

викладанні дисципліни «Акушерство» на кафедрах акушерства та гінекології №1 та №2 Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача.

Автором самостійно розроблено програму та методологію дослідження та проведено: клініко-епідеміологічний ретроспективний аналіз амбулаторних карт і результатів УЗДМ жінок репродуктивного віку; ретроспективний аналіз історій вагітності й пологів жінок із патологією КТ; проспективний аналіз перебігу вагітності, пологів, періоду адаптації новонароджених та спостереження за розвитком кістково-м'язової системи цих дітей протягом першого року життя. Здобувачем особисто проведено обстеження, ведення, лікування і розродження обстежених вагітних; більшість клінічних і біофізичних досліджень.

Біохімічні, загальноклінічні дослідження виконано за допомогою клінічної лабораторії пологового будинку №5 м. Одеси; імуноферментні дослідження виконано в багатопрофільній діагностичній лабораторії «Діамед» на базі пологового будинку №5 м. Одеси а також у лабораторії відділу клінічної фізіології і патології опорно-рухової системи інституту геронтології НАМН України. Ультразвукову денситометрію виконано на базі стоматологічного центру «Овасак» (м. Одеса). Автор висловлює їм щирю подяку.

Статистичну обробку, аналіз та узагальнення результатів дослідження, формулювання висновків та практичних рекомендацій, а також оформлення дисертаційної роботи виконано автором самостійно.

Апробація результатів дисертації.

Основні положення роботи доповідалися та обговорювалися на засіданнях Одеського відділення Асоціації акушерів-гінекологів України (2006–2012), на всеукраїнських науково-практичних конференціях Асоціації акушерів-гінекологів (2003–2011), на XIII з'їзді акушерів-гінекологів України з міжнародною участю (Одеса, 2011), а також на таких науково-практичних конференціях: «Екстрагенітальна патологія в акушерстві. Інноваційні технології в акушерстві і гінекології» (Ялта, 2010), «Кістково-м'язова система

та вік» (Луганськ, 2011), «Захворювання кістково-м'язової системи та вік» (Євпаторія, 2012), на науково-практичній конференції з міжнародною участю «Менопауза, андропауза та захворювання кістково-м'язової системи» (Чернігів, 2012), а також на міжнародному форумі “6th World congress of the international society of physical and rehabilitation medicine” (San-Juan, Puerto-Rico, 2011).

Результати дослідження використовуються в практичній роботі в пологових будинках м. Одеса № 1, 2, 5, 7, у навчальному процесі на кафедрах акушерства та гінекології Одеського національного медичного університету МОЗ України.

Публікації.

За темою дисертації опубліковано 29 наукових праць: 1 посібник, 25 статей у виданнях, рекомендованих ДАК Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України, 2 патенти, 1 теза доповіді.

РОЗДІЛ 1

Етіопатогенетичні механізми формування патології кісткової тканини у вагітних з перинатальними інфекціями

Стан кісткової тканини у вагітних привертав увагу акушерів-гінекологів ще з середини минулого століття. Клініка остеопорозу у молодих матерів під час вагітності і лактації вперше була описана в 1948 р. F. Albright, E. C. Reifenstein; потім у 1955 р. B. Nordin и A. Rorer [296, 453].

Вивчення особливостей ремоделювання кісткової тканини набуло особливої актуальності на фоні тривалого зростання частоти метаболічних захворювань скелета, що супроводжується високими показниками інвалідизації і смертності населення, колосальними матеріальними затратами на вирішення даної проблеми [56,94,256,435, 449].

У науковій літературі не так часто описуються випадки переломів хребців і шийки стегнової кістки під час вагітності, які обумовлені транзиторним остеопорозом. Автори подібних повідомлень відмічають, що маніфестація ОП під час вагітності відбувається без будь-якої попередньої травматизації чи інфекційного, запального початку і в реальності подібні переломи зустрічаються набагато частіше [447, 478, 499].

В узагальнених даних W. Khovidhunkit і S. Epstein (1996) мова йде про 80 пацієток у віці від 16 до 38 років, у яких був виявлений ОП, асоційований з вагітністю. Клінічна симптоматика ОП у цих вагітних не відрізнялася від такої при будь-яких інших його формах: больовий синдром в грудному, поперековому відділах хребта. Деякі пацієнтки відзначали зниження ваги. Більш вираженим больовий синдром був у післяпологовому періоді – у 56%, в останньому триместрі у – 41%, в процесі пологів – у 3%. Більшість жінок були першовагітні – 70%, народжуючими вдруге – 23%, треті пологи мали відбутися у 7%. У всіх цих вагітних був виключений фактор можливого вторинного остеопорозу [399].

Згідно з даними R. Smith, A. J. Phillips (1998), клініка ОП під час вагітності найчастіше проявляється в 3-му триместрі або відразу після пологів, основною скаргою пацієнток є біль у спині. Денситометричні показники свідчать про значне погіршення стану кісткової тканини. Автори відзначають відсутність у цих жінок будь якої екстрагенітальної патології і вважають вагітність тригером резорбції кісткової тканини и розвитку ОП [496, 509].

За останні роки частіше почали з'являтися зарубіжні і вітчизняні публікації, присвячені вивченню структурно-функціонального стану кісткової тканини під час вагітності. Безсумнівним є факт роботи організму жінки в період вагітності в умовах напруження всіх видів обміну речовин. Біологічна роль кальцію, його участь у багатьох фізіологічних процесах в якості медіатора, а також необхідність мінералізації скелета плоду під час вагітності пред'являють особливі вимоги до кальцієвого гомеостазу [2, 220, 221, 306]

У дитинстві і пубертатному періоді на накопичення піка кісткової маси впливають множинні фактори, включаючи спадковість, стать, дієту, фізичну активність, ендокринний статус, а також і спорадичні фактори ризику (наприклад, куріння) [302, 327, 329, 340, 356, 359]. У доповнення до цих факторів, на які можна впливати, у теперішній час доведено вплив внутрішньоутробного періоду, коли вже може бути запрограмований ризик переломів у подальшому житті [484]. Дефіцит вітаміну D у матері обумовлює зниження мінералізації кісткової тканини в період внутрішньоутробного розвитку (мала маса тіла при народженні) і в постнатальному періоді життя (недостатній набір маси тіла і зросту в подальшому). У зв'язку з цим, оптимізація і раціональне харчування жінок у період вагітності є однією із основ профілактики розвитку ОП у зрілому віці [326, 347, 353, 481, 483].

У більшості випадків фізіологічні механізми адаптаційних змін у гомеостазі кальцію адекватно забезпечують потреби організму матері і плоду. Але для тих випадків, коли йдеться про виражені порушення в мінеральному обміні, що призводять до порушення мінералізації кісткової системи плоду і ризику

остеопоретичних переломів у матері, є дуже важливим розуміння патогенетичних механізмів формування даної патології [30, 523].

У патогенетичних механізмах розвитку остеопорозу під час вагітності відіграють значну роль багаточисленні фактори, що впливають на перебудову кісткової тканини. Особливу роль у метаболізмі кісткової тканини відіграє перебудова нейрогуморальної системи і формування нового ендокринного органу – плаценти, яка бере активну участь у синтезі, регуляції і транспортуванні кальційрегулювальних гормонів [55, 63, 98, 233, 381].

1.1. Osteopatії вагітних як ускладнення гестаційного процесу

Остеопороз – метаболічне захворювання скелета, що характеризується зменшенням ваги кісткової тканини, порушенням її мікроархітекtonіки з наступним підвищенням крихкості і збільшенням ризику переломів [134, 139, 174,]. Термін «остеопенія» чи «остеопороз вагітних» введений тільки останнім часом, але зустрічається в літературі все частіше [19, 195, 277, 282, 336, 373, 390].

Кістка являється не тільки органом опори, але і важливим учасником мінерального обміну, що має власне русло мікроциркуляції: кровообіг у кістці близький до рівня кровообігу в скелетному м'язі у стані спокою і його рівень складає 3 мл/хв на 100 г тканини. Відповідно до сучасних даних кістка розглядається як динамічна тканина з високою чутливістю до різних регуляторних ендо- і екзогенних факторів. На долю кровотоку в кістці і кістковому мозку доводиться близько 10 % від загального кровотоку в тілі дорослої людини [76, 97]. Завдяки пористості кісткового матриксу створюється велика площа контактів мікроциркуляторного русла з міжклітинною рідиною; щороку перебудовується до 4 % загальної маси кісткової речовини, а за 10-15 років дорослої людини відновлюється половина маси його скелета [252, 395].

У ремоделюванні кісткової тканини існує певний порядок подій: нова кістка не з'являється там, де не було резорбції в субперіостальному просторі. У здорової людини кожна кісткова ремоделююча система є постійною величиною за часом утворення і кількістю. За 30 днів руйнується 100 мкм кістки, а 100 мкм нової кістки заміщається близько 90 днів, тобто повний цикл здійснюється приблизно протягом 120 днів. Тривалість вагітності - 266-280 днів, тобто, навіть при фізіологічному перебігу в осередку ремоделювання кісткової тканини не може закінчитися повний цикл, що завершується формуванням нової кістки [210].

При фізіологічному перебігу в організмі вагітної спостерігається ряд змін, які відіграють провідну роль у кальцій-фосфорному гомеостазі.

По-перше, спостерігається ряд гемодинамічних змін: збільшуються об'єм циркулюючої крові (ОЦК) і об'єм позаклітинної рідини, що супроводжується зміною швидкості клубочкової фільтрації. У 1 та 2 триместрах вагітності відмічається збільшення швидкості клубочкової фільтрації, в 3 триместрі – деяке зниження [9, 269, 286].

При фізіологічному перебігу гестаційного процесу ОЦК зростає протягом всієї вагітності, причому найбільш інтенсивно – у другій її половині; пов'язана із цим процесом гемодилуція відображається на концентрації кальцію в сироватці крові. Об'єм плазми зростає з 2600 мл на 45% (на 1250 мл – при першій вагітності, на 1500 мл – при наступних) і становить до терміну пологів 3900 - 4000 мл; це супроводжується інтенсифікацією ниркової фільтрації – виникає так звана фізіологічна абсорбтивна гіперкальціурія. Разом з цим процесом посилюється реабсорбція кальцію в ниркових канальцях, що сприяє підтримці балансу в кальцієвому гомеостазі [169, 184, 278].

По-друге, збільшення ниркового кровотоку сприяє активації ферменту 1α -гідроксилази, що призводить до підвищення утворення активного метаболіта вітаміну D – 1,25-дигідроксихолекальциферола ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$); цей процес, у свою чергу, супроводжується збільшенням абсорбції кальцію в кишечнику [281, 468, 488].

По-третє, метаболічні зміни, зокрема поступове зменшення кількості білку у міру прогресування вагітності, можуть призводити до зниження транспортування кальцію через біомембрани [184, 258].

По-четверте, здійснюється трансплацентарне перенесення кальцію до плоду, що забезпечує розвиток усіх його тканин, включаючи внутрішні органи, тканини очей, вух, шкіри, волосся, нігтів, зростання кісток і зубів, формування нервової системи, серця і м'язів. Підраховано, що 13 мг кальцію на годину і 300 мг на день проходить через плаценту до плоду; при народженні він повинен накопичити до 25 000 мг кальцію [38, 39, 52, 72]. Плод акумулює близько 30 г кальцію з материнського організму, який в основному відкладається в скелет плода в 3 триместрі вагітності [2, 13, 96].

Потреба організму жінки в період вагітності в кальції зростає приблизно на 300 мг у день. Необхідно також врахувати участь кальцію в процесах згортання крові, нейро-м'язовій передачі, скороченні м'язів, роботі серця і інших фізіологічних реакціях. Окрім перерахованого, втрати кальцію мають відбутися також після пологів у процесі лактації [14, 28, 73, 107, 307, 364].

Організм матері, імовірно, може адаптуватися до зростаючої потреби у кальції за допомогою збільшення резорбції кісткової тканини або за рахунок інтенсифікації абсорбції кальцію з кишечника і зменшення екскреції кальцію з сечею. Збільшення кишкової абсорбції кальцію забезпечується активізацією вітаміну D внаслідок підвищення кількості естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену і пролактину, синтез яких при вагітності значно зростає [298, 321, 322, 352, 502].

У здорових вагітних резерв компенсаторно-приспосувальних змін достатній для підтримки кальцій-фосфорного гомеостазу і збереження концентрації кальцію на безпечному для кісткової системи рівні.

У процесах ремоделювання кісткової тканини беруть участь ряд системних та локальних чинників: 1) кальційрегулювальні гормони: паратиреоїдний (ПТГ), кальцитонін (CaT), активний метаболіт вітаміну D – кальцитріол; 2). системні гормони: глюкокортикоїдні, тиреоїдні гормони, статеві гормони,

соматотропний гормон, інсулін; 3). місцеві фактори: простагландини, інтерлейкіни, фактор некроза пухлин (ФНП), остеокластактивуючий фактор і ін.; 4). ростові фактори: інсуліноподібні ростові фактори – ІФР-1, ІФР-2, ростовий фактор фібробластів, трансформуючий фактор росту, ростовий фактор тромбоцитарного походження, епідермальний ростовий фактор і ін. [210, 323, 332, 387, 451, 452, 466, 471, 476, 531].

Системна регуляція кальцієвого гомеостазу під час вагітності залежить від взаємодії багатьох складових, які в різних умовах функціонування можуть надавати на метаболізм кісткової тканини різний вплив. Це може бути як стимуляція кісткоутворення, так і резорбція кістки одним і тим же гормоном [195, 287]. При фізіологічному перебігу вагітності активація естрогенів, прогестерону, плацентарного лактогену, пролактину і соматотропного гормону супроводжується синтезом в нирках ферменту 1α -гідроксилази, який сприяє активації вітаміну D і кальцій-залежної АТФ-ази. У результаті в ентероцитах збільшується синтез кальбіндіна, білка, який забезпечує транспортування кальцію з просвіту кишечника у кров, що призводить до гіперкальціємії. Таким чином запускається механізм активації кальцитоніну, який згідно основний фізіологічної ролі сприяє транспортуванню кальцію в кісткову тканину [322, 334, 344, 502, 507].

Наукові дані про зміни кальцій-фосфорного обміну (КФО) при вагітності суперечливі; багато експериментальних досліджень [398, 479, 487, 511]

За одними даними, будь-які зміни в сироватковому рівні кальцію в крові вагітних упродовж гестаційного процесу відсутні [254,433,474]; за іншими – фізіологічний перебіг вагітності характеризується поступовим зниженням концентрації кальцію [12, 53, 54, 113, 131, 227, 240, 278, 468].

У наукових працях показано, що в крові здорових годуючих жінок рівень сироваткового кальцію, у т. ч. іонізованого (Ca^{++}), може бути підвищеним, але залишатися в межах фізіологічного діапазону; кількість фосфору може бути підвищена, імовірно, за рахунок вимивання його з кісток [405, 527].

Відомо, що велике значення має надходження кальцію в організм із їжею. В ході дослідження впливу дієти на КФО у юних вагітних виявлене наступне. У матерів, що споживали переважно молоко, вміст фосфору, вітаміну D і магнію, а також сироватковий рівень фолатів і вміст вітаміну D у пуповинній крові були більш високими. У матерів, що споживали переважно апельсиновий сік без дотації кальцію, рівень фосфору в крові був підвищений, але зміст фолатів і вітаміну D – зниженим. Вага новонароджених у групі жінок, що споживали молоко, перевищувала вагу дітей в групах, що споживали апельсиновий сік і апельсиновий сік із кальцієм. Науковці дійшли висновку, що дієта у юних матерів, яка посилена кальційвмісними продуктами, забезпечує більш високі рівні вітаміну D і фолатів, а новонароджені мають більшу вагу та адекватну мінералізацію кісткової тканини [57, 319].

Згідно з дослідженнями Судакова Д. С. (2011) при фізіологічному перебігу вагітності у міру збільшення терміну гестації зміни концентрації загального та іонізованого кальцію, фосфору в крові, добової екскреції кальцію з сечею свідчать про посилення кісткового обміну [240].

Стосовно екскреції кальцію з сечею – науковці повідомляють, що фізіологічна вагітність супроводжується поступовим збільшенням цього показника в міру її прогресування [53,183,468]. Втрати кальцію компенсуються збільшеним всмоктуванням кальцію в шлунково-кишковому тракті в другому і третьому триместрах [163, 397, 436].

Установлено кореляційну залежність між структурними показниками мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ), рівнем сироваткового іонізованого кальцію і його екскрецією з сечею. У вагітних з діагностованим ОП виявлені мінімальні значення іонізованого Ca^{++} в крові і максимальні рівні його екскреції з сечею. Крім того, виявлено статистично достовірне зниження концентрації неорганічного фосфору в плазмі крові [281, 282].

Предикторами порушень кальцій-фосфорного обміну і кісткового метаболізму є неспецифічні симптоми кальцієвої недостатності (парестезії, болі в кістках тазу, «нічна ломота», судоми в литкових м'язах та ін.). Дотація

кальцію робить позитивний ефект на самопочуття жінок, що підтверджувалося однонаправленими змінами вмісту загального, іонізованого кальцію, неорганічного фосфору в крові, а також екскреції кальцію з сечею [53].

У вагітних відзначається не лише дефіцит мікроелементів, але і порушується співвідношення кальцій/фосфор [113]. У літературі також є відомості про гіперкальциємію у вагітних з остеопенічним синдромом [453, 474, 287, 453].

При вивченні мінерального обміну у жінок з порушеною толерантністю до глюкози виявлено, що при цій патології в сироватці у вагітних з чинниками ризику розвитку цукрового діабету і у вагітних з преекслампсією достовірно понижений вміст іонізованого кальцію і неорганічного фосфору. Ця робота цікава з точки зору того, що цукровий діабет є чинником ризику розвитку вторинного ОП [23, 143, 508, 526]. Одним із загальновизнаних факторів ризику розвитку остеопорозу у жінок репродуктивного віку визнаний нейрообмінно-ендокринний синдром, частота якого складає, за даними різних авторів, 10-15% [17].

Отже, аналіз літературних даних свідчить про те, що фізіологічний перебіг вагітності супроводжується тими або іншими змінами концентрації загального і іонізованого кальцію та фосфору в крові, добової екскреції кальцію з сечею, які, у свою чергу, відбивають зміни метаболічної активності кісткової тканини.

У літературі є відомості, що мінеральна щільність кісткової тканини після припинення лактації швидко відновлюється: вживання алкоголю перешкоджає даному процесу [490]. Показано також, що дефіцит окситоцину може сприяти порушенню метаболізму кісткової тканини [423].

Іншими дослідниками в експерименті виявлено, що остеокласти з клітин-попередників з пуповинної крові менш схильні до апоптозу, ніж остеокласти з периферичної крові [467].

Стан твердих тканин зубів і пародонту є одним з ділянок кісткової тканини, які чуйно реагують на недолік в організмі кальцію: є дослідження, якими підтверджено негативний вплив вагітності на стан зубів [247].

Відомо, що надходження в організм екзогенного кальцію регулюється активним метаболітом вітаміну D - $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - кальцитріолом, який проникає в ентероцити та прискорює синтез кальційзв'язуючого білку кальбіндіна, сприяючи дифузії кальцію з просвіту кишечника. Також активується кальційзалежна АТФ-аза, за рахунок якої здійснюється транспорт кальцію з ентероцитів у судинну мережу і потім до органів-мішеней [445, 446, 450].

Вітамін D, синтезований в шкірі (холекальційферол) або той, що надходить із їжею (ергокальційферол), піддається в організмі ряду перетворень, перш, ніж стає активним. Перша реакція гідроксилування за участю мікросомального ферменту 25-гідроксилази здійснюється переважно в печінці і завершується утворенням малоактивної транспортної форми – $25(\text{OH})\text{D}_3$, яка депонується в жировій і м'язовій тканині невизначений проміжок часу. Подальша реакція 1α -гідроксилування здійснюється в проксимальному відділі канальців коркового шару нирок і завершується синтезом $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ – кальцитріолу, який й є активним метаболітом вітаміну D, що забезпечує його фізіологічний ефект. У процесі 1α -гідроксилування беруть участь нирки як матері, так і плоду, а також плацента. Кальцитріол діє більш повільно, ніж вітамін D (від декількох годин до днів), збільшує абсорбцію кальцію в кишечнику [13, 53, 403].

Значення вітаміну D для організму багатогранне. Добре відомо, що зниження концентрації 25OH -вітаміну D веде до персистуючого вторинного гіперпаратиреоїдизму з посиленням остеокластогенезу і прогресуючою остеорезорбцією. Адекватний рівень вітаміну D забезпечує нормальний результат вагітності для матері і плоду: якщо дефіцит вітаміну D відзначається з ранніх термінів вагітності, до 19 тижнів гестаційного віку у плодів формується рахітичний фенотип [351, 475]. Крім того, при дефіциті вітаміну D збільшується ризик онкологічних і інфекційних захворювань, захворювань серцево-судинної системи, цукрового діабету, аутоімунних захворювань, деменції, значно зростає ризик хронізації запальних процесів [120, 215, 363].

При вагітності в реакції 1α -гідроксилювання в проксимальному відділі каналців кори нирок і синтезі $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ - кальцитріола, беруть участь нирки як матері, так і плоду, а також і плацента [210, 344, 503, 521].

З ранніх термінів вагітності концентрація кальцитріолу в сироватці крові під впливом естрогену, прогестерону, плацентарного лактогену, пролактину і соматотропного гормону (СТГ) гіпофіза підвищується. СТГ індукує синтез ДНК в остеобластах і безпосередньо стимулює утворення білкового матриксу кістки, що набуває особливого значення при вагітності, коли відбувається інтенсифікація кальцієвого обміну [3, 330, 465, 477, 506].

Упродовж 1-го та 2-го триместрів вагітності вміст $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ зростає пропорційно рівню концентрації вітамін D- зв'язуючого білка, при цьому рівень вільного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ не міняється, тоді як в останньому триместрі вагітності, коли відбувається мінералізація кісток скелета плоду і потреба в кальції різко зростає, спостерігається збільшення концентрації вільного $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. При дефіциті вітаміну D засвоєння кальцію знижується на 90 % і фосфору на 60 %, що негативно позначається на стані кісткової тканини [227, 330].

Різде зниження $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ в крові призводить до майже повної втрати здатності кишечника до активного транспортування кальцію проти концентраційного градієнта, тобто виключається механізм надходження кальцію з довкілля. У цій ситуації спостерігається активація ПТГ і поступове використання кальцію з кісткової тканини з розвитком остеопенії [286, 445]. При дефіциті вітаміну D концентрація його транспортної форми ($25(\text{OH})\text{D}_3$) в крові вагітних і в сироватці пуповинної крові значно нижча, ніж у невагітних жінок дітородного віку [326, 366].

Існує пряма залежність між вмістом вітаміну D у плаценті і показниками кальцій-фосфорного обміну у вагітних жінок.

У міру розвитку вагітності кальцій накопичується в плаценті: його рівень перевищує концентрацію в сироватці крові матері. Транспортування кальцію крізь плаценту здійснюється в двох напрямках – навколоклітинним і трансклітинним шляхом. У кровотік плоду Ca поступає проти градієнта

концентрації: його концентрація в сироватці крові плоду завжди вища, ніж у крові матері. ПТГ і CaT не проникають крізь плаценту, а метаболіти вітаміну D за участю 1α -гідроксилази і 24 -гідроксилази плаценти вільно поступають із материнського кровотоку в плодовий. Зміст транспортної форми вітаміну D ($25(\text{OH})\text{D}_3$) в сироватці крові плоду складає 50-80 % його рівня у матері, а концентрація $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ є дуже низькою [152, 198, 207, 248].

Низький вміст $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ відповідає зниженому рівню плодового ПТГ та високому – неорганічного фосфору, які подавляють вироблення 1α -гідроксилази в нирках; при цьому в плодовому кровотоці рівень білка, зв'язаного з ПТГ (ПТГзБ), підвищений. Загальна кількість (вільної і зв'язаної форми) $1,25(\text{OH})\text{D}$ підвищується в 2 - 3 рази в 1 триместрі вагітності, у третьому триместрі виявлено збільшення концентрації тільки вільної форми. У даному випадку збільшення вмісту вітаміну D забезпечується синтезом 1α -гідроксилази в нирках матері. Доказом цього є факт відсутності збільшення кількості вітаміну D у жінок із непрацюючими нирками: науковці роблять висновок, що в синтезі вітаміну D плід і плацента не беруть ніякої участі. Існує думка, що двократне збільшення рівня $(25(\text{OH})_2\text{D}$ забезпечує таке ж збільшення кишечної реабсорбції кальцію. Однак цьому суперечить наступне: реабсорбція кальцію в кишечнику збільшується вже з 1 триместру вагітності, тоді як вміст вільної форми $(25(\text{OH})_2\text{D}$ збільшується тільки в пізні строки вагітності [408].

Згідно з деякими експериментальними дослідженнями, пролактин і плацентарний лактоген могли б стимулювати кишкове всмоктування кальцію незалежно від $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$. З іншого боку, виявлено, що кишкова реабсорбція кальцію у тварин, яка під час вагітності подвоюється, не потребує $1,25(\text{OH})_2\text{D}$. На жаль, недостатньо клінічних досліджень, у яких проводилося б порівняльне дослідження кишкової абсорбції кальцію у залежності від дефіциту вітаміну D [382, 414].

У низці досліджень, фізіологічний перебіг вагітності супроводжується підвищенням змісту загальної кількості та активної форми вітаміну D ($1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$) уже з першого триместру, до терміну пологів його концентрація

трохи знижується. Виявлено, що при остеопорозі, що асоціюється з вагітністю, його рівень знижений [330, 357, 397].

Науковці також повідомляють, що під час вагітності кальційтриол синтезується також і плацентою: з ранніх строків вагітності концентрація зазначеного метаболіту вітаміна D в сироватці крові підвищується. Можливо, позитивний вплив на процеси його вироблення здійснюють естрогени, прогестерон та плацентарний лактоген, які потенціюють дію кальційтриолу на рівні ентероцитів [3, 113, 367, 368, 397].

Одним із прикладів порушення обміну вітаміну D при вагітності є пізні гестози. Порушення мікроциркуляції, що мають місце при цьому ускладненні гестаційного процесу, призводять до істотних відхилень у функціональному стані печінки і нирок [43], які забезпечують метаболізм вітаміну D. Зокрема внаслідок порушення перфузії нирок та синтезу ферменту 1α -гідроскилази в меншій кількості утворюється кальцитриол, що призводить до зменшення реабсорбції кальцію в кишечнику [271]. Протеїнурія і, з іншого боку, пригнічення білок-синтезуючої функції печінки призводять до гіпопротеїнемії і недостатності білків, що забезпечують транспорт вітаміну D. Крім того, при пізніх гестозах спостерігається дефіцит естрогену, який опосередковано впливає на гідроксилування вітаміну D у нирках і має антикатаболічний вплив на кісткову тканину. Сукупність указаних процесів при пізніх гестозах веде до порушення кальцій-фосфорного обміну та розвитку остеопенії і остеопорозу [79, 284, 410].

Наявність анемії у вагітної також може посилювати порушення кальцій-фосфорного обміну. Згідно з повідомленням Н. Al – Turki (2009 р), у вагітних із серповидно-клітинною анемією (обстежено 38 жінок) є зниження МЦКТ аж до остеопорозу: процес більше виражений у поперековому відділі хребта. Зниження МЦКТ було більш вираженим у першородячих порівняно з повторнородячими. Значних відмінностей у показниках гемограми між цими групами не було. Автор припускає, що у пацієнок втрата кісткової маси

відбувалася з юнацького віку, а вагітність була каталізатором розвитку остеопорозу [297].

Наукові праці дослідників свідчать про відсутність впливу паритету і тривалості грудного вигодовування на ризик розвитку остеопорозу у більшості жінок [406].

У науковій літературі останнім часом є повідомлення про зв'язок дефіциту вітаміну D з подальшим порушенням імунітету у дітей, а також з високим ризиком операцій кесаревого розтину [69]. За даними медиків університету Бостона (2010), у групі вагітних, що не отримували адекватних дозувань вітаміну D, у чотири рази частіше проводилося розродження операцією кесаревого розтину; автори пов'язують це з можливою м'язовою слабкістю (порушення скорочувальної функції матки в пологах) унаслідок дефіциту вітаміну D [57, 64, 147]

Повідомляється про порушення обміну вітаміну D при метаболічному синдромі у вагітних: у новонароджених у періоді адаптації недостатність вітаміну D супроводжується функціональним гіпопаратиреозом [105].

Згідно з рядом когортних досліджень, дефіцит вітаміну D під час вагітності супроводжується недостатньою мінералізацією кісткової тканини у новонароджених і порушенням подальшого розвитку кістково-м'язової системи [237, 246, 293, 429, 445, 518].

У новонароджених з антенатальним дефіцитом кальцію в періоді адаптації частіше розвиваються кон'югаційна жовтяниця, геморагічний синдром, прояви хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Також у таких дітей із більшою частотністю відзначається патологічна втрата ваги, перинатальне поразення ЦНС із синдромом гіперзбудливості. За даними Е. А. Лебедевої (2008 р), у кожної п'ятої дитини з антенатальним дефіцитом кальцію на першому році життя було виявлено зниження міцності кісткової тканини [131].

У наукових працях також є відомості, що вказують на взаємозв'язок між зростом плоду (по довжині трубчастих кісток) і низьким рівнем вітаміну D у пізніх термінах гестації. Авторами цього дослідження отримана також

позитивна кореляція між рівнем материнського ПТГ і зростом плоду при народженні, що, з їхньої точки зору, можна пояснити потребою більших дітей у більшій кількості мінералів. Отримані дані про можливий вплив мінералів на подальший розвиток кісткової системи дітей і їх здоров'я в цілому, на думку авторів, вимагають подальшого дослідження [445].

Ученими Саутгемптонського університету в ході проспективного лонгітудинального когортного дослідження з оцінкою особливостей харчування та способу життя жінок до і під час вагітності виявлене наступне. При зіставленні даних УЗД (що проводилися в терміни вагітності 19 і 34 тижні) з рівнем вітаміну D у крові, з'ясувалося, що дефіцит вітаміну D впливає на кісткову систему внутрішньоутробного плоду з ранніх термінів вагітності: вже в 19 тижнів вагітності при недостатній його кількості у матері у плодів зменшена довжина стегнової кістки. Автори пропонують використати цей метод дослідження в якості скринінгового [429].

Згідно з деякими даними важкий дефіцит вітаміну D викликає гіпокальціємію і вторинний гіперпаратиреоз у невагітних дорослих жінок; у вагітних концентрація кальцію в крові зберігається в межах фізіологічної норми, незважаючи на низькі показники рівня вітаміну D [434]. Допускається, що перехід вітаміну D від матері до плоду може зменшити материнські запаси останнього, особливо, якщо у неї є дефіцит вітаміну D. Деякими спостереженнями не виявлено будь-якої зміни або навіть незначного зниження змісту 25(ОН)D під час вагітності [304, 330].

Разом із цим, є клінічні дослідження, згідно з якими не виявлено залежності концентрації Ca^{+} і ПТГ у пуповинній крові від змісту 25(ОН)D-вітаміну. Автори дійшли висновку, що дотація вітаміну D годуючим жінкам збільшує зміст останнього у них в крові, але це не супроводжується будь-яким значним впливом на організм матері [397, 498].

Дотація вітаміну D у дозі 40 мг/день у віці від 2 тижнів до 3 місяців безпечна для грудних дітей і не викликає гіперкальціємії і гіперкальційурії та підтримує рівень вітаміну D вище за 80 нмоль/л у усіх немовлят. На думку авторів, для

уточнення необхідного дозування і тривалості прийому вітаміну D потрібні докладні та більші тривалі інтервенційні дослідження [378].

У ході класичного подвійного дослідження з метою визначення генетичного вкладу в рівень 1,25(OH)D у новонароджених при обстеженні 86 пар близнюків (32 однойцевих і 54 дизиготних близнюків) отримані наступні дані. Показники 1,25(OH)D у матерів і новонароджених чітко корелювали між собою ($R^2 = 0,19$). Дані у моно- і дизиготних близнюків у межах кореляційної пари були схожі ($R^2 = 0,71$ і $0,67$ відповідно), що припускає відсутність генетичного впливу. Автори припускають, що материнський рівень вітаміну D, на відміну від генетичних чинників, є найзначнішим регулятором його вмісту у новонароджених [457].

Організм жінки під час вагітності повинен отримувати таку дозу вітаміну D, яка повинна забезпечувати потреби плоду, а потім і дитини як мінімум упродовж першого року життя: на цьому етапі набуває значення втрата кальцію з грудним молоком. Якщо упродовж 6-ти місяців жінка годує виключно грудьми, вона втрачає кальцію приблизно в 4 рази більше, ніж під час вагітності (150-300 мг/кг/день). Виявилось, що доза дотації вітаміну D безпосередньо дитині може бути невеликою, тоді як годуюча мати повинна отримувати як мінімум 100 мг/ день, щоб достатня його кількість потрапила в грудне молоко [229, 408].

Передбачається, що дефіцит вітаміну D під час вагітності і лактації може привести до гіпокальціємії і розвитку рахіту у новонароджених, але виявилось, що формування скелета плоду більшою мірою захищене від можливого впливу недостатності гіповітамінозу D, тоді як реакція материнського організму вимагає подальшого дослідження [266, 270].

Кількість досліджень, що збільшується, свідчить про поширеність дефіциту вітаміну D у жінок дітородного віку, а також про ризик остеопоретичних переломів надалі; цей ризик формується як за рахунок чинників довкілля, так і за рахунок умов внутрішньоутробного розвитку та постнатального періоду. Недостатність вітаміну D у матері під час вагітності є частим явищем, і це

супроводжується порушенням мінералізації кісткової тканини у дітей, що корелює зі зниженням вмісту кальцію в пуповинній крові. Крім того, зниження концентрації вітаміну D у матерів у кінці вагітності корелює з низьким зростом та зі зниженням мінеральної щільності кісткової тканини у дітей у віці 9 років [385].

Згідно з дослідженнями, у процесі лактації пролактин інгібує оваріальну функцію і стимулює вироблення ПТГзБ (виробленого під час лактації). Сукупність впливу ПТГзБ і низьких концентрацій естрадіолу пригнічує всмоктування кальцію та призводить до зниження вмісту кісткового мінералу більш ніж на 5-10 % протягом 2-6 місяців годування грудьми. Рівень маркерів кісткової резорбції збільшується без компенсаційного збільшення остеогенезу. Рівень кишкової реабсорбції кальцію знижується до нормального діапазону (при вагітності кишкова реабсорбція збільшена). У нирках реабсорбція кальцію збільшується, мабуть, унаслідок впливу ПТГзБ, який імітує дію ПТГ на ренальні каналці [301, 310, 407, 408, 527, 528].

Експериментальними дослідженнями показано, що пролактин бере активну участь в регуляції кісткового метаболізму, особливо під час лактації; під час вагітності більшою мірою зменшується мінеральна щільність кортикальної кістки, тоді як при лактації страждає МЦКТ хребта і довгих трубчастих кісток [502].

Після припинення лактації скелетна система матері повністю відновлюється. Ця чудова здатність жіночого організму вимагає ретельного дослідження, особливо у світлі наступного відомого факту: повного відновлення втрат кісткової маси, що індукуються невагомістю, тривалою іммобілізацією, терапією кортикостероїдами, дефіцитом естрогену й іншими причинами, зазвичай не спостерігається. На жаль, механізм, що пояснює досить швидке відновлення скелетної маси жінки після припинення лактації, нині точно не відомий: є припущення, що збільшується кишкова абсорбція кальцію [392].

Багато дослідників дотримуються точки зору про існування при вагітності так званого «фізіологічного гіперпаратиреоїдизму», спрямованого на підтримку

нормального рівня кальцію в крові, зміст якого поступово зменшується у міру збільшення терміну вагітності [209, 433, 468, 476].

Активація ПТГ строго регулюється концентрацією іонізованого сироваткового кальцію. У крові циркулює імунореактивний ПТГ, який об'єднує біологічно активний інтактний ПТГ і неактивні фрагменти та робить двофазний ефект на формування кісткової тканини. Шляхом активації аденілатциклази ПТГ сприяє зростанню клітин остеобластичного ряду, які можуть, у свою чергу, опосередкувати вплив ПТГ на остеокласти. Швидко і виражене підвищення концентрації ПТГ веде до стимуляції кісткової резорбції, тоді як інтермітуюче його введення призводить до пригнічення апоптозу остеобластів і остеоцитів, збільшення тривалості життя цих клітин та їх кількості, а тим самим - і до підвищення кісткоутворення [1, 349, 386, 428, 440].

Імовірно, включення в регуляцію обміну Ca^{+} гормонів фетоплацентарного комплексу призводить до складнішої динаміки рівня ПТГ при вагітності, чим просто поняття “фізіологічний гіперпаратиреоїдизм”.

Про активацію паращитовидної залози при вагітності свідчать дослідження J. M. Britto, A.J. Fenton, W. R. Holloway(1994), які спостерігали у вагітних клінічні прояви кальцієвого дефіциту у вигляді випадання зубів, болів у кістках, іноді відносно безболісні переломи. Автори вважають, що функціональний гіперпаратиреоз носить компенсаторно-приспосувальний характер і може бути наслідком гіпокальціємії дефіциту вітаміну D [53].

За даними Танакова А. І., Айламазяна Е. К.(1996), до початку інтенсивної мінералізації скелету плоду (20-21 тижні) і пов'язаного з цим посилення трансплацентарного переходу кальцію, рівень ПТГ в крові знижується, а з 20-21 тижня знову збільшується. Підвищення концентрації ПТГ при цьому було обумовлене його імунореактивною фракцією, що включає і біологічно неактивні компоненти, тоді як рівень інтактного ПТГ зменшувався [4].

Згідно з іншими дослідженнями, при вагітності активність ПТГ не міняється [47, 48, 49].

Відомо, що ПТГ регулює кальцій-фосфорний гомеостаз і метаболізм кісткової тканини у жінок, але його роль у плодово-плацентарному мінеральному обміні та становленні скелета плоду мало вивчена. Згідно з деякими експериментальними дослідженнями, ембріональні парашитовидні залози не беруть участі в трансплацентарному транспортуванні кальцію [407].

Інші автори при дослідженні двох різних генетичних моделей дефіциту ПТГ (у експерименті) прийшли до наступного: ПТГ у плаценті регулює плацентарну експресію генів, що беруть участь у транспортуванні кальцію і може безпосередньо стимулювати трансплацентарний перехід кальцію. Білок, пов'язаний з паратгормоном, спільно з ПТГ бере участь у регуляції ембріонального мінерального гомеостазу і плацентарній передачі кальцію, але, на відміну від ПТГ, це не впливає позитивно на плодову гіпокальціємію [496].

При проведенні двохетапного радіоімунологічного дослідження в роботах Davis O. K., Hawkins D. S., Rubin L. P. (1988) показано, що у вагітних з ОП в усіх триместрах виявлено значне зниження концентрації інтактного ПТГ порівняно з його рівнем у здорових невагітних жінок [51]. Такі ж результати отримані S. Bertelloni., G. I. Baronselli, A. Peletti (1994) [310]. За іншими даними, динаміка змісту ПТГ у крові вагітних характеризується зниженням його рівня на початку вагітності і поступовим наростанням ближче до терміну пологів [50].

Е. А. Щербавская, Б. І. Гельцер (2003) припускають, що причиною зниження рівня ПТГ при вагітності може бути вихід кальцію в кровеносне русло як транспортує середовище при наявному загальному дефіциті кальцію. Авторами виявлено зниження середнього рівня ПТГ у здорових вагітних порівняно з невагітними та встановлено кореляційну залежність між терміном вагітності і концентрацією ПТГ у крові [286, 288].

Надмірне надходження кальцію в організм вагітної з харчовими продуктами або полівітамінними комплексами, інтенсивніший вихід Ca^{+} в кровеносне русло як транспортує середовище може бути причиною пригнічення парашитовидних залоз при вагітності, хоча в цілому організм вагітної жінки

відчуває нестачу солей кальцію. У цій ситуації транзиторна гіперкальціємія веде до зниження рівня ПТГ і підвищенню рівня кальцитоніну на тлі наявної абсолютної гіпокальціємії. Кальцій-фосфорна рівновага порушується ще більше, у нирках зменшується вироблення активних метаболітів вітаміну D, які контролюють засвоєння кальцію в організмі. CaT пригнічує резорбцію кісткової тканини, посилює виведення кальцію і фосфатів нирками, що посилює гіпокальціємію [51, 286, 474].

Отже, зміни змісту ПТГ у жінок з остеопорозом, що асоціюється з вагітністю, неоднозначні та його рівень може зберігатися без змін, бути підвищеним або, навпаки, зниженим. Механізми, які регулюють ці процеси, невідомі і вимагають подальшого поглибленого вивчення.

Підвищене вироблення С-клітинами щитовидної і паращитовидної залоз кальцитоніну може бути можливою причиною відхилень у кальцій-фосфорному обміні у жінок у період гестації. Ці властивості CaT проявляються через тісну взаємодію з обміном вітаміну D в організмі [169]. Кальцитонін інгібує розвиток і активність остеокластів та сприяє їх апоптозу [397].

За одними даними, при остеопорозі у вагітних вміст CaT в крові не міняється [409, 521]. За іншими – синтез CaT посилюється та досягає максимальних значень до середини гестаційного процесу. Гіперпродукція CaT, імовірно, може бути однією з причин розвитку гіпокальціємії під час вагітності і в післяпологовому періоді. Передбачається, що підвищення рівня CaT у даному випадку є захисним механізмом, спрямованим на попередження руйнування кісткової тканини. CaT пригнічує вихід кальцію з кісткових клітин, переводячи його в зв'язаний стан, тим самим підтримуючи процеси формування кісткової тканини [397].

Результати досліджень доводять, що рівень CaT у вагітних з остеопенією достовірно нижчий, ніж у здорових жінок. Зі збільшенням терміну вагітності у здорових вагітних вміст CaT збільшувався; при цьому виявлений позитивний кореляційний зв'язок між показниками щільності кісткової тканини і

концентрацією КaT. При ускладненні вагітності пізнім гестозом вміст КaT у крові нижчий, ніж у жінок із фізіологічним перебігом вагітності [287, 288].

Самостійне значення в регуляції кальцієвого гомеостазу під час вагітності мають стероїдні гормони. Жіноча репродуктивна система відіграє значну роль у регуляції метаболізму, формуванні і згодом зниженні кісткової маси від менархе до пізнього віку постменопаузи. Гонадні статеві стероїди є важливим чинником, що забезпечує розвиток і зростання скелета, становлення піку мінеральної щільності кісткової тканини, включаючи зміни при вагітності і лактації [346, 532].

Функціональні особливості системи стероїдогенезу складаються зі взаємодії органів матері і плоду: плаценти, кори надниркових залоз плоду і матері, печінки плоду і матері. У цій системі плацента і плід є недосконалими структурами, оскільки у них немає певних ферментів, необхідних для синтезу стероїдів (D. Tulinsky і співавт., 1973). Кора надниркових залоз плоду не містить 3 β -гідроксистероїддегідрогеназу і не може синтезувати прогестерон з прегненолону. Кора надниркових залоз матері продукує ДЕА (дегідроепіандростерон) – попередник естрону і естрадіолу [494, 513].

За даними численних досліджень, після 5-7 тижня вагітності більшість естрогену продукується в плаценті (у синцитіотрофобласті) за рахунок функціонування дуже потужної аромензимної системи. Основним естрогеном при вагітності є естріол, який сам по собі має низьку активність, але виділяється в дуже великих кількостях [220]. Провідна роль у стероїдогенезі належить АКТГ, але на початку вагітності наднирники ростуть і починають функціонувати без АКТГ, імовірно, за рахунок ХГ. Існує думка, що стероїдогенез регулюється також гормоном росту, факторами росту (інсуліноподібними і ін.) [331, 345].

При фізіологічній вагітності естрадіол з'являється в 6-8 тижнів, у рівних кількостях продукується матір'ю і плодом; естріол починає продукуватися з 9 тижня, його зміст поступово збільшується, досягає плато в 31-35 тижнів, потім

знову починає зростати. Рівень естріолу свідчить про функціональний стан фето-плацентарної системи. [3, 296, 396, 453].

Захисна дія естрогену на кісткову тканину обумовлена зниженням чутливості останньої до ПТГ, активацією кальцитоніну; крім того, дефіцит естрогену супроводжується зниженням рівня кальцитоніну, зменшенням синтезу кальційтриолу у нирках та погіршенням абсорбції кальцію в кишечнику [192, 196, 497, 530]. Унаслідок активації остеокластогенезу значно зростає кількість місць ремоделювання кісткової тканини, створюється дисбаланс між швидкістю резорбції і формування кісткової тканини [388, 393, 439, 471, 500].

Аналізуючи динаміку вмісту естрогену при вагітності, можна припустити, що поступове збільшення їх концентрації в міру збільшення терміну вагітності відіграє певне значення в захисті кісткової тканини материнського організму від резорбції.

При порушенні компенсаторно-приспосувальних механізмів, що забезпечують кальцієвий гомеостаз при вагітності, плацентарній дисфункції з порушенням стероїдогенезу може виникати негативний кальцієвий баланс. У цих умовах компенсація втрат кальцію в позаклітинній рідині можлива тільки шляхом посиленої резорбції кальцію з кісткової тканини [397, 403, 409, 461]

Останніми часом також приділяється велика увага дослідженню метаболізму остеокальцину при вагітності.

Остеокальцин – неколагеновий, вітамін К-залежний білок, що синтезується остеобластами, є основним компонентом неколагенових білків кісткового матриксу, його синтез регулюється багатьма чинниками, у тому числі активним метаболітом вітаміну D – $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$, α -фетопротейном, багатьма цитокінами та ін.. ОсК має високу здатність до зв'язування з кальцієм і гідроксіапатитами, після синтезу частково вбудовується в кістковий матрикс, а частина, що залишилася, виявляється в крові, саме тому нині вважається маркером, що найбільш достовірно відбиває активність процесів кісткоутворення [210, 325, 352, 491, 501].

Високий рівень паратгормону, тироксину, гормону росту чинять інгібуючу дію на активність остеобластів, що продукують остеокальцин, і знижують його зміст у кістковій тканині і крові. Кальцитонін, естроген і глюкокортикоїди стимулюють синтез остеокальцина в остеобластах і підвищують його рівень. При остеопорозі рівень остеокальцина може бути підвищеним або нормальним, залежно від вираженості процесів остеосинтезу [355, 488, 524].

Наукові дані про динаміку вмісту ОсК у процесі гестації є суперечливими. За одними відомостями, спостерігається зниження його концентрації в терміні 8-12 тижнів, зникнення між 12-м і 33-м тижнями вагітності і поява в невеликих концентраціях в пізніші терміни [431]; за іншими – виявлено достовірне підвищення рівня ОсК із першого триместру вагітності [53, 183, 240]. Науковці припускають, що підвищення кількості маркера синтезу кісткової тканини корелює з ризиком розвитку остеопенічного синдрому під час вагітності.

Згідно з даними Д. В. Григор'євої (2008 р.) до кінця вагітності у більшості жінок рівень ОсК у крові збільшується; при дотації препаратів кальцію активність кісткоутворення достовірно підвищується [53].

Наводяться дані, що вказують на зниження рівня остеокальцину до кінця фізіологічної вагітності, а також у вагітних з пізніми гестозами, що зв'язують із пригніченням остеобластичної активності у цих жінок [157, 254, 288].

Отже, патогенетичні механізми зниження кісткової маси під час вагітності складні і є результатом впливу багатьох чинників, у тому числі сімейних і генетичних. Дисбаланс у механізмах регуляції кальцієвого гомеостазу, недостатність або гіперпродукція ПТГ, дефіцит вітаміну D, захворювання кишечника або нирок, різкий аліментарний дефіцит кальцію можуть пред'являти до кальцієвого гомеостазу вимоги, які не можуть бути компенсовані затримкою кальцію нирками. У даному випадку в умовах хронічного негативного кальцієвого балансу зниження вмісту кальцію в позаклітинній рідині забезпечуватиметься за рахунок посилення кісткової резорбції та прогресуючої остеопенії [340, 433, 444, 451, 504].

У світлі наведених даних зростає значення заходів, метою яких є розуміння механізмів формування остеопенічного синдрому під час вагітності, профілактика і лікування патології кісткової тканини. На етапі догравідарної підготовки і в процесі гестації потрібне вирішення питань раціонального харчування, дозованих фізичних навантажень, лікування супутніх екстрагенітальних і інфекційних захворювань. Такого роду заходи в майбутньому повинні стати основою профілактики розвитку остеопорозу у постменопаузи, що є найбільш частою формою цього захворювання [365, 369, 391, 484].

Розуміння загальних епідеміологічних закономірностей виникнення та поширеності остеопорозу повинне стати основою для розробки масштабних, патогенетично обґрунтованих профілактичних заходів і істотного зниження економічних витрат соціуму.

1.2. Перинатальне інфікування як фактор ризику розвитку остеопатій вагітних

Кінець XX і початок XXI століття характеризуються високою частотою інфекційної патології, яка відіграє особливу роль у стані репродуктивного здоров'я жінки. Низький догравідарний рівень загальносоматичного і репродуктивного здоров'я жінок супроводжується значною кількістю ускладнень гестаційного періоду, зростанням частотності ускладнених пологів, материнської і перинатальної захворюваності та смертності [31,41, 66, 83, 312]

За даними МОЗ України (2007), кожна друга новонароджена дитина є носієм цитомегаловірусної (ЦМВ), герпетичної (ВПГ) або інших інфекцій групи TORCH; кожна третя дитина має відхилення у фізичному і психічному розвитку; до числа практично здорових можна віднести тільки 6 % дітей. У 50-60 % новонароджених із різними захворюваннями неонатального періоду

діагностується інфекційна патологія, у недоношених частота ВУІ досягає 80 %. У разі внутрішньоутробного інфікування частота ранньої неонатальної захворюваності і смертності складає 5,3 - 27,4 %, мертвонародження може досягати 16 і більше відсотків [87, 89].

Зростання частоти інфекційної захворюваності новонароджених є прямим відображенням числа інфікованих жінок. Набуває особливого значення зміна демографічної ситуації: у всьому світі спостерігається збільшення частки жінок пізнього репродуктивного віку з обтяженим соматичним анамнезом, які хочуть мати дітей [179]. Зростання частоти ВУІ пов'язане, з одного боку, з появою сучасних і більше інформативних методів діагностики і значним розширенням спектра збудників, що вивчаються; з іншого боку, в людській популяції збільшилася кількість імунодефіцитних осіб, у тому числі виросла кількість інфікованих жінок фертильного віку [95, 127, 155].

За даними різних досліджень, частота інфекційної патології у вагітних коливається в широких межах: 10 - 42 % [86, 172, 216]. Провідна роль належить герпесвірусним інфекціям (32,5 %) і бактеріальним вагінітам (36,7 %), стафілококові – 30,9 %, ентерококу – 61,7 %, хламідіозу – 10-57 %, токсоплазмозу – 5-80 %, а також мікст-інфекціям. Також відзначається зростання післяпологових гнійно-септичних ускладнень на 60,5 %. У групах високого ризику частота запальних захворювань післяпологового періоду досягає 22 -85 % і не має тенденції до зниження, у загальній популяції складає 2-10 % не має тенденції до зниження [71,108, 176, 212].

Наявність інфекційної патології у матері не завжди призводить до захворювання дитини: вплив хронічної інфекції жінки на внутрішньоутробний розвиток плоду залежить від міри вираженості і спрямованості змін в імунній системі вагітної [144, 206]. Багато досліджень в останні два десятиліття присвячено вивченню імунологічних відносин у системі мати-плацента-плід [68, 167, 211, 273].

Персистуюча інфекційна патологія значно впливає на якість життя в цілому, викликаючи клінічну картину вторинного імунодефіциту і хронічні

запальні процеси в різних органах-мішенях. При цьому неспроможність або недостатня потужність контррегулюючих систем провокує надмірне виділення моноцитами і лімфоцитами різних місцевих ростових чинників і цитокінів (ЦК), призводячи до численних системних порушень і ушкодження здорових тканин [89, 207, 210, 214].

Можливі причини патофізіологічних змін при ускладненнях гестаційного процесу розглядаються нині з точки зору теорії «цитокінової регуляції гестаційного процесу», яка припускає розвиток різних імунологічних порушень і синдрому системної запальної відповіді (ССЗВ) [51, 141].

ССЗВ (SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrom) – це неспецифічна системна відповідь організму на дію різних інфекційних і неінфекційних агентів, різні екстремальні дії (травми, шок, хронічні захворювання, імунодефіцити та ін.). Цей термін був введений у 1992 році Roger C. Worn. В основу патогенетичних механізмів розвитку ССЗВ покладено цитокіновий механізм регуляції запалення (цитокіни з про- і протизапальним механізмом дії). При масивній або персистуючій дії ушкоджуючого агента відбувається неконтрольоване виділення прозапальних ЦК, що веде до розвитку генералізованого запалення і поліорганної дисфункції [74, 256].

Характерним для всіх перинатальних інфекцій є стертість клінічних проявів, важкість діагностики, а також реактивація інфекції при порушенні адаптаційно-компенсаторних можливостей організму жінки під час вагітності: чим грубша форма імунопатології, тим важча клінічна картина захворювання [92, 112].

У 1993 р. було запропоновано теорію про наявність двох типів імунної відповіді під час вагітності: Th-1 та Th-2. [8, 9]. Згідно з цією теорією Th1 – тип імунної відповіді характеризується продукцією ІФ γ , ФНП β , ІЛ-2 ІЛ-12, які обумовлюють переважно клітинний імунітет; Th2 – тип супроводжується синтезом ІЛ-4, -5, -6, -9 і -10; у даному випадку переважає гуморальний імунітет. При фізіологічній вагітності спрацьовує переважно гуморальний імунітет, відповідний Th2-типу імунної відповіді. При перевазі клітинної (Th1) відповіді імунної системи вагітність переривається [214].

Ряд інфекційних захворювань, які розглядаються сучасною медичною наукою в якості перинатальних (інфекцій групи TORCH), також можуть бути причиною поразки кісткової системи. Порушення імунологічного статусу спостерігаються у 70-75 % хворих хронічними уrogenітальними інфекціями, що може призводити до клініки запальних процесів з боку різних органів і систем [200, 221].

Частота хламідіозу у вагітних коливається від 10 до 57 % [33, 46, 87]. Окрім ураження органів репродуктивної системи, хламідії і їх токсини можуть викликати клініку перигепатиту, перикардиту, міокардиту, невритів і поразки опорно-рухової системи. Зміни суглобів є найбільш вираженими проявами хвороби Рейтера («реактивний уrogenний артрит») [48, 135, 350].

Відносно ряду інших мікроорганізмів – *Clostridium difficile*, *Chlamydia pneumoniae*, *Ureaplasma urealyticum*, *Mycoplasma hominis*, які деякими дослідниками також розглядаються як тригерні агенти реактивного артрити, у міжнародних експертів нині немає єдиної думки. Уреплазма і мікоплазма вважаються комменсалами (живуть в нормі) в статевих шляхах як чоловіків, так і жінок. За різними даними, більш ніж у 60 % сексуально активних жінок виявляється уреаплазмоз [200]. Клінічне різноманіття хламідійної і уреаплазменої інфекцій, можливо, обумовлене різним внеском у патогенез як безпосередньо інфекційних агентів, так і імунологічних змін, що їх супроводжують.

При хронічній формі токсоплазмозу в 40-44 % випадків до процесу залучаються суглоби. Вражаються переважно великі суглоби нижніх кінцівок: тазово-стегнові, колінні, гомілковоступневі. В окремих випадках артралгія носить генералізований характер [170]

За даними В. М. Запорожана, С. П. Посохової (2004), епідеміологічна ситуація на Україні характеризується найбільшими темпами приросту ВІЛ-інфікованих пацієнтів, більше 90 % серед інфікованих складають жінки репродуктивного віку. Згідно із даними науковців, СНІД може впливати на

кісткову тканину та суглоби з розвитком симптоматики, характерної для синдрому Рейтера [78].

Останнім часом відзначається зростання стафілококових і стрептококових інфекцій, які можуть деякий час протікати приховано, нерідко у вигляді безсимптомної бактеріємії, не реалізуючи класичних маніфестних форм гнійної інфекції, у той же час різко виснажуючи компенсаторні механізми організму і підвищуючи ризик несприятливих результатів [16]. Золотистий стафілокок і деякі види стрептококів є основними збудниками 70-80 % септичних артритів (остеомієліт, артрити, остеоартрози, періостити та ін.). [1,145, 226, 384].

Вагінальне носійство стрептококової інфекції зустрічається в 15-30 %, нормоценоз визначається тільки у 35 - 40 % вагітних. Загальновідома антагоністична роль стафілококів у процесах контамінації і функціонування сапрофітної мікрофлори. Найбільш поширеними штамми, що обумовлюють розвиток гнійно-септичних ускладнень породіль і новонароджених, є *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*. При перинатальному інфікуванні плацента втрачає здатність до селективного транспорту специфічних антитіл [168].

Половина жителів села і до 90 % міського населення у віці до 40 років інфіковані цитомегаловірусом. ЦМВ-інфекція, також як і вірус герпесу, після первинного зараження персистує в організмі людини упродовж усього життя в латентній формі. За відсутності імунної відповіді (ВІЛ-інфекція), можливий розвиток генералізованої форми хвороби з ураженням внутрішніх органів і суглобів. Унаслідок імуносупресії при вагітності може спостерігатися реактивація вірусу: ризик поразки плоду досягає 40 – 50 % [108, 112, 172].

У дітей, що перенесли внутрішньоутробно ЦМВ-інфекцію і що уникнули генералізації процесу, може спостерігатися затримка психомоторного розвитку, приглухуватість, порушення зору, аномалії розвитку зубів, розрідження кісткової тканини у плоду. У доношених новонароджених часто спостерігається ЗВУР, комплекс вад розвитку серця [70, 108, 180].

За різними оцінками, захворюваність герпетичною інфекцією серед вагітних жінок складає від 14 до 36 % [108, 124, 126, 140].

Під впливом герпетичної інфекції спостерігається збільшення вироблення запальних цитокінів (ФНО α , ІЛ-1 та ін.) і порушення імунологічної реактивності організму вагітної [62, 221]; зазначені ЦК беруть активну участь у розвитку остеопенічних ускладнень [22, 208, 256,].

Як вже було зазначено, теорія «цитокінової регуляції гестаційного процесу» набуває сьогодні одну з центральних позицій у з'ясуванні причин порушення фізіологічних механізмів адаптації при різних ускладненнях вагітності.

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується поступовою зміною цитокінового статусу [5]. На думку багатьох дослідників, участь ЦК у розвитку пологової домінанти [40, 305, 372], передчасних пологів [5, 201,348, 456, 510], пізніх гестозів вагітності [201, 205, 333], затримці внутрішньоутробного розвитку плоду [95, 201, 202], інфекційного ураження плоду [142, 238], післяпологових гнійно-септичних процесах [213] і інших ускладненнях вагітності не підлягає сумніву [91, 187, 188, 197, 241, 244, 279, 393].

При вагітності мають місце істотні зміни у складі цитокінів. На особливу увагу заслуговують їх імуномодулююча функція. Процес зміни рівня і балансу різних ЦК при вагітності є важливою ланкою в ланцюзі міжклітинних взаємовідносин і реакцій організму вагітної, що забезпечують нормальне функціонування системи мати-плацента-плід [5].

Підвищення рівня прозапальних цитокінів при патологічному перебігу вагітності внаслідок дисбалансу протективних і фетотоксичних чинників незалежно від причини супроводжується пригніченням фето-плацентарного комплексу. При реалізації ВУІ, як у жінок, так і у їх новонароджених, виявлено достовірне підвищення рівнів прозапальних і зниження антизапальних ЦК в усіх біологічних середовищах, виявлена позитивна кореляція ФНПа з активністю, тяжкістю і тривалістю інфекційного процесу [69, 93, 95].

У даний час виділені цитокіни і ростові чинники, точкою прикладання яких є процеси ремоделювання кісткової тканини: ряд цитокінів має здатність активувати остеокластогенез (ІЛ - 1, - 6, - 11, ФНПа), інші (ІЛ-4, - 10, - 12, - 13, - 18) пригнічують його [22 40, 208, 372].

Хронічні ревматичні захворювання визнані ідеальною моделлю з точки зору вивчення патомеханізмів розвитку ОП запального генезу [308, 350, 360, 401, 480].

ССЗВ, що формується при цих захворюваннях та імунологічні зрушення сприяють порушенню метаболізму кісткової тканини: зокрема, встановлено, що прозапальні цитокіни (інтерлейкіни 1, 3, 6, 11, фактор некрозу пухлини α - ФНП α , гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор та ін.) мають здатність стимулювати резорбцію кісткової тканини [249, 360]. Активність запального процесу при ревматичних захворюваннях (рівень С-реактивного білку, маркери резорбції кістки) прямо корелює з показниками МЦКТ шийки стегнової кістки і хребта [308, 401]

При вивченні показників кісткового ремоделювання у вагітних з різними запальними захворюваннями кишечника виявлено, що нормальні параметри МЦКТ визначені тільки у 10 % пацієток; у інших спостерігалася остеопенія того або іншого ступеня тяжкості або остеопороз. У жінок був понижений рівень вітаміну D (25(ОН)Д₃), а поєднаний і індукований синтез ФНО- α достовірно підвищений. Установлений позитивний кореляційний зв'язок між показниками вітаміну D і МЦКТ хребта, тоді як між синтезом ФНО- α і МЦКТ - помірна зворотна залежність [90].

У розвитку ОП при персистуючих запальних процесах також надається велике значення порушенню синтезу і метаболізму вітаміну D. Зниження рівня 1,25(ОН)₂D₃ веде до збільшення кісткової резорбції за рахунок як негативного кальцієвого балансу, так і порушення формування кісткової тканини. Крім того, дефіцит 1,25(ОН)₂D₃ , викликаючи гальмування активації Т-лімфоцитів і процесу клітинної проліферації, сприяє прогресуванню імунопатологічного процесу [164, 360, 419].

При вивченні рівня ФНПа і ІЛβ на фоні ускладненої запальним процесом кісткової травми виявлено, що їх рівень значно вищий, ніж при травмах без запального процесу: підвищена кількість ФНП посилює резорбцію кісткової тканини за рахунок активації остеокластів [289, 350].

При дослідженні цитокінового статусу в патогенезі остеопенічного синдрому у вагітних із гестозом Е. А. Щербавською, Б. І. Гельцером (2003) було виявлено, що ступінь тяжкості пізнього гестозу і міра порушень кісткового метаболізму пропорційні підвищенню концентрації прозапальних ЦК – ФНПа, ІЛ-1α та ІЛ-1β [285].

Основою для формування поліорганних змін при перинатальному інфікуванні є генералізована ендотеліальна дисфункція з порушенням регуляції судинного тонуусу і проникності, антифібринолітичною і прозапальною активністю, збільшенням прокоагулянтної, проагрегантної здатності ендотелію внаслідок дії цитокінів.

Згідно з сучасним уявленням, фізіологічна вагітність характеризується розвитком запальної реакції особливого типу, коли спостерігається активація природженої ланки імунної системи матері: створюється мікрооточення, в якому відбувається контакт антигенів плоду з клітинами адаптивної специфічної ланки імунної системи матері. При цій реакції спостерігається толерантність імунної системи вагітної жінки і можна говорити про «супресивний» запальний процес, який в корені відрізняється від «агресивного» запалення при інфікуванні [141, 219, 443].

За певних умов і різних ускладнень гестаційного процесу, зокрема, при перинатальному інфікуванні, матково-плацентарні макрофаги, покликані здійснювати неспецифічний захист від дії патогенних чинників, стають продуцентами «агресивного» або «абортивного» запалення. У нормі Т-лімфоцити не впливають на кістковий метаболізм; при патологічній активації Т-лімфоцитів спостерігається порушення балансу «прозапальних» і «антизапальних» цитокінів, що індукує порушення метаболізму кісткової тканини [403, 504].

1.3. Можливості профілактики і лікування остеопенічного синдрому під час вагітності

Остеопороз – мультифакторіальне захворювання, причиною якого можуть бути численні ендо- і екзогенні чинники, у зв'язку з чим до теперішнього часу не існує єдиних діагностичних, профілактичних і лікувальних заходів. Основним завданням у вирішенні проблеми остеопорозу є його профілактика; розробка та впровадження нових методів ранньої діагностики і лікування можуть сприяти значному зменшенню частоти захворюваності і поширеності, зниженню фізичних, морально- економічних втрат соціуму [119, 311, 320, 343, 412]

Підтримка кальцієвого гомеостазу під час вагітності спрямована не лише на збереження кісткової маси материнського організму, але й забезпечення сприятливих умов і антенатальної профілактики розвитку патології кісткової тканини у внутрішньоутробного плоду. У свою чергу, отримання здорового потомства є основою профілактики розвитку остеопорозу в дитячому віці, частота якого також неухильно зростає [99, 115, 121, 178].

Під час вагітності і лактації потреба в кальції збільшується приблизно на 300 мг. Споживання кальцію у вагітних повинне складати більше 1600 мг/добу; у розвинених країнах рекомендовані норми споживання кальцію для вагітних – 1500-2200 мг/добу, для годуючих жінок – 2500 мг/добу [166, 198, 420]. Полівітамінна і мінеральна недостатність виявляються у 40-70 % вагітних [16].

В теперішній час існують первинні і вторинні методи профілактики ОП [207, 224, 265, 422, 430].

Збалансоване харчування [253, 255, 306, 319] контроль за адекватним споживанням кальцію з раннього дитячого віку, забезпечення організму достатньою кількістю кальцію в періоди його активного зростання, у період вагітності і лактації, достатня інсоляція, активний спосіб життя, регулярне зайняття фізкультурою з помірними навантаженнями, максимальне обмеження

шкідливих звичок (паління, зловживання алкоголем, газованими напоями та ін.) належать до первинних методів профілактики ОП [340]. Залишається актуальним дотримання режиму дня вагітною жінкою, у тому числі досить тривалий сон у день і у ночі; забезпечення достатньої інсоляції у будь-яку пору року, прогулянки на свіжому повітрі не менше 2-4 годин щодня у будь-яку погоду [192].

Набуває великого значення інформованість населення про проблему остеопорозу, використання просвітницьких програм, що зрештою стимулює прихильність пацієнтів до здорового способу життя, профілактичних і лікувальних заходів [245].

Для отримання оптимального дозування кальцію під час вагітності і лактації необхідно дотримуватися наступних напрямів. По-перше, це забезпечення збалансованим харчуванням із достатнім надходженням кальцію і вітаміну D із харчовими продуктами; по-друге, застосування кальційвмісних препаратів. У багатьох економічно розвинених країнах добове споживання кальцію залишається недостатнім [228, 294, 461, 516]. Установлений дозозалежний ефект прийому кальцію на ремоделювання кісткової тканини при фізіологічній вагітності: споживання менше 800 мг/ добу збільшує ризик розвитку остеопенічного синдрому у породіль [299, 342, 389, 450, 470, 473].

Аліментарний дефіцит кальцію, дефіцит вітаміну D можуть пред'являти до кальцієвого гомеостазу у вагітних такі вимоги, які не можуть бути компенсовані адаптаційними гемодинамічними, метаболічними змінами: у цих умовах дефіцит кальцію буде попереджений за рахунок резорбції кісткової тканини матері [293, 429, 445, 518].

Кальцій є найпоширенішим макроелементом в організмі людини, його гомеостаз має значення для функціонування практично всіх систем організму. Його метаболізм складається з наступних етапів: надходження з їжею і всмоктування в тонкій кишці; перенесення кров'ю і мінералізація кісткової тканини; мобілізація з кістки в кровотік; перехід у м'які тканини (м'язову, нервову та ін.) і кровотік; надходження в просвіт кишечника та виведення з

організму з екскрементами (70-80 %); екскреція з сечею (20-30 %) і реабсорбція в ниркових каналцях [151, 203, 207, 270]. Постійність цього макроелементу в крові дозволяє підтримувати лише чітку взаємодію механізмів, які регулюють кальцієвий гомеостаз [232, 233, 235, 275, 317].

Біологічна роль кальцію визначається його участю в регуляції трансмембранного потенціалу клітини, нервової і нервово-м'язової провідності; у контролі тонуусу кровоносних судин і регуляції артеріального тиску; участю в процесі гемостазу; регуляції синтезу і секреції гормонів, нейропептидів і ферментів, у процесах клітинної проліферації і диференціювання; у здійсненні вищих психічних функцій (формуванні короткочасної пам'яті і навчальних навичок) [58, 123, 138, 239, 250].

При дефіциті кальцію, зважаючи на розмаїття його фізіологічних функцій виникає ризик розвитку серйозних порушень стану здоров'я, до яких у першу чергу належить ризик виникнення остеопенії і остеопорозу, оскільки його недолік компенсується вимиванням з кісткової тканини матері [358, 385, 390, 405, 406].

Надходження і метаболізм кальцію чітко залежать від якості та збалансованості харчового раціону [21, 61]. На всмоктування кальцію в кишечнику впливають забезпеченість вітаміном D та оптимальне співвідношення кальцію і фосфору в харчовому раціоні: при надлишку останнього утворюється триосновний фосфорно-кислий кальцій, який майже не реагує з жовчними кислотами, не переводиться в розчинний стан і виводиться з організму [76, 96, 185]. Оптимальне співвідношення кальцію до фосфору – 1/1-1,5. Оптимальне співвідношення кальцію і жиру в раціоні 10/1; при нестачі жиру утворюється мало кальцієвих солей жирних кислот, що дають розчинні комплексні з'єднання з жовчними кислотами. Надлишок жирів призводить до нестачі жовчних кислот для переводу всіх кальцієвих солей жирних кислот у розчинний стан. В цьому випадку значна частина кальцію виділяється з калом. Для кращого всмоктування кальцію жири повинні містити поліненасичені жирні кислоти, жиророзчинні вітаміни A, D і E, фосфоліпіди, а також

ситостерини (складова частина рослинних ліпідів) і не містити в значних кількостях холестерин. Магній і калій конкурують з кальцієм за жовчні кислоти: оптимальний вміст магнію в харчових раціонах повинен складати 1/2-3/4 кількості кальцію. Деякі органічні кислоти (інозитфосфорна, фітинова кислоти (злаки), щавлева) утворюють нерозчинні у воді і незасвоєвані з'єднання кальцію. Всмоктування кальцію залежить також від білкового, вуглеводного складу їжі [148, 228, 250, 292, 337, 525].

Попередити порушення кальцій-фосфорного обміну та забезпечити плід, що розвивається, і організм самою вагітною кальцієм, фосфором і вітаміном Д може регулярний прийом полівітамінних препаратів і мінералів [18, 81, 111, 118, 239, 272, 424].

У даний час широко застосовуються розроблені спеціально для вагітних препарати, що містять вітамінно-мінеральні комплекси.

Елевіт пронаталь (фолієва кислота - 0,8 мг, вітамін А - 1200 мкг (у вигляді ретинолу-пальмітату), В1 - 1,6 мг, В2 - 1,8 мг, В6 - 2,6 мг, В12 - 4 мкг, З - 100 мг, D3 - 12,5 мкг, Е - 15 мг, біотин - 0,2 мг, пантотенат кальцію - 10 мг, нікотинамід - 19 мг) містить практично повну дотацію для вагітних і годуючих жінок по всіх необхідних вітамінах у дозах, що не перевищують добову потребу в них у вагітних. Ефективність препарату Елевіт Пронаталь доведена подвійним сліпим плацебо-контрольованим клінічним дослідженням за участю 5000 вагітних жінок [32, 75, 125].

Ефективним є препарат центрум Матерна (b- каротин - 3333 МЕ, вітамін Е - 17,9 МЕ, вітамін D3 - 200 МЕ, вітамін С - 110 мг, біотин - 0,1 мг, фолієва кислота - 400 мкг, пантотенат кальцію - 6 мг, нікотинамід - 14 мг, вітамін В1 - 1,2 мг, вітамін В2 - 1,4 мг, вітамін В6 - 1,6 мг, вітамін В12 - 3 мкг, кальцій - 131 мг, магній - 100 мг, залізо - 15 мг, йод - 200 мкг, мідь - 1 мг, марганець - 1 мг, селен - 25 мкг, цинк - 7 мг). Заслуговує на увагу відсутність побічних ефектів при прийомі комплексу Центрум Матерна [223, 232].

Вітрум пренатал (4000 МЕ вітаміну А; 400 МЕ вітаміну D; 11 МЕ вітаміну Е; 100 мг вітаміну С; 18 мг нікотинової кислоти; 2,6 мг вітаміну В6; 1,7 мг

вітаміну B2; 1,5 мг вітаміну B1; 800 мкг фолієвої кислоти; 4 мкг вітаміну B12; 200 мг кальцію; 60 мг заліза; 25 мг цинку.) також широко застосовується для профілактики вітамінно-мінеральної недостатності під час [204, 222, 228].

Прегнакеа містить бета-каротину 4,2 мг, вітаміну D 2,5 мкг (холекальциферолу 100 МЕ), вітаміну E (Д-альфа-токоферил ацетату) 20 мг, вітаміну B1 3 мг (тіаміну мононітрату 3,6 мг), вітаміну B2 (рибофлавіну) 2 мг, вітаміну B6 (піридоксину гідрохлориду) 10 мг, вітаміну B12 (ціанокобаламіну) 6 мкг, вітаміну D 200 мкг, фолієвої кислоти 400 мкг, ніацину (нікотинаміду, вітаміну B3) 20 мг, вітаміну C 70 мг (аскорбінової кислоти 73 мг), заліза 20 мг (заліза фумарату 63,3 мг), цинку 15 мг (цинку сульфату гідрата 41 мг), магнію 150 мг (магнію окислу 248 мг), йоду 140 мкг (калію йодиду 183 мкг), міді 1 мг (міді сульфату гідрату 2,8 мг). Препарат був розроблений спеціально для вагітних жінок і містить для додаткової безпеки бета-каротин замість вітаміну A [73, 203].

Ефективність прийому вітамінно-мінерального комплексу визначається не лише високою якістю компонентів (вітамінів і мінералів), але й урахуванням їх взаємодій. Останнім часом, завдяки сучасним технологіям, з'явилися можливості, які дозволяють уникнути антагонізму між деякими вітамінами і мікроелементами шляхом розділення взаємодіючих компонентів по різних таблетках і, навпаки, посилити синергізм дії шляхом з'єднання взаємодіючих компонентів в одній таблетці; отже, добова доза вітамінів і макро/мікроелементів потрапляє в організм за декілька прийомів. При виборі вітамінно-мінеральних комплексів важливий і їх склад. За повнотою і дозуванням вітамінно-мінеральний комплекс повинен відповідати встановленим нормам, що забезпечують фізіологічну потребу [38, 85, 130].

Згідно з сучасним уявленням, безперечним методом медикаментозної профілактики та лікування ОП під час вагітності і лактації є призначення комбінованих препаратів кальцію і вітаміну D [2, 227, 283, 300, 377, 434].

Для лікування остеопенічних ускладнень під час вагітності пропонується декілька поколінь кальційвмісних препаратів. До першого покоління належать

препарати, що містять різні солі кальцію (карбонат, глюконат, фосфат, лактат та ін.): кальцію цитрат - 0,5мг, кальцію глюконат - 0,5мг, кальцію лактат - 0,5мг, кальцію гліцерофосфат - 0,2мг та ін. Прийом глюконату кальцію для заповнення дефіциту кальцію недоцільний [184, 268].

При призначенні кальційвмісних препаратів необхідно враховувати, що існує негативний дозозалежний ефект фармакотерапевтичної активності кальцію (кишечник не всмоктує за один прийом більше 500 мг): малі дози цього біометалу всмоктуються краще, ніж великі; тому раціонально приймати невеликі кількості препарату кілька разів на день. Крім того, існує циркадне прискорення резорбтивних процесів в кістці в нічний час: доцільним є прийом кальцію в пообідній і вечірній час [2, 72, 229, 260].

Протипоказання до застосування препаратів кальцію загальні: гіперпаратиреоз, алергія на препарат, ниркова недостатність, фенілкетонурія, ряд пухлинних новоутворень, синдром мальабсорбції, поширений атеросклероз, хронічна діарея, гіперкальциурія. Можливий розвиток ряду побічних дій: подразнення слизової оболонки ШКТ, нудота, блювання, закрепи, діарея, брадикардія. Рекомендується щедre пиття для усунення ризику уролітіазу [268].

До препаратів 2-го покоління належать препарати, що містять переважно карбонат кальцію і вітамін D. До цієї групи входять: кальцій D3 нікомед (кальцію карбонат 1250 мг (Ca - 500мг) +холекальциферол 200 МЕ);, вітрум кальціум D3 - (кальцію карбонат устричний +500 мг холекальциферол 200 МЕ) [53, 163, 280].

Основна фізіологічна функція вітаміну D, що обов'язково входить до складу препаратів цієї групи, полягає в регуляції транспортування іонів кальцію в організмі, що дало основу називати його кальциферолом («що несе кальцій») [28, 153]. Зважаючи на здатність вітаміну D впливати на специфічні рецептори, його вважають потужним гормонально-активним сполученням; 1,25-дигідроксикальциферол передає сигнал на генний апарат клітин і активує гени, контролюючі синтез функціональних транспортних білків для іонів кальцію,

регулює мінералізацію хрящової тканини, кісткових апатитів, відіграє важливу роль в ембріогенезі кісткової тканини; впливає на функціональний стан щитовидної, паращитовидної, статевих залоз, забезпечуючи кальцифікацію кісток з правильним формуванням скелету [31, 152, 355]; бере участь в регуляції активності ферментів головного біоенергетичного циклу Кребса, підвищує синтез лимонної кислоти, а відомо, що цитрати входять до складу кісткової тканини [153, 177, 233, 344, 455, 515, 519].

Застосування препаратів цієї групи також обмежено через можливі дисфункціональні розлади ШКТ (закрепи, метеоризм, нудота, біль у животі, діарея); можливою гіперкальціємією, гіперфосфатемією і гіперкальційурією; при тривалому застосуванні можливе утворення каменів у нирках. Необхідно також враховувати надходження вітаміну D з інших джерел; не варто застосовувати одночасно з іншими полівітамінними комплексами, що містять кальцій і вітамін D₃ [231, 234]. Пропоновані авторами схеми вимагають тривалих курсів лікування; передозування препаратів може призвести до порушення психічного і фізичного розвитку дитини; тривалі курси лікування вимагають постійного контролю виведення Ca⁺⁺ з сечею та концентрацію Ca⁺⁺ і креатиніну в плазмі [14, 64, 165, 464].

Третє покоління кальційвмісних препаратів містить солі кальцію (карбонат, цитрат), вітамін D і різні комбінації мікроелементів.

Представниками цієї групи, рекомендованими до прийому під час вагітності і лактації, є остеоека (1 таблетка кальцію карбонату 1000 мг, магнію 150 мг, цинку 5 мг, вітаміну D - холекальциферолу 100 МЕ); кальцемін і кальцемін адванс (кальцію цитрат і кальцію карбонат - 500мг, холекальциферол - 200МЕ, магній- 40мг, цинк -7,5мг, мідь - 1мг, марганець -1,8мг, бор -250мг) [55, 157, 258].

Кальцію карбонат є сіллю з найбільшим вмістом елементарного кальцію; цитрат зменшує залежність біодоступності препарату від функціонального стану шлунково-кишкового тракту і стадії травлення, знижує ризик

каменеутворення в сечовивідних шляхах при тривалому прийомі, а також знижує надмірну активність паратгормону [116].

Магній бере участь в метаболізмі кісткової тканини, попереджає демінералізацію кісток, гальмує відкладення кальцію в стінках кровоносних судин, клапанах серця, м'язах, сечовивідних шляхах, бере участь в нормалізації кірково-підкіркових взаємовідносин, має спазмолітичний, судинно-розширювальний, імунотропний ефект [35, 50, 82, 117].

Цинк регулює секрецію кальцитоніну парафолікулярними клітинами щитовидної залози, впливає на процес ремоделювання кісткової тканини; входить до структури декількох сотень металоферментів, що обумовлює його біологічну роль. При перинатальному інфікуванні та порушенні кальцієвого гомеостазу мають значення його антиоксидантні, репаративні властивості, участь в естрогензалежних процесах, стимуляція синтезу антитіл і противірусна дія. Крім того, у моноцитах цинк стимулює цитокіни, включаючи ІЛ-1 і - 6 і фактор некрозу пухлини (ФНП α). Дефіцит цинку при вагітності може підвищити вірогідність викидня і пологів до терміну, гіпотрофії плоду [267, 276, 300].

Мідь бере участь у побудові найважливіших білків сполучної тканини - колагену і еластину, які утворюють матрицю кісткової і хрящової тканини. Марганець нормалізує синтез глікозаміногліканів, необхідних для формування кісткової і хрящової тканини, дублює кальційзберігаючі функції вітаміну D. Бор регулює активність паратиреоїдного гормону і через нього – обмін кальцію, магнію, фосфору і холекальциферолу, незалежно від вітаміну D3 впливає на обмін кальцію, фосфору і магнію [38, 58, 81].

Застосування препаратів цієї групи, окрім побічних явищ з боку ШКТ, може супроводжуватися головним болем, міалгією, артралгією, підвищенням артеріального тиску, аритмією, нирковою недостатністю, алергічними реакціями. При безперервному прийомі упродовж декількох місяців рекомендується періодичне визначення концентрації кальцію і фосфору в

сироватці крові для виключення хронічного гіпервітамінозу D3 і гіперфосфатемії [85, 111, 113].

У науковій літературі є інформація, згідно з якою у вагітних із вторинним ОП на фоні аутоімунних ревматичних захворювань для лікування були використані біфосфонати (БФ), які є препаратами першої лінії в терапії кортикостероїдіндукованого ОП. БФ мають ембріотоксичну дію при використанні у високих дозах. Систематизуючи літературні дані, автори цього повідомлення знайшли інформацію про 58 випадків застосування БФ під час вагітності: при цьому ознак природженої мальформації у новонароджених виявлено не було [426, 435].

Aracura K., Shizawa R., Kasama M., Inoue Y. (2009) повідомили про випадок з пацієнткою 37 років із вираженим больовим синдромом у нижніх кінцівках на 8-му місяці вагітності, у якої методом МРТ була виявлена картина ОП. Ураховуючи неможливість застосування нестероїдних протизапальних препаратів (НПЗП), авторами з метою зняття больового синдрому був вибраний метод тривалої епідуральної анальгезії до завершення вагітності: побічних явищ, ускладнень не спостерігалось. У післяпологовому періоді упродовж 3-х тижнів пацієнтка отримувала курс лікування НПЗП. Повне клінічне одужання настало через 7 місяців після пологів [303].

У літературі є також інформація про проведення черезшкірної вертебропластики у жінки 35 років з остеопоретичними компресійними переломами 5, 8, 9 і 11 хребців, виявленими через 2 місяці після пологів [400].

З метою профілактики і корекції остеопорозу широко використовуються також фізіотерапевтичні методи лікування – загальне або локальне ультрафіолетове опромінення (УФО). Для підтримки необхідного рівня вітаміну D в організмі досить підставляти сонцю руки і обличчя 2-3 рази на тиждень по 5-15 хвилин упродовж літніх місяців [362, 438].

Для отримання УФО-променів використовують люмінесцентні джерела світла, які разом із видимим світлом випромінюють ультрафіолетові промені в діапазоні довжин хвиль 300-340 нм. УФО супроводжується біофізичними

процесами фотоізомеризації і фотооксидування, які, у свою чергу, викликають ряд фізіологічних реакцій. УФ-промені чинять як безпосередню (місцеву), так і загальну гуморальну і нервово-рефлекторну дію. Лікувальні дози УФ-променів стимулюють по гуморальному механізму симпато-адреналову і гіпофізарно-адреналову системи, функцію кори надниркових залоз, щитовидної і статевих залоз [110, 173, 248, 261]

Серед гуморальних ефектів особливої уваги заслуговує стимуляція імунобіологічного захисту організму, активація реакцій імунітету. Відмічено збільшення вмісту імуноглобулінів у крові, титру комплекменту при початково низькій його величині, фагоцитарної активності нейтрофілів периферичної крові. З'ясовано, що УФ-промені мають десенсибілізуючу, імуномодулюючу дію [110, 173, 492].

В якості профілактичного і лікувального ефекту при остеопорозі має значення вітамінопродукуюча дія УФ-променів, яка полягає в стимуляції синтезу вітаміну D. Це пов'язано з фізико-хімічною дією зони ДУФ (довгохвильові УФ-промені) – процесом фотоізомеризації. Із провітамінів, що знаходяться в жирі сальних залоз шкіри, утворюється вітамін D: з ергостерину – вітамін D₂, з 7-дегідрохолестерину – вітамін D₃, з 2,2 - дегідроергостерину – вітамін D₄. З утворенням вітаміну D пов'язаний вплив УФ-променів на фосфорно-кальцієвий обмін, їх протирахітичну дію [25, 122, 230, 264].

У теперішній час УФО широко використовується з метою профілактики остеопенії у вагітних і профілактики рахіту у їх новонароджених [157, 251, 362].

При призначенні УФО варто чітко визначити дозу опромінення (МЕД – мінімальну еритемную дозу – індивідуальну для кожного пацієнта), спектральний склад ультрафіолетових ламп, напрям випромінювання і висоту розміщення ламп, тривалість горіння ламп. Рекомендується проведення пробної процедури для встановлення індивідуальної реакції. Дозують УФ-випромінювання біологічним методом Горбачова-Дакфельда, що базується на властивості УФ-променів викликати при опроміненні шкіри еритему (під час

процедури потрібне використання надійних захисних окулярів для очей) [173, 230].

Ультрафіолетове опромінення вимагає відвідування вагітними лікувальної установи або їх госпіталізації, що не завжди зручно з психологічних і матеріальних причин.

Аналізуючи наведені дані, можна зробити декілька висновків.

Пропоновані схеми профілактики і лікування остеопенії у вагітних кальційвмісними препаратами носять характер «замісної» терапії, не приділяється достатнього впливу особливостям патогенезу досліджуваної патології.

Нині не існує чітких критеріїв, які дозволили б вибрати термін вагітності, коли необхідно проводити профілактику або лікування остеопенічного синдрому під час вагітності; залишається неясним, чи повинен вибір терміну корекції залежати від наявності клінічних проявів остеопенії або заходи мають бути профілактичними.

Не вирішено питання щодо тривалості курсів профілактичних і лікувальних заходів остеопенічного синдрому при вагітності. Запропоновані схеми і курси лікування мають різний термін: від 2 місяців безпосередньо перед пологами [12, 280] до тривалих курсів по 7 тижнів при термінах гестації 10-12, 20-22 і 30-32 тижні [53]. Не визначено також критеріїв ефективності заходів, що проводяться.

Усе зазначене свідчить про актуальність вибраного напрямку дослідження та необхідність подальшого глибокого аналізу та розробки нових методів профілактики і лікування остеопенічного синдрому у вагітних.

Отже, у розвитку остеопенічних ускладнень у вагітних відіграють роль численні середовищні і генетичні фактори, екстрагенітальна патологія, хронічні запальні захворювання. Синдром системної запальної відповіді, вторинний імунodefіцит, що виникають внаслідок персистуючого інфекційного впливу, зокрема групою TORCH-інфекцій, імовірно, можуть бути причиною розвитку остеопенії у цих жінок.

Зниження мінеральної щільності кісткової тканини і розвиток остеопорозу у вагітних є актуальною проблемою сучасної медичної науки, рішення якої має колосальне медико-соціальне та економічне значення для країни. Пошук нових методів діагностики, профілактики та лікування остеопорозу у вагітних є одним з основних напрямків у попередженні розвитку даного захворювання безпосередньо під час гестації, в пери-та постменопаузальному віці, а також отриманні здорового потомства.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Відповідно до поставлених завдань були вибрані наступні основні напрями досліджень:

1. Епідеміологічний напрямок: 1) ретроспективний аналіз медичної документації і даних ультразвукової остеоденситометрії з метою виявлення епідеміологічних особливостей патології КТ у жінок репродуктивного віку; 2) ретроспективний аналіз клінічного перебігу вагітності, особливостей тактики розродження, результатів пологів у жінок із патологією кісткової тканини за даними історій пологів по клінічному пологовому будинку №5 м. Одеси за період 2006-2011 рр.; 3) вивчення взаємозв'язку частоти та епідеміологічної ролі перинатальних інфекцій у розвитку остеопорозу у вагітних по сукупності даних клінічного обстеження.

2. Проспективне вивчення перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у вагітних із патологією кісткової тканини на тлі ВПІ.

3. Проспективне порівняльне вивчення перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у вагітних із остеопенічним синдромом на фоні перинатального інфікування при застосуванні запропонованих диференційованих схем комплексного лікування патології кісткової тканини з урахуванням особливостей патогенезу.

4. Проспективна оцінка періоду адаптації новонароджених та спостереження за розвитком кістково-м'язової системи дітей від матерів з ОПС і перинатальним інфікуванням упродовж першого року життя.

Ретроспективний аналіз медичної документації проведений по базі даних стоматологічного центру «Овасак», де були проаналізовані амбулаторні карти пацієнток за період 2002-2007рр., які при зверненні заповнювали спеціально розроблені анкети по виявленню чинників ризику ОП і в обов'язковому порядку проходили ультразвукове остеоденситометричне обстеження.

Критерієм для відбору жінок був репродуктивний вік – 18-43 роки. При аналізі амбулаторних карт і анкет урахувалися антропометричні дані, соматичне здоров'я, репродуктивний анамнез, наявність шкідливих звичок, зайняття спортом, професія (важка праця і т.і.).

Перспективні дослідження проводилися на базі жіночої консультації №1 і клінічного пологового будинку №5 м. Одеси, а також на базі стоматологічного центру «Овасак» упродовж 2008 -2011 рр. Для обстеження були виділені групи вагітних із ВПІ з метою детального вивчення структурно-функціонального стану кісткової системи та метаболізму кісткової тканини упродовж гестаційного процесу і післяпологовому періоді.

Вагітні були розділені на декілька груп: групу I-A склали 192 жінки з ВПІ та з різною мірою порушення структурно-функціонального стану кісткової тканини; групу I-Б – 43 вагітних з перинатальним інфікуванням і без ОПС при первинному обстеженні; групу II (групу порівняння) – 128 здорових вагітних із фізіологічним перебігом гестаційного процесу і без патології КТ при первинному обстеженні.

Розподіл вагітних із перинатальним інфікуванням. по групах був зроблений після первинного денситометричного обстеження та виявлення або відсутності змін мінеральної щільності кісткової тканини (МЩКТ).

Обстеження вагітних включало наступні напрями:

-анкетування вагітних (відповідно до наказу МОЗ України № 503 від 28.12.2002 р. «Про удосконалення амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні»);

-детальне вивчення сімейного, екстрагенітального анамнезу;

-антропометричне обстеження з визначенням індексу маси тіла, динамічний контроль за динамікою маси тіла;

-загальноклінічне обстеження вагітної;

-диспансерне обстеження, що включає огляд терапевта, стоматолога, окуліста, невропатолога, ендокринолога, оториноларинголога, у рази необхідності – додаткові консультації лікарями інших спеціальностей;

-ультразвукове обстеження – моніторинг плоду в передбачені наказом МОЗ України № 503 терміни (10-12 та 19-21 тижнів), а також за показаннями в динаміці при наявності патології;

-доплерометричне дослідження матково-плацентарного кровотоку за показанням;

-кардіотокографічне спостереження за станом внутрішньоутробного плоду, визначення біофізичного профілю плоду за показаннями;

-дослідження структурного стану кісткової тканини методом ультразвукової денситометрії при взятті на облік, потім у динаміці в 2-му і 3-му триместрах;

-дослідження біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини і системних кальційрегулювальних гормонів у динаміці гестаційного процесу;

-загальнофізикальне обстеження новонароджених при народженні, а також спостереження за динамікою розвитку кістково-м'язового упродовж першого року життя за допомогою спеціально розроблених анкет

Дані обстеження заносилися в спеціально розроблену карту спостереження за вагітними.

2.1. Загальноклінічні методи обстеження

Ця група методів включала традиційний збір анамнезу з урахуванням скарг вагітної, детальне вивчення спадкового, загальносоматичного і репродуктивного анамнезу; умов життя і роботи з урахуванням можливих професійних шкідливостей. Особлива увага приділялася вивченню репродуктивного анамнезу: перебігу та результату попередніх вагітностей і пологів, наявності гінекологічних захворювань. При зборі анамнезу враховувалася наявність чинників, що свідчать про можливе або підтвержене інфікування групою TORCH - інфекцій.

Традиційне об'єктивне обстеження включало загальний огляд, оцінку стану нервової, серцево-судинної, дихальної, сечовидільної і травної систем.

Особлива увага при первинному огляді приділялася типу статури жінки, росто-ваговому показнику, визначався індекс маси тіла (ІМТ) за формулою *A. Quetelet* (ВООЗ, 1997):

$$\text{ІМТ} = \text{вага}/\text{зріст}^2,$$

у подальшому проводився контроль за темпами набору маси тіла.

При атропометричному обстеженні ретельно вивчалася будова кісткового тазу, вимірювалися зовнішні загальноприйняті акушерські розміри, індекс Соловйова. За наявності звуження вимірювалися також додаткові розміри тазу. При гінекологічному дослідженні визначався термін вагітності, стан шийки матки. Надалі контролювалися окружність живота, висота стояння матки над лоном, визначалися положення, позиція, передлежання плоду.

Параклінічні методи дослідження в динаміці гестаційного процесу включали загальні аналізи крові і сечі, визначення групи крові і резус-фактора, реакцію Вассермана, обстеження на ВІЛ-інфекцію, дослідження на HBs - і HCV-антигени (гепатити В і С); аналізи сечі за Нечипоренком і Земницьким [341].

При біохімічному дослідженні визначали зміст загального білку і його фракцій, рівень глюкози, білірубін і його фракції, печінкові ферменти (тимолова проба, аланінамінотрансфераза (АЛаТ) і аспартатамінотрансфераза (АСаТ), креатинін, сечовина, загальний білок, С-реактивний білок.

Вміст загального білка в крові визначали біуретовим, сечовину – уреазним методом.

Креатинін визначали на підставі його здатності взаємодіяти в лужному середовищі з пікриновою кислотою і давати комплекс із різною інтенсивністю фарбування (від жовтого до помаранчевого) залежно від рівня креатиніну в крові. Глюкоза визначалася хромоглюкозним методом.

Загальний білірубін в крові визначали за методикою Йендрашика; дослідження функції печінки включало визначення активності печінкових ферментів – тимолової проби, АЛаТ і АСаТ. Визначення ферментів печінки

грунтувалося на здатності тимолового реактиву осаджувати β - і γ -глобуліни при pH 7,55. Дослідження вказаних ферментів печінки проводилося з використанням стандартних наборів реактивів «Біо-тест» фірми «Erba Lachema» (м. Брно). При визначенні С-реактивного білка використовувалася реакція аглютинації з антитілами проти СРБ, адсорбованого на нейтральних шматочках латексу. Проводилося якісне і кількісне визначення СРБ.

Проводили бактеріоскопічне вивчення чистоти вагінальних мазків і бактеріологічне дослідження вмісту піхви, цервікального каналу і уретри, імуноферментний скринінг на інфекції групи TORCH.

Дослідження системи гемостазу включало визначення фібриногену за уніфікованою гравіметричною методикою, протромбінового індексу, АЧТВ (активованій частковий тромбoplastиновий час), протромбінового часу, АВР (активованій час рекальцифікації – з коаліном і 0,5 % хлористим кальцієм), МНВ (міжнародне нормалізоване відношення). Визначали також гематокрит за модифікацією І. Тодорова, кількість тромбоцитів – за Фонію, агрегацію тромбоцитів – тромботест із застосуванням 0,5 % розчину хлористого кальцію в якості індуктора агрегації, продукти деградації фібрину за допомогою протамінсульфатного і етанолового тестів. Стан гемостазу також оцінювали за рівнем Д-димерів методом твердофазного хемілюмінесцентного імуноферментного аналізу [29, 102].

Для оцінки стану внутрішньоутробного плоду застосовувався ряд клініко-інструментальних методів. Фетометрія, плацентометрія проводилися при ультразвуковому (УЗД) і доплерометричному дослідженні на апараті Харіо, модель SSA - 660А, Toshiba, 2004; за показаннями при необхідності оцінювався біофізичний профіль плоду, пацієнтками здійснювався контроль тесту ворущінь плоду.

При УЗД плоду ретельно оцінювалася наявність ознак можливого інфікування плоду: неімунна водянка, набряки, кальцифікати паравентрикулярної області, кишечника, паренхіматозних органів, зміни

ехогенності внутрішніх органів (кишечника, нирок, легенів), наявність випоту в плевральній, перикардіальній і черевній порожнинах, гепато-, спленомегаля.

При ехографії, окрім локалізації хоріону, згодом плаценти, фіксувалися ехографічні зміни хоріону, амніону і плаценти, властиві інфікуванню, як то: наявність амніотичних тяжів, патологія ворсинчастого хоріону у вигляді гіпоплазії ворсин, гіпотрофія хоріону, зниження його ехогенності, перерваності зовнішнього контуру [89, 92], багатоводдя або маловоддя, набряк, гіпертрофія плаценти, зміна ехогенності паренхіми плаценти (неоднорідність), потовщення або подвоєння базальної пластинки, нерівномірне розширення міжворсинчастого і субхоріального простору, передчасне дозрівання плаценти.

При доплерометрії оцінювали криву швидкостей кровотоку в артеріях матки і пуповини, в середній мозковій артерії плоду. Кровотік в дугових маткових артеріях досліджували при поперечному скануванні в нижньому матковому сегменті в положенні матері на боці, протилежному до досліджуваної артерії. Судини пуповини досліджувалися безпосередньо біля пупкового кільця при поперечному скануванні живота плоду.

Завдяки використанню кольорового доплерівського картування – поєднанню двомірної ехоімпульсної і кольорової інформації про швидкості потоків крові в досліджуваних органах оцінювався стан кровотоку в найдрібніших судинах мікроциркуляторного русла матково-плацентарно-плодової системи. Цей метод дозволяв оцінювати кровотік у матковій і спіральних артеріях, термінальних гілках артерії пуповини і міжворсинчастому просторі; виявляти судинні зміни в плаценті, обвиття та істинні вузли пуповини, оцінити вади розвитку серця і внутрішньосерцеві шунти, кровотік у середній мозковій артерії плоду і тощо. Плодово-плацентарний кровотік оцінювали за показниками систолодіастолічного співвідношення індексу резистентності, пульсаційного індексу [39].

Для проведення кардіотокографічного моніторингу внутрішньоутробного плоду використовувався апарат Bionet FC 700, South Korea. Після закінчення дослідження (впродовж 30 хвилин) на дисплей монітора автоматично

виводилися всі необхідні розрахункові показники: крива частоти серцевих скорочень плоду (базальна лінія, акцелерації, децелерації, варіабельність серцевого ритму, амплітуда і частота осциляцій, рухова активність плоду), які оцінювалися за шкалою W. Fisher et al. (1976) [39].

Для оцінки гормональної функції плаценти і стану плоду методом імуноферментного аналізу (ІФА) визначалися хоріонічний гонадотропін (ХГ), білок, що асоціюється з вагітністю (РАРР-а), естріол, трофобластичний глікопротеїн плоду [243].

Використовувалися набори різних фірм з наборами реактивів Leshima (Чехія) та «Діагност» (Москва).

2.2. Методи діагностики перинатального інфікування

Відбір групи вагітних для спеціальних досліджень розпочинали з виділення групи ризику внутрішньоутробного інфікування на підставі оцінки чинників ризику, що включають дані соматичного анамнезу, особливості професії, соціального статусу, репродуктивний анамнез.

При зборі анамнезу зверталася увага на наявність наступних чинників:

- захворювання сечостатевої системи у матері (ерозія шийки матки, ендocerвіцит, кольпіт, вульвовагініт, кіста яєчників, сальпінгіт, сальпінгоофорит, пієлонефрит, пієліт, уретрит і ін.);
- тривала внутрішньоматочна контрацепція (більше 3-х років);
- неодноразове штучне переривання вагітності (2 і більше медичних абортів);
- мимовільне переривання вагітності, регресуюча вагітність;
- вроджені вади розвитку, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду (ЗВУР), антенатальна загибель плоду, стигми ембріогенезу;

- у пологах – виражений травматизм м'яких тканин пологових шляхів, оперативні пологи (кесаревий розтин, акушерські щипці), передчасне відшарування плаценти, передчасні пологи.

Ускладнення цієї вагітності у жінки ГРВІ, загостренням хронічних захворювань, загрозою переривання вагітності, кольпітами або бактеріальним вагінозом, патологією амніона, плацентарною дисфункцією, мало- чи багатоводдям, ЗВУР плоду, істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) також причинами були для виділення цих жінок в групу ризику за перинатальним інфікуванням. Ураховувалося також і застосування допоміжних репродуктивних технологій.

Проводили бактеріоскопічне і бактерологічне дослідження вмісту піхви, цервікального каналу і уретри для визначення міри чистоти, виявлення патогенної флори і чутливості до антибіотиків.

Окрім стандартних методів обстеження застосовували сероімунологічні методи, а саме: імуноферментний аналіз (ІФА) для виявлення специфічних антитіл IgM, IgA, IgG, специфічність яких складає 99 %, а чутливість – 95 %. При виявленні специфічних імуноглобулінів (Ig) в крові вагітних з метою диференціальної діагностики між гострою і хронічною інфекціями в динаміці проводили повторне дослідження з визначенням авідності антитіл. Визначення авідності антитіл дозволяло оцінити міцність зв'язування молекул антигену і антитіла. Відомо, що після сенсibiliзації імунної системи антигеном спочатку виробляються специфічні IgG з низькою константою зв'язування з антигеном (авідністю), з часом константа зв'язування зростає; контроль авідності IgG дозволяв оцінити терміни інфікування вагітних [42].

Методика визначення авідності полягала в наступному. При інкубації тестованих сироваток з адсорбованими антигенами утворюються імунні комплекси. Після промивання планшет в частину лунок додавали розчин, який сприяє видаленню «ранніх» IgG, що відрізняються низькою авідністю. Після внесення кон'югату контролювали його зв'язування з комплексом антиген-антитіло за допомогою розчину хромогену. Інтенсивність забарвлення

пропорційна кількості антитіл до антигена в зразку. Після зупинки ферментативної реакції вимірювали оптичне поглинання забарвленого розчину за допомогою спектрофотометра. Присутність в досліджуваному зразку віруспецифічних антитіл з низькою авідністю визначалася зниженням інтенсивності фарбування порівняно з лунками без розчину, що видаляє «ранні» IgG. Індекс авідності (ІА) антитіл визначали за формулою

$$IA = O\text{Щ}_1 \times 100 / O\text{Щ}_2 \text{ (оптична щільність), де:}$$

$O\text{Щ}_1$ – ОЩ у лунках з антигенами після обробки розчином, що руйнує низькоавідні IgG;

$O\text{Щ}_2$ – ОЩ у лунках із тією ж сироваткою, що не оброблені розчином.

Згідно з наказом МОЗ України №906 від 27.12.2006 р. «Про затвердження клінічного протоколу з акушерської допомоги «Перинатальні інфекції», наявність у крові специфічних IgM і відсутність IgG характерно для гострої ранньої фази захворювання і вимагає призначення лікування або переривання вагітності (краснуха). При виявленні Ig обох класів тактика залежить від виду збудника і терміну вагітності. Наявність Ig тільки класу G свідчить про стан імунітету. У разі відсутності в крові імуноглобулінів обох класів проводилося повторне обстеження в динаміці, оскільки саме ці жінки являються загрозливими по первинному інфікуванню.

Оптимальним для уточнення діагнозу перинатального інфікування було поєднання двох методів: ІФА і полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) [20, 41, 80, 274]. Вона дозволяє визначити збудника, навіть якщо в пробі є наявними всього декілька молекул ДНК збудника. З метою виключення контамінації матеріалу і забезпечення об'єктивності аналізу для забору крові користувалися вакуумною системою, що дозволяло також мінімально травмувати пацієнтку.

Все перераховані загальноклінічні і параклінічні методи обстеження проводилися в динаміці гестаційного процесу. Оцінювався перебіг гестаційного процесу, його ускладнення; потім – перебіг пологів, метод розродження, перебіг післяпологового періоду.

2.3. Клінічне обстеження новонароджених

Стан новонародженого оцінювався за шкалою Апгар після народження через 1 і через 5 хвилин, потім велося спостереження упродовж періоду адаптації та протягом першого року життя. Матері дітей, що знаходилися під наглядом, заповнювали спеціально розроблені анкети (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Оцінка розвитку опірно-рухової системи дітей до року

	1 місяць	6 місяців	1 рік
Грудне вигодовування			
Набір маси тіла			
Темпи зросту тіла			
Розміри великого тім'ячка			
Розміри малого тім'ячка			
Окружність голови			
Окружність грудей			
Перехрест розмірів голівки і грудей			
Почав утримувати голівку			
Самостійно перевернувся на животик			
Самостійно перевернувся на спинку			
Самостійно сів			
Розвиток зубів			
Уміння повзати			
Уміння ходити			
Нервова система (відповідність віку)			
Інші проблеми, захворювання			

Оцінка розвитку кістково-м'язової системи при народженні і в періоді адаптації включала наступні пункти: антропометрія, ширина швів і розмір

тім'ячка головки новонародженого, оцінка м'язевого тону, конфігурація голівки, форма грудної клітки. Також урахувалися наявність деформації кісткової системи (ступні і ін); рефлекси (смоктальний, ковтальний), захисні (моргання), періостальні рефлекси (колінні, ахіллові, біцепітальні, корпорадіальні), кроковий рефлекс і рефлекс опори, рефлекс Бауера (відштовхування і повзання), хапальний (верхній і нижній), рефлекси Бабінського, Моро та наявність синдрому пригнічення чи збудження.

Згодом велося спостереження за розвитком дітей упродовж першого року життя за допомогою антропометричного обстеження, при якому вимірювалися зріст, вага, окружність голови і грудної клітки дитини, визначався час «перехрещення» між їх розмірами. Ураховувалися особливості вигодовування, темпи моторного розвитку і характеристика наступних статичних і динамічних функцій дитини відповідно місяцям постнатального періоду життя. Протягом року оцінці підлягали: розміри великого та малого тім'ячка ; вік, коли дитина почала утримувати голову, самостійно переверталася на животик, на спинку; коли почала садитися, повзати, ходити та ін.

2.4. Спеціальні методи дослідження метаболізму кісткової тканини

З метою виконання основного завдання роботи, що полягає у визначенні структурно-функціонального стану кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням, використані наступні методи дослідження.

Для дослідження концентрації кальцію і фосфору забір крові здійснювали натщесерце, з мінімальним передавленням вени, без напруги м'язів; у якості антикоагулянту використали гепарин. Вміст загального (Ca^+) і іонізованого кальцію (Ca^{++}), а також фосфору в крові і екскреція Ca^+ з сечею визначалися фотометричним методом за допомогою біологічного аналізатора електролітів А-15 «Biosystems», Іспанія (2008 р.). Визначення кальцію у біологічних

середовищах ґрунтоване на здатності іонів кальцію в кислому середовищі реагувати з о-крезолфталеїн-комплексом і створювати кольоровий комплекс. Інтенсивність фарбування комплексу у фіолетовий колір пропорційна концентрації кальцію.

Розрахунок концентрації кальцію (ммоль/л – мг %) проводився за формулою:

$$C = (E_{\text{зразок}} / E_{\text{контроль}}) * 2,5(10), \text{ де}$$

2,5(10) – концентрація кальцію в колібровочному розчині;

$E_{\text{зразок}}$ – оптична щільність випробовуваного зразка (одиниці оптичної щільності);

$E_{\text{контроль}}$ – оптична щільність калібрувальної проби (одиниці оптичної щільності);

C – концентрація кальцію у випробовуваному зразку.

Для розрахунку концентрації кальцію в добовій сечі отримане вище значення множили на об'єм добової сечі (у літрах) і отримували в ммоль/л/добу, або значення мг множили на об'єм добової сечі (у літрах) і отримували мг/л/добу.

Розрахунок іонізованого кальцію здійснювали за номограмою Макліна і Гастінгса [80]. Неорганічний фосфор у кислому середовищі утворює з молібдатом фосфомолібдатний комплекс. Інтенсивність забарвлення пропорційна концентрації фосфору. Розрахунок концентрації фосфору в сироватці здійснювали за формулою:

$$C_o = (A_o / A_{CT}) \times C_{CT} \times C_p, \text{ де}$$

A_o – абсорбція зразка образця;

A_{CT} – абсорбція стандарту.

Для оцінки можливих системних механізмів регуляції кальцій-фосфорного обміну визначали рівень деяких кальційрегулювальних гормонів: ПТГ, кальцитоніну і вітамін-D-гормону.

Для визначення інтактного ПТГ (і-ПТГ) використали ферментативно-посилений «двоступінчатий» сендвіч-тип імунологічного аналізу, ґрунтованого

на інкубації стандартної проби, контролю і зразка пацієнта з біотинілірованими антитілами до антипаратиреоїдного гормону певної специфічності в мікропланшетних осередках, покритих афінно-очищеними антилюдськими антитілами з певною і унікальною специфічністю епітопа (частини молекули антигена, що з'єднується з антитілом). Після інкубації і промивання осередки оброблялися стрептавідином, міченим пероксидазою хрину. Після другої інкубації і стадії промивання осередку інкубувалися з субстратом ТМБ. Потім додавався стоп – розчин кислоти і визначалася кількість трансформованого ферментом субстрату при двох довжинах хвиль виміру 450 і 620 нм. Помірне поглинання прямо пропорційне концентрації (і-ПТГ) [342].

Забір крові здійснювався натщесерце вранці, протягом 2-х годин після забору кров центрифугувалася, відділялася сироватка в кількості 1,0 мл.

На мікропланшету у відповідні лунки наносилися такі реагенти (табл. 2.2).

Таблиця 2.2

Реагенти і порядок визначення і-ПТГ

Реагент	Стандарт-50 мкл	Контроль-50 мкл	Зразок -50 мкл
Антитіла, кон'юговані з біотином	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубація 2,5 години при кімнатній t			
Видалення вмісту всіх лунок, промивання 5 разів			
Стрептавідин-ферментний кон'югат	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубація протягом 30 хв при кімнатній t			
Видалення вмісту всіх лунок, промивання 5 разів промивним буфером			
ТМБ	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Інкубація протягом 20 хв при кімнатній t			
Стоп-реагент	100 мкл	100 мкл	100 мкл
Вимірювалася оптична щільність розчину в лунках при 450 нм на рідере протягом 30хв			

Потім розраховувалися значення поглинання для кожного стандарту, контролю і зразка, на лінійній або напівлогарифмічній лінійці відзначалися

точки лічених значень поглинання стандарту на вертикальну вісь Y, а відповідно концентрації 1-ПТГ в нг/мл на горизонтальну вісь X. Далі проводилася оптимальна крива по середньому значенню двох стандартів, і відносно цієї кривої визначалися значення в контрольній пробі і у випробовуваній сироватці. Якщо в зразку виходили цифри, що перевищують найвищий стандарт, робили розведення нульовим стандартом і проводили повторний аналіз. Для аналізу використовувалися реагенти ЧМП «ДІАМЕБ», м. Івано-Франківськ.

В основі визначення кальцитоніну – тест *IMMULITE*-1000 також лежить твердофазний ферментативно посиленний хемілюмінесцентний імуноферментний аналіз (сендвіч). Забір крові здійснювався натщесерце вранці в стандартні пробірки, кров центрифугувалася тільки після остаточного формування фібринового згустка, відділялася сироватка в кількості 75 мкл.

У набір для визначення входили: штрих-код з необхідною інформацією про тест, включаючи термін придатності, номер партії, калібрування і параметри еталонної кривої. Кожна мічена штрих-кодом тест-одиниця містила кульку, покриту моноклональними мишачими антитілами до кальцитоніну, а також:

- клини з реактивом (*calcitonin reagent Wedge*)-*LCL2*: кон'югована з поліклональними овечими антитілами до кальцитоніну лужна фосфатаза у буфері з консервантом;
- калібратори (*calcitonin adjustors*) - *LCLL*, *LCLH*: оброблений консервантом ліофілізований матеріал на основі білкового матриксу, що містить кальцитонін;
- розчинник зразка (*LCLZ*): оброблений буфер консервантом на основі білкового матриксу, вільний від кальцитоніну;
- хемілюмінесцентний субстрат – *LSUBX*;
- дворівневий контроль для кальцитоніну – *LSLCM*.

Визначення концентрації маркерів ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину (маркер кісткоутворення) і β -*CrossLapps* (С-кінцевих тілопептидів колагену I типу, продукту деградації колагену в результаті кісткової резорбції), а також вітаміну D проводили на імуноферментному

хемілюмінесцентному аналізаторі «Елексіс-2010». В основі визначення всіх аналізованих кісткових маркерів лежить принцип електрохемілюмінесценції з використанням специфічних моноклональних антитіл з системою стрептавідин-біотин. У якості мітки в усіх тест-системах застосовувався рутенієвий комплекс: трис (2,2'-біпіридил)–рутеній. Забір крові здійснювався натщесерце вранці, упродовж 2-х годин після забору кров центрифугувалася, відділялася сироватка у кількості 1,0 мл.

Імуноелектрохемілюмінесцентний (ІЕХЛ) метод нині є одним з найбільш чутливих методів досліджень. За допомогою ІЕХЛ можна вимірювати і реєструвати концентрацію речовин у широкому діапазоні з високою чутливістю. Цей принцип дослідження закладений в аналізатор тест-системи «Елексіс-2010» (*ELECSYS - 2010*) і «*IMMULITE - 1000*».

Застосування автоматизованої систем «*ELECSYS - 2010*» і «*IMMULITE - 1000*» в лабораторних дослідженнях дозволяє уникнути багатьох помилок і стандартизувати всі етапи аналізу, оскільки втручання людини в аналітичний процес зведене до мінімуму. Не треба вручну готувати реагенти, оскільки вони поступають до лабораторії в готовому вигляді в сумісному з аналізатором пакуванні. Усі маніпуляції по ходу аналізу, як-то: дозування, інкубація, промивання, перенесення реакційної суміші в рахунковий осередок, розрахунок і розпечатування результату виконуються автоматично. Функції оператора полягають в установці реагентів і проби в прилад і прочитуванні результату.

Для визначення вмісту тартрат-резистентної кислої фосфатази (ТРКФ – *Bone-TRAP*) у крові, маркеру активності кісткової резорбції, застосовували аналіз імунохімії із специфічними для ТРКФ-5b моноклональними антитілами (O1A, виявлення за допомогою p-нітрофенілфосфата). ТРКФ належить до кислих фосфатаз; на сьогодні відомо 5 ізоформ, з яких не інгібується тартратом ізоформа 5, яка зустрічається в двох варіантах, тип 5a і 5b. Тартрат-резистентна кисла фосфатаза-5b – кісткова – синтезується виключно в остеокластах, локалізована в ендоплазматичному ретикулумі остеокластов і вивільняється з них у кісткові лакуни в місці резорбції кістки, збільшується при впливі ПТГ,

зменшується при дії кальцитоніну; існує кореляція між її активністю і даними гістоморфометрії. Забір крові здійснювався натщесерце, упродовж 2-х годин після забору кров центрифугують, відділялася сироватка у кількості 1,0мл. Час доби не має великого значення, так як для ТРКФ-5b не властиві добові коливання. Активність ТРКФ-5b не залежить від функціонального стану печінки та нирок і відбиває інтенсивність кісткової резорбції за останні 24 години. Для визначення запропоновано тест-систему, яка визначає тільки активні форми молекул, кістки, що секретуються в позаклітинний простір, а не старі, інактивовані молекули або їх фрагменти [210, 448].

Нами також визначався вміст у крові вагітних фактора некрозу пухлини (ФНП- α), який може виступити непрямим маркером резорбції кісткової тканини. ФНПа – фактор зростання фібробластів, стимулюючий синтез колагену і простагландину E2, його рівень не лише відбиває активність запального процесу, але і впливає на резорбцію кісткової тканини за рахунок стимуляції остеокластов. У якості багатофункціонального прозапального цитокіна, що синтезується в основному моноцитами і макрофагами, він має цитотоксичний, імуномодулюючий і прозапальний ефект, виступає в ролі медіатора-індуктора місцевих запалень, його мета: локалізація інфекційного агента [316, 517].

В основі тесту «*IMMULITE-1000 – ФНПа*» покладено твердофазний ІЕХЛ метод (сендвіч). Цикл інкубації становить 60 хвилин. Забір крові здійснювався натщесерце (необов'язкова умова) вранці в стандартні пробірки, центрифугування проводилося тільки після остаточного формування фібринового згустка. Для проведення тесту використовувалося 100 мкл сироватки, обробленої гепарином плазми крові (пробірка з пробією повинна утримувати як мінімум на 250 мкл більше, ніж необхідно для всіх передбачуваних для проби тестів). Набір для визначення ФНПа містив штрих-код з необхідною інформацією про тест, включаючи термін придатності, номер партії, калібрування і параметри еталонної кривої; а також: тест-одиниці – ФНПа – *LNFI* (кожна мічена штрих-кодом тест-одиниця містила кульку,

покриту моноклональними мишачими антитілами до ФНП). Крім того, до набору входили: клини з реактивом (ФНПа – *reagent Wedge*) – *LCF2* (кон'югована з поліклональними кролячими антитілами до ФНПа лужна фосфатаза у буфері з консервантом), калибратори (ФНПа *adjustors*)- *LCLL*, *LCLH* (оброблений консервантом ліофілізований матеріал на основі сироваткового матриксу, що містить кальцитонін), розчинник зразка – *LCFZ*, хемілюмінесцентний субстрат – *LSUBX*, двохрівневий контроль для ФНПа – *LILCM (IMMULITE Cytocine Control Module)*.

Розрахунок значень ФНПа (пг/мл) проводився за запропонованими таблицями.

2.5. Спеціальні методи дослідження структурного стану кісткової тканини

З метою визначення структурного стану кісткової тканини проводили ультразвукову денситометрію п'яркової кістки за допомогою апарату *SONOST-2000* (виробництво Кореї).

Кількісна ультразвукова денситометрія заснована на вимірюванні швидкості поширення ультразвукових хвиль на поверхні кістки, а також вимірюванні широкопорожнинного поширення ультразвукових хвиль у досліджувальній кістці. Указані параметри можуть відображати еластичність, щільність і твердість кістки. Найважливішими достоїнствами методу УЗДМ є поєднання високої інформативності з абсолютною безпекою для організму; простота і оперативність проведення процедури; доступність і відносно невелика вартість. Метод не має протипоказань і може широко використовуватися для вагітних і годуючих жінок, а також для дітей [224, 313, 315].

При ультразвуковій денситометрії (наприклад, при дослідженні п'яркової кістки), крім відхилень від пікової кісткової маси (Т-критерій) і відхилення від вікової кісткової маси (Z-критерій) обчислюється також послаблення хвилі (у

дБ/МГц), що відображають не тільки щільність тканини, але і стан кісткових трабекул – їх кількість, орієнтацію, наявність мікропошкоджень. За допомогою програмного забезпечення обидва параметри комбінують у сукупний показник, що визначається як «щільність» кісткової тканини і розраховується у відсотках (%) [508].

Комп'ютерне забезпечення остеоденситометрів містить референсну базу – показники по статі і віку. Сучасні денситометри дозволяють швидко оцінювати отримані результати. Дані МЦКТ пацієнта автоматично порівнюються з нормативними, розраховується відхилення індивідуальних значень від середньовікової норми (-Z-критерій), від пікової кісткової маси (30-35 років) осіб відповідної статі (-T-критерій), а також визначається величина стандартного відхилення від середньостатистичних показників. Величина стандартного відхилення дозволяє кількісно розрізнити варіанти норми, остеопенію і остеопороз. Відповідно до рекомендацій ВООЗ, за T-критерієм оцінюється вираженість остеопенії чи остеопорозу (по відношенню до максимальної щільності кісткової тканини у здорових людей) [343, 346]

За рекомендаціями Міжнародного товариства клінічної денситометрії (ICCB, 2005 -2007 р.), для оцінки МЦКТ у жінок до настання менопаузи більш прийнято використовувати Z- критерій, а не T-критерій. Z- критерій (- 2,0) або менше оцінюється як «нижче очікуваних показників для віку», і Z- критерій вищий (- 2,0) оцінюють як «в межах очікуваних показників для вікової групи». Z- критерії мають бути специфічними для конкретної популяції, якщо існують адекватні референсні бази даних. При оцінці з використанням Z-критерію ураховують етнічну приналежність, яку називає пацієнт. Термін «osteopenia» зберігається, але більш прийнятним вважають терміни «низька кісткова маса» або «низька кісткова щільність». В референсних кривих, що використовуються в сучасних денситометрах, 2 стандартних відхилення (СВ) (Т-масштаб) відповідає приблизно 80 % пікової кісткової маси.

2.6. Методи лікування остеопенічного синдрому у вагітних з перинатальним інфікуванням.

У процесі спостереження та обстеження вагітних із ВПІ при виявленні ускладнень гестаційного процесу проводилося лікування відповідно до встановленого діагнозу і терміну вагітності з урахуванням регламентуючих наказів МОЗ України.

Так, при виявленні загрози переривання вагітності в ранніх термінах застосовувалися гестагени (утрожестан, дюфастон) за рекомендованими схемами і дозуваннями. При загрозі передчасних пологів лікування здійснювалося за допомогою токолітичних препаратів: селективними бета2-адреноміметиками (гексопреналіну сульфатом, партусистеном); селективними блокаторами кальцієвих каналів (ніфедипін).

При лікуванні пізніх гестозів залежно від ступеня тяжкості застосовувалися антигіпертензивні препарати: ніфедипін, допегіт (центральний альфа2-адреностимулятор), магnezійна терапія. При необхідності проводилася корекція гіповолемічних порушень (стабізол, рефортан – 6 % і 10 % розчини).

Лікування анемії вагітних проводилося залежно від ступеня тяжкості дієтою або препаратами заліза, що традиційно використовуються для цієї мети (тотема, гіно-тардиферон, сорбіфер -дурулес та ін.).

При плацентарній дисфункції у поєднанні з порушеннями функції амніотичної оболонки (мало- чи багатоводдя) або підтвердженого ультразвуковим дослідженням плацентиту призначалася антибактеріальна терапія з урахуванням чутливості до антибіотиків. З метою корекції плацентарної дисфункції застосовувався також детралекс (ангіопротекторний, венотонізуючий препарат, що знижує проникність і ламкість судин). При запальних процесах генітального тракту (кольпітах, бактеріальному вагінозі, цервіцитах) проводилася місцева терапія з використанням наступних

препаратів: цитеал, 0,05 % розчин хлоргексидину біглюконату, 2 % крем «далацин», свічі – «поліжинакс», «мікожинакс», «неотризол», «флуомізин».

При виявленні вірусної інфекції (герпетичної, цитомегаловірусної) проводилася імунокоригувальна терапія з використанням препаратів протекфлазид (фітопрепарат з противірусною дією), віферон (людський рекомбінантний, без використання компонентів донорської крові, інтерферон-альфа-2b, вітаміни Е і С), імуноглобуліни (Ig) – антицитомегаловірусний, антигерпетичний, антихламідійний, натуральний людський. Ig мають активність антитіл різної специфічності, а також неспецифічну активність, що проявляється в підвищенні резистентності організму.

У разі поєднання декількох ускладнень гестаційного процесу (анемії і загрози передчасних пологів, пізнього гестозу і плацентарної дисфункції та ін.) терапія призначалася з урахуванням клініки провідної патології, сумісності (і поліпрагмазії) лікарських препаратів, що призначаються.

З метою профілактики і лікування порушень обміну кальцію, остеопенії під час вагітності традиційно використовуються різні кальційвмісні препарати. Нині широко використовуються комбіновані препарати кальцію і вітаміну D3, які є обов'язковою частиною стратегії лікування ОП, (Н. П. Арлаускас, 2006 р.).

Широко використовуваними препаратами цієї групи є «КальційД3 Нікомед», (1 таблетка містить 1250 мг карбонату кальцію і 200 мг холекальциферола), який застосовується у вигляді жувальних таблеток по 1-2 таблетки на день у другій половині вагітності тривалими курсами, (не менше 2-х місяців); «кальцемін» (1 таблетка містить Са (у формі цитрату і карбонату) – 250 мг, колекальциферол (вітамін D3) – 50 МЕ, цинк – 2 мг, мідь – 500 мкг, марганець – 500 мкг, бор – 50 мкг), тривалість лікування така ж.

Проте існуючі схеми лікування мають ряд недоліків. Запропоновані курси лікування носять тривалий характер, що може супроводжуватися функціональними порушеннями з боку шлунково-кишкового тракту: закрепамі, метеоризмом, нудотою, болем у шлунку, діареєю. Можлива поява гіперфосфатемії, гіперкальціємії і гіперкальційурії, накопичення кальцію в

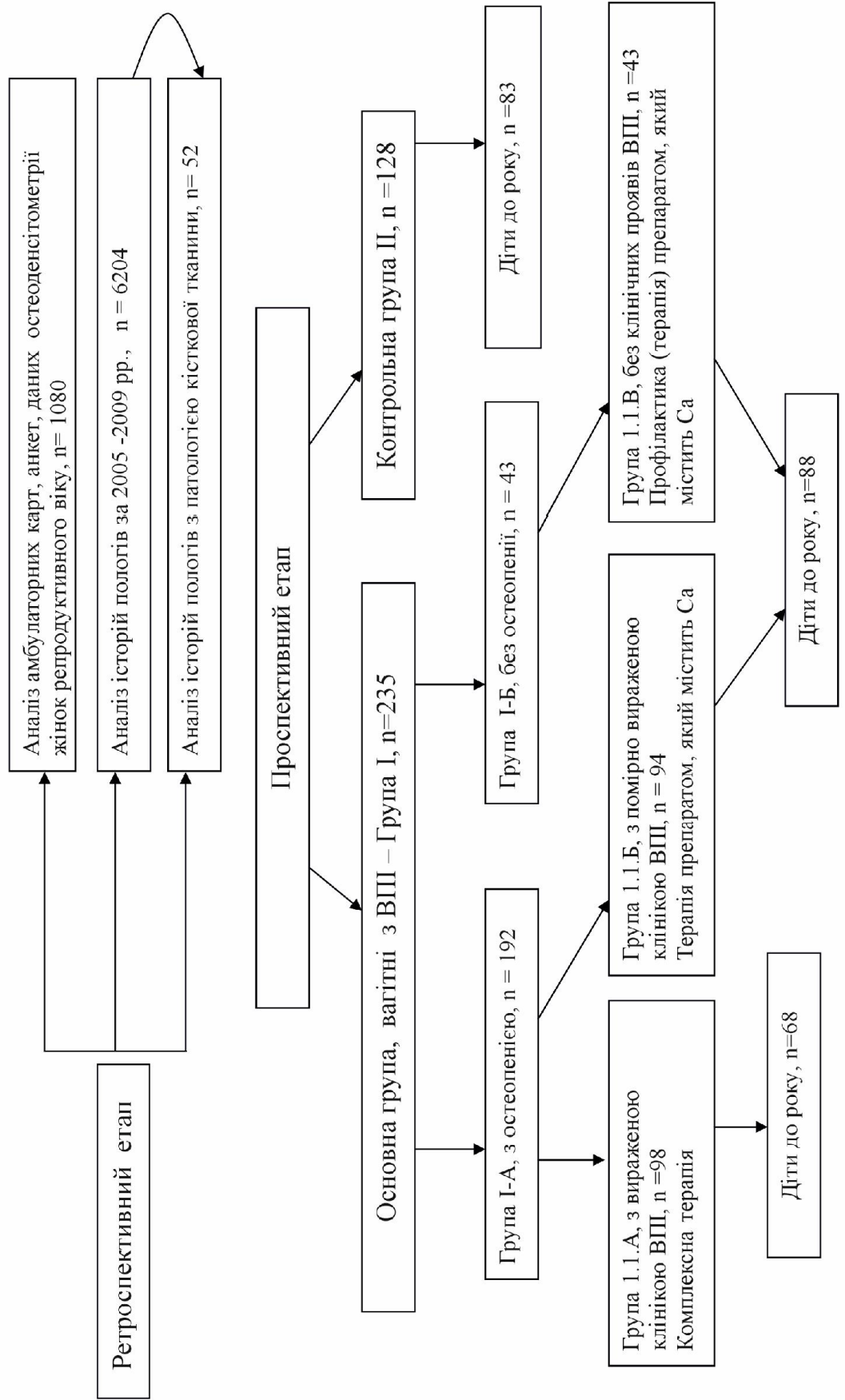
м'яких тканинах і розвиток безповоротних змін у нирках і в серцево-судинній системі. Передозування препаратів у період вагітності може привести до порушення психічного і фізичного розвитку дитини. При тривалих курсах лікування необхідно постійно контролювати виведення Ca^{+} з сечею і концентрацію Ca^{+} і креатиніну в плазмі крові.

З урахуванням патогенетичних механізмів формування остеопенії у вагітних із ВПІ запропонована нами схема лікування здійснюється так: призначається кальційвмісний препарат III покоління «супракал», цитрат кальцію, який має високу міру абсорбції і його всмоктування не залежить від кислотного стану шлункового вмісту. Препарат призначався по 1 таблетці 2 рази/день упродовж 4-х тижнів. У комплекс лікування був включений імунокоректор – імуноглобулін нормальний людський – за схемою: 1,5 мл (1 доза) внутрішньом'язово, 1 ін'єкція 1 раз в 3 дні, на курс – 5 ін'єкцій. Запропонований курс лікування проводився в термін вагітності 28- 32 або 32-36 тижнів, коли втрати кальцію організмом матері значно зростають [2, 54, 496].

Для проведення комплексного лікування остеопенії вагітні з ВПІ були розділені на 3 підгрупи. У підгрупу 1.1.А увійшли 98 жінок з вираженими клінічними проявами інфікування, що виявилися з другого триместру вагітності. Даній групі з метою корекції остеопенії був призначений кальційвмісний препарат і імуномодулятор. В підгрупу 1.1.Б увійшли 94 жінки з помірним мало- і багатовідням без сонографічних змін плаценти; пацієнткам даної групи був призначений тільки супракал по 1 таблетці 2 рази на день протягом 1 місяця. У підгрупу 1.1.В увійшли інші вагітні 43 особи, яким було призначено традиційне лікування кальційвмісним препаратом.

Критерієм ефективності лікування вважали поліпшення загального самопочуття і «якості життя» пацієнток, відсутність прогресування остеопенічного синдрому у вагітних, перинатальні наслідки для матері і новонародженого, розвиток кістково-м'язової системи дітей упродовж першого року їх життя. Дизайн дисертаційної роботи та проведених досліджень представлений на рис. 2.1.

Дизайн дослідження



2.7. Методи статистичної обробки результатів дослідження

Статистична обробка проводилася методами дисперсійного та кореляційного аналізу. Перевірці гіпотез про положення та розсіяння передувало проведення перевірки нормальності розподілу кількісних ознак із використанням критерію Колмогорова-Смірнова та перевірки рівності генеральних дисперсій за допомогою критерію Фішера [290].

Критерій Колмогорова-Смірнова дозволяє оцінити вірогідність нульової гіпотези про те, що виборча сукупність репрезентує генеральну сукупність, що має нормальний розподіл та розраховується за формулою:

$$D = \max_{1 \leq i \leq N} \left| F(Y_i) - \frac{i}{N} \right|, \text{ де}$$

F – теоретичний розподіл;

N – розмір виборки

При значенні D менше критичного приймалася нульова гіпотеза, при перевищенні критеріального значення приймалася альтернативна гіпотеза про інший характер розподілу.

Гіпотеза про рівність дисперсій двох нормальних генеральних сукупностей приймалася, якщо відношення більшої дисперсії до меншої було меншим від критичного значення розподілу Фішера:

$$F_{crit} = \frac{S_1^2}{S_2^2}$$

$$F_{crit} < F_{\alpha, v_1, v_2}, \text{ де}$$

α – рівень значущості;

v_1 та v_2 – ступені свободи для дисперсій виборок, що порівнюються;

S_1 та S_2 – значення дисперсій виборок, що порівнюються.

Після підтвердження факту нормальності розподілу ознак та рівності дисперсій для порівняння груп та перевірки гіпотези про рівність центрів розподілу у вибірках, що представляли кількісні дані, одержані для різних

референтних груп (контролю та досліду), використовували непарний критерій Стьюдента, що визначали за формулою:

$$t = \frac{(\bar{X}_1 - \bar{X}_2)}{\sqrt{\frac{S_1^2}{N_1} + \frac{S_2^2}{N_2}}}, \text{ де}$$

S_1 та S_2 – значення дисперсій виборок, що порівнюються;

\bar{X}_1 та \bar{X}_2 – оцінки середніх значень;

N_1 та N_2 – розміри вибірок (референтних груп).

Нульова гіпотеза ($H_0: \bar{X}_1 = \bar{X}_2$ проти $H_1: \bar{X}_1 \neq \bar{X}_2$) приймалася, якщо за абсолютною величиною критеріальне значення було більше максимуму t -розподілу, взятого з v ступенями свободи, тобто при $|t| > t_{v, \alpha/2}$.

Альтернативна гіпотеза ($H_0: \bar{X}_1 \leq \bar{X}_2$ проти $H_1: \bar{X}_1 > \bar{X}_2$) приймалася якщо за абсолютною величиною критеріальне значення було більше максимуму t -розподілу, взятого з v ступенями свободи при $|t| > t_{v, \alpha}$

У випадку непідтвердження припущення про нормальність розподілу кількісних ознак, а також при порівнянні референтних груп за атрибутивними та дискретними ознаками використовувався непараметричний критерій χ^2 із корекцією на безперервність за Йетсом:

$$\chi^2 = \sum \frac{(|O - E| - \frac{1}{2})^2}{E}, \text{ де}$$

O – частота явища, що спостерігається;

E – частота явища, що очікується

Розраховане значення критерію χ^2 порівнювалося з процентною точкою теоретичного розподілу χ^2 при числі ступенів свободи, рівному $(n-1)*(m-1)$, де n та m – відповідна кількість строк та стовпчиків таблиці спряженості та рівні значущості α , заданого на рівні 95 % вірогідності (тобто $\alpha = 0,05$).

Кореляційний аналіз проводився для величин шкали відношень, розподілених за законом нормального розподілу за методом найменших

квадратів Пірсона, а для рангових величин – за методом рангової кореляції Спірмена.

Для потреб прогнозування клінічних виходів та оцінки взаємозалежності між окремими показниками використовували регресійний аналіз.

При складанні гістограм 95 % довірчі інтервали атрибутивних та кількісних ознак позначалися у відповідних стовпчиках для кращої візуалізації ступеня достовірності. При цьому розташування довірчих інтервалів на однаковому рівні (перетинання їх проекцій) розглядалося як недостовірні відмінності ($p > 0,05$). При наявності достовірних відмінностей рівень вірогідності прийняття нульової гіпотези (p) додатково вказувався на графіку.

На всіх етапах проведення статистичного аналізу для підготовки первинних таблиць спряженості та групування ознак використовувалися стандартні функції пакету *MS Excell 2010* (*Microsoft Inc.*, США). Визначення критеріальних значень та основні обчислення проводилися за допомогою статистичних пакетів програми *Statistica 8.551* (*StatSoft Inc.*, США).

РОЗДІЛ 3

ЕПІДЕМІОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ РОЗПОВСЮДЖЕННЯ ОСТЕОПОРОЗУ СЕРЕД ЖІНОК РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА ДАНИМИ РЕТРОСПЕКТИВНОГО АНАЛІЗУ

У літературі останніх років все більше даних, що свідчать про розвиток ОП у молодому віці. Поширеність остеопорозу залежить від регіону проживання і складає 20 % - 39 % у середньому серед жінок, а ризик виникнення переломів унаслідок ОП існує для 10,7 % дорослого населення країни [190, 191, 194].

Поширеність ОП серед працівників промислових підприємств досягає 70 %. Лікування хворих із переломами хребців і шийки стегна в м. Одесі обходиться в 150 -200 тисяч доларів в рік [84].

Біля 80 % хворих остеопорозом складають жінки [119, 189]. За прогнозами ВООЗ, до 2015 року кількість жінок у віці більше 45 років складе 45 % населення планети. Серед українських жінок майже половина нині знаходиться в перехідному і постменопаузальному віці, з них 9,5 млн досягли 50 літнього віку; 25-44 % цих жінок складають групу ризику по розвитку ОП [193].

У молодих дорослих ідіопатичний ОП розвивається частіше, ніж ювенільний, але рідше, ніж інволюційний [324].

За наявності різної екстрагенітальної патології, наприклад, при захворюваннях нирок, щитовидної залози, шлунково-кишкового тракту і багатьох інших захворювань, ризик розвитку патології кісткової тканини значно збільшується [84, 94].

Формування кістки розпочинається з періоду внутрішньоутробного розвитку і триває до настання зрілості; максимум кісткової маси досягається до 18-20 років і його величина є важливою визначальною кількістю кісткової маси упродовж усього подальшого життя і ризику переломів [192, 257].

Численні дослідження останніх років присвячені проблемі вивчення ОП серед населення, але у більшості з них на перший план виступає патологія кісткової тканини у жінок постменопаузального віку [311, 320, 369, 382, 427, 454, 527].

На ретроспективному етапі дослідження проходило в наступних напрямках. Жінками заповнювалась наступна анкета (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Фактори ризику остеопорозу

Фактори ризику	бали
Соціально-анамнестичні дані, фізикальні дані	
Зріст	
Вага (тендітна статура)	2
Перша менструація після 17 років	1
Тривалий прийом кортикостероїдів	5
Остеопороз у родичів	3
Тендитна тілобудова	2
Погане харчування в дитинстві	2
Куріння	1
Малорухомий спосіб життя	2
Інтенсивне спортивне життя	2
Важка фізична праця	2
Зловживання алкоголем, кавою і т.п.	1
Приналежність до європейської чи азіатської раси	1
Перенесені захворювання:	
Захворювання серцево-судинної системи	1
Гіпотонія	1
Гіпертонія	1
Знижене згортання крові	1
Анемія	1
Бронхіальна астма	2
Алергія	1
Ревматичні захворювання	3
Захворювання щитовидної залози	3
Цукровий діабет	3
Туберкульоз	2
Гепатит А, В, С	2
Захворювання нирок	2
Венеричні захворювання	1
Пологів в анамнезі	

Онкологічні захворювання	5
Наркозалежність	2

Крім аналізу анкет, проводилося вивчення амбулаторних карт пацієнток та даних ультразвукової кісткової денситометрії.

З урахуванням рекомендацій Міжнародного фонду остеопорозу (*IOF*) мінімальний ризик розвитку ОП є при кількості балів менше 5, при 5-8 балах існує середня міра ризику ОП і переломів, якщо ж кількість балів перевищує 9 - ризик ОП і переломів високий. Наявність будь-якої екстрагенітальної патології збільшує ризик розвитку ОП удвічі, особливо якщо мало місце тривалий перебіг захворювання.

Критерієм відбору жінок був вік 18-44 роки, відсутність вагітності на момент звернення за медичною допомогою.

При аналізі 1080 медичних карт і анкет жінок репродуктивного віку одного з районів м. Одеси, що звернулися по медичну допомогу в стоматологічний центр «Овасак» у період з 2006 по 2009 рр. було виявлено наступне.

При аналізі соціально-анамнестичних чинників ризику були отримані наступні результати.

Як видно з наведеної таблиці, для аналізу були вибрані медичні документи пацієнток активного репродуктивного віку: 21-25 років – 28,88 % (312 осіб), 26-30 років – 35,27 % (381 осіб), 31-35 років – 25,83 % (279 осіб). У віці 36-40 років знаходилися 8,51 % (92 особи), більше 40 років – 1,48 % (16 осіб). Середній вік пацієнток варіював від 21 до 44 років і склав $31,23 \pm 2,31$ років (табл. 3.2).

Таблиця 3.2

Віковий склад жінок репродуктивного віку поза вагітністю

Вік	21-25		26-30		31-35		36-40		≥ 40	
	Абс ч	%	Абс ч	%	Абс ч	%	Абс ч	%	Абс ч	%
Всього -1080	312	28,88	381	35,27	279	25,83	92	8,51	16	1,48

Соціальний статус характеризувався наступним: працівники розумової праці склали 54,25 % (586 осіб – економісти, юристи, педагоги, медичні працівники, інженери і т. п.); жінки, робота яких пов'язана з фізичним навантаженням, склали 21,66 % (234 особи – штукатури-малярі, двірники, прибиральниці і т. п.), жінки, які не працюють, склали 24,07 % (266 осіб). При аналізі цієї характеристики обстежуваної групи жінок привертає увагу той факт, що більше половини жінок за родом своєї діяльності ведуть малорухомий спосіб життя (рис. 3.1).

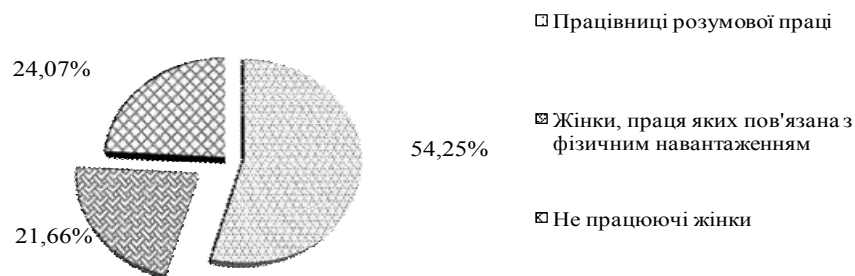


Рис. 3.1 Характеристика професійної приналежності жінок репродуктивного віку

Середній зріст жінок склав ($166,23 \pm 4,67$) см, середня вага ($62,66 \pm 2,17$) кг. Відомо, що низька вага є предиктором низької кісткової маси і значимим чинником ризику переломів; тільки впливом маси тіла можуть бути пояснені від 15 до 30 % варіабельності мінеральної щільності кісткової тканини [210].

Для виявлення недостатності або надлишку ваги за формулою *A.Quetelet* (ВООЗ, 1997 р) обчислювався індекс маси тіла (ІМТ), що дозволило виділити групу жінок з тендітною статурою. Тендітною статурою з ІМТ менше 18,5 кг/м² відрізнялися 233 жінки, що відповідало 21,57 %.

Нормальний ІМТ(18,5 - 24,9) спостерігався у 455 жінок (42,1 %), надлишкова вага (ІМТ –25 -29,9) – у 237 (21,9 %). В інших 155 жінок (14,35 %) (ІМТ > 30) відзначалося порушення жирового обміну різного ступеня.

Формування і міцність кісткового скелета залежать від впливу як середовищних (характер живлення, фізичні навантаження, паління, споживання алкоголю та ін.), так і генетичних чинників, до яких належить статева і расова приналежність, функціональна спроможність механізмів регуляції кальцій-фосфорного гомеостазу [210].

У національною приналежністю пацієнтки розподілилися так: до європеїдної раси належали 1039 жінок (96,2 %), до монголоїдної – 41 жінка, (3,79 %) тобто, це дослідження характеризує саме «слов'янське, біле» населення українських жінок.

Оцінка генетичного анамнезу в обстеженій нами групі свідчила про наявність патології кісткової тканини у родичів у вигляді патологічних переломів у 64 жінок (5,9 %). Ця цифра свідчить про досить високий генетичний ризик розвитку ОП у популяції досліджуваних жінок (табл. 3.3).

Таблиця 3.3

Епідеміологічна характеристика факторів ризику остеопорозу

Можливі фактори ризику (n =319)	Абс. число	%
Тендітна тілобудова	233	21,57
Порушення менструальної функції	301	27,87
Куріння	341	31,57
Зловживання кавою	395	36,57
Захворювання серцево-судинної системи	408	37,77
Захворювання шлунково-кишкового тракту	233	21,57
Захворювання сечовидільної системи	145	13,42
Цукровий діабет	31	2,87
Захворювання щитовидної залози	129	11,94
Хронічні тонзиліти	114	10,55
Погане, незбалансоване харчування в дитинстві	31	2,87
Наявність остеопорозу у родичів	64	5,9
Малорухомий спосіб життя	586	54,25

Регулярні заняття спортом	375	34,72
---------------------------	-----	-------

Активному способу життя, регулярним зайняттям спортом (фітнес, аеробіка, аква-аеробіка, танці та ін.) із дозованим фізичним навантаженням віддавало перевагу 375 жінок, що склало 34,72 %.

При аналізі менструальної функції виявлене наступне. Середній вік менархе відповідав $13,42 \pm 0,09$ років. Порушення менструальної функції відзначалося у 27,87 % з них (301 жінок); у вигляді альгоменореї – у 10,27 % (111), альгодисменореї – у 6,57 % (71), передменструальний синдром спостерігався у 8,42 % (91 жінка); на пізнє менархе вказали 13,4 % (145) жінок.

Ураховуючи важливу роль естрогену у формуванні скелету і у попередженні втрат кісткової маси, можна припускати, що у третини жінок спостерігався транзиторний гормональний дисбаланс з супутнім порушенням менструального циклу і патологією кісткової тканини.

У обстеженій групі відзначалася велика питома вага жінок, що палять, - 31,57 % (341 жінка), при цьому стаж паління у них перевищував 8 і більше років. Нині вважається, що паління впливає на скелет і патогенез втрати кісткової маси у курців мультифакторіальний [210, 415, 514]. Імовірно, в основі втрат кісткової маси має значення порушення кровотоку в мікроциркуляторному руслі внаслідок тривалої дії нікотину на судинну стінку.

Практично у всіх пацієнток (968 жінок – 89,6 %) при зверненні виявлені захворювання зубів у вигляді парадонтозу і карієсу. Тільки 112 жінок (10,37 %) не мали стоматологічних проблем. Парадонтоз виявлений у 393 жінок (36,38 %). Очевидно, стан зубів і тканин парадонту стали відображенням загальносоматичного здоров'я жінок.

При аналізі анкет виявлено, що у більшості жінок анамнез обтяжений екстрагенітальною патологією. Захворювання серцево-судинної системи відзначалися у 408 жінок (37,77 %): у т. ч. НЦД за гіпотонічним типом – у 17,3 % (186 осіб), НЦД за гіпертонічним типом і гіпертонічна хвороба була

у 12,12 % (131 особа), ревмокардит, пролапс мітрального клапана – у 8,42 % (91 особа) жінок. На наявність хронічного тонзиліту вказали 114 жінки (10,55 %).

Захворювання щитовидної залози відзначалися у 11,9 % (129) жінок; у більшості випадків це був дифузний еутиреоїдний зоб (9,16 %), гіперфункція спостерігалася у 24 пацієток (2,22 %), гіпофункція – у 0,55 % (6) осіб.

Проблеми з шлунково-кишковим трактом у вигляді хронічного гастродуоденіту виявлені у 131 пацієтки (12,12 %), захворювання гепатобіліарної системи (гепатит, холецистит) – у 47 жінок (4,35 %), хронічний коліт – у 24 жінок (2,22 %), виразкова хвороба шлунку і дванадцятипалої кишки – у 28 осіб (2,59 %).

Питома вага захворювань нирок, що відіграють істотну роль у розвитку захворювань кісткової тканини, склала 18,42 % (199 осіб); в основному це були пієлонефрити; у 18 (1,66 %) з них в анамнезі була вказівка на гломерулонефрит, у 25 (2,31 %) пацієток була сечокам'яна хвороба.

Репродуктивна функція в обстежуваній групі жінок характеризувалася наступним: у 402 (37,22 %), в анамнезі були 1 пологи, у 368 (34,07 %) – 2 пологів, у 101 (9,35 %) – 3 пологів, і у 199 жінок (18,42 %) пологів не було.

При дослідженні стану кісткової тканини методом ультразвукової денситометрії в зоні п'яткової кістки патології не виявлено у 44,16 % (477) жінок (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Характеристика стану кісткової тканини за даними УЗДМ

Показники кісткової тканини	Абс. число	%
Нормальний стан кісткової тканини: Т-критерій до -1 СВ	477	44,16
Остеопенія: Т-критерій от -1 СВ до -2,5 СВ	568	52,59
Остеопороз: Т-критерій \geq -2,5 СВ	35	3,24

Усього n = 1080	1080	100
-----------------	------	-----

T-критерій у пацієток цієї групи знаходився в межах до -1 СВ від пікової кісткової маси (ПКМ). У 568 жінок (52,66 %) дані за T-критерієм з показниками від -1 СВ до - 2,5 СВ свідчили про наявність остеопенії, і у 35 жінок (3,24 %) виявлений остеопороз; T-критерій у цій групі перевищував -2,5 СВ від пікової кісткової маси; тобто більш ніж у половини (55,83 %) жінок репродуктивного віку було зниження МЦКТ

Отже, просте анкетування, ретельне вивчення анамнезу і УЗДМ дозволили виділити наступні важливі аспекти формування патології кісткової тканини у жінок репродуктивного віку.

Остеопенію або остеопороз виявлено більш ніж у половини жінок репродуктивного віку.

Соматичний анамнез пацієток значно обтяжений наявністю захворювань серцево-судинної (37,77 %), шлунково-кишкової (21,57 %) і сечовидільної (13,42 %) систем, а також захворюваннями щитовидної залози (11,9 %). Кожне з перерахованих захворювань відіграє свою певну роль в патогенетичних механізмах розвитку патології кісткової тканини.

Аналіз екстрагенітальної патології в обстежуваній групі жінок дозволяє дозволяє припускати, що в патогенетичні механізми розвитку остеопенічного синдрому (ОПС) або остеопорозу у цих жінок залучаються системні (гормональні) та місцеві чинники регуляції кісткового метаболізму.

Більше третини жінок палять і мають тривалий стаж паління. Така ж кількість жінок вказує на наявність проблем з менструальною функцією. Половина опитаних жінок ведуть малорухомий спосіб життя. Всі перераховані чинники відіграють певну роль у розвитку ОП [415, 449, 504]

Таким чином, патологія кісткової тканини у жінок репродуктивного віку має місце за наявності різних чинників (середовищних, екстрагенітальних, особливостей харчування, способу життя і т. п.), яких можна уникнути. Можливо, розуміння загальних епідеміологічних закономірностей виникнення

та поширення остеопорозу дозволить розробити стратегію ефективної профілактики цього стану і пов'язаних із ним переломів у майбутньому.

РОЗДІЛ 4

ОСТЕОПАТІЇ ВАГІТНИХ РІЗНОГО ГЕНЕЗУ ЯК ФАКТОР РИЗИКУ УСКЛАДНЕНОГО ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ І ПОЛОГІВ: РЕТРОСПЕКТИВНИЙ АНАЛІЗ

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я захворювання опорно-рухової системи зустрічаються у 30 % населення, при цьому 20 % з них потребують постійної терапії під наглядом лікаря.

Однією з проблем сучасної медицини є проблема остеохондрозу – дегенеративно - дистрофічного поліетіологічного захворювання хребта, що виникає внаслідок місцевих розладів кровообігу під впливом природжених, обмінних, травматичних та інших чинників.

Гострі вертеброгенні болі тієї або іншої інтенсивності відзначаються у 80-100 % населення. Хворі остеохондрозом хребта складають більше 50 % від усіх пацієнтів із патологією хребта і більше 30 % від усіх пацієнтів неврологічних відділень. Рефлекторні больові синдроми складають біля 85 % болевих проявів остеохондрозу, а компресійні (радикулопатії) близько 15 %. За даними American Pain Society (2010), більш ніж у 85 % пацієнтів, що звернулися за первинною допомогою з приводу болю в спині, не вдається виявити причину болю – хворобу чи аномалію розвитку хребта.

За даними Я. Ю. Попелянського (2003), у віці до 20 років синдроми остеохондрозу виявлені у 5,7 %, 21 - 30 років – у 17 %, 31 - 40 років – у 48 %, 41 - 50 років - у 71 %, 51 - 60 років – у 74 %; старше 60 років – у 80 % [158, 199].

При вагітності хребет піддається великому навантаженню, при цьому відіграють роль чинники як механічного, так і гормонального порядку. Плід, дитяче місце і навколоплідні води, розташовані перед хребтом, збільшують

масу тіла матері на 10-20 кг. Унаслідок цього вагітність негативно впливає на хребці, міжхребцеві диски і суглоби.

Унаслідок гормональної перебудови, зокрема під впливом релаксину, розм'якшуються з'єднання і зв'язки між лобковими кістками, між крижово-клубовими суглобами, в області попереково-крижового відділу хребта. У комплексі з надбавкою маси тіла і особливостями зміни стану виникають болі різної локалізації та інтенсивності. Болі в хребті викликають напругу м'язів тазу і клубових м'язів, патологічна імпульсація яких дає сигнали в різні відділи ЦНС і, тим самим, порушує погоджену роботу нервової і ендокринної систем [6, 88, 114, 376, 486].

Підвищення активності жінок в соціальному житті, велика кількість жінок-водіїв, користування автомобілем до пізніх термінів вагітності нині дозволяють віднести цей контингент жінок у групу потенційного ризику отримання травм у дорожньо-транспортних подіях. За даними ВООЗ, у структурі причин материнської смертності травми складають не менше 18 % [65].

Основною причиною травматизму є падіння з висоти та автомобільні аварії. Згідно з результатами «American Journal of Public Health», в автоаваріях жінки на 47 % частіше чоловіків отримують ушкодження в ДТП. Такий високий травматизм серед жінок учені пояснили меншим зрістом і своєрідною посадкою автолюбительок.

Крім того, що травматизм є частою причиною смертності жінок дітородного віку, в США травми виступають однією з провідних неакушерських причин материнської смертності: щорічно біля 7 % вагітних піддаються травматизму різної міри (А. Buchsbaum, 1999). У Росії в 2005 році травми склали 1,9 % причин материнської смертності від загального числа жінок, що померли.

Наслідками травматизму найчастіше є передчасне переривання вагітності, внутрішньоутробна загибель плоду, важкі кровотечі [361]. Прогноз для пролонгування вагітності у жінок із травмою будь-якого генезу і локалізації

завжди сумнівний та залежить від виду, характеру, обсягу і ступеня тяжкості ушкоджень.

На особливу увагу заслуговують травми опорно-рухової системи, які можуть представляти безпосередню загрозу життя матері і плоду в гострому періоді і надалі можуть стати причиною важких ускладнень. [65].

Переломи кінцівок – вид ушкоджень, що найчастіше зустрічаються при прямій травмі, їх доля складає 63,1 % у структурі ушкоджень, травми кісток тазу у вигляді закритих односторонніх переломів – 55,6 %, порушення цілісності тазового кільця – 44,4 % випадків.

Надалі у жінок можуть спостерігатися наступні ускладнення – деформації кісток, контрактури, нейропатії, астено-депресивні стани, обмеження рухів. Сукупність перерахованих станів вимагає тривалого фізіофункціонального лікування, роботи психологів, оперативного лікування [65].

Метою нашого дослідження стало вивчення перебігу вагітності і пологів у жінок із захворюваннями кістково-суглобової системи різного генезу.

Для виконання поставленої мети був проведений ретроспективний аналіз історій вагітності і пологів за наступними напрямками: виявлення частоти патології опорно-рухової системи, характеристика вікового складу жінок, особливостей екстрагенітального, репродуктивного анамнезу, характеристика патології кістково-суглобової системи, аналіз перебігу вагітності і результату пологів.

4.1. Особливості загальносоматичного і репродуктивного анамнезу вагітних із патологією кістково-суглобової системи

У ході дослідження проведений ретельний ретроспективний аналіз 6204 історій вагітності і пологів за період 2005-2009 років; з яких для більш детального вивчення було вибрано 52 історії з діагностованими

захворюваннями кістково-суглобової системи і хребта різного генезу, що склало 0,83 %.

Необхідно відмітити наступне: очевидно, факт наявності патології опорно-рухової системи знайшов відображення в історіях пологів у випадках, коли вказана проблема будь-яким чином могла вплинути на тактику ведення пологів і розродження.

Патологія кісткової системи в усіх відібраних історіях пологів підтверджена висновками профільних фахівців: невропатологів, хірургів, травматологів, ортопедів.

За віком вагітні розподілилися наступним чином (табл. 4.1)

Таблиця 4.1

Віковий склад вагітних із патологією опорно-рухової системи

Вік	До 20 років		21-25		26-30		31-35		36-40	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Усього, n=52	2	3,84	13	25	20	38,46	12	23,07	5	9,6

При вивченні загальносоматичного анамнезу виявлено, що практично у кожної жінки з цієї групи була екстрагенітальна патологія. Як видно за наведеними даними, по 8 (15,38 %) жінок вказали на наявність в анамнезі захворювань серцево-судинної і сечовидільної систем.

Вегето-судинна дистонія була у 13,46 %, пролапс мітрального клапана надбаного генезу без порушення кровообігу – у 1,92 %, хронічний цистит – у 5,76 %, хронічний пієлонефрит – у 9,61 %,

Майже у третини вагітних (15 осіб – 28,8 %) в анамнезі були захворювання шлунково-кишкового тракту: хронічний гастрит (13,6 %), холецистит (9,61 %), панкреатит (5,76 %). У кожній п'ятій жінки (21,15 %) відмічалось варикозне розширення вен нижніх кінцівок; у 3,84 % була пупкова кіла. На наявність хронічного гаймориту і хронічного тонзиліту вказали по 5 жінок – 9,61 %.

На особливу увагу заслуговує кількість вагітних з варикозним розширенням вен нижніх кінцівок – кожна п'ята жінка (21,15 %).

Серед супутніх захворювань при варикозній хворобі останніми роками досить часто став зустрічатися остеохондроз попереково-крижового відділу хребта. У такої категорії хворих незалежно від стадії варикозної хвороби можуть спостерігатися болі в нижніх кінцівках. Нерідко вони носять чисто неврологічний характер і служать фоном, на якому патологічні прояви варикозної хвороби (у вигляді больових відчуттів) стають найбільш вираженими. У цих ситуаціях потрібна диференціальна діагностика з урахуванням даних анамнезу і клінічних проявів захворювання (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Характеристика екстрагенітальної захворюваності у вагітних із патологією кісткової тканини

нозоформа	кількість	
	Абс. число	%
Вегето-судинна дистонія	7	13,46
Пролапс мітрального клапана, НК-0	1	1,92
Хронічний гастрит	7	13,46
Хронічний холецистит	5	9,61
Хронічний панкреатит	3	5,76
Хронічний цистит	3	5,76
Хронічний пієлонефрит	5	9,61
Подвоєння нирок	1	1,92
Хронічний гайморит	5	9,61
Варикозне розширення вен н/кінцівок	11	21,15
Дифузний зоб I – II ступеню	2	3,84
Пупкова кила	2	3,84

При вивченні репродуктивного анамнезу виявлене наступне.

У 42,3 % (22 особи) вагітність і пологи були першими; у 25 % (13 осіб) першородячих в анамнезі були аборти, інші 32,68 % жінок (17 осіб) були

повторнородячими (пологи були другими). У 15,38 % жінок в анамнезі був кесаревий розтин.

Більш ніж у третини жінок (19 осіб – 36,53 %) у досліджуваній групі були гінекологічні захворювання. Ерозія шийки матки була виявлена у 9,61 % жінок, у 3,84 % – догравідарну гіпоплазію матки і первинне безпліддя; по 1,92 % випадків припали на полікістоз яєчників, апоплексію яєчників (в анамнезі ургентна операція). В одному випадку (1,92 %) виявлено сідловидну матку, у чотирьох (7,69 %) – міому матки. Крім того, на наявність запальних захворювань придатків матки вказали 5,76 % жінок (табл.4.3).

Таблиця 4.3

Особливості гінекологічного та акушерського анамнезу у вагітних із патологією кісткової тканини

нозоформа	Кількість	
	Абс. число	%
Першородяча (перша вагітність)	22	42,3
Першородяча(повторна вагітність)	13	25
Повторнородяча	17	32,69
Ерозія шийки матки	5	9,61
Полікістоз яєчників	1	1,92
Первинне безпліддя	2	3,84
Апоплексія яєчника	1	1,92
Гіпоплазія матки	2	3,84
Сідловидна матка	2	3,84
Міома матки	4	7,69
Хронічний сальпінгоофорит	3	5,76
Наявність рубця на матці після кесарського розтину	8	15,38

Отже, аналіз соматичної і гінекологічної захворюваності у вагітних із патологією опорно-рухової системи свідчить про високу частоту захворювань шлунково-кишкової, серцево-судинної і сечовидільної систем.

4.2. Характеристика патології кістково-суглобової системи

При аналізі історій пологів виявлені захворювання хребта, кісткового тазу, які могли розглядатися і як самостійна патологія, і як наслідки травм, що мали місце в анамнезі у пацієнток

При ретельному вивченні медичної документації виявлено наступне. У 18 жінок (34,61 %), в анамнезі є вказівки на травму; в основному, це дорожньо-транспортні події (12 випадків – 23,07 %), падіння з висоти (5 випадків – 9,61 %), падіння з велосипеда в дитинстві (1 випадок – 1,92 %).

Необхідно відмітити, що, на жаль, у медичній документації не знайшли відображення будь-які дані, що вказують на травматичне ушкодження кінцівок (рук і ніг): очевидно, це можна пояснити фіксацією уваги акушерів-гінекологів на посттравматичних змінах кісткового тазу і хребта, від яких залежала тактика розродження.

У багатьох випадках мало місце поєднання посттравматичних ушкоджень хребта й остеохондрозу; 9,61 % жінок вказали на закриті черепно-мозкові травми (струс і забиття головного мозку). В однієї з них (1,92 %) спостерігався гіпертензивно-лікворний синдром, який проявлявся періодичними головними болями.

Найчастішою патологією кісткової системи в аналізованій групі вагітних є остеохондроз хребта, який був виявлений більш ніж у третини пацієнток (32,64 % – 17 осіб). Згідно результатів дослідження, найчастіше вражається поперековий відділ – 87,3 %, ураження шийного відділу займають друге місце – 35,4 %, поєднання обох локалізацій відмічене у 22,7 % хворих (табл. 4.4)

Імовірно, можна провести паралель між частотою екстрагенітальної захворюваності та захворюваннями хребта в аналізованій групі пацієнток. Згідно з даними наукових досліджень, нездоровий хребет може стати причиною хвороби внутрішніх органів і, навпаки: хвороби шлунку, кишечника, гінекологічні захворювання часто призводять до захворювання хребта [199].

Таблиця 4.4

Патологія кістково-суглобової системи

нозоформа	Кількість	
	Абс. число	%
Захворювання хребта		
Остеохондрози хребта	17	32,64
Сколіоз грудного відділу хребта	2	3,84
Сколіоз грудо-поперекового відділу хребта	8	15,38
Протрузія дисків попереково-крижового відділу хребта	3	5,76
Грижа Шморля попереково-крижового відділу хребта	2	3,84
Посттравматичні зміни хребта і кісток таза		
Компресійний перелом хребта	1	1,92
Посттравматичний спондильоз крижового-куприкового зчленування з деформацією куприка	4	7,69
Посттравматичний кіфосколіоз попереково-крижового відділу хребта III-IV ст. з косозміщеним тазом	1	1,92
Посттравматична флексія правого напівтаза з відносним вкороченням правої ноги	1	1,92
Посттравматичний псевдоартроз крижово-куприкового зчленування	2	3,84
Кісткові екзостози в малому тазі (посттравматичні)	5	9,61
Стан після травматичного вивиху головки правого стегна	1	1,92
Посттравматичний 2-х сторонній артроз крижово-клубових зчленувань	1	1,92
Усього	16	30,76
Вроджена патологія опорно-рухової системи		
Анатомічне звуження кісткового таза	5	9,61
Вроджена дисплазія кульшових суглобів	8	15,38
Кіста куприка (стан після операції)	1	1,92
Диспластичний консолідуєчий таз II ступеню з дисплазією кісток таза	1	1,92
Симфізіопатії		

Симфізит	12	23,07
Симфізит з діастазом лонного зчленування (в т. ч.)	6	11,53
Розрив лонного зчленування в перших пологах	1	1,92
Усього	19	36,53

У п'ятій частини (10 осіб – 19,23 %) пацієнток був виявлений сколіоз хребта грудного і грудо-поперекового відділів хребта. У 5,76 % жінок остеохондроз супроводжувався протрузією дисків попереково-крижового відділу хребта, у 3,84 % – грижею Шморля.

У досліджуваній групі були наступні посттравматичні зміни хребетного стовпа і кісткового тазу. У 7,69 % встановлено діагноз – посттравматичний спондильоз крижово-куприкового зчленування з деформацією куприка. Цей стан обумовлює обмеження рухливості хребетного стовпа; може бути перешкодою для народження дитини через природні пологові шляхи.

У 3,84 % випадків виявлений псевдоартроз крижово-куприкового зчленування; у 1,92% – посттравматичний кіфосколиоз попереково-крижового відділу хребта III-IV ст. із деформацією тазу у вигляді косозміщеного тазу і ще в одному – посттравматична флексія правого напівтазу з відносним укороченням правої ноги. По 1,92 % припадає на посттравматичний двосторонній артроз крижово-клубових зчленувань і стан після травматичного вивиху голівки правого стегна; у 9,61 % жінок були виявлені посттравматичні кісткові екзостози в малому тазу.

Вроджена патологія опорно-рухової системи була виявлена у 26,92 % (14 осіб) жінок: у 9,61 % – анатомічне звуження кісткового тазу, у 15,38 % – природжена дисплазія кульшових суглобів, у 1,92 % – кіста куприка.

Симфізіопатії склали 23,07 %, у 11,53 % з них – із діастазом лонного зчленування більше 10 мм. Одна пацієнтка (1,92 %) вказала на розрив лонного зчленування в перших пологах.

За даними науковців, частота симфізіопатій складає від 1: 3400 до 1: 30 000 випадків (Е. В. Мозкова, М. М. Джанашия, 2008). Згідно з ретроспективними даними, частота симфізитів склала 13: 6204 або 0,19 %.

Отже, за даними ретроспективного аналізу виявлено, що найбільш частою патологією кістково-суглобової системи у вагітних є захворювання хребта, які склали 32,64 % випадки. На другому місці виступили посттравматичні ушкодження хребта і кісткового тазу, виявлені у третини жінок. Анатомічне звуження тазу і природжена дисплазії кульшових суглобів діагностовано у кожної п'ятої, а симфізіопатії – у кожної четвертої жінки.

4.3. Особливості перебігу вагітності і пологів у жінок із патологією кістково-суглобової системи

Перебіг вагітності у жінок із проблемами кістково-суглобової системи характеризувався рядом ускладнень (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Характеристика ускладнень у вагітних із патологією кістково-суглобової системи

Ускладнення вагітності	Кількість	
	Абс. число	%
Ранній гестоз	17	32,69
Загроза переривання до 22 тижнів	16	30,76
Загроза передчасних пологів	8	15,38
Гестаційні набряки	6	11,53
Прееклампсія	3	5,76
Анемії вагітних I –II ступеня	31	59,61
Затримка внутрішньоутробного розвитку	3	5,76

плоду		
Низька плацентація	5	9,61
Гіпертрофія плаценти	11	21,15
Кальциноз плаценти	5	9,61
багатоводдя	14	26,92
маловоддя	13	25

Ранні гестози спостерігалися більш ніж у третини – 32,69 % вагітних. Відомо, що ранні гестози є одним із більше ранніх проявів порушення адаптації материнського організму до вагітності і зустрічаються в 50-80 % вагітностей [23, 47, 198].

Найчастішим ускладненням гестаційного процесу є невиношування вагітності, частота його складає 10-20 % всіх клінічно діагностованих вагітностей [10, 112, 166, 167]. У третини пацієток (30,76 %) обстежуваної групи спостерігалася загроза переривання вагітності в термінах до 22 тижнів, ще у 15,38 % пацієток – загроза передчасних пологів.

Вагітність ускладнилася гестаційними набряками у 11,53 %, прееклампсією - у 5,76 %, анеміями I - II ступеня – у 59,61 % жінок. У 5,76 % жінок вагітність ускладнилася затримкою внутрішньоутробного розвитку плоду (ЗВУР), що свідчить про виражені порушення в матково-плацентарній системі,

За даними ультразвукового дослідження у вагітних були виявлені наступні особливості. У кожної десятої вагітної спостерігалися низька плацентація і кальциноз плаценти, у кожної п'ятої – гіпертрофія плаценти, у кожної четвертої – мало- чи багатоводдя. Згідно з науковими даними, перераховані ультрасонографічні зміни характерні для наявності запально-дегенеративних або запально-проліферативних змін у матково-плацентарній системі [216].

Відповідно до терміну закінчилася вагітність у 96,15 %, передчасно народили 3,84 % жінок. Народилося 53 дитини: з них 3 (5,66 %, 1 – двійня) – недоношених (недоношеність I ступеня). У тазовому передлежанні народилося 2 дитини (3,84 %). Передчасним вилиттям навколоплідних вод ускладнилося

17,7 %, гіпотонічною дисфункцією матки – 1,92 % пологів, і в одному випадку (1,92 %) спостерігалась картина клінічно вузького тазу. Аналіз перебігу пологів у досліджуваної групи жінок свідчив про високу частоту різних ускладнень.

З усіх жінок самостійно народили 3 жінки, що склало 5,76 %, решта 49 (94,23 %) родорозрішені шляхом операції кесаревого розтину.

Розродження абдомінальним шляхом за показаннями з боку кістково-суглобової системи склало 73,46 % (36 жінок), в інших 26,53 % випадків (13 жінок) показання до кесаревого розтину були акушерськими (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Особливості перебігу пологів і тактика розродження жінок із патологією кістково-суглобової системи

Особливості перебігу пологів	Кількість	
	Абс. число	%
Термінові пологи	50	96,15
Передчасні пологи	2	3,84
Двійня	1	1,92
Тазове передлежання	2	3,84
Передчасний розрив плодових оболонок	9	17,30
Аномалія пологової діяльності	1	1,92
Клінічно вузький таз	1	1,92
Особливості розродження		
Пологи per vias naturalis	3	5,76
Розродження операцією кесарів розтин	49	94,23
Епізію - перинеотомія	3	5,76
3 операцій «кесарів розтин», n= 49		
Кесарів розтин за показаннями з боку кістково-суглобової системи	36	73,46
Кесарів розтин за акушерськими показаннями	13	26,53
Акушерські показання до кесаревого розтину, n= 13		
Рубець на матці	7	15,38
Клінічно вузький таз	1	1,92
Ножне передлежання плоду	1	1,92
Косе положення після вилиття вод	1	1,92
Розгинальне вставлення голівки (сідловидна матка)	1	1,92
Дистрес плоду під час вагітності	1	1,92
Високе пряме стояння стріловидного шва при поперечно-звуженому тазі	1	1,92

Це були: рубець на матці – 7 випадків, клінічно вузький таз, ножне передлежання плоду, косе положення плоду після вилиття вод, розгинальне вставляння голівки плоду в задньому виді на фоні аномалії розвитку (сідловидна) матки, дистрес плоду під час вагітності, високе пряме стояння голівки плоду – по 1 випадку

Згідно з літературними даними, акушерська тактика після травматичних ушкоджень опорно-рухової системи обумовлюється ступенем тяжкості ушкоджень. Пологи через природні пологові шляхи можливі при стабільних переломах хребта без зміщення [65].

У разі наявності в анамнезі травматичних ушкоджень опорно-рухової системи показаннями для розродження операцією кесаревого розтину є: наявність кісткових екзостозів або кісткового «мозоля», що є перешкодою для пологів; посттравматичні деформації кісткового тазового кільця; посттравматичні дегенеративні зміни хребта або хребетних дисків у будь-якому з відділів хребта.

Отже, основними показаннями до оперативного розродження у вагітних з остеопатіями стали не акушерські показання, а саме зміни кістково-суглобової системи різного генезу: дегенеративні і посттравматичні зміни хребта і тазового кільця.

4.4. Лабораторні показники у вагітних із патологією кістково-суглобової системи

Викликають інтерес зміни деяких лабораторних показників у вагітних із патологією кістково-суглобової системи.

Так, у загальних аналізах крові, які досліджувалися упродовж вагітності (2-3, у деяких випадках 4 і більше разів), хоч би один раз виявлялися зміни, характерні для запального процесу.

Висока частота лейкоцитозу (більше 8,8 Г/л), виявлено у 36,53 % жінок; сегментноядерний зсув лейкоформули було виявлено в 9,61 %, паличкоядерний - в 11,53 % випадків. Кількість лімфоцитів перевищувала 37 % у 17,3 % жінок, моноцитів понад 11 % виявлено у 7,69 %. Показники ШОЕ перевищували 25 мм/годину у 15,38 % пацієток. У 15,38 % жінок визначалася лімфопенія. Безсимптомна бактеріурія спостерігалася у 13,46 % вагітних.

На особливу увагу заслуговують результати обстеження цієї групи жінок на TORCH – інфікування (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Лабораторні показники у вагітних із патологією кістково-суглобової системи

Лабораторні показники	Кількість	
	Абс.число	%
Загальний аналіз крові		
Лейкоцитоз > 8,8 Г/л	19	36,53
Сегментноядерний зсув >72 %	5	9,61
Паличкоядерний зсув > 6 %	6	11,53
Лімфоцитоз > 37 %	9	17,3
Моноцитоз > 11 %	4	7,69
Швидкість осідання еритроцитів > 25мм/год	8	15,38
Загальний аналіз сечі		
Кількість лейкоцитів > 8 у полі зору	4	7,69
Безсимптомна бактеріурія	7	13,46
Імуноферментний аналіз крові		
Носійство ТОХО	8	15,38
ЦМВ	14	26,92
ВПГ	12	23,07
Chlamydia trachomatis	4	7,69
Бактеріологічне і бактеріоскопічне дослідження мазків		
Лейкоцитоз > 30 в полі зору	12	23,07
Staphylococcus aureus	4	5,76
Candida albicans	13	25
Ureaplasma urealyticum	3	5,76
Gardnerella vaginalis	4	7,69
Micoplazma hominis	3	5,76

Згідно з ІФА-дослідженнями, у багатьох жінок були виявлені імуноглобуліни класу G у високих титрах, характерні для токсоплазмозу (15,38 %), цитомегаловірусної інфекції (26,92 %), герпетичної інфекції (23,07 %), хламідіозу (7,69 %). При бактеріоскопічному і бактеріологічному дослідженні мазків у 5,76 % виявлено носійство *Staphylococcus aureus*, у 25 % – *Candida albicans*, лейкоцитоз, що перевищує 30 у полі зору, був виявлений у 23,07 % вагітних.

Таким чином, ретроспективний аналіз історій пологів жінок, вагітність у яких протікала на тлі захворювань опорно-рухової системи різного генезу, дозволив зробити ряд висновків.

У кожної жінки із патологією кістково-суглобової системи в анамнезі є вказівки на супутнє захворювання шлунково-кишкової, серцево-судинної або сечовидільної систем, у кожної третьої – гінекологічні захворювання.

Найбільш частою патологією кісткової системи у вагітних був остеохондроз хребта, який був виявлений більш ніж у третини пацієнток. Друге за частотою місце зайняли посттравматичні ушкодження хребта і кісткового тазу, виявлені у третини жінок. Природжена патологія у вигляді анатомічного звуження тазу і вродженої дисплазії кульшових суглобів діагностовано у кожної п'ятої, а симфізіопатії – у кожної четвертої жінки.

Перебіг вагітності у жінок із патологією кісткової системи характеризується рядом ускладнень вагітності: загрозою переривання, анеміями, мало- і багатоводдям, плацентитами.

Тактика ведення пологів у жінок з остео- і хондропатіями свідчить про надзвичайно високу частоту (73,46 %) абдомінального розродження за показаннями з боку кістково-суглобової системи. Аналіз лабораторних показників відображує наявність інфекційно-запальних змін у системі мати-плацента-плід.

РОЗДІЛ 5

РЕЗУЛЬТАТИ ПРОСПЕКТИВНОГО ОБСТЕЖЕННЯ ВАГІТНИХ

5.1. Клінічна характеристика обстежених вагітних

Відповідно до поставлених завдань вивчення патомеханізмів розвитку патології кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням і пошуку нових методів профілактики та лікування вказаної патології обстежено 363 вагітних, які були розділені на 3 групи.

Основну групу (I А) склали 192 вагітних з остеопенічним синдромом на фоні перинатального інфікування; до групи порівняння (I Б) увійшли 43 вагітних з інфікуванням без остеопенії при первинному обстеженні, в контрольну групу (II) – 128 жінок з фізіологічним перебігом гестаційного процесу.

За віком, паритетом пологів, за характером соматичних проблем групи обстеження не мали суттєвої різниці (табл. 5.1).

Таблиця 5.1.

Віковий склад обстежених вагітних

вік	18- 20 років		21-25		26-30		31-35		36-40		≥40	
	Абс ч	%	Абс ч	%	Аб с ч	%	Аб с ч	%	Абс ч	%	Абс ч	%
Група I n=235	30	12,7	67	28,51	60	25,53	46	19,57	29	12,34	3	1,27
Група II n=128	10	7,81	39	30,46	41	32,03	24	18,75	13	10,15	1	1,13

Примітка: Групи однорідні за віковим складом – для всіх вікових груп

критерій Фішера – ($p \geq 0,05$).

Вік пацієнок в основній групі коливався в межах 18 - 44 років, середній дорівнював ($27,16 \pm 0,9$) рокам. Основна кількість жінок знаходилася в активному репродуктивному віці (21-35 років) як в основній, так і контрольній групі. В основній групі вік 21-25 років представлений 28,51 % (67 осіб), у контрольній – 30,46 % (39 осіб) вагітних, 26 -30 років – 25,53 % (60 осіб) і 32,03 % (41 особа), 31 -35 років – 19,57 % (46 осіб) і 18,75 % (24 особи) жінок відповідно до основної і контрольної групи. За даними ретроспективного аналізу, основна кількість жінок також знаходилася в цій віковій групі.

В основній групі дещо більша кількість жінок була у віці до 20 років: 12,7 % (30 осіб) проти 7,81 % (10 осіб) ($p < 0,05$).

У вікових групах 35-40 років і більше 40 років у групах виявився практично однаковий відсоток вагітних: 35-40 років – 12,0 % (29 осіб) і 10,15 % (13 осіб) відповідно у I та II групах, більше 40 років – 1,2 % (73 особи) і 1,1 % (31 особа).

Наведені дані свідчать про однорідність досліджуваних груп. Із дослідження були виключені юні першовагітні, оскільки в цій віковій групі триває формування кісток і досягнення піку кісткової маси [210, 257], що може впливати на досліджувані параметри метаболізму кісткової тканини.

За професійною приналежністю жінки розподілилися таким чином. В основній групі займалися розумовою працею (педагоги, юристи, економісти, медичні працівники, працівники сфери обслуговування) 56,17 % (132 особи), з фізичним навантаженням робота була пов'язана у 18,72 % (44 особи – двірники, виробнича сфера та ін.), інші 25,11 % (59 осіб) жінок не мали постійної роботи.

У контрольній групі непрацюючі склали 18,75 % (24 особи), з важкою фізичною роботою праця була пов'язана у 16,40 % (21 особа), інші 64,84 % (83 особи) вагітних займалися розумовою працею.

Отже, вплив таких чинників, як важка фізична праця і малорухомий спосіб життя на стан кісткової тканини в основній і контрольній групах не мало суттєвої різниці. В обох групах малорухомий спосіб життя вели більше

половини жінок. Відомо, що дозоване фізичне навантаження протективно впливає на кісткову тканину, тобто спосіб життя обстежуваних пацієнток є одним із можливих чинників, що сприяють зниженню щільності кісткової тканини.

Антропометричні показники вагітних виглядали таким чином.

Середній зріст вагітних в основній групі склав ($161 \pm 1,3$) см, середня вага ($67,3 \pm 1,1$) кг, в контрольній середній зріст відповідав ($160 \pm 1,4$) см, середня вага – ($71,2 \pm 1,3$) кг. В обстежуваних групах не було жінок із вираженим дефіцитом маси тіла (ІМТ =16 і менше) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Показники індексу маси тіла за *A. Quetelet* у досліджуваних вагітних

Індекс маси тіла	16-18		18-25		25-30		30-35	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Основна група n=235	42	17,87	70	29,78	72	30,63	51	21,70
Контрольна група, n=128	24	18,75	34	26,56	37	28,9	33	27,78

Примітка: за антропометричними показниками групи однорідні – $p \geq 0,05$.

У більшості випадків вагітні були нормостенічного типу статури. З показниками ІМТ=18-25, що відповідають нормальній масі тіла, в основній групі було 29,78 % (70 осіб), у контрольній – 26,56 % (34 особи); з передожирінням при показниках ІМТ = 25-30 було 30,63 % (72 особи) і 28,9 % (37 осіб) відповідно до основної і контрольної групи. У 21,70 % (51 особа) і у 27,78 % (33 особи) I та II груп вагітних ІМТ відповідав 30-35, що характерно для ожиріння першого ступеня.

У 17,87 % жінок основної і у 18,75 % контрольної групи відзначався дефіцит маси тіла при показниках ІМТ 16-18. Згідно з науковими даними, дефіцит маси

тіла може бути однією з умов зниження мінеральної щільності кісткової тканини [136, 207, 210].

При аналізі репродуктивного анамнезу з'ясоване наступне (табл. 5.3). В I групі у 129 жінок (54,89 %) мали відбутися перші пологи, у 106 (45,1 %) – другі.

У групі контролю першородячими були 57 жінок, що склало 44,53 % ($p \leq 0,05$), повторнородячими – 71 (55,46 %, $p \leq 0,05$) вагітних (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Характеристика акушерсько-гінекологічного анамнезу обстежених вагітних

Показник	Група з ППК n =235		Група контролю n=128		значущість
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Першородячі	129	54,89	57	44,53	$p \leq 0,05$
Першовагітні (з них)	97	75,19	42	73,70	$p \geq 0,05$
Повторнородячі (в анамнезі 1 пологи)	106	45,10	71	55,46	$p \leq 0,05$
Медичні аборти у першородячих	11	8,52	3	5,26	$p \geq 0,05$
Медичні аборти у повторнородячих	21	19,81	10	14,08	$p \geq 0,05$
Самовільні аборти до 12 тижнів	19	8,08	3	2,34	$p \leq 0,01$
Втрати плоду в пізні терміни вагітності	7	2,97	1	0,78	$p \leq 0,05$
Пізні гестози	7	6,6	2	2,81	$p \geq 0,05$
Передчасні пологи в анамнезі	4	3,77	-	-	
Кесарів розтин в анамнезі	9	8,49	3	4,22	$p \leq 0,05$
Дисменорея в анамнезі	35	14,89	9	7,03	$p \leq 0,01$
Пізнє менархе	33	14,04	8	6,25	$p \leq 0,01$
Хронічні аднексити	56	23,82	17	13,28	$p \leq 0,05$
Захворювання шийки матки	61	25,95	6	4,68	$p \leq 0,01$
Ранній початок статевого життя	39	16,59	10	7,81	$p \leq 0,01$
Первинне безпліддя	3	1,27			

Міома матки	2	0,85			
Старий розрив шийки матки III ступеня	1	0,42			

В анамнезі у 11,06 % (26 осіб) жінок основної групи були вагітності, що закінчилися втратами плоду на ранніх і пізніх термінах, у контрольній таких жінок було в 4 рази менше – 3,12 % (4 особи), $p \leq 0,01$. У 28,33 % жінок з основної і у 19,34 % ($p \leq 0,01$) з контрольної групи були медичні аборти. На наявність передчасних пологів в анамнезі вказали 3,77 % жінок з I-групи, у контрольній групі таких жінок не було.

Попередня вагітність була ускладнена пізнім гестозом у 6,6 % жінок з I групи, у II групі – у 2,81 % ($p \geq 0,05$). Кесаревим розтином були розроджені 8,49 % жінок з основної і 4,22 % з контрольної групи ($p \leq 0,05$).

Крім того, у частини жінок в анамнезі були артифіціальні аборти: серед першородячих I групи – у 11 (8,52 %), контрольної – у 3 (5,26 %) ; серед повторнородячих – у 21 (19,81 %) із основної і у 10 (14,08 %) – з II групи.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що в I групі у 14,89 % мало місце порушення менструальної функції у вигляді альго- дисменореї, у II групі цей показник був в два рази менше – 7,03 % ($p \leq 0,01$). На наявність в анамнезі хронічного сальпінгоофориту вказали 56 жінок з I (23,82 %) та 17 (13,28 %) із групи ($p \leq 0,05$). Крім того, у 61 вагітної (25,95 %) у I та у 6 (4,68 %) ($p \leq 0,01$) у II групі було виявлено патологію шийки матки (істинні ерозії, ендocerвіцити, ектопії, цервіцити, фолікулярно-кістозні ерозії, дисплазії I ступеня) (рис. 5.1).

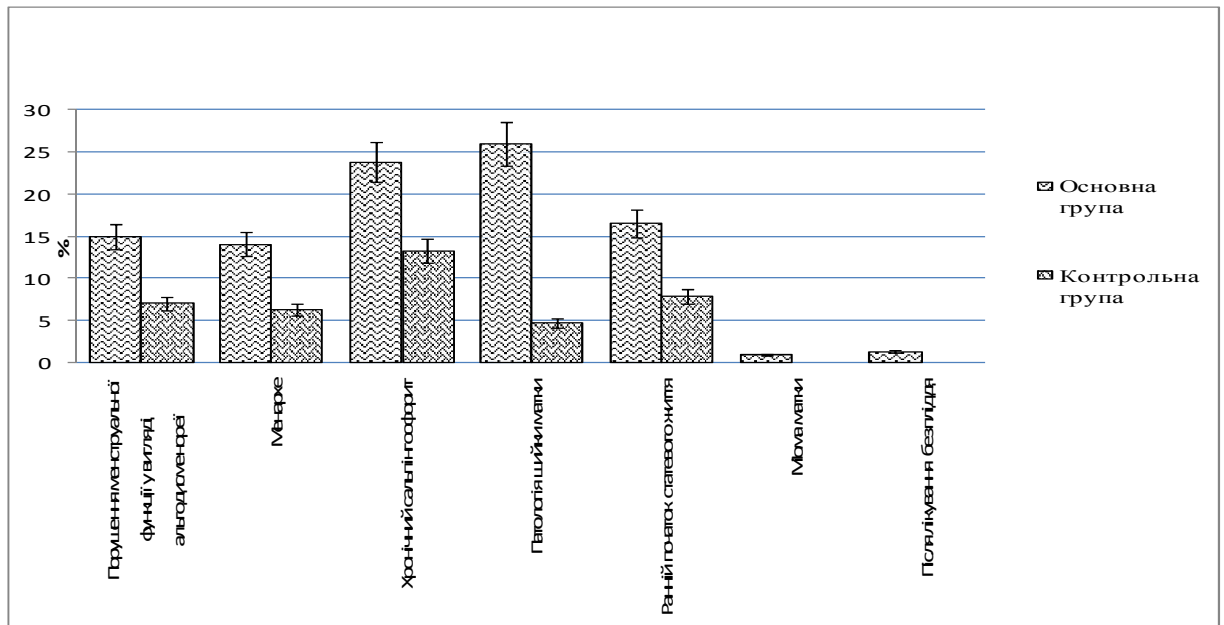


Рис. 5.1 Характеристика гінекологічної захворюваності в групах

У 2 жінок (0,85 %) з I групи вагітність настала на фоні міоми матки; у однієї з них був корпоральний субсерозно-інтрамуральний вузол розміром 3*4 см по передній стінці матки, міома була виявлена за 2 роки до настання вагітності у віці 34 років, у другій в малих термінах вагітності були виявлені вузли діаметром 2-3 см. Крім того, у 3-х жінок в I групі (1,27 %) вагітність настала після лікування безпліддя

У літературі є відомості, що у дорослих молодих здорових жінок зі зниженою МЦКТ середній вік становлення менархе достовірно більше і відрізняється від популяційного фізіологічного в 1,9 разів [339, 383].

За нашими даними, пізні менархе спостерігалося у 14,04 % та у 6,25 % пацієнток відповідно до I та II груп ($p \leq 0,01$). Середній вік початку статевого життя у групі вагітних з ВПІ був достовірно меншим порівняно з II групою і дорівнював ($17,40 \pm 0,15$) років проти ($20,4 \pm 0,4$) року ($p \leq 0,05$). Часта зміна статевих партнерів у поєднанні з раннім початком статевого життя відзначалася у 16,59 % вагітних з I групи, у II групі цей показник склав 7,81 % ($p \leq 0,01$).

При аналізі загальносоматичного анамнезу виявлено наступну патологію.

На наявність в анамнезі хронічного пієлонефриту вказали 4,68 % жінок із основної та 3,9 % – з контрольної груп, хронічного бронхіту – 3,82 % з групи з

перинатальним інфікуванням та 3,15 % – з групи здорових вагітних; у 7,23 % та у 7,03 % вагітних відповідно до груп був хронічний тонзиліт.

У 4,25 % жінок із I та у 4,15 % з II групи були захворювання шлунково-кишкового тракту (холецистит, дискінезія жовчовивідних шляхів, гастрит). На наявність в анамнезі хронічного пієлонефриту вказали 4,68 % жінок із I та 3,9 % – з II груп, хронічного бронхіту – 3,82 % з I та 3,15 % – з II групи; у 7,23 % та у 7,03 % вагітних відповідно до груп був хронічний тонзиліт.

Порушення жирового обміну I ступеня виявлене у 14,04 % та у 12,5 % жінок I та II груп; нейроциркуляторна дистонія відзначалася у 6,8 % основної і у 6,25 % жінок контрольної груп. Також у 3,4 % вагітних із I та у 3,12 % з II груп виявлено дифузне збільшення щитовидної залози I - II ступеня без порушення функції. Одна пацієнтка (0,42 %) з основної групи з дитинства знаходилася під наглядом з приводу пролапсу мітрального клапана без прогресування і без недостатності кровообігу (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Характеристика екстрагенітальної патології в обстежених вагітних

Нозологічні форми	Основна група		Контрольна група	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Захворювання нирок	11	4,68	5	3,9
Захворювання дихальної системи	9	3,82	4	3,12
Хронічний тонзиліт	17	7,23	9	7,03
Захворювання шлунково-кишкового тракту	10	4,25	6	4,68
Порушення жирового обміну	33	14,04	16	12,5
Нейроциркуляторна дистонія	16	6,80	8	6,25
Дифузний зоб I –II ступеня	8	3,4	4	3,12

без порушення функції				
Пролапс мітрального клапана	1	0,42	-	

Примітка: групи за характером екстрагенітальній патології однорідні – критерій Фішера ($p \geq 0,05$)

Таким чином, вікові показники, антропометричні дані, професійна і расова приналежність обстежених пацієнток, наявність та характер екстрагенітальної захворюваності свідчать про однорідність вибраної когорти вагітних, що має значення при аналізі генетичних, ендо- і екзогенних факторів ризику середовища для формування патології кісткової тканини.

5.2. Клінічна характеристика перебігу вагітності, результату пологів в обстежених вагітних.

У процесі гестації в обстежених вагітних було відмічено ряд ускладнень. У кожної третьої (32,76 %) в I групі спостерігався ранній гестоз; у II групі це ускладнення було у 18,75 % жінок ($p \leq 0,01$). Загрозою переривання в терміні до 22 тижнів вагітність ускладнилася у 28,93 % основної і у 3,12 % контрольної груп ($p \leq 0,01$); синдром загрози переривання у 5,53 % вагітних з I та у 1,56 % ($p \leq 0,05$) з II груп супроводжувався кровомазанням унаслідок відшарування хоріону (плаценти).

Надалі кожна четверта 23,82 % вагітна з I групи проходила курс лікування в стаціонарі у зв'язку із загрозою пологів до терміну. У II групі це ускладнення було у 4,68 % ($p \leq 0,01$) жінок.

Анемії вагітних I-II ступеня були діагностовані у 38,72 % та у 15,62 % жінок відповідно до груп ($p \leq 0,01$). У 4,25 % з I та у 3,12 % ($p \leq 0,05$) жінок з II групи вагітність ускладнилася преєкслампсією легкого ступеню; у 1,27 % – середнього ступеня тяжкості. Випадків важкої преєкслампсії не було. Крім того, у 8,08 % пацієток з I та у 3,12 % ($p \leq 0,05$) – з II груп відзначався гестаційний пієлонефрит. У 4,68 % з I групи під час вагітності спостерігалось загострення генітального герпесу. Дисфункція плаценти в різних термінах вагітності була діагностована в кожній п'ятій вагітній з I групи – 20,42 %, у 5,10 % випадків дисфункція плаценти супроводжувалася ЗВУР плода. У II групі ці показники дорівнювали відповідно 3,9 % та 0,78% ($p \leq 0,01$).

Патологічна прибавка маси тіла спостерігалася у 4,25 % жінок з основної та у 4,68 % ($p \geq 0,05$) – з контрольної групи.

У 1,27 % пацієток з I групи була виявлена ІЦН змішаного генезу, яка в терміні 14 -17 тижнів була коригована акушерським розвантажуючим песарієм; в однієї у зв'язку з наявністю старого акушерського розриву шийки матки II-III ступеня був накладений П-подібний шов (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Ускладнення гестаційного процесу у обстежених жінок

Ускладнення	Основна група, n=235		Контрольна група, n=128		Значимість
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	
Ранній гестоз	77	32,76	24	18,75	p≤0,01
Загроза переривання (до 22 тижнів)	68	28,93	4	3,12	p≤0,01
Кровомазання в терміні до 22 тижнів	13	5,53	2	1,56	p≤0,05
Загроза передчасних пологів	56	23,82	6	4,68	p≤0,01
Анемії вагітних	91	38,72	20	15,62	p≤0,01
Прееклампсія легкого ступеня	10	4,25	4	3,12	p≥0,05
Прееклампсія середнього ступеня	3	1,27	-	-	-
Гестаційний пієлонефрит	19	8,08	4	3,12	p≤0,05
Загострення генітального герпесу	11	4,68	-	-	
Дисфункція плаценти	48	20,42	5	3,9	p≤0,01
ЗВУР плода	12	5,10	1	0,78	p≤0,01
Істміко-цервікальна недостатність	3	1,27	-	-	
Патологічна прибавка маси тіла	10	4,25	6	4,68	p≥0,05

Вагітність у жінок обох груп завершилася в термінах 37-41 тиждень, середній термін розродження склав (38,5 ± 1,2) тижнів.

Пологами через природні пологові шляхи в I групі вагітність закінчилася у 203 жінок, що склало 86,38 %, решту –32 (13,61 %) жінки було розроджено

операцією кесаревого розтину. У II групі 94,53 % (121 жінка) народили самостійно, кесарів розтин зроблено в 5,46 % випадків (7 жінок) (табл.5.6).

Провідне місце у показаннях до розродження оперативним шляхом займає неспроможність рубця на матці, що склало 37,50 % (12 жінок) і 42,85 % (3 жінки) відповідно до I та II групи. На жаль, за даними спостережень останнього часу, проблема повторних операцій кесаревого розтину у зв'язку з «неспроможністю рубця» на матці стоїть дуже гостро [7, 8, 9, 24, 218].

Таблиця 5.6

Показання до розродження кесаревим розтином

Показання	Основна група, n=235		Контрольна, n=128	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Рубець на матці	12	37,50	3	42,85
Загострення генітального герпесу	6	18,75	-	-
Дистрес плода	7	21,87	1	14,28
Тривале безпліддя, ЕКЗ	3	9,37	-	
Прееклампсія некорегована	1	3,12	-	
ВІЛ-інфекція	1	3,12		
Симфізи	1	3,12		
Клінічно вузький таз			1	14,28
Аномалія пологової діяльності, некорегована			1	14,28
Двійня, тазове передлежання першого плода	1	3,12		
Ножне передлежання плода			1	14,28
Усього випадків	32	100	7	100

Друге місце в якості показання до абдомінального розродження в I групі зайняло загострення генітального герпесу – 18,75 % (6 випадків), третє – дистрес плоду (21,87 % – 7 випадків) в I та 14,28 % (1 випадок) в II групі. Далі в

I групі відзначалися наступні показання для оперативного розродження: тривале ліковане безпліддя, некорегована преекслампсія, симфізит, ВІЛ-інфекція, двійня (тазове передлежання 1-го плода) по 3,12 % – по одному випадку.

У II групі в 1 випадку (14,28 %) діагностований дистрес плода в першому періоді пологів, інтраопераційно виявлений істинний вузол пуповини. По одному випадку (по 14,28 %) випало на клінічно вузький таз, ножне передлежання плода і аномалію пологової діяльності (АПД).

Закономірним, на наш погляд, є висока частота загострень генітального герпесу в I групі в якості показань до абдомінального розродження.

Заслужовує також на увагу частота діагностики дистресу плода: в I групі його причиною стали дисфункція плаценти і анатомічні зміни пуповини («тонка» пуповина, відсутність «вартонового» студня), тобто мала місце хронічна патологія, тоді як у II групі спостерігалася аномалія розташування пуповини.

Пологи ускладнилися передчасним вилиттям навколоплідних вод в 12,34 % (29 випадків) і в 3,12 % (4 випадки) відповідно I та II групам ($p \leq 0,01$). У 18 жінок з ВПІ (7,65 %) відмічалися АПД (гіпотонічна дисфункція, дискоординувана пологова діяльність), у II групі АПД було у 3 жінок (2,34 %, $p \leq 0,01$).

Відомо, що Ca^{++} відіграє важливу роль у регуляції скорочувальної функції матки і є однією з причин ускладнення пологового процесу порушеннями пологової діяльності [3, 64, 300, 319, 331]; мабуть, саме цим пояснюється великий відсоток АПД в основній групі.

Патологічний перебіг послідового періоду – інтимне прикріплення посліду спостерігалася у 5 жінок (2,12 %) з I групи, у зв'язку з чим було зроблено ручне відділення посліду. Проведені епізіо- і перинеотомії з приводу загрози розриву промежини у 14 (5,95 %) з I та у 5 (3,90 %) жінок з II групи.

Звертає увагу частота передчасного розриву плодових оболонок (ПРПО) в I групі порівняно з групою контролю: в 4 рази частіше. Відомо, що головною

причиною ПРПО є проліферативні або деструктивні зміни в амніоні внаслідок запального процесу [10, 351]. Отже, частота даного ускладнення при перинатальному інфікуванні є одним із обумовлених ним синдромів.

5.3. Етіологічна характеристика факторів, що обумовлюють перинатальне інфікування в обстежених вагітних

Однією із провідних проблем сучасної акушерської і неонатальної практики є проблема внутрішньоутробних інфекцій. За даними В. Е. Радзинського (2011), на долю внутрішньоутробних інфекцій в структурі перинатальної смертності доводиться більше 30 % випадків, а в структурі неонатальної захворюваності – до 25-30 %.

Відповідно до досліджень Б. М. Венцківського, А. В. Заболотної та ін. (2007), ВУІ обумовлюють 16,8 % випадків мертвонароджень; інфекції не лише обумовлюють високий рівень дитячої захворюваності і смертності, але і нерідко визначають віддалені інвалідизуючі розлади здоров'я [89].

Різноманітність, широкий спектр збудників ВУІ обумовлюють складнощі своєчасної діагностики захворювання; останніми роками все частіше має місце поєднання вірусних і бактерійних уражень [86, 87, 89, 166]. Велика частина інфекцій у вагітних протікає безсимптомно у латентній чи субклінічній формі, що значно затруднює діагностику і лікування перинатальних інфекцій. Разом із гострим перебігом найчастіше має місце тривала персистуюча інфекція, активація якої може спостерігатися у будь-який момент при порушенні одного з механізмів, що забезпечують гомеостаз [458, 460]

На теперішній час до безумовних причин антенатальних інфекцій належать прості мікроорганізми – токсоплазми, малярійний плазмодій і гриби роду *Candida*, віруси краснухи, цитомегаловірус, герпетичну інфекцію, ВІЛ-інфекцію, гепатити В і С, аденовірус, а також ряд бактерійних інфекцій, таких,

як лістеріоз, сифіліс, хламідіоз. Набувають значення і умовно-патогенні мікроорганізми: стрепто- і стафілококи, клебсієли, кишкова паличка та ін. Усі перераховані етіологічні чинники включені в термін TORCH -інфекції.

В основній групі вагітних при обстеженні на TORCH-інфікування виявлений наступний спектр збудників (рис. 5.2).

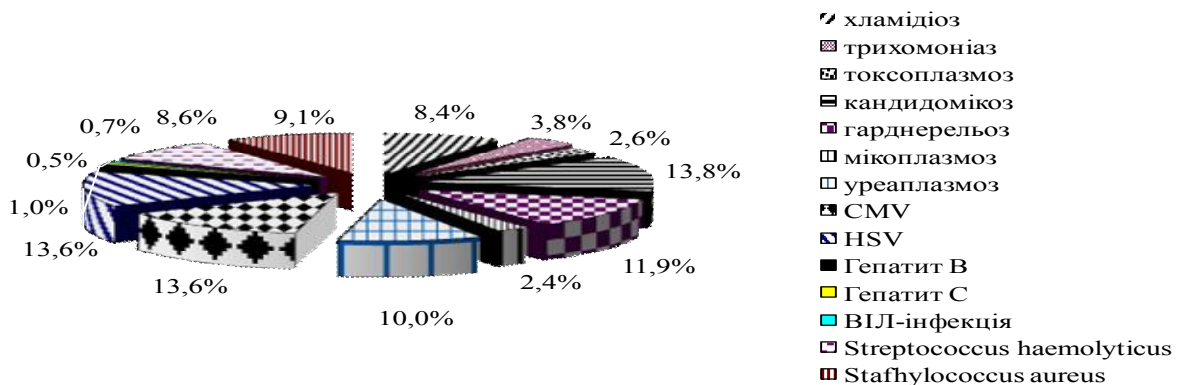


Рис. 5.2 Інфектологічний статус основної групи

Хламідійна інфекція (IgG у високих титрах) була виявлена у третини вагітних із ВПІ і склала 28,51 % (67 осіб); Ig M були виявлені у 5,97 %, а Ig A – у 8,95 % із них. У вагітних найбільш частим осередком хламідійної інфекції є цервіцити [154, 457, 458]. Згідно з анамнестичними даними і даними об'єктивного огляду вагітних в основній групі у третини вагітних була виявлена різна патологія шийки матки: істинні ерозії, ендцервіцити, ектопії, цервіцити, фолікулярно-кістозні ерозії, дисплазії I ступеня.

Антитоксоплазмові імуноглобуліни класу G (IgG) визначалися у 94 пацієток (40%) I групи, у 5 випадках (5,31 %) були виявлені IgM. Наявність IgM у обстежених пацієток у поєднанні з IgG відображала вірогідність наявності «згасаючої» інфекції у цих пацієток. В інших випадках було проведено повторне обстеження з визначенням авідності антитіл. За наявності тільки IgG низькоавідні антитіла (авідність <30 %) визначалися в крові у 34

пацієнок (36,17 %) жінок з IgG. Окрім ІФА, діагноз токсоплазмозу підтверджений методом ПЛР (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Етіологічна характеристика факторів інфікування ФПК

Збудник	ІФА						Бактеріоскопія		ПЛР
	Ig M		Ig G		Ig A		бактеріологія		
	Аб с.ч	%	Абс .ч.	%	Абс .ч	%	Абс. ч	%	
Хламідіоз	4	5,97	67	28,51	6	8,95	35	52,23	+
Трихомоніаз							16	6,80	+
Токсоплазмоз	5	5,31	94	40	2	2,12			+
Кандидомікоз							58	24,68	+
Гарднерельоз							50	21,27	+
Мікоплазмоз							10	4,25	+
Уреаплазмоз							42	17,87	+
Цитомегало-вірус	2	3,50	57	24,25					+
Герпес-вірус	3	5,26	57	24,25					+
Гепатит В			4	1,70					+
Гепатит С			3	1,27					+
ВІЛ-інфекція			2	0,85					+
Streptococcus haemolyticus							36	15,31	+
Staphylococcus aureus							38	16,17	+
ВПЛ									+

Виділення дріжджоподібних грибів роду *Candida*, гарднерельозу і мікоплазмозу характерно для бактеріального вагінозу (БВ), який нині виділяється як окремий синдром, що є часто причиною ускладнень вагітності, зокрема передчасних пологів. Його частота у вагітних складає 14-25 % [89]. За нашими даними, частота кандидомікозу в обстежених вагітних склала 24,68 % (58 жінок). Практично з такою ж частотою діагностувався гарднерельоз –

21,27 % (50 випадків). Носіями уреоплазм з'явилися 17,87 % (42 жінки), а носіями мікоплазм – 4,25 % (10 осіб) жінок з основної групи.

Анти-ЦМВ IgG виявлено у 24,25 %, IgM – у 14,03 % з них. Крім того, діагноз цитомегалії був підтверджений цитологічним дослідженням (виявлення специфічних гігантських клітин з внутрішньоядерним включенням), а також методом ПЛР. У разі виявлення тільки IgG низькоавідні антитіла були виявлені у 19 жінок, що склало 33,33 % від вагітних з анти- ЦМВ IgG.

Приблизно з такою ж частотою виявлялася і герпетична інфекція: анти- HSV IgG – у 24,25 %, а IgM – у 17,54 % з них. Низькоавідні антитіла були виявлені у 17 пацієнток (29,82 %).

ВІЛ-інфекція серед обстежених вагітних склала 0,85 %. Носіями HbsAg- та HCV- антигенів виявилися відповідно 1,7 % та 1,27 % вагітних основної групи.

Частота колонізації піхви *Streptococcus Haemolyticus* склала 15,31 %, а *Staphylococcus aureus* – 16,17 %.

Відзначалася висока частота мікст- інфікування: найчастіше поєднувалися цитомегаловірусна і герпесвірусна інфекції, токсоплазмоз і цитомегаловірусна інфекції, уреоплазмоз і мікоплазмоз та ін.

5.4. Ультрасонографічні ознаки перинатального інфікування

Згідно з наказом МОЗ України №417 від 15.07.2011 «Про організацію амбулаторної акушерсько-гінекологічної допомоги в Україні» спостереження за вагітними на етапі жіночих консультацій передбачає проведення ультразвукового обстеження в термінах вагітності 11-13 та 18-21 тижнів (при фізіологічному перебігу вагітності). У групі високого інфекційного ризику УЗ-дослідження з плацентометрією і фетобіометрією рекомендується додатково проводити у кінці першого триместру, в терміні 16-22 тижні, а також в 32-33 та 36-38 тижнів вагітності (О. С. Школяр і співавт., 2002).

При сонографічному обстеженні вагітних із перинатальним інфікуванням були отримані наступні дані.

Гіпоплазія ворсин хоріона з його стоншуванням по всій окружності, зниженням ехогенності, уривчастістю і згладженістю зовнішнього контуру була виявлена у 5,95 % пацієток I групи. У 10,21 % вагітних спостерігалася низька плацентажія, у 2,97 % було виявлене крайове передлежання плаценти.

Імовірно, вказані порушення процесів плацентажії обумовлені порушеннями в мікроциркуляторному руслі, явищами ендотеліоза, які створюють несприятливі умови для імплантації плідного яйця внаслідок високої частоти гінекологічної захворюваності в обстежуваній групі пацієток. У групі порівняння низька плацентажія відзначалася в 5 разів рідше (2,34 %, $p \leq 0,01$), передлежання хоріона (плаценти) не було.

У 5,10 % жінок з I та у 1,56 % ($p \leq 0,05$) з II групи в терміні вагітності до 12 тижнів спостерігалися мажучі кров'яністі виділення, що свідчило про порушення процесів імплантації, васкуляризації хоріона, загрозу переривання вагітності.

Одним із проявів запальних процесів в амніотичній порожнині і безпосередньо в навколоплідних оболонках може бути наявність амніотичних тяжів, які формуються внаслідок адгезивних процесів. Проходячи через амніотичну порожнину, тяжі можуть зв'язувати між собою окремі ділянки плаценти, пуповини і (чи) тіла плода [34, 128, 129].

Нами виявлені амніотичні перетяжки у 5,10 % (12 жінок) вагітних з верифікованим перинатальним інфікуванням, у групі порівняння цієї патології відмічено не було (табл. 5.8).

Згідно з науковими даними, частота вад розвитку, пов'язаних з амніотичними тяжами, рівна 1 на 5000 - 15000 новонароджених [463, 472]. Водночас при виявленні вад розвитку плода під час ультразвукового сканування жінок у терміні 9-22 тижні вагітності тільки в 1-2 випадків реєструються перетяжки амніона. Але їх наявність не завжди призводить до формування вад.

Таблиця 5.8

Ультразвукові ознаки перинатального інфікування у обстежених вагітних

Клінічна ознака	Основна група, n=235		Контрольна група, n=128		Критерій Фішера
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	
Гіпоплазія ворсин хоріона	14	5,95	-	-	
Низька плацентажія	24	10,21	3	2,34	p≤0,01
Передлежання хоріона	7	2,97	-	-	
Кровомазання (до 12 тижнів)	12	5,10	2	1,56	p≤0,05
Амніотичний тяж	12	5,10	-	-	
Наявність суспензії в н/плідних водах (2-й скринінг)	11	4,68	3	2,34	p≥0,05
Подвоєння контуру базальної пластинки	93	39,57	8	6,25	p≤0,01
Маловоддя в 2-му триместрі	15	6,38	-	-	
Маловоддя в 3-му триместрі	18	7,65	3	2,34	p≤0,01
Многоводдя в 2-му триместрі	27	11,48	2	1,56	p≤0,01
Многоводдя в 3-му триместрі	29	12,34	6	4,68	p≤0,01
Набряк, гіпертрофія плаценті в 2-му триместрі	21	8,93	-	-	
Набряк, гіпертрофія плаценті в 3 триместрі	128	54,46	3	2,34	p≤0,01
Нерівномірне розширення міжворсинчатого простору	108	45,95	7	5,46	p≤0,01
Непрогресуюче відшарування плаценти після 22 тижнів	11	4,68	-	-	
Передчасне дозрівання плаценти	37	15,74	4	3,12	p≤0,01
Гіперехогенний кишечник у плода	36	15,31	-	-	
Наявність кальцифікатів в печінці плода	4	1,70	-	-	
Вентрикуломегалія у плода	39	16,59	-	-	
Гідроцефалія при народженні	2	0,85	-	-	

Основна причина формування амніотичних тяжів – внутріматкова і внутріамніотична інфекція, що виникає на фоні амніонітів, травм, аномалій пологових органів, мало – чи багатоводдя [20, 34].

Такі ознаки інфікування фетоплацентарного комплексу, як наявність суспензії в навколоплідних водах (при 2 скринінгу) і подвоєння контуру базальної пластинки виявлені відповідно у 4,68 %, у 39,57 % вагітних з I групи, у II групі – в 6,25 % ($p \leq 0,01$).

Вважають, що вільно плаваючі частки в амніотичній рідині є акустичним відображенням від агрегатів клітин або від домішків крові або меконію. У нормі навколоплідні води залишаються анехогенними упродовж тривалого періоду, вільні частки можуть виявлятися з кінця 1-го триместру вагітності. Зміна кількості навколоплідних вод свідчить про наявність запального процесу в оболонках і проявляється їх гіпо- або гіперпродукцією. Багатоводдя або маловоддя можуть визначатися з кінця 1-го триместру вагітності [89, 106, 216].

Маловоддя в терміні вагітності 19-22 тижні було виявлено у 6,38 % , у 3 триместрі – у 7,65 %; багатоводдя – у 11,48 % у 19-22 тижні та у 12,34 % вагітних з основної групи. У вагітних з II групи багатоводдя в зазначені терміни було виявлено відповідно в 1,56 % та в 4,68 % ($p \leq 0,01$) випадків спостереження, а маловоддя в 3 триместрі – в 2,34 % випадків ($p \leq 0,01$).

Гіпертрофія і набряк плаценти в 2-му триместрі було виявлено у 8,93 % вагітних в I групі жінок, в 3 триместрі – у 54,46 %; у II групі тільки в 3 триместрі – у 2,34 % ($p \leq 0,01$) вагітних.

Крім того, у вагітних із перинатальним інфікуванням спостерігалися такі ознаки, як різнорідна ехогенність паренхіми плаценти, потовщення контуру базальної пластинки, розмитість часточок і нерівномірне розширення міжворсинчатого та субхоріального простору.

У 4,68 % (11 осіб) I групи після 22 тижнів вагітності спостерігалася клінічна картина непрогресуючого передчасного відшарування плаценти, що характерно для васкулопатій, ендотеліозу, мабуть, внаслідок дії синдрому

системної запальної відповіді і ушкоджень судинної стінки в системі матково-плацентарного кровообігу.

Передчасне дозрівання плаценти було виявлено у 15,74 % (37 осіб) в I та у 3,12 % (4 особи) в II групі ($p \leq 0,01$).

Багато науковців розглядають в якості одного з маркерів внутрішньоутробного інфікування ознаки гіперехогенного кишечника у плода. Згідно з даними літератури, у 2-му триместрі частота виявлення гіперехогенного кишечника складає 0,1-1,4 %. Кишечник варто називати гіперехогенним тільки в тих випадках, коли його ехогенність досягає ехогенності кісток або печінці [87, 89,].

Частота ВУІ при гіперехогенності кишечника варіює в межах 1-23,8 % (D. Nyberg і співавт., 1993, M. Dommergues і співавт., 1994, M. В. Медведєв і співавт., 2002). За даними Y. Yaron і співавт (1999)., внутрішньоутробні інфекції були діагностовані в 6,3 % спостережень у плодів з гіперехогенним кишечником і включали герпетичне, цитомегаловірусне і парвовірусне В-19 ураження плода. Дана ознака найчастіше притаманна токсоплазмозу і цитомегалії [89].

За нашими даними, у 15,31 % вагітних в I групі в різних термінах вагітності (після 19 тижнів) спостерігалася скороминуча гіперехогенність кишечника; у 1,0 % жінок також були виявлені гіперехогенні включення в печінці плода.

За наявності у плода помірної ізольованої вентрикуломегалії, коли збільшення ширини бічних шлуночків складає від 10 до 15 мм, прогноз складний. Головною причиною накопичення рідини в порожнинах мозку є порушення відтоку через природні отвори мозку внаслідок природжених дефектів анатомічної будови або внутрішньоутробного інфекційного поразення (первинні форми гідроцефалії), проте у більшості випадків етіологія вентрикуломегалії залишається невідомою [463].

Частота вентрикуломегалії у новонароджених складає 1 на 1000; частота хромосомних порушень при вентрикуломегалії складає 10 %, які частіше

спостерігаються при легкій і середній, ніж при важкій мірі вираженості первинної гідроцефалії.

Частота виявлення вентрикуломегалії у вагітних із ВПІ, за нашими даними, склала 16,59 % (39 осіб). Практично в усіх випадках вентрикуломегалія носила скороминущий характер: ознаки вродженої гідроцефалії при народженні збереглися у 2 дітей (0,85 %), надалі вона стабілізувалася.

Отже, згідно з даними УЗД у вагітних основної групи патологія періоду плацентації спостерігалася у 58,70 % вагітних проти 8,59 % у групі контролю ($p < 0,01$); ознаки плацентиту – у 54,46 % проти 2,34 % ($p < 0,01$); а патологія амніона запального генезу – у 42,53 % та 10,92 % ($p < 0,01$) (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

Основні сонографічні ознаки перинатального інфікування

Ознака	Основна група	Контрольна група	Достовірність
Патологія періоду плацентації	58,70 %	8,59 %	$p < 0,01$
Патологія амніона	42,53 %	10,92 %	$p < 0,01$
Гіперехогенний кишечник у плоду	15,31 %	-	-
Наявність кальцифікатів у печінці плоду	1,70 %	-	-
Вентрикуломегалія у плода	16,59 %	-	-
Ознаки плацентиту	54,46 %	2,34 %	$p < 0,01$

Виявлені зміни характеризують стан плодово-плацентарного комплексу при інфікуванні, відображають наявність хронічного персистуючого запального процесу із залученням як плацентарного комплексу, так і плода.

5.5. Показники імунологічного статусу у обстежених вагітних

Існує концепція регуляції імунної системи матері при вагітності, згідно якої клітинні і розчинні продукти плаценти мають різноспрямовану модулюючу дію на природжений і набутий ланки імунної системи матері. Клітинним реакціям, спрямованим на відторгнення плода, перешкоджає підвищення пулу супресорних лімфоцитів і поява так званих «блокуючих антитіл», які пригнічують імунну відповідь аутологічних лімфоцитів. Імунокомпетентність організму жінки під час вагітності характеризується супресією специфічної і активацією неспецифічної імунної відповіді [26, 42, 242].

Імунологічна толерантність материнського організму до антигенів плода батьківського генезу при фізіологічному перебігу вагітності обумовлюється імуносупресивною дією ряду гормонів (хоріонічний гонадотропін, плацентарний лактоген та ін.) і специфічних білків плаценти (α -фетопротеїн, трофобластичний β_1 -глікопротеїд і ін.) [242].

Виникла імуносупресія носить транзиторний характер і призводить до розвитку бактерійної та вірусної інфекції [242, 312]. Активація персистуючої інфекції можлива при будь-якому порушенні гомеостазу в організмі вагітної [127, 171]. Відома роль у пригніченні імунних реакцій у плаценті належить також Т- і В-лімфоцитам, макрофагам, гранулоцитам і деяким іншим клітинним елементам, які виявляють в тканинах плаценти [60, 162].

Як відомо, імуноглобуліни класу G є основним імуноглобуліном сироватки здорової людини і складають 70-75 % від усієї фракції імуноглобулінів. Цей клас Ig найбільш активний при вторинній імунній і антитоксичній відповіді, завдяки своїм малим розмірам (молекулярна маса 146 кДа) і наявності рецепторів до них на трофобласті, єдиний з фракції IgG, який здатний проникати через плацентарний бар'єр і забезпечувати імунітет плода і новонародженого [60].

За представленими даними, рівень антигерпетичних IgG в 3,5 рази перевищував порогові значення ($0,959 \pm 0,03$) оптичної щільності (ОЩ) при пороговому значенні 0,296 ОЩ); для верифікації діагнозу нами досліджувалася авідність антитіл: низькоавідні антитіла (авідність $<30\%$) були виявлені у 29,82 % пацієнток.

Вміст антицитомегаловірусних IgG ($0,834 \pm 0,02$) ОЩ перевищував порогові ($0,219$ ОЩ) в 4 рази, низькоавідні антитіла визначалися у 33,33 % жінок; при виявленні IgM їх рівень склав ($1,199 \pm 0,14$) ОЩ (при пороговому значенні – $0,315$ ОЩ). Найбільш виражені зміни імунного статусу були виявлені при токсоплазмозі: так, рівень IgG у них склав ($255,74 \pm 13,99$) МЕ/мл (при пороговому значенні 18 МЕ/мл), а концентрація IgM – ($0,652 \pm 0,04$) ОЩ (при нормі – $0,27$ ОЩ) (табл. 5.10)

Таблиця 5.10

Середні концентрації імуноглобулінів в крові вагітних із перинатальним інфікуванням ($M \pm m$)

Імуноглобуліни		Порогові значення	Результат, $M \pm m$
Антигерпетичні	IgG	0,296 ОЩ	$0,959 \pm 0,03$
	IgM	–	$0,81 \pm 0,09$
Антицитомегаловірусні	IgG	0,219 ОЩ	$0,834 \pm 0,02$
	IgM	0,315 ОЩ	$1,199 \pm 0,14$
Антитоксоплазмові	IgG	18 МЕ/мл	$255,74 \pm 13,99$
	IgM	0,27 ОЩ	$0,652 \pm 0,04$
	IgA	0,311 ОЩ	$0,52 \pm 0,04$
Антихламідійні	IgG	$K < 9Du$	$133,97 \pm 8,65$
	IgM	$R \geq 1,1$	$1,21 \pm 0,07$
	IgA	–	+

При хламідійній інфекції вміст IgG ($133,47 \pm 8,65$) ОЩ більш ніж в 10 разів перевищував допустимі показники, а рівень виявлень IgM був підвищений незначно. Крім того, у 16,41 % пацієнток визначалися Ig A.

За результатами проведеного обстеження можна говорити про зв'язок персистуючого запального процесу у вагітних I групи зі змінами гуморальної ланки імунітету, що, згідно з сучасними даними, істотно впливає на судинний ендотелій, реологічні властивості крові і стан гомеостазу організму в цілому, включаючи фетоплацентарну систему. З іншого боку, відома роль ССЗВ і вторинних імунодефіцитних станів у патогенетичних механізмах розвитку ОП [219]. Отже, вторинний імунодефіцит, зміни гомеостазу, дисбаланс у мікроциркуляторному руслі кровообігу можуть сприяти розчиненню мінеральної фази кісткової тканини і розвитку остеопенічних ускладнень.

Особлива роль у підтримці імунного гомеостазу при вагітності належить цитокінам (ФНП- α , ІЛ-1, - 6, - 8 і ін.), які в якості медіаторів міжклітинної і міжсистемної взаємодії обумовлюють мобілізацію або обмеження запальної відповіді, регулюють клітинний і гуморальний імунітет [40, 70, 316, 379].

Нині ФНП α розглядається як ключовий регулятор запального та імунологічного процесів, стимулює адгезію нейтрофілів, моноцитів, лімфоцитів і еозинофілів до клітин ендотелію і таким чином бере участь у патомеханізмах системних захворювань, у тому числі і захворювань кісткової тканини [97]. За рахунок регуляції функціональної активності остеокластів цей цитокін є також одним із паракринних регуляторів ремоделювання кісткової тканини [186]. Стимуляторами синтезу цитокінів є мікроорганізми, що несуть на поверхні антигенні детермінанти. Вираженість активуючого ефекту залежить від імуногенних властивостей інфекційного агента [155].

Наявність осередків гострої і хронічної інфекції при ВПІ сприяє пригніченню клітинної і дисфункції гуморальної ланок імунітету [37, 127, 238]. Пригнічення імунної системи може проявлятися загальною лімфопенією, змінами лейкоцитарної формули, дисімуноглобулінемією (зниженням змісту IgG, підвищенням рівня IgM і IgA) [141, 221].

При дослідженні в динаміці деяких показників стану клітинного імунітету (лімфоцитів, системи нейтрофілів, моноцитів) і рівня цитокіна – ФНП- α - у вагітних з остеопенічним синдромом при ВПІ отримані наступні дані.

При остеопенії на фоні перинатального інфікування (група I-A) зміст ФНПа був достовірно більш високий ($10,3 \pm 0,2$) пг/мл, ($13,0 \pm 0,2$) і ($11,4 \pm 0,2$) пг/мл ($p < 0,01$) відповідно до термінів обстеження. У 2-ому ($r = 0,58$; $p < 0,00001$) та 3 ($r = 0,56$; $p < 0,00001$; $R^2 = 0,3315$; $F = 46,86$ при $p = 0,0000001$) триместрах, а також у післяпологовому періоді ($r = 0,52$; $p < 0,00001$; $F = 35,10$; $R^2 = 0,270$, $p = 0,0000001$) спостерігалася пряма кореляційна залежність між рівнем лейкоцитів і ФНПа.

Викид ФНПа та інших цитокінів супроводжується зміною адгезивних властивостей клітин судинного ендотелію і лімфоцитів, що полегшує міграцію фагоцитів і лейкоцитів із кровотоку в тканини, що оточують осередок запалення [316, 517]. Виражена активність прозапального цитокіна у вагітних із перинатальним інфікуванням, імовірно, сприяє резорбції кісткової тканини, що підтверджується зменшенням щільності кісткової тканини у цієї групи жінок.

У групі I- Б концентрація ФНПа склала ($7,9 \pm 0,3$) пг/мл, ($8,5 \pm 0,3$) та ($8,3 \pm 0,3$) пг/мл відповідно до термінів обстеження (рис. 5.3).

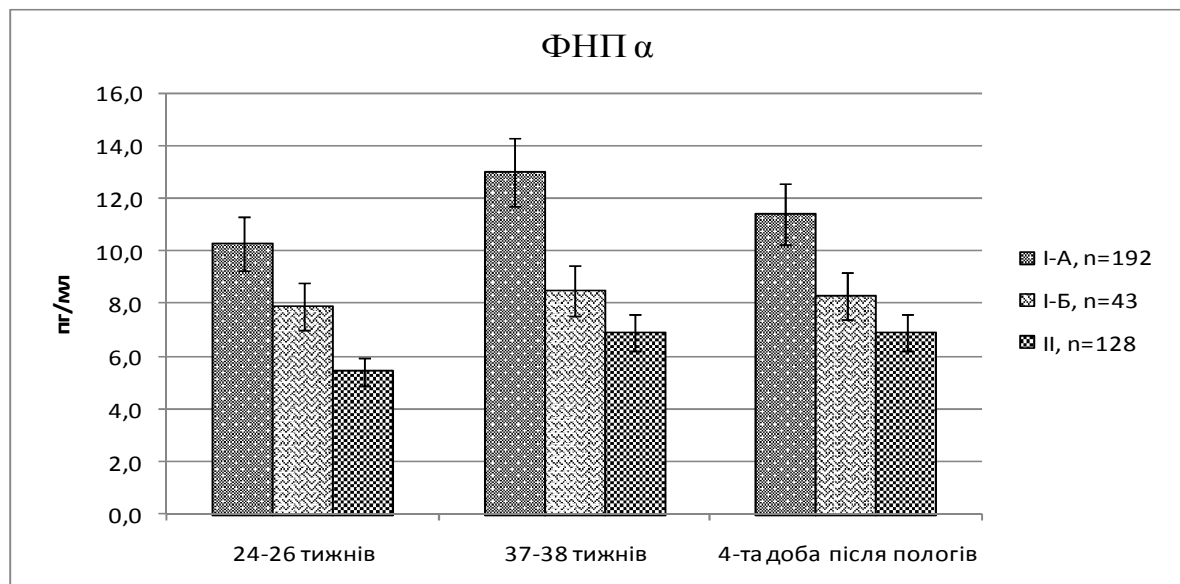


Рис. 5.3 Динаміка ФНПа в обстежених вагітних

Загальний вміст лейкоцитів у вагітних з ВПІ ($7,2 \pm 0,1$) Г/л, ($8,8 \pm 0,1$) і ($8,2 \pm 0,1$) Г/л відповідно до термінів обстеження у групі I- А; і ($6,6 \pm 0,1$) Г/л, ($7,8 \pm 0,2$) і ($6,9 \pm 0,2$) Г/л у групі I-Б на фоні ВПІ перевищував у здорових

жінок ($5,6 \pm 0,1$) Г/л, ($6,2 \pm 0,1$) і ($6,2 \pm 0,1$) Г/л, хоча не виходив за межі допустимих фізіологічних змін (табл. 5.11).

Таблиця 5.11

Деякі показники імунологічного статусу в обстежених вагітних

Показник	Група	24-26тиж	37-38 тиж	4 день після пологів
ФНПа, пг/мл	II, n- 128	$5,4 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2$	$6,9 \pm 0,2$
	I-A, n=192	$10,3 \pm 0,2^*$	$13,0 \pm 0,2^{**}$	$11,4 \pm 0,2^{**}$
	I-Б, n=43	$7,9 \pm 0,3^{**}$	$8,5 \pm 0,3^{**}$	$8,3 \pm 0,3^{**}$
Лейкоцити, Г/л	II, n- 128	$5,6 \pm 0,1$	$6,2 \pm 0,1$	$6,4 \pm 0,1$
	I-A, n=192	$7,2 \pm 0,1^*$	$8,8 \pm 0,1^*$	$8,2 \pm 0,1^*$
	I-Б, n=43	$6,6 \pm 0,2^*$	$7,8 \pm 0,2^*$	$6,9 \pm 0,2^*$
Паличкоядерні, %	II, n- 128	$2,2 \pm 0,1$	$2,3 \pm 0,1$	$3,7 \pm 0,1$
	I-A, n=192	$5,4 \pm 0,1^*$	$7,1 \pm 0,2^*$	$6,5 \pm 0,1^*$
	I-Б, n=43	$4,5 \pm 0,1^*$	$7,1 \pm 0,2^*$	$6,1 \pm 0,3^*$
Сегментоядерні, %	II, n- 128	$66,7 \pm 0,6^{**}$	$69,3 \pm 0,6^{**}$	$65,1 \pm 0,6$
	I-A, n=192	$70,6 \pm 0,4^*$	$72,4 \pm 0,4^*$	$70,7 \pm 0,4^*$
	I-Б, n=43	$70,1 \pm 0,8^*$	$72,2 \pm 0,8^*$	$72,4 \pm 0,7^*$
Моноцити, %	II, n- 128	$4,2 \pm 0,1^{**}$	$5,1 \pm 0,1^{**}$	$4,0 \pm 0,1$
	I-a, n=192	$5,5 \pm 0,2^*$	$6,4 \pm 0,2^*$	$3,9 \pm 0,1$
	I-Б, n=43	$4,2 \pm 0,2$	$3,9 \pm 0,1^*$	$4,2 \pm 0,2$
Еозинофіли, %	II, n- 128	$0,9 \pm 0,1^{**}$	$2,0 \pm 0,1^{**}$	$1,6 \pm 0,1^*$
	I-A, n=192	$2,0 \pm 0,1^*$	$1,3 \pm 0,1^*$	$0,7 \pm 0,1^*$
	I-Б, n=43	$1,6 \pm 0,2^*$	$0,9 \pm 0,1^*$	$1,5 \pm 0,2$
Лімфоцити, %	II, n- 128	$22,4 \pm 0,5^{**}$	$21,3 \pm 0,2^{**}$	$25,6 \pm 0,5^{**}$
	I-A, n=192	$16,5 \pm 0,4^{**}$	$12,8 \pm 0,2^{**}$	$18,3 \pm 0,4^{**}$
	I-Б, n=43	$19,6 \pm 0,9^{**}$	$17,9 \pm 0,9^*$	$15,8 \pm 0,8^{**}$

Примітки: 1.* – $p < 0,05$;

2.** – $p < 0,01$

Паличкоядерні лейкоцити (молоді форми) у нормі складають 1-5 % від загальної кількості нейтрофілів, найбільш активно відповідають на запалення в організмі. За нашими даними, виявлено значуще підвищення їх відносної кількості у вагітних I-A ($5,4 \pm 0,1$ %, $7,1 \pm 0,2$ %, і $6,5 \pm 0,1$ %) і I-B ($4,5 \pm 0,1$ %, $7,1 \pm 0,2$ %, і $6,1 \pm 0,3$ %) груп порівняно з II групою ($2,2 \pm 0,1$ %, $2,3 \pm 0,1$ % і $3,7 \pm 0,1$ %); в усіх групах відзначало збільшення їх вмісту в 3-му триместрі вагітності порівняно з 2-м триместром. Такі ж зміни спостерігалися в кількості сегментноядерних нейтрофілів: у групі I-A – ($70,6 \pm 0,4$) %, ($72,4 \pm 0,4$) % і ($70,7 \pm 0,4$) % , I-B – ($70,1 \pm 0,8$) %, ($72,2 \pm 0,8$) і ($72,4 \pm 0,7$) %, в II групі – ($66,7 \pm 0,6$) %, ($69,3 \pm 0,6$) і ($65,1 \pm 0,6$) % відповідно до термінів обстеження.

Вміст у крові вагітних еозинофільних поліморфноядерних гранулоцитів при остеопенії та інфікуванні (I-A – ($2,0 \pm 0,1$) %, ($1,3 \pm 0,1$) % і ($0,7 \pm 0,1$) % ($p \leq 0,01$)) зменшувався у міру збільшення терміну вагітності, у I-B ($1,6 \pm 0,2$) %, ($0,9 \pm 0,1$) % і ($1,5 \pm 0,2$) %, $p \leq 0,01$) значно знизився в 3-му триместрі і знову підвищився після пологів; хоча початкові показники в цих групах не були значущими ($p > 0,05$). У II групі ($0,9 \pm 0,1$ %, $2,0 \pm 0,1$ % і $1,6 \pm 0,1$ %) кількість еозинофілів збільшилася в 3-му триместрі, після пологів – зменшилася.

Ці зміни, імовірно, свідчать про компенсаторну активацію кисневозалежних властивостей еозинофілів і стимуляції тучних клітин при персистуючому запальному процесі [44, 67, 432].

Відомо також, що при запальній реакції і підвищенні концентрації прозапальних цитокінів активується синтез простагландинів. Простагландини, зокрема ПГЕ, продукуються не лише ендотелієм, але і макрофагами; мають здатність пригнічувати функцію еозинофілів і можуть забезпечувати регуляцію функції еозинофілів за принципом «зворотного зв'язку» [155].

Кількість моноцитів, найбільш активних фагоцитів периферичної крові, при остеопенії і ВПІ (I-A – ($5,5 \pm 0,2$) %, ($6,4 \pm 0,2$) % і ($3,9 \pm 0,1$) %) було значно більшим порівняно із здоровими вагітними (II група – $4,2 \pm 0,1$) %, ($5,1 \pm 0,1$) % і ($4,0 \pm 0,1$) %); у групі з ВПІ без остеопенії склала ($4,2 \pm 0,2$) %, ($3,9 \pm 0,1$) % і ($4,2 \pm 0,2$) % відповідно термінам обстеження. Достовірне підвищення

функціональної активності моноцитів у вагітних з остеопенією і ВПІ може бути пов'язано з їх активацією в умовах синдрому системної запальної реакції.

Вміст лімфоцитів при ПППК, особливо у вагітних з ОПС характеризувався нижчими показниками : в I-А – $(16,5 \pm 0,4) \%$, $(12,8 \pm 0,2) \%$ і $(18,3 \pm 0,4) \%$, в I-Б – $(19,6 \pm 0,9) \%$, $(17,9 \pm 0,9) \%$ і $(15,8 \pm 0,8) \%$, в 2-му і 3-му триместрах $p < 0,01$, після пологів – $p < 0,05$ порівняно з групою контролю $(22,4 \pm 0,5) \%$, $(21,3 \pm 0,2) \%$ і $(25,6 \pm 0,5) \%$. У міру збільшення терміну вагітності відзначалася однакова тенденція в динаміці рівня лімфоцитів в усіх групах: зменшення їх вмісту в 3-му триместрі і незначне збільшення після пологів. Імовірно, отримані дані відображають стан імуносупресії під час вагітності і незначної активації імунітету після пологів.

Таким чином, виявлені окремі зміни імунологічного статусу у вагітних з ОПС на фоні верифікованого перинатального інфікування дозволяють зробити декілька висновків.

У вагітних з ОПС відносна лімфопенія найбільш виражена, що корелює з підвищеним вмістом у крові у цих жінок ФНПа і, імовірно, відображає активну участь лімфоцитів у патогенезі інфекційно-запального, імунодефіцитного стану у цих жінок.

Зниження і клітинного, і гуморального ланок імунітету у вагітних з остеопенічним синдромом при ВПІ, мабуть, деякою мірою компенсується підвищенням функціональної активності нейтрофілів.

Відносна нейтрофілія зі збільшенням відсотка «юних» форм, лімфопенія свідчать про пригнічення специфічної ланки імунної системи у вагітних з остеопенічним синдромом на фоні верифікованого перинатального інфікування.

Активація ФНПа може бути обумовлена відносним збільшенням кількості моноцитів, які в силу своїх функціональних властивостей є безпосередніми джерелами його синтезу. Імовірно, підвищення синтезу ФНПа внаслідок персистуючого запального процесу може сприяти процесам демінералізації кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням.

5.6. Особливості періоду адаптації у новонароджених. Результати спостереження за розвитком кістково-м'язевої системи дітей протягом першого року життя

Вагітність у жінок обох груп завершилася в термінах 37-41 тиждень, середній термін розродження склав $(38,5 \pm 1,2)$ тижні. У разі передчасних пологів пацієнтка виключалася з групи обстеження. Випадків перинатальних втрат в обох групах не було.

Середня вага дітей в II групі склала $(3463,1 \pm 495,0)$ г, середній зріст – $(52,4 \pm 2,3)$ см, в основній вага – $(3265,0 \pm 433,1)$ г, зріст – $(50,3 \pm 1,8)$ см, що достовірно нижче, ніж антропометричні показники дітей в II групі ($p \leq 0,01$).

Оцінка дітей за шкалою Апгар у 121 дитини (94,53 %) II групи відповідала 8 балам на 1-й хвилині після народження, у 7 дітей (5,46 %) – 7 балів на першій хвилині, через 5 хвилин – 8 балів. З I групи 83,82 % (197 дітей) були оцінені на 8 балів за шкалою Апгар ($p \leq 0,01$); на 7-8 балів – 14,89 % (35 дітей, $p \leq 0,01$), три дитини (1,27 %) були оцінені на 6-7 балів.

Більш ніж у третини дітей виявлені збільшення розмірів великого тім'ячка більше 2,5-3 см, незарощення малого і бокових тім'ячок, розбіжність сагітального і вінцевого швів голівки; у 6,80 % були виявлені вогнища остеомалаяції.

У 8,51 % дітей спостерігалася варусна девіація стопи, у 6,80 % – клишоногість; у 1,70 % – дисплазія кульшових суглобів. У інших виявлені транзиторні зміни неврологічного статусу у вигляді скороминущої косоокості, епізодично «плаваючих» рухів очей, зниження реакції на огляд, нестійкого тремору і посилення періостальних рефлексів, зниження рефлексів Моро, крокового і опори в перші 4 доби життя. Значущих змін таких первинних рефлексів новонароджених, як пошуковий, смоктальний, долонно-ротовий рефлекс Бабкіна, верхній і нижній хапальні рефлекси і рефлекс Бабінського виявлено не було (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Показники періоду адаптації новонароджених

Показники клінічного обстеження новонароджених	Здорові новонароджені, n= 128		Група з інфікуванням n= 235		Критерій Фішера
	Абс. ч	%	Абс. ч	%	
ЗВУР плода	-		19	8,08	-
Синдром пригнічення	4	3,12	19	8,08	$p \leq 0,05$
Синдром збудження	12	9,37	48	20,42	$p \leq 0,01$
Синдром дихальних розладів			7	2,97	
Огляд голови: збільшення розмірів великого тім'ячка (більше 2,5*3 см)	20	15,62	78	33,19	$p \leq 0,01$
Незарощення малого і бокового тім'ячка	8	6,25	35	14,89	$p \leq 0,01$
Розходження швів (вінцевого, стріловидного)	4	3,12	44	18,72	$p \leq 0,01$
Осередки остеомалаяції			16	6,80	-
Кефалогематома			11	4,68	-
Деформація стоп: варусна девіація	4	3,12	20	8,51	$p \leq 0,05$
Клишоногість			16	6,80	
Рефлекси: пригнічення крокового рефлексу	8	6,25	29	12,34	$p \leq 0,05$
Підвищення періостальних рефлексів	11	8,59	48	20,42	$p \leq 0,01$
М'язевий тонус: флексорне положення	120	94,62	196	83,40	$p \leq 0,01$
Транзиторна гіпотонія	8	6,25	39	16,59	$p \leq 0,01$
Полідактилія			4	1,70	-
Дисплазія кульшових суглобів			4	1,70	-

Оцінку періостальних рефлексів періоду новонародженості проведено при температурі приміщення ($24-26^{\circ}\text{C}$) після 2-3-х хвилинної адаптації дитини в розгорнутому стані.

Деяку екзальтацію таких періостальних рефлексів, як колінний, ахіловий, біцепітальний і карпорадіальний, було виявлено у 20,42 % дітей I групи проти 8,59 % ($p \leq 0,01$) дітей із II групи; подібні зміни можуть бути пояснені гіпокальціємією

Флексорне положення тіла спостерігалось у 94,62 % дітей з II і у 83,40 % ($p \leq 0,01$) дітей I групи; у 16,59 % та у 6,25 % ($p \leq 0,01$) новонароджених першої та другої груп відзначалася транзиторна гіпотонія.

Упродовж першого року життя знаходилося під наглядом 156 дітей з I та 83 дитини з II групи. В I групі після народження годували груддю 92,94 % (145 осіб), в II – 93,97 % жінок (78 осіб). До кінця першого місяця кількість дітей, що знаходяться на грудному вигодовуванні, склала 88,46 % (138 осіб) і 92,77 % (77 дітей), до 6 місяців – 80,76 % (126 осіб) і 86,74 % (72 особи), до року – 50,64 % (79 осіб) і 65,06 % (54 особи) відповідно по I та II групах.

Темпи набору маси тіла і зросту дітей в I групі характеризувалися достовірно меншими цифрами (рис. 5.4).

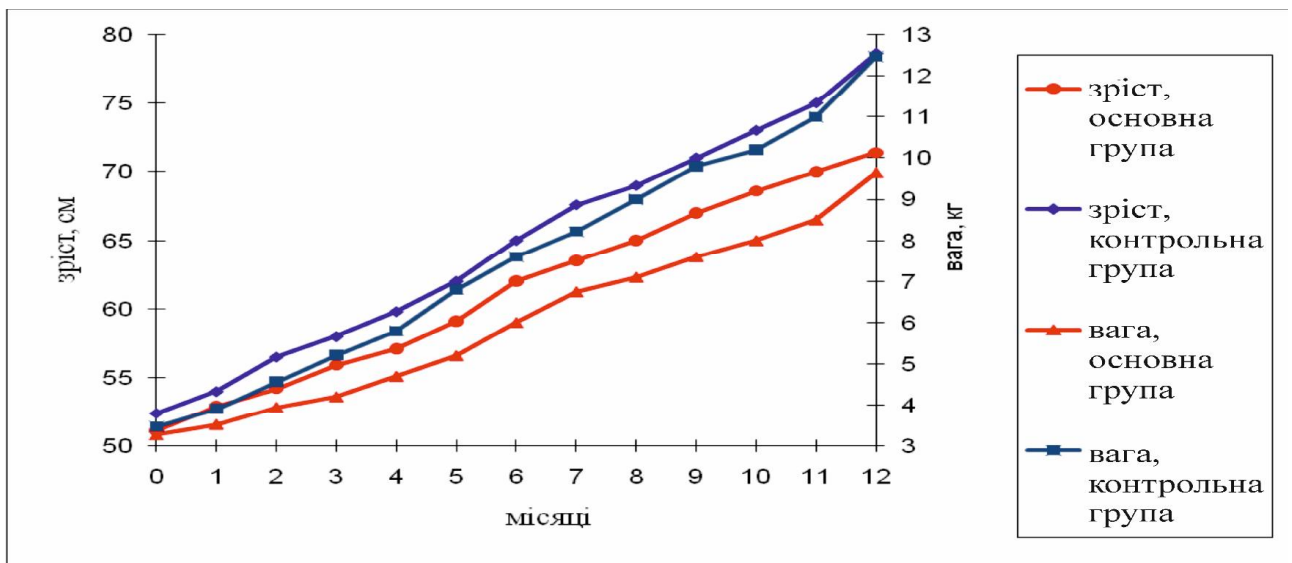


Рис. 5.4 Динаміка набору ваги і зросту дітей із перинатальним інфікуванням протягом першого року життя

Середня вага в 1-2 місяці була $(3943,4 \pm 276,2)$ г, у 6-7 місяців – $(6743,1 \pm 351,6)$ г, у 12 місяців – $(9651,3 \pm 241,0)$ г, тоді як у групі контролю в ті ж терміни вага дітей становила $(4190,2 \pm 301,2)$ г ($p \leq 0,01$), $(8211,3 \pm 246,6)$ г и $(12470,3 \pm 306,2)$ г ($p \leq 0,01$). Зріст дітей в I групі склав $(54,2 \pm 0,8)$ см, $(63,5 \pm 2,2)$ см, $(71,4 \pm 2,3)$ см у вказаний віковий період, у II – $(56,5 \pm 0,9)$ см, $(67,6 \pm 2,1)$ см і $(78,61 \pm 2,1)$ см ($p \leq 0,01$). Округність голівки і грудної клітки дітей в основній групі також була меншою (рис. 5.5).

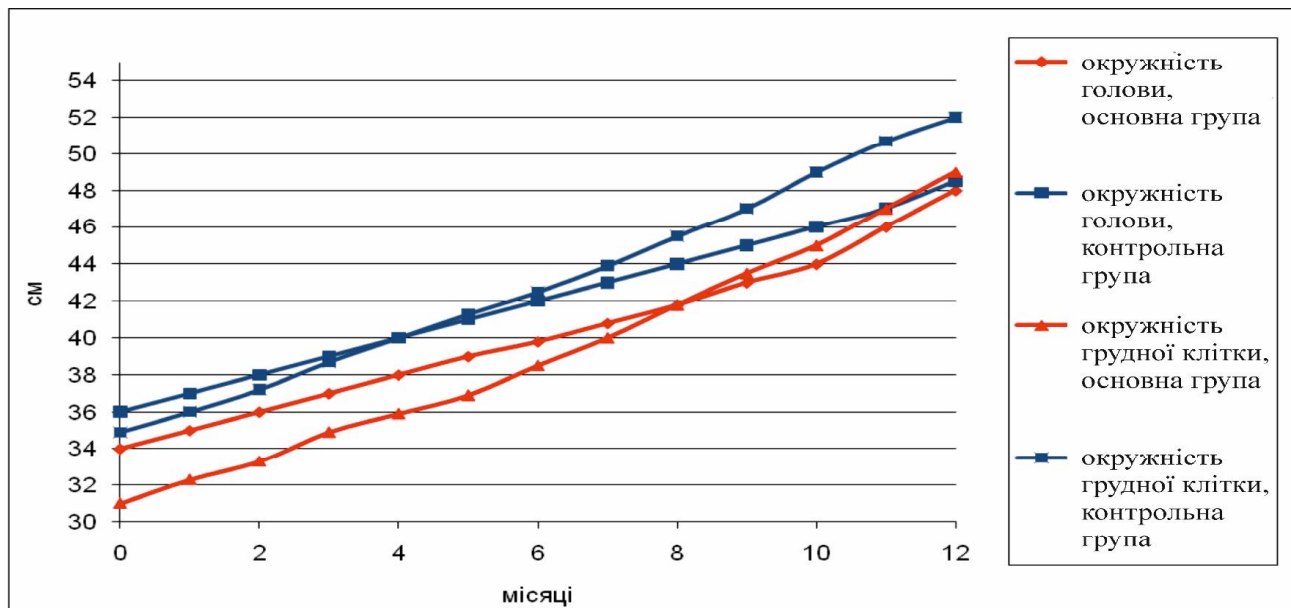


Рис. 5.5 Показники темпів збільшення розмірів голови і грудної клітки дітей із перинатальним інфікуванням упродовж першого року життя

Так, при народженні округність голівки в основній і контрольній групах становила $(34,2 \pm 0,7)$ см і $(36,3 \pm 0,4)$ см, у віці 1-2 місяці – $(36,3 \pm 1,4)$ см і $(38,2 \pm 1,6)$ см, в 6-8 місяців – $(41,5 \pm 2,1)$ см і $(43,5 \pm 1,9)$ см, у рік – $(48,5 \pm 1,7)$ см і $(48,8 \pm 1,6)$ см; округність грудної клітки при народженні – $(31,4 \pm 1,1)$ см і $(34,3 \pm 1,5)$ см, в 1-2 місяці – $(33,0 \pm 1,5)$ см, у 6-8 місяців – $(40,4 \pm 1,9)$ і $(43,5 \pm 1,5)$ см, у рік – $(49,4 \pm 1,3)$ і $(52,3 \pm 1,7)$ см

При фізіологічному розвитку дітей до року динаміка збільшення розмірів грудної клітки характеризується так званим «перехрещенням» із розмірами голови зростаючої дитини у віці 3-4 місяців, що ми і спостерігали в II групі; у I

групі «перехрещення» сталося у віці 7-8 місяців, що свідчить про невідповідність фізичного розвитку дітей із ВПІ загальнофізіологічним нормам.

Розвиток кістково-м'язової системи дітей оцінювався з урахуванням темпів моторного розвитку і характеристики статичних і динамічних функцій відповідно до кожного вікового періоду (рис. 5.6).

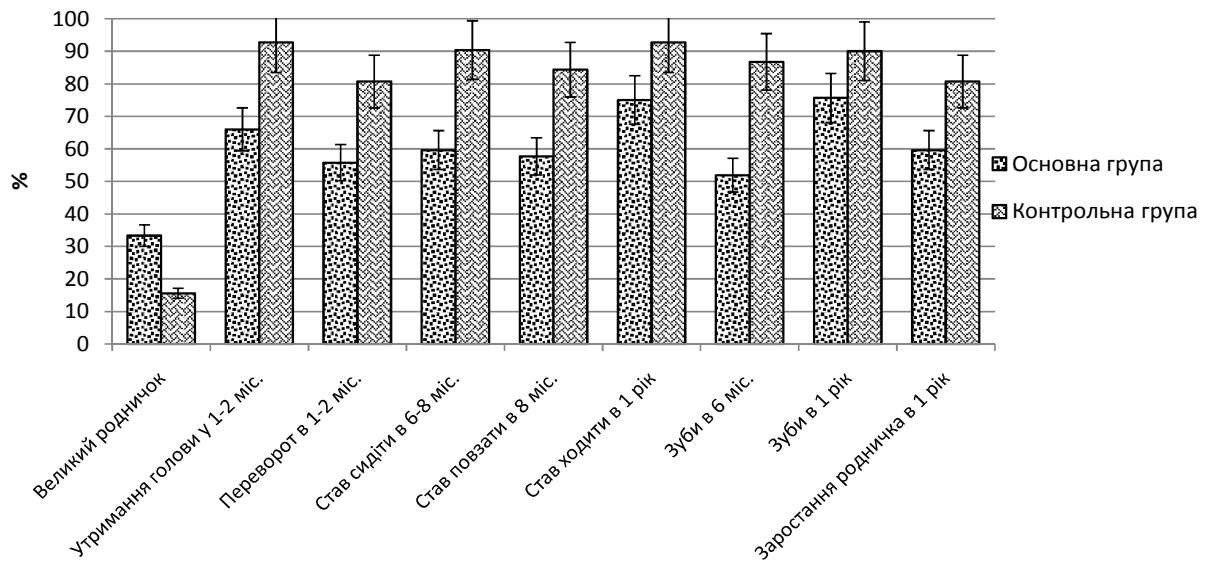


Рис. 5.6 Динаміка становлення статично-динамічних функцій дітей із перинатальним інфікуванням упродовж першого року життя

У віці 1-2 місяців голову стали утримувати 66,02 % (103 дитини) з I групи, з II – 92,77 % (77 дітей); самостійно могли перекинутися на живіт у 3 місяці – 55,76 % (87 дітей) та 80,72 % (67 дітей), уміли сидіти в 7-8 місяців 59,61 % (93 дитини) і 90,36 % (75 дітей), придбали навички повзання – 57,69 % (90 дітей) і 84,33 % (70 дітей) відповідно до груп. Самостійно могли ходити в 12 місяців 75,00 % (117 дітей) і 92,77 % (77 дітей).

Повне зарощення великого тім'ячка в 1 рік спостерігалось у 59,61 % (93 особи) у 80,72 % (67 осіб) відповідно до груп.

Необхідно також відмітити динаміку розвитку молочних зубів: в I групі цей процес відбувався відповідно до фізіологічних норм: у 6-8 місяців – у 51,92 %

(81 особа) і у 86,74 % (72 особи), у 12 місяців – у 75,64 % (118 осіб) і у 90,36 % (75 осіб) дітей в основній і контрольній групах.

Наведені дані свідчать про повільніше становлення статично-динамічних функцій у дітей із перинатальним інфікуванням.

Розвиток дитини, росто-вагові показники знаходяться в чіткій залежності від впливу ендо- і екзогенних причин [59, 77, 101, 144, 146, 161]. Обидві групи дітей розвивалися в однакових кліматичних і географічних умовах, знаходилися на грудному вигодовуванні. Мабуть, виявлений дисбаланс у розвитку і становленні опорно-рухової системи може бути пов'язаний з антенатальним розвитком дітей, «фетальним програмуванням» під впливом інфекційного агента, зокрема порушенням функції вилочкової залози, що здійснює в цьому віці основний контроль за станом імунітету і забезпечує адекватний фізичний розвиток. Імовірно, перинатальне інфікування в періоді внутрішньотробоного розвитку привело до дисфункції в роботі ендокринної системи і порушенням у становленні кістково-м'язової системи дітей з основної групи.

Отже, при оцінці перебігу періоду адаптації і розвитку дітей упродовж першого року життя нами отримані наступні дані. У кожної третьої дитини, що народилася у жінки із патологією кісткової тканини на фоні ВПІ, при народженні спостерігаються клінічні ознаки гіпокальціємії.

Розвиток опорно-рухової системи дітей із перинатальним інфікуванням упродовж першого року життя має ряд особливостей порівняно зі здоровими дітьми: темпи набору маси тіла і зростання достовірно нижчі, статичні і динамічні функції характеризуються повільнішим формуванням і становленням.

Імовірно, діти, що перенесли у внутрішньотробоному періоді вплив перинатальних інфекцій, мають бути виділені в групу ризику за розвитком патології кістково-м'язової системи та їх фізичний розвиток повинен знаходитися під особливим контролем.

РОЗДІЛ 6

ДОСЛІДЖЕННЯ ПРОЦЕСІВ МЕТАБОЛІЗМУ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ В ОБСТЕЖЕНИХ ВАГІТНИХ

З урахуванням динамічності кісткової тканини, залежності кісткового метаболізму від численних екзо- і ендогенних чинників метою було дослідження впливу ВПІ на процеси ремоделювання кістки під час вагітності, визначення патогенетичних механізмів формування ОПС у вагітних із перинатальним інфікуванням. Проводилося порівняльне дослідження кальцій-фосфорного гомеостазу, динаміці кальційрегулювальних гормонів, маркерів ремоделювання кісткової тканини та особливостей клітинного та гуморального імунітету у вагітних із перинатальним інфікуванням і здорових вагітних.

6.1. Результати дослідження кальцій-фосфорного обміну

Регуляція кальцієвого гомеостазу під час вагітності залежить від взаємодії багатьох складових, які в різних умовах функціонування по різному впливають на метаболізм кісткової тканини. Це може бути як стимуляція кісткоутворення, так і резорбція кістки одним і тим самим гормоном. Перебудова нейрогуморальної системи під час вагітності припускає наявність деякого складного механізму, що утримує кальцій у кровотоці під час вагітності і тим самим перешкоджає втраті КТ. Гомеостаз кальцію, згідно із загальним правилом, регулюється позаклітинним рівнем кальцію більшою мірою, ніж його загальним змістом в організмі.

За результатами проведеного дослідження отримані наступні показники кальцій-фосфорного та білкового обміну (табл. 6.1 і 6.2).

Таблиця 6.1

Показники кальцій-фосфорного і білкового обміну у здорових вагітних і у вагітних із ВПШ

Терміни обстеження	групи		II, n=128	Значущість показників		
	I-A, n=192	I-B, n=43		P _{I-A-II}	P _{I-B-II}	P _{I-A-I-B}
	Кальцій загальний, ммоль/л					
22-24 тижні	1,89 ± 0,02	2,31 ± 0,03	2,41 ± 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,001
37-38 тижнів	1,67 ± 0,02	1,89 ± 0,07	2,16 ± 0,01	< 0,001	> 0,05	> 0,05
4 доба після пологів	1,66 ± 0,02	1,86 ± 0,07	2,12 ± 0,01	< 0,001	< 0,05	> 0,05
Пуловинна кров	2,16 ± 0,03	2,41 ± 0,04	2,65 ± 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,05
	Кальцій іонізований, ммоль/л					
22-24 тижні	0,88 ± 0,01	1,12 ± 0,04	1,14 ± 0,02	< 0,001	> 0,05	< 0,01
37-38 тижнів	0,66 ± 0,01	0,89 ± 0,04	1,08 ± 0,02	< 0,001	< 0,05	< 0,001
4 доба після пологів	0,65 ± 0,01	0,88 ± 0,04	1,08 ± 0,02	< 0,001	< 0,01	< 0,001
Пуловинна кров	1,08 ± 0,02	1,44 ± 0,04	1,41 ± 0,02	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	Фосфор, ммоль/л					
22-24 тижні	1,08 ± 0,01	1,19 ± 0,03	1,21 ± 0,02	< 0,05	> 0,05	> 0,05
37-38 тижнів	1,06 ± 0,01	1,14 ± 0,03	1,16 ± 0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05
4 доба після пологів	1,06 ± 0,01	1,14 ± 0,02	1,14 ± 0,02	> 0,05	> 0,05	> 0,05
Пуловинна кров	1,06 ± 0,01	1,68 ± 0,02	1,78 ± 0,01	< 0,001	> 0,05	< 0,001
	Добова екскреція кальція з сечею, ммоль/л					
22-24 тижні	12,4 ± 0,10	8,25 ± 0,16	7,75 ± 0,14	< 0,001	≤ 0,001	< 0,001
37-38 тижнів	13,3 ± 0,11	8,86 ± 0,16	8,12 ± 0,12	< 0,001	≤ 0,0001	< 0,001
4 доба після пологів	13,2 ± 0,11	9,54 ± 0,17	9,14 ± 0,19	< 0,001	< 0,05	< 0,001

Примітки: 1. p<0,01 – зона значущості;

2. p<0,05 – зона сумнівної достовірності;

3. p>0,05 – зона незначущості.

Таблиця 6.2
Показники кальцій-фосфорного і білкового обміну у здорових вагітних і у вагітних із ВПШ

Терміни обстеження	групи			Значущість показників		
	I-A, n=192	I-B, n=43	II, n=128	P _{I-A-II}	P _{I-B-II}	P _{I-A-I-B}
	Загальний білок крові, г/л					
22-24 тижні	60,04 ± 0,36	64,03 ± 0,65	66,03 ± 0,51	< 0,001	< 0,05	< 0,001
37-38 тижнів	54,03 ± 0,28	60,1 ± 0,66	62,08 ± 0,52	< 0,001	< 0,05	< 0,001
4 доба після пологів	52,05 ± 0,19	56,03 ± 0,56	58,03 ± 0,41	< 0,001	< 0,05	< 0,001
	Креатинін крові, ммоль/л					
22-24 тижні	58,12 ± 0,38	61,31 ± 2,38	62,02 ± 0,26	< 0,05	> 0,05	> 0,05
37-38 тижнів	61,3 ± 0,67	68,42 ± 2,28	67,12 ± 0,81	< 0,001	> 0,05	< 0,001
4 доба після пологів	65,7 ± 0,33	76,53 ± 2,16	72,53 ± 0,3	< 0,001	< 0,01	< 0,001

Примітки: 1. p < 0,01 – зона значущості;
 2. p < 0,05 – зона сумнівної достовірності;
 3. p > 0,05 – зона незначущості.

Вміст і загального, і іонізованого Ca^{++} в крові при фізіологічному перебігу вагітності у здорових жінок у міру збільшення терміну поступово зменшувався: $(2,41 \pm 0,02)$ ммоль/л в 2-му, $(2,16 \pm 0,03)$ ммоль – в 3-му триместрі, після пологів концентрація Ca^{++} зменшилася до $(2,12 \pm 0,04)$ ммоль/л. Аналогічні зміни відзначалися в рівні іонізованого кальція: $(1,14 \pm 0,02)$ ммоль/л, $(1,08 \pm 0,03)$ і $(1,08 \pm 0,02)$ ммоль/л відповідно до термінів обстеження

При проведенні багатofакторного кореляційно-регресійного аналізу в 2-му триместрі вагітності у здорових вагітних (група II) виявлено позитивну кореляційну залежність між вмістом у крові загального Ca^{++} , ПТГ і маркера кісткової резорбції β - CrossLapps($r=0,4$); пряма залежність рівня Ca^{++} від вмісту маркера синтезу кісткової тканини OscK ($r=0,13$; значущість в межах 70 % рівня надійності) і резорбції - β -CrossLapps ($r=0,24$; $RI=0,074$; $p<0,001$) (рис. 6.1).

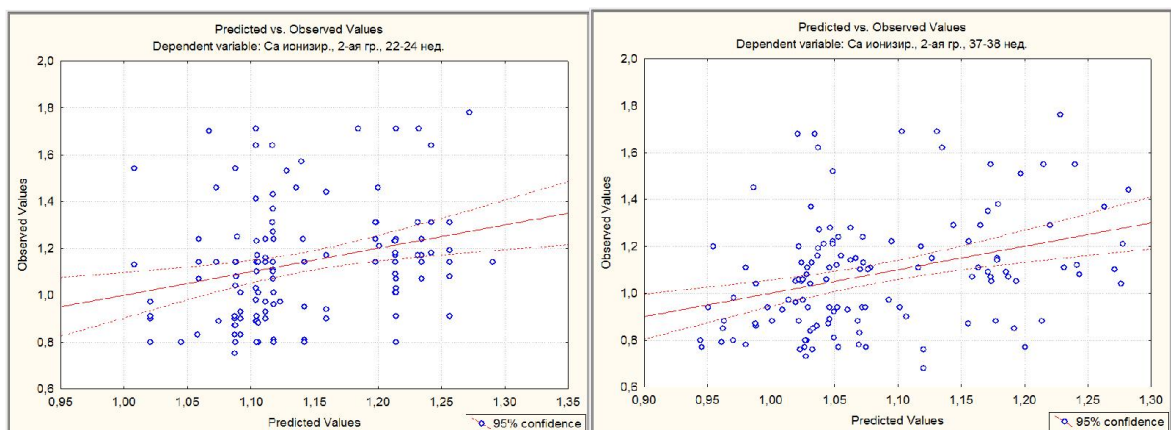


Рис. 6.1 Залежність концентрації Ca^{++} від рівня маркерів ремоделювання у контрольної групи

Надалі у здорових вагітних у міру збільшення терміну вагітності відзначалася пряма залежність Ca^{++} від активності кісткової резорбції, про що свідчив вміст маркера резорбції – ТРКФ ($r = 0,31$; $p<0,001$). Вплив ТРКФ, β -CrossLapps і OscK трохи – $RI = 0,118$, але достовірно ($p<0,001$). У післяпологовому періоді ця залежність зберігалася.

Необхідно відмітити, що, незважаючи на зменшення концентрації загального і іонізованого Ca^{++} у міру збільшення терміну вагітності у здорових вагітних, його рівень залишався в межах фізіологічних нормативів: 2,15 - 2,75 ммоль/л, тоді як при ВПІ вміст кальцію в крові був достовірно нижчий за фізіологічну норму і в I-A і в I-B групах.

Концентрація загального Ca^{+} (відповідно до термінів обстеження) в крові у II групи достовірно перевищувала такі показники у вагітних з ВПІ і остеопенією: $(1,89 \pm 0,03)$, $(1,67 \pm 0,05)$ і $(1,66 \pm 0,04)$ ммоль/л; ($p < 0,001$). У вагітних I-B групи концентрація Ca^{+} в 2-му триместрі склала $(2,31 \pm 0,04)$ ммоль/л, в 3-му триместрі – $(1,89 \pm 0,03)$ та $(1,86 \pm 0,05)$ ммоль/л після пологів, тобто, якщо при первинному дослідженні у них показники практично не відрізнялися від показників у здорових жінок, то в міру збільшення терміну вагітності зниження рівня Ca було більш вираженим: ($p < 0,001$).

У вагітних I-B групи в 2-му триместрі відзначалася пряма функціональна залежність концентрацію Ca^{+} з активністю ПТГ ($r = 0,22$) і зворотня – із вмістом у крові ТРКФ ($r = -0,32$; $RI = 0,145$; $F < 0,05$). В 3-му триместрі вміст Ca^{+} у групі I-B корелював із рівнем маркера кісткової резорбції – ТРКФ ($r = -0,30$; $p < 0,001$): чим вищою була концентрація ТРКФ, тим меншим вміст Ca^{+} ($RI = 0,091$; $F < 0,05$). Після пологів рівень Ca^{+} тим менший, чим є вищою активність ПТГ ($r = -0,20$) і резорбція КТ – ТРКФ ($r = -0,21$).

У жінок із ВПІ і остеопенією (група I-A) в 2-му триместрі активність ПТГ ($r = -0,42$; $p < 0,001$) і CaT ($r = -0,33$; $p < 0,001$) супроводжувалася зниженням концентрації загального Ca^{+} в крові ($RI = 0,242$; $p < 0,001$). Надалі, у 3-му триместрі, зберігаються виявлені взаємовідносини досліджуваних параметрів: підвищення ПТГ ($r = -0,30$; $p < 0,001$) і CaT ($r = -0,37$; $p < 0,001$) корелювало зі зниженням концентрації Ca^{+} . Мабуть, активація CaT у цих жінок може бути спрямована на попередження резорбції КТ. Виявлено також зворотню залежність концентрації Ca^{+} від вмісту в крові біохімічних маркерів ремоделювання: OcK ($r = -0,10$) і ТРКФ ($r = -0,10$); $RI = 0,231$; $F < 0,05$: цей зв'язок не є істотним, але його наявність достовірна (рис. 6.2).

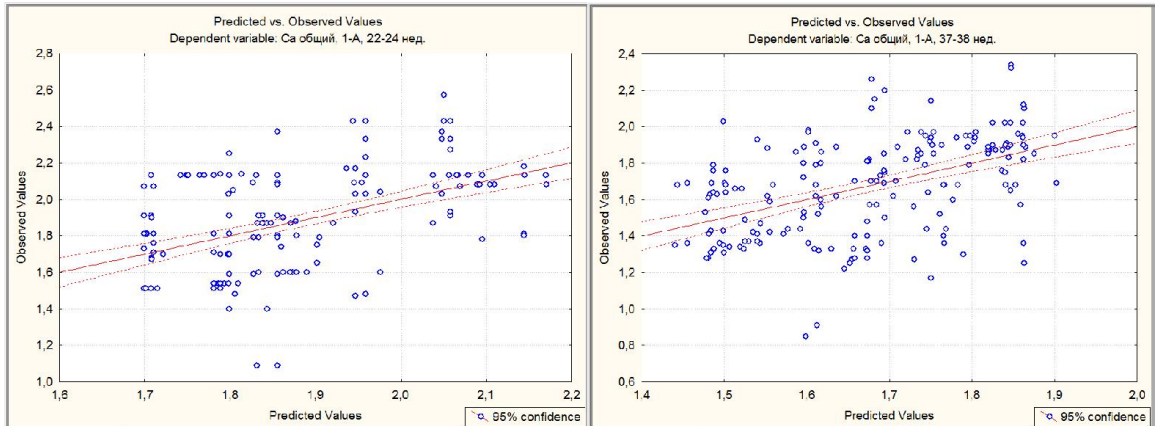


Рис. 6.2 Залежність концентрації Ca^{++} від рівня маркерів ремоделювання кісткової тканини у групі I-A

Після пологів підвищення активності ПТГ ($r = -0,55$) і Кат ($r = -0,42$) у жінок групи I-A корелювало зі зниженням концентрації Ca^{++} ($p < 0,001$) (рис. 6.3).

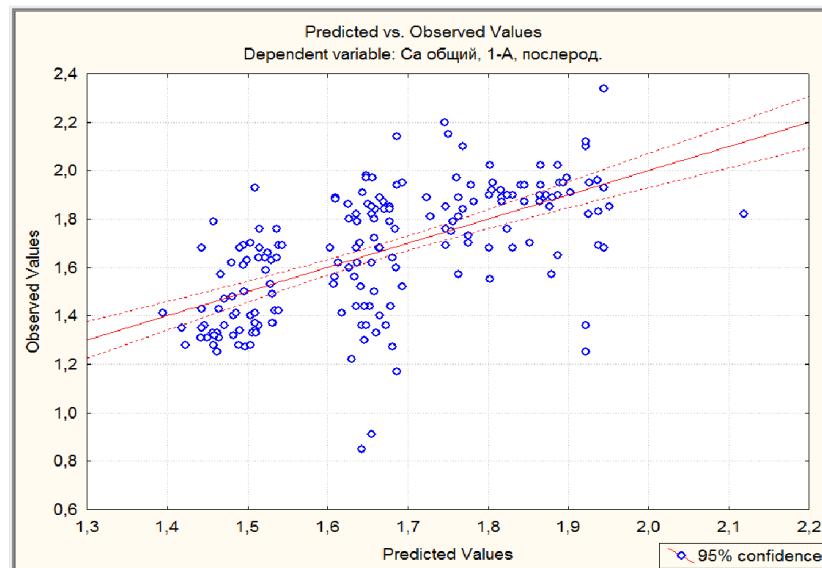


Рис. 6.3 Залежність концентрації Ca^{++} від рівня маркерів ремоделювання кісткової тканини у групі I-A в післяпологовому періоді

Рівень іонізованого Ca^{++} у групах у міру збільшення терміну вагітності зменшувався и склав: у контрольній групі ($1,14 \pm 0,02$) ммоль/л, ($1,08 \pm 0,03$) і ($1,08 \pm 0,02$ ммоль/л) рівень був достовірно ($p < 0,01$) вищим, ніж в I-A групі

($0,88 \pm 0,02$) ммоль/л, ($0,66 \pm 0,03$) і ($0,65 \pm 0,04$ ммоль/л). У групі І-Б під час вагітності вміст Ca^{++} ($1,12 \pm 0,08$) ммоль/л, ($0,89 \pm 0,11$) і ($0,88 \pm 0,02$ ммоль/л) був дещо нижчим, ніж у ІІ групі ($p > 0,05$), після пологів – відмінність була сумнівною ($p < 0,05$). Значущу різницю в концентрації Ca^{++} між І-А і І-Б групами виявлено тільки в 2-му триместрі ($p < 0,001$), у міру збільшення терміну вагітності відмінність ставала недостовірною ($p > 0,05$).

У групі І-А рівень Ca^{++} у 2-му триместрі знаходився в зворотній залежності з маркерами ремоделювання КТ: ОсК ($r = -0,26$; $p < 0,001$) і ТРКФ ($r = -0,15$; $p < 0,001$; $RI = 0,160$; $F < 0,05$), залежність слабка. Позитивну кореляційну залежність виявлено між активністю ПТГ і рівнем Ca^{++} ($r = 0,36$) в 3-му триместрі ($RI = 0,134$; $p = 0,000001$; ДІ 95 %) (рис. 6.4).

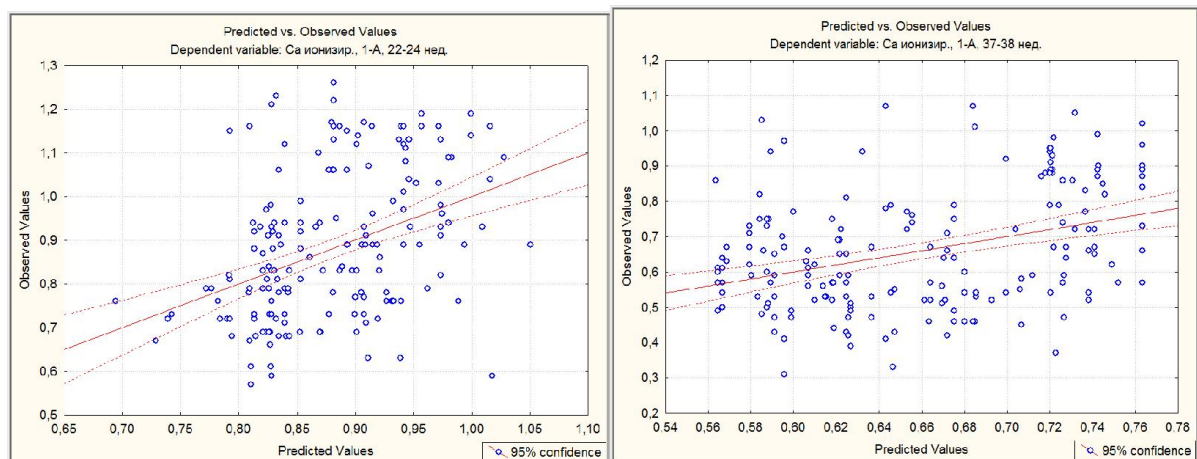


Рис. 6.4 Залежність концентрації Ca^{++} від рівня маркерів ремоделювання кісткової тканини у групі І-А у 2- і 3-му триместрах вагітності

У групі із ВПІ без первинної остеопенії (група І-Б) на рівень Ca^{++} в крові в 2-му триместрі впливала резорбція кісткової тканини (β - CrossLapps ($r = -0,40$; $p < 0,001$), ПТГ ($r = -0,31$), ТРКФ ($r = -0,22$), $RI = 0,186$; $F < 0,05$).

Концентрація Ca^{+} в пуповинній крові новонароджених у ІІ групі склала ($2,65 \pm 0,17$) ммоль/л проти ($2,16 \pm 0,03$) ($p < 0,001$) в І-А, ($2,41 \pm 0,04$) ммоль/л –

у II групі ($p > 0,05$); а Ca^{++} – $1,41 \pm 0,09$ проти ($1,08 \pm 0,04$) ммоль/л у групі I-A ($p < 0,01$) і ($1,44 \pm 0,08$) ммоль/л – у I-B групі ($p > 0,05$).

Згідно з наведеними даними, концентрація кальцію в крові вагітних у 3-му триместрі, а також у післяпологовому періоді є достовірно нижчою, ніж у пуповині у дітей. Фізіологічні особливості транспорту Ca^{++} через плаценту передбачають саме такий механізм його надходження до плода – проти градієнта концентрації з метою мінералізації кісткової системи плоду [2].

В організмі дорослої людини міститься 600-900 г фосфору: 85 % – в кістках, близько 14 %-16 % – у м'язах. Разом із кальцієм фосфор складає основу твердої речовини кістки. Оптимальне співвідношення кальцій/фосфор – 1:1,7, де одиниця – кальцій. Фосфор відіграє важливу роль у діяльності центральної нервової системи і внутріклітинному енергетичному обміні [38, 59].

Зміни вмісту фосфору в обох групах у міру прогресування терміну гестації були незначні: ($1,19 \pm 0,03$) ммоль/л, ($1,14 \pm 0,02$) і ($1,14 \pm 0,03$) ммоль/л відповідно термінам обстеження в II групі; ($1,08 \pm 0,06$) ммоль/л, ($1,06 \pm 0,04$) і ($1,06 \pm 0,04$) ммоль/л – у I-A і ($1,19 \pm 0,06$) ммоль/л, ($1,14 \pm 0,11$) і ($1,14 \pm 0,1$) ммоль/л – у I-B групах, ($p < 0,05$ і $p > 0,05$).

Для розуміння механізму змін кальцій-фосфорного обміну більш інформативним є проведення аналізу кальцій-фосфорного співвідношення (КФС). У 2-му триместрі у здорових жінок величина КФС склала 2,02, у 3-му – 1,89, після пологів – 1,85. При ВПІ співвідношення кальцій/фосфор було наступним: 1,75, 1,57 и 1,56. При недостатності фосфатів всмоктування Ca^+ знижується. Отримані дані свідчать про порушення взаємовідносин між вмістом кальцію і фосфору в сироватці крові у вагітних з ВПІ і відображають наявність остеопенії.

Фізіологічна екскреція кальцію з сечею складає 2,5-7,5 ммоль/л на добу. У I групі цей показник був достовірно вищий, ніж в II групі ($p < 0,001$). У вагітних I-A групи він склав ($12,4 \pm 0,12$) ммоль/л, ($13,3 \pm 0,09$) і ($13,2 \pm 0,1$) ммоль/л; у I-B групі – ($8,25 \pm 0,16$) ммоль/л, ($8,86 \pm 0,26$) і ($9,54 \pm 0,26$) ммоль/л ($p < 0,001$). відповідно до термінів обстеження.

У II групі показники екскреції кальцію в відповідні терміни обстеження були наступні: $(7,75 \pm 0,07)$ ммоль/л, $(8,12 \pm 0,08)$ і $(9,14 \pm 0,06)$ ммоль/л. У вагітних із ВПІ у I-Б групі екскреція Ca^{+} була більшою, ніж у здорових жінок ($p < 0,001$), але менша, ніж за наявності остеопенії ($p < 0,01$).

Однією з причин зниження загальної концентрації кальцію в крові може бути гіпоальбумінемія [210, 489]. Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується деяким зниженням рівня загального білка в крові, особливо в 3-му триместрі [47, 218]. Для КФО має значення участь білків у транспортуванні численних екзо- і ендогенних речовин (кальційзв'язуючого білка, гормонів, мінеральних компонентів, ліпідів, пігментів та інших біологічно важливих сполук), а також в імунних реакціях (імуноглобуліни, опсоніни, білки гострої фази) [347, 465].

За нашими даними, концентрація загального білка в крові вагітних склала в I-А групі $(60,04 \pm 6,2)$ г/л, $(54,03 \pm 4,6)$ і $(52,05 \pm 5,8)$ г/л, у I-Б групі – $(64,03 \pm 0,81)$ г/л, $(60,1 \pm 0,57)$ і $(56,03 \pm 0,84)$ г/л, у II групі – $(66,03 \pm 5,7)$ г/л, $(62,08 \pm 4,3)$ і $(58,03 \pm 5,7)$ г/л ($p_{I-A \text{ і } II} < 0,001$; $p_{I-A \text{ і } I-B} < 0,01$; $p_{I-B \text{ і } II} > 0,05$) – відповідно до термінів обстеження. Ці дані свідчать про наявність у вагітних із ВПІ гіпопротеїнемії, яка може призводити до зменшення всмоктування кальцію в кишечнику. Зміна вмісту білка не має специфічного характеру, імовірно, є ланкою загального патологічного процесу ССЗВ.

Креатинін є кінцевим продуктом ниркового обміну білків, зміна його концентрації відображає білок-синтезуючу функцію печінки, функцію нирок. Концентрація креатиніну в крові у вагітних жінок фізіологічно знижена (до 40 %) унаслідок збільшення об'єму крові, підвищення ниркового плазмотоку і фільтрації та відповідного зростання кліренсу креатиніну, особливо в 2- і 3-му триместрах вагітності [162, 380].

У здорових вагітних вміст креатиніну в крові склав $(48,02 \pm 2,6)$ мкмоль/л, $(67,12 \pm 4,3)$ і $(72,53 \pm 5,7)$ мкмоль/л; $(48,31 \pm 2,38)$ мкмоль/л, $(68,42 \pm 2,28)$ і $(76,53 \pm 2,16)$ мкмоль/л – у I-Б групі; $(48,12 \pm 3,2)$ мкмоль/л, $(61,3 \pm 4,2)$ і $(65,7 \pm 5,7)$ мкмоль/л у вагітних I-А відповідно строкам обстеження. В 2-му

триместрі рівень креатиніну у вагітних з ВПІ в обох групах був незначно вищим ($p < 0,05$ і $p > 0,05$), ніж у здорових вагітних, то в 3-му триместрі різниця в його вмісті стає значною ($p_{I-A \text{ і } II} < 0,001$, $p_{I-B \text{ і } I-A} < 0,001$).

Отже, вивчення кальцій-фосфорного обміну в обстежених вагітних свідчить про наступні зміни в системі гомеостазу кальцію. Вміст кальцію в крові вагітних із ВПІ з наявністю ОПС є достовірно нижчим, ніж у здорових вагітних. У вагітних із ВПІ без ознак порушення структурного стану КТ рівень кальцію в крові також понижений, але це зниження не є достовірне. Динаміка рівня кальцію в крові в міру збільшення терміну гестації у всіх вагітних однакова і характеризується зниженням. Імовірно, підвищення потреби організму вагітної в кальції при інфікуванні не компенсується фізіологічним механізмом адаптації, характерним для здорових жінок. Зміни кальцій-фосфорного обміну відображають, мабуть, зміни в синтезі та активації системних і місцевих регуляторів (цитокінів, факторів росту, медіаторів запалення) гомеостазу кальцію, а також механізмів його участі у внутрішньо- і міжклітинному транспортуванні внаслідок впливу ССЗВ.

Зменшення концентрації кальцію у вагітних із ВПІ може також сприяти розвитку різних ускладнень вагітності, зокрема, у них збільшується ризик виникнення пізніх гестозів вагітності, передчасних пологів, затримки внутрішньоутробного розвитку плода, слабкості пологової діяльності, порушень відділення і виділення посліда, гіпотонічних і коагулопатичних кровотеч у пологах.

6.2. Результати дослідження кальційрегулювальних гормонів

Динаміка вмісту кальційрегулювальних гормонів і маркерів метаболізму кісткової тканини свідчила про роз'єднаність механізмів регуляції кальцієвого гомеостазу у вагітних із ВПІ.

Рівень вітаміну D у здорових вагітних в міру збільшення терміну гестації дещо знизився: $(87,36 \pm 2,44)$ нмоль/л, $(84,22 \pm 2,51)$ і $(80,44 \pm 2,07)$ нмоль/л відповідно 2- і 3-го триместрів вагітності і післяпологового періоду (рис. 6.5).

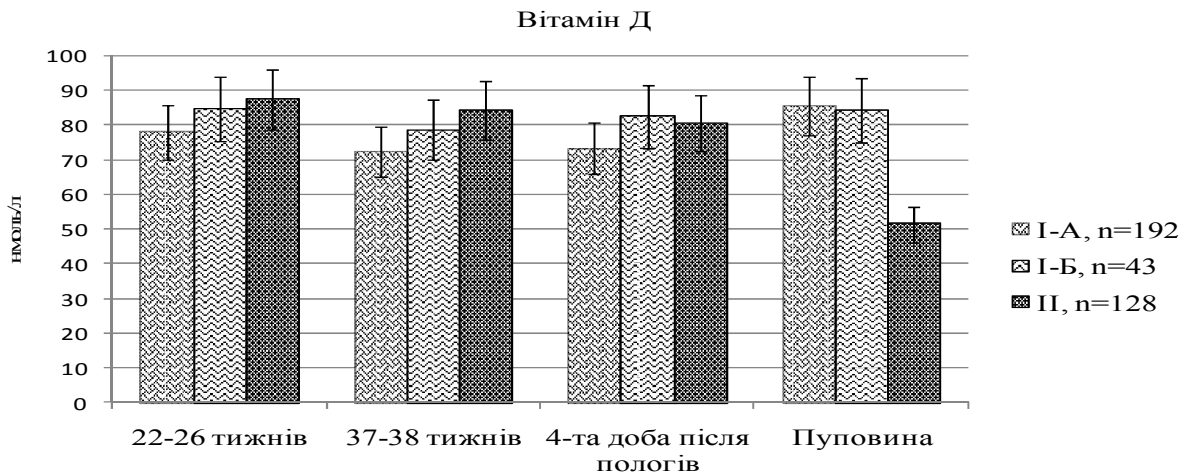


Рис. 6.5 Динаміка вітаміну D в обстежених вагітних

У I-A і II-B групах спостерігалася така ж динаміка при вагітності $(77,78 \pm 1,18)$ нмоль/л, $(72,17 \pm 1,63)$ і $(73,38 \pm 1,69)$ нмоль/л; $(84,58 \pm 0,99)$ нмоль/л, $(78,56 \pm 1,31)$ і $(82,45 \pm 1,14)$ нмоль/л), після пологів вміст вітаміну D трохи збільшився. У групі жінок з ОПС концентрація вітаміну D була значно нижчою, ніж у II групі ($p < 0,001$), а у вагітних з ВПІ без патології КТ зниження рівня вітаміну D порівняно з II групою було незначним ($p > 0,05$).

Імовірно, що нижчі показники рівня вітаміну D при ВПІ пов'язані з порушенням або дисфункцією певних етапів синтезу (гідроксилування) активних форм вітаміну в печінці і нирках унаслідок хронічних запальних змін.

У пуповині рівень вітаміну D у II групи склав $(51,40 \pm 1,49)$ нмоль/л, у вагітних I-A – $(85,39 \pm 3,33)$ нмоль/л ($p < 0,001$) та у I-B груп – $(84,29 \pm 1,61)$ нмоль/л ($p_{I-B-контр} \leq 0,001$; $p_{I-A - I-B} > 0,05$); тобто при ВПІ рівень вітаміну D у пуповинній крові майже в два рази перевищив його вміст у здорових вагітних (табл. 6.3).

Відомо, що при фізіологічному перебігу вагітності існує чітка кореляція між вмістом вітаміну D у плазмі матері і пуповинній крові: рівень вітаміну D у дитини складає 75-80 % від такого у матері [2].

Таблиця 6.3

Динаміка рівня кальційрегулювальних гормонів у обстежених вагітних

Терміни обстеження	групи			Значимість показників		
	I-A, n=192	I-B, n=43	II, n=128	P _{I-A-II}	P _{I-B-II}	P _{I-A-I-B}
		Вітамін D, нмоль/л, (N-75,0 – 200,0)				
22-24 тижні	77,78 ± 1,18	84,58 ± 0,99	87,36 ± 2,44	<0,01	>0,05	<0,01
37-38 тижнів	72,17 ± 1,63	78,56 ± 1,31	84,22 ± 2,51	<0,001	>0,05	>0,05
4 доба після пологів	73,38 ± 1,69	82,45 ± 1,14	80,44 ± 2,07	<0,01	>0,05	<0,05
Пуловинна кров	85,39 ± 3,33	84,29 ± 1,61	51,4 ± 1,49	<0,001	<0,01	> 0,05
		Паратиреоїдний гормон, пг/мл, (N-11.00-43.00)				
22-24 тижні	18,29 ± 0,29	18,29 ± 0,56	17,87 ± 0,55	>0,05	>0,05	>0,05
37-38 тижнів	25,46 ± 1,09	24,56 ± 0,73	30,24 ± 0,79	<0,01	<0,01	>0,05
4 доба після пологів	27,25 ± 0,83	28,45 ± 0,69	23,55 ± 0,93	<0,01	<0,01	>0,05
Пуловинна кров	6,62 ± 0,42	6,57 ± 0,19	6,12 ± 0,07	>0,05	<0,01	>0,05
		Кальцитонін, пг/мл, (N-0,07-12,97)				
22-24 тижні	9,45 ± 0,16	11,35 ± 0,42	11,89 ± 0,16	<0,01	>0,05	<0,001
37-38 тижнів	11,17 ± 0,17	14,27 ± 0,43	15,08 ± 0,16	<0,01	>0,05	<0,001
4 доба після пологів	11,05 ± 0,18	9,56 ± 0,44	12,98 ± 0,20	<0,01	<0,01	<0,01
Пуловинна кров	12,94 ± 0,16	11,94 ± 0,43	16,08 ± 0,17	<0,0001	<0,01	<0,01

Примітки: 1. p<0,01 – зона значущості;

2. p<0,05 – зона сумнівної достовірності;

3. p>0,05 – зона незначущості.

Можна припустити, що така висока концентрація $11,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пуповинній крові дітей із ВПІ може бути пов'язана з порушенням депонувальної і транспортної функції плаценти та порушенням транспортування Ca^+ до плоду. Це припущення підтверджується достовірно меншим вмістом Ca^+ в пуповинній крові новонароджених у групі вагітних з ВПІ: $(2,16 \pm 0,03)$ проти $(2,65 \pm 0,17)$ ммоль/л загального і $(1,41 \pm 0,04)$ проти $(1,08 \pm 0,02)$ ммоль/л – іонізованого Ca^{++} ($p < 0,01$).

Підвищення рівня вітаміну D також може бути реакцією у відповідь на стан підвищеного остеолізису у вагітної із ССЗВ. Крім того, можна припустити, що саме підвищення концентрації $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ у пуповинній крові новонароджених при ВПІ забезпечує перехід Ca^+ проти градієнту концентрації. Набуває значення і вплив нирок плода, децидуальної оболонки і плаценти.

Активність ПТГ при неускладненому перебігу вагітності в 3-му триместрі збільшилася порівняно з його активністю в 2-му практично в 2 рази $(30,24 \pm 0,79)$ і $(17,87 \pm 0,55)$ пг/мл (рис. 6.6).

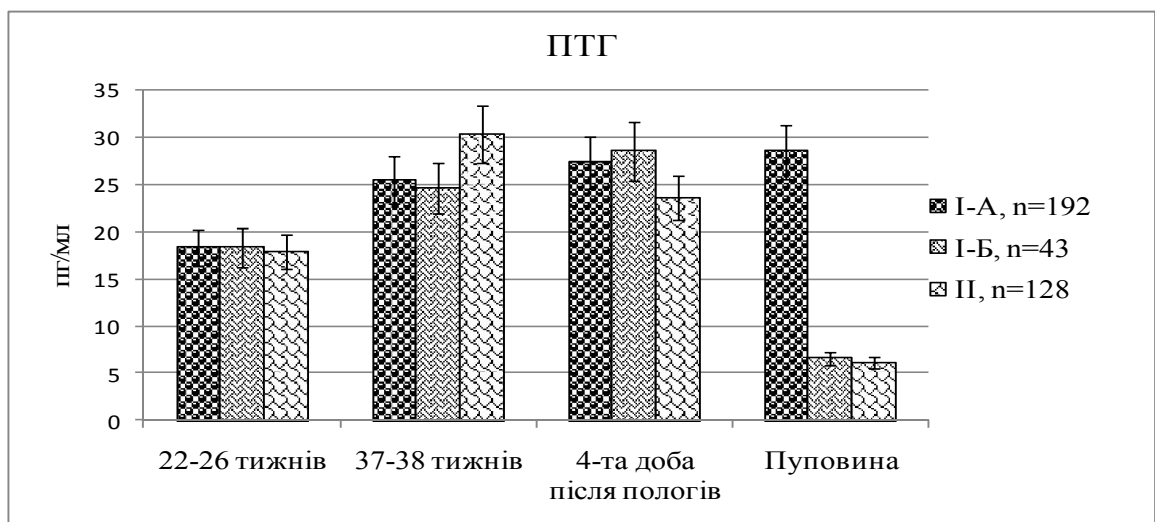


Рис. 6.6 Динаміка паратиреоїдного гормону в обстежених вагітних

Після пологів рівень ПТГ знизився до $(23,55 \pm 0,93)$ пг/мл. При ВПІ (I-A група) активність ПТГ у міру збільшення терміну гестації і відразу після

пологів характеризувалася деяким її посиленням і склала: $(18,29 \pm 0,29)$ пг/мл, $(25,46 \pm 1,09)$ і $(27,25 \pm 0,83)$ пг/мл відповідно до термінів обстеження ($p < 0,01$).

Значної відмінності в активності ПТГ в групах I-A та I-B ($18,29 \pm 0,21$ пг/мл, $(24,56 \pm 0,89)$ і $(28,45 \pm 0,69)$ пг/мл, $p_{I-A-I-B} > 0,05$) виявлено не було, але, якщо в 2-му триместрі різниця у вмісті ПТГ у крові вагітних в усіх групах не досягала рівня значущості ($p > 0,05$), то відмінність між I-B і II групами була достовірною в 3-му триместрі та в післяпологовому періоді ($p < 0,001$).

Мабуть, гіпокальціємія розвивається в результаті порушення ряду механізмів його всмоктування, а саме: 1) зниження концентрації вітаміну D; 2) зниження кишкової абсорбції Ca^{+} ; 3) активації паращитовидних залоз.

При ВПІ активація ПТГ у 3-му триместрі є менш вираженою. Імовірно, у цих жінок порушується механізм розвитку так званого «фізіологічного гіперпаратиреоїдизму» внаслідок впливу про-і антизапальних цитокінів, які можуть пригнічувати функцію паращитовидних залоз [14, 31, 149]. Можливо, це один із механізмів, покликаних забезпечити захист КТ від резорбції. При фізіологічному перебігу вагітності функціонування системи паращитовидна залоза – рівень Ca^{+} та – кишечник – кістка – паращитовидна залоза не схильна до такої дії і працює більш стабільно.

Концентрація ПТГ у пуповинній крові новонароджених в I-A, I-B та II групах склала $(6,62 \pm 0,42)$ пг/мл, $(6,57 \pm 0,19)$ і $(6,12 \pm 0,07)$ пг/мл і є в 4-5 разів меншою, ніж в 3-му триместрі вагітності у матерів.

Імовірно, більш високий вміст ПТГ у пуповинній крові в I-A і I-B свідчить про активність паращитовидних залоз плода новонароджених у групі матерів із ВПІ. Можливо, саме цей факт пояснює подальший фізичний розвиток і становлення динаміко-статичних функцій дітей в основній групі упродовж першого року життя, що характеризується значним відставанням порівняно з групою контролю, що відображено у відповідному розділі нашої роботи.

Показники вмісту ПТГ у пуповинній крові відображають фізіологічні механізми транспорту цього гормону через плаценту, точніше, нездатність материнського ПТГ проникати через плацентарний бар'єр; виявлений вміст

ПТГ, мабуть, характеризує діяльність паращитовидних залоз плода, які починають функціонувати з 12-13-го тижня вагітності, виділяючи паратгормон.

Концентрація КаТ в крові вагітних обох груп до кінця вагітності збільшилася, після пологів незначно знизилася $11,89 \pm 0,16$) пг/мл, $(15,08 \pm 0,16)$ і $(12,98 \pm 0,20)$ пг/мл у II групі ($p \leq 0,05$), $(9,45 \pm 0,16)$ пг/мл; $(11,17 \pm 0,17)$ і $(11,05 \pm 0,18)$ пг/мл у групі I-A ($p \leq 0,05$), $(11,35 \pm 0,42)$ пг/мл, $(14,27 \pm 0,43)$ і $(9,56 \pm 0,44)$ у групі I-Б, але у групі вагітних із ВПІ усі показники є значно нижчими ($p < 0,001$), ніж у здорових вагітних (рис. 6.7).

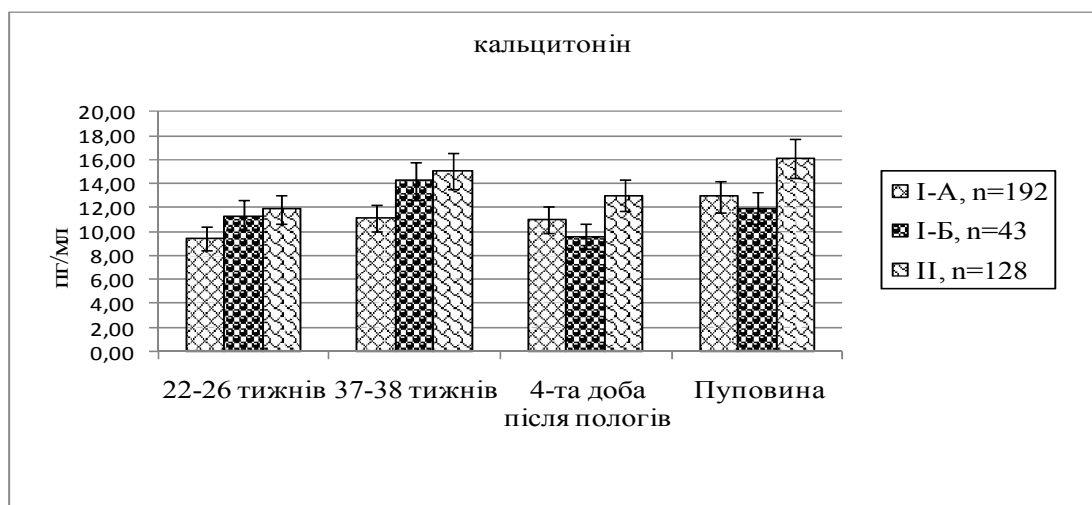


Рис. 6.7 Динаміка кальцитоніну в обстежених вагітних

Кальцитонін є прямим потужним інгібітором остеобластів; його секреція залежить від вмісту іонізованого Ca^{++} в сироватці крові: при підвищенні концентрації останнього секреція КаТ зростає; також він знижує ниркову реабсорбцію Ca^{+} , сприяючи його виведенню з сечею [193, 210]. Найвищий рівень КаТ спостерігається у вагітних, в період лактації, у новонароджених, а також в період активного зростання організму. Передбачається також вплив статевих гормонів на його секрецію. Кінцевим проявом дії КаТ є істотне зменшення кількості активно резорбуючих остеокластів в осередку ремоделювання [335].

Після пологів рівень КаТ у всіх групах зменшувався; вміст вітаміну D у здорових жінок також знижувався, тоді як при ВПІ незначно збільшився. У здорових вагітних в 3-му триместрі функція паращитовидних залоз

характеризувалася значною активацією, при ВПІ даний процес менш виражений

У світлі вказаних властивостей кальцитоніну отримані показники його активності характеризуються посиленням у міру збільшення терміну вагітності, мабуть, це спрямовано на збереження маси кісткової тканини жінки. Можна також припустити активацію його секреції вмістом естрогену, що збільшується.

Достовірно понижені рівні КаТ у вагітних із ВПІ, імовірно, свідчать про дисфункцію захисних, компенсаторних механізмів внаслідок ССЗВ. Зменшення синтезу КаТ при дисфункції С-клітин щитовидної та паращитовидної залоз унаслідок ССЗВ може призвести до пригнічення синтезу кальцій-зв'язуючого білка і вираженої гіпокальціємії, а зрештою – до остеопенічних і інших ускладнень вагітності, які можуть розвиватися при порушенні кальцієвого гомеостазу (пізні гестози, аномалії пологової діяльності та ін.) [2, 318, 328, 496].

Концентрація КаТ у здорових вагітних і у вагітних із ВПІ у міру прогресування гестаційного процесу збільшувалася, а вміст вітаміну D знижувався. Дефіцит вітаміну D призводить до різкого зниження активності кальцитріолу ($1,25 \text{ (OH)}_2\text{D}_3$); як наслідок, кишечник втрачає здатність до активного транспортування кальцію проти градієнта концентрації, тобто виключається механізм надходження кальцію в організм ззовні. У такому разі паращитовидні залози активуються і використовують кістковий кальцій із поступовим розвитком остеопенічного синдрому.

6.3. Результати дослідження біохімічних маркерів метаболізму кісткової тканини

Динаміка біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину, тартрат-резистентної кислої фосфатази і продуктів деградації колагену 1 типу (β -CrossLaps) у сироватці крові виглядала наступним чином.

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжувався зменшенням у сироватці крові маркера кісткоутворення – остеокальцину (ОсК) ($24,77 \pm 0,54$) нг/мл, ($18,48 \pm 0,58$) і ($17,29 \pm 1,22$) нг/мл відповідно 2-, 3-му триместрам і післяпологовому періоді (рис. 6.8).

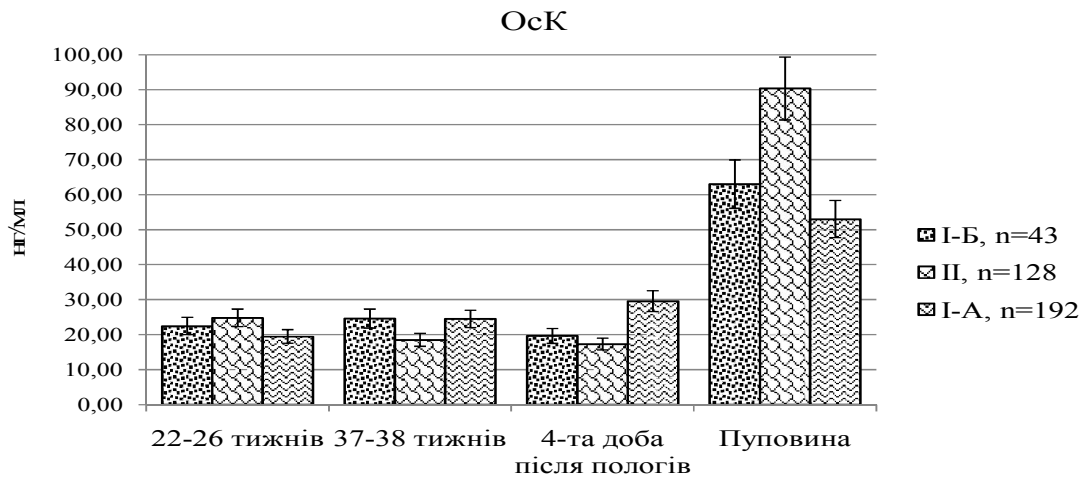


Рис. 6.8 Динаміка остеокальцину у обстежених вагітних

У вагітних I-A групи з остепенією на фоні ВПІ у міру збільшення терміну гестації відзначалося значне порівняно з II групою зростання швидкості кісткоутворення: концентрація ОсК склала ($19,45 \pm 0,35$) нг/мл, ($24,46 \pm 0,84$) та ($29,59 \pm 0,95$) нг/мл відповідно до термінів обстеження ($p < 0,001$).

Привертає увагу наступне: в 2-му триместрі вагітності вміст ОсК в I-A групі ($19,45 \pm 0,35$) нг/мл був меншим, ніж в II групі ($24,77 \pm 0,54$) нг/мл ($p < 0,001$).

У міру збільшення терміну вагітності рівень ОсК значно перевищив відповідні показники в контрольній групі ($p < 0,001$). У I-Б групі в 2-му триместрі швидкість кісткоутворення була також меншою, ніж у контрольній ($22,45 \pm 0,36$) проти ($24,56 \pm 0,37$) нг/мл ($p < 0,05$), але перевищувала рівень ОсК в I-A групі ($p < 0,001$). У 3-му триместрі вагітності швидкість синтезу кісткової тканини в I-A і I-Б групах практично не відрізнялася ($p > 0,05$). Післяпологовий період характеризувався значним перевищенням рівня ОсК у групі з ВПІ ($29,59 \pm 0,95$) нг/мл, ($19,59 \pm 0,34$) і ($17,29 \pm 1,22$) нг/мл ($p < 0,001$) відповідно I-A, I-Б і II групам (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Динаміка вмісту маркерів ремоделювання кісткової тканини у обстежених вагітних

Терміни обстеження	Групи				Значущість показників			
	I-A, n=192	I-B, n=43	II, n=128	остеокальцин нг/мл, (N-11-43)	P _{I-A-Π}	P _{I-B-Π}	P _{I-A-I-B}	P _{I-B-I-B}
22-24 тижня	19,45 ± 0,35	22,45 ± 0,36	24,77 ± 0,54	<0,001	<0,001	<0,05	<0,001	<0,001
37-38 тижнів	24,46 ± 0,84	24,56 ± 0,37	18,48 ± 0,58	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
4 доба після пологів	29,59 ± 0,95	19,59 ± 0,34	17,29 ± 1,22	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001
Пуловинна кров	53,00 ± 3,02	63,02 ± 1,01	90,37 ± 2,95	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
	β-CrossLaps, нг/мл, (N-0,01- 5,94)							
22-24 тижня	0,42 ± 0,02	0,40 ± 0,02	0,38 ± 0,01	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05	>0,05
37-38 тижнів	0,80 ± 0,03	0,80 ± 0,03	0,61 ± 0,02	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
4 доба після пологів	1,09 ± 0,04	0,98 ± 0,03	0,81 ± 0,03	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
Пуловинна кров	0,65 ± 0,02	0,65 ± 0,03	0,85 ± 0,02	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
	Тартраг-резистентна кисла фосфатаза, ГРКФ, ЕД/л (N-1,81-3,37)							
22-24 тижня	2,29 ± 0,03	2,14 ± 0,08	1,98 ± 0,05	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05	>0,05
37-38 тижнів	4,15 ± 0,03	3,56 ± 0,08	2,87 ± 0,06	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001
4 доба після пологів	3,57 ± 0,03	3,58 ± 0,09	2,17 ± 0,06	<0,001	<0,001	<0,001	>0,05	>0,05
Пуловинна кров	2,67 ± 0,03	2,4 ± 0,1	2,27 ± 0,06	<0,001	<0,001	>0,05	<0,001	<0,001

Примітки: 1. p<0,01 – зона значущості;

2. p<0,05 – зона сумнівної достовірності;

3. p>0,05 – зона незначущості.

Цікаві дані отримані в рівні ОсК пуповинної крові: $(53,00 \pm 3,02)$ нг/мл в I-A, $(63,02 \pm 1,01)$ нг/мл в I-B і $(90,37 \pm 2,95)$ нг/мл у II групах, тобто його концентрація в крові у новонароджених від здорових матерів майже в два рази перевищувала показники у групі з ВПІ ($p < 0,001$) Співвідношення ОсК в пуповинній крові/ ОсК в крові матері у здорових вагітних і їх дітей склало 4,89, у групі I-A – 2,16, в I-B – 2,56.

Можливо, що достовірно низькі показники змісту ОсК у крові при ВПІ свідчать про недостатньо активний синтез КТ у цих дітей на відміну від дітей, народжених від здорових матерів. Це припущення вимагає подальшого вивчення. Відомо, що ОсК синтезується безпосередньо остеобластами і цей процес регулюється багатьма чинниками (кальцитріолом, α -фетопротеїном, вітаміном К, ПТГ, КТ, цитокінами та ін.), рівновагу і взаємодію яких в умовах персистуючого запального процесу порушено.

Ураховуючи, що згідно з фізіологією метаболізму КТ, ремоделювання конкретної одиниці кісткової тканини розпочинається з осередку резорбції (нова кістка не утворюється там, де не було резорбції), достовірне посилення кісткоутворення у вагітних із ВПІ свідчить про посилену резорбцію кісток у цієї групи жінок.

Високий рівень ПТГ у крові пригнічує остеобласти, які продукують ОсК, це супроводжується зниженням рівня останнього в крові. У здорових вагітних активація паращитовидних залоз, дійсно, супроводжується такою реакцією: концентрація ПТГ у 3-му триместрі збільшилася порівняно з другим майже в 2 рази – від $17,87 \pm 0,55$ до $30,24 \pm 0,79$ пг/мл, ($p < 0,01$), а рівень ОсК знизився від $24,77 \pm 0,54$ до $18,48 \pm 0,58$ нг/мл ($p < 0,001$). У I-A групі, навпаки, при активації паращитовидних залоз ($18,29 \pm 0,29$) і ($25,46 \pm 1,09$) пг/мл ($p < 0,01$), відповідно до 2- та 3-го триместрів, вміст ОсК достовірно збільшився від $19,45 \pm 0,35$ до $24,46 \pm 0,84$ нг/мл ($p < 0,01$). Динаміка ОсК і ПТГ у групі вагітних з ВПІ без ОПС була такою ж, але збільшення рівня ОсК від $22,45 \pm 0,36$ до $24,56 \pm 0,37$ нг/мл незначне, а активація паращитовидних залоз і збільшення концентрації ПТГ з $18,29 \pm 0,21$ до $24,56 \pm 0,60$ нг/мл ($p < 0,001$) було значним.

Імовірно, при ВПІ спостерігається збільшення швидкостей резорбції і кісткоутворення КТ. У вагітних із ВПІ без ознак порушення структурного стану КТ швидкість збільшення кісткоутворення була незначною, мабуть, унаслідок пригнічення функції остеобластів паразитовидними залозами.

Резорбція кісткової тканини в обстежених вагітних збільшувалася у міру прогресування гестаційного процесу.

У здорових вагітних концентрація продуктів деградації карбокситермінального тілопептида колагену 1 типу – β -CrossLaps дорівнювала $(0,38 \pm 0,01)$ пг/мл, $(0,61 \pm 0,02)$ і $(0,81 \pm 0,03)$ пг/мл, $(p < 0,01)$, відповідно до 2- та 3-го триместрів і післяпологовому періоду.

При інфікуванні плацентарного комплексу дані β -CrossLaps у I-A групі достовірно свідчили про те, що у цих жінок у міру збільшення терміну вагітності демінералізація скелету виражена більше $(0,42 \pm 0,02)$ пг/мл, $(0,80 \pm 0,03)$ та $(1,09 \pm 0,04)$ пг/мл, $(p < 0,001)$, тоді як у 2-му триместрі різниця у вмісті β -CrossLaps була незначною $(p > 0,05)$.

У групі вагітних із ВПІ без остеопенії показники β -CrossLaps характеризувалися такою ж динамікою $(0,40 \pm 0,02)$ пг/мл, $(0,80 \pm 0,03)$ і $(0,98 \pm 0,03)$ пг/мл відповідно термінам обстеження $(p < 0,001)$, виявлено негативну кореляційну залежність вмісту даного маркера резорбції з рівнем Ca^{++} ($r = -0,41$) (рис. 6.9).

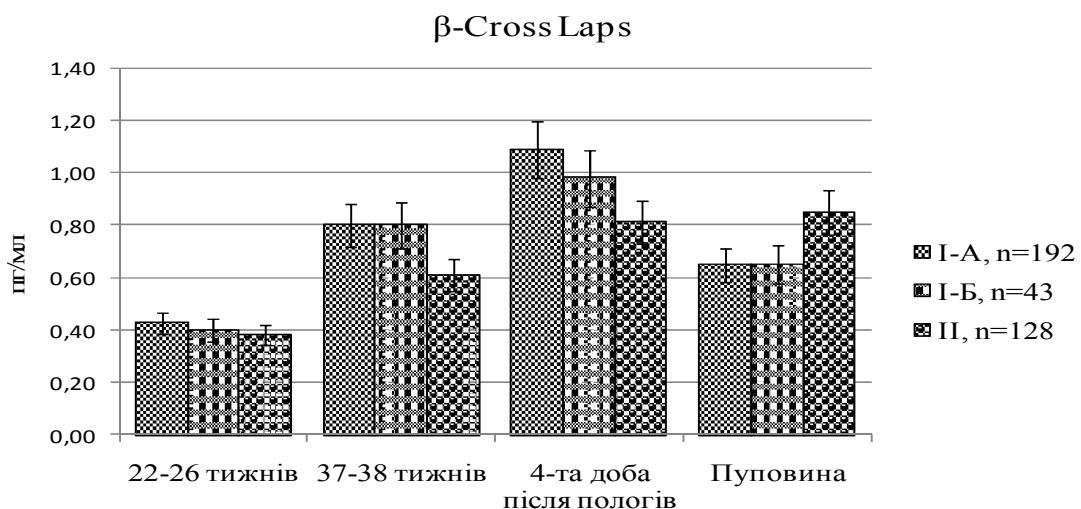


Рис. 6.9 Динаміка β -CrossLaps в обстежених вагітних

Значної різниці в показниках між I-A та I-B групами в 2-му триместрі не було, ($p > 0,05$); у I-B порівняно з II групою резорбція КТ в 3-му триместрі і післяпологовому періоді була значно більшою ($p < 0,01$)

Отримані дані свідчать про наростання швидкості резорбції кісткової тканини у групі вагітних із ВПІ.

Відповідно до даних наукових досліджень, вираженим підвищенням С-тілопептиду 1 типу супроводжується саме первинний ОП; відзначається відносне підвищення рівня С-кінцевих тілопептидів у період прискореного зростання в 5 - 6 років і значний підйом – у пубертатний період [432, 459].

Отримані дані, мабуть, відображають більш високі темпи ремоделювання КТ у вагітних із ВПІ: збільшення швидкості обох фаз ремоделювання . Імовірно, під час вагітності може мати місце саме первинний остеопороз.

У пуповинній крові у новонароджених від здорових матерів концентрація β -CrossLaps вища, ніж у дітей, народжених матерями з ВПІ : ($0,85 \pm 0,02$) пг/мл – у II групі, ($0,65 \pm 0,02$) пг/мл – у I-A і ($0,65 \pm 0,03$) пг/мл – у I-B групах ($p_{I-A-II} < 0,01$; $p_{I-A-I-B} > 0,05$; $p_{I-B-II} < 0,01$).

Необхідно відмітити, що вміст і β - CrossLaps і OcK у пуповинній крові при ВПІ є достовірно нижчим; можливо, цей факт відображає уповільнення процесів мінералізації КТ у новонароджених основної групи.

Імовірно, що при ВПІ є порушення транспортної, бар'єрної і депонувальної функції плаценти, що сприяє транспорту материнських β - CrossLaps до плоду і тому в пуповинній крові новонароджених цієї групи їх концентрація менша. На жаль, у науковій літературі немає даних про його транспортування КТ через плаценту, тому можливо, що їх вміст у пуповинній крові може відображати швидкість ремоделювання кісток безпосередньо у дитини.

Тартрат-резистентна кисла фосфатаза – фермент, що секретується остеокластами та потрапляє в підвищеній кількості до кровотоку при збільшенні кількості і зростанні активності остеокластів; його рівень збільшується при дії ПТГ і зменшується під впливом КаТ [294, 315].

При вагітності, ускладненій ВПІ, рівень ТРКФ характеризувався достовірно більш високими цифрами, ніж у здорових вагітних. У I-A групі вміст ТРКФ дорівнював ($2,29 \pm 0,03$ і $4,15 \pm 0,03$ ОД/л, у I-Б – $2,14 \pm 0,08$ і $3,56 \pm 0,08$ ОД/л) у 2- та 3-му триместрах вагітності, в II – ($1,98 \pm 0,05$ і $2,87 \pm 0,06$ ОД/л, $p < 0,001$). Різниця в показниках між групами I-A, I-Б ($p > 0,05$) та I-Б і II – ($p > 0,05$) – в 2-му триместрі була незначною, в 3-му триместрі – значною ($p < 0,001$), що свідчить про виражене прискорення процесів демінералізації КТ у вагітних з ВПІ як з початковою остеопенією, так і без неї (рис. 6.10).

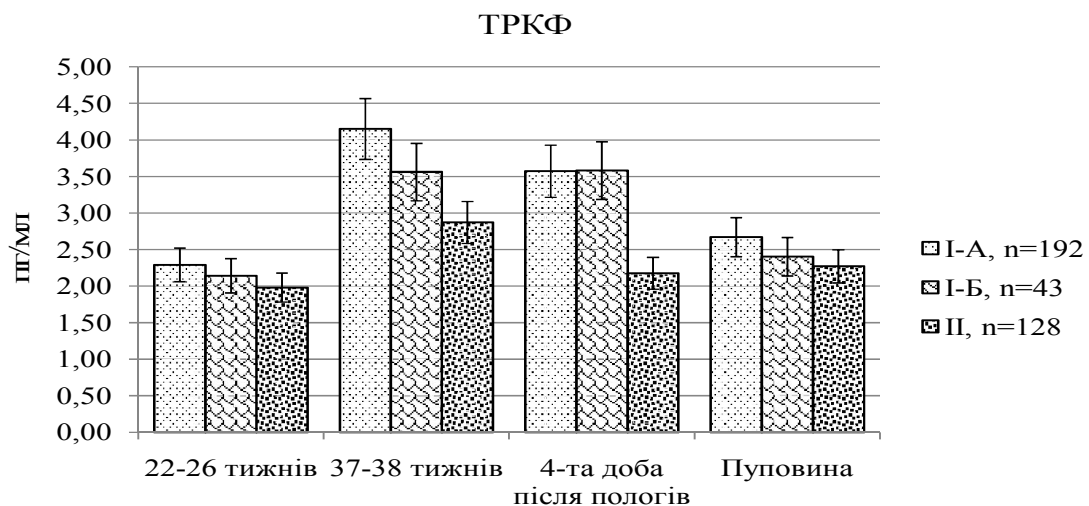


Рис. 6.10 Динаміка тартрат-резистентної кислотої фосфатази у обстежених вагітних.

Простежена позитивна кореляція в динаміці показників, що відображають активність кісткової резорбції: ТРКФ і продуктів деградації карбокситермінального тілопептиду колагену 1 типу – β -CrossLaps

У післяпологовому періоді концентрація ТРКФ відповідно I-A, I-Б і II групам знизилася і склала ($3,57 \pm 0,03$) ОД/л, ($3,58 \pm 0,09$) і ($2,17 \pm 0,06$) ОД/л ($p_{I-A-II} < 0,01$; $p_{I-B-II} > 0,05$; $p_{I-A-I-B} < 0,01$). Рівень ТРКФ відображує інтенсивність резорбції за останні 24 години і методика її визначення полягає у виявленні тільки активних молекул, що секретуються в позаклітинний простір кістки, а не детектуючи старі, інактивовані молекули або їх фрагменти. Імовірно, на 4

добу післяпологового періоду, коли ще немає активної лактації, можна припускати, що інтенсивність кісткової резорбції дещо зменшується.

Вміст ТРКФ у пуповиній крові при ВПІ у I-A і I-B групах був достовірно вищим і склав $(2,67 \pm 0,03)$ ОД/л і $(2,4 \pm 0,10)$ ОД/л проти $(2,27 \pm 0,06)$ ОД/л ($p_{I-A-II} < 0,05$; $p_{I-B-II} > 0,05$; $p_{I-A-I-B} < 0,01$) у групі контролю. Можливо, ці показники пояснюються високими показниками ТРКФ у крові вагітних у 3-му триместрі і свідчать про накопичення останнього в плаценті.

За отриманими даними, зміни показників ПТГ і ТРКФ під час вагітності характеризуються однаковою динамікою – наростанням у міру збільшення терміну вагітності ($r = 0,41$). Динаміка синтезу КаТ, яка також характеризується збільшенням із терміном вагітності в обох групах, мабуть, не призводить до достатнього пригнічення функції остеокластів.

До втрати маси КТ зазвичай веде переважання швидкості резорбції кісткової тканини над її утворенням. При ВПІ робота імунної системи вагітною, мабуть, супроводжується активацією про- і антизапальних цитокінів, обумовлюючи збільшення швидкості обох фаз ремоделювання КТ, що можна розцінити як захисну реакцію організму вагітної, спрямовану на збереження кісткової тканини.

Концентрація вітаміну D у крові вагітних при ВПІ є достовірно нижчою, ніж у здорових вагітних; зміни його рівня у міру збільшення терміну гестації в обох групах незначні.

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжується поступовою активацією функції парашитовидних залоз, тоді як при ВПІ цей процес незначний, що, імовірно, спрямовано на збереження КТ від резорбції. Зниження концентрації КаТ у вагітних із ВПІ, мабуть, свідчить про порушення механізмів адаптації кальцієвого гомеостазу в умовах впливу ССЗВ. В якості захисного механізму скелетної маси материнського організму також можна розглядати прискорення обох фаз ремоделювання КТ у вагітних з перинатальними інфекціями, про що свідчить динаміка маркерів її резорбції та синтезу.

6.4. Результати денситометричного дослідження структурного стану кісткової тканини

Аналіз денситометричних показників структурного стану кісткової тканини став основою для виділення клінічних груп вагітних із інфікуванням плацентарного комплексу в групі без остеопенії і наявністю остеопенією. За отриманими даними, структурний стан КТ у вагітних із ВПІ за всіма денситометричними параметрами значно поступався таким у здорових вагітних.

Ступінь тяжкості ОПС оцінювався при комп'ютерній обробці даних. Згідно з рекомендаціями Міжнародного Товариства Клінічної Денситометрії (ISCD, 2005 р.), основою для діагностики остеопенії (остеопорозу) був параметр Z-критерію, який характеризує відхилення від вікової кісткової маси (ВКМ) і достовірно відображує структурний стан КТ у дітей, жінок репродуктивного віку і пременопаузального періоду.

За даними УЗ-денситометрії, тільки у 18,29 % (43 жінки – підгрупа 1.Б) вагітних з ВПІ у 2-му триместрі вагітності показники МЦКТ знаходилися в межах норми (рис. 6.11)

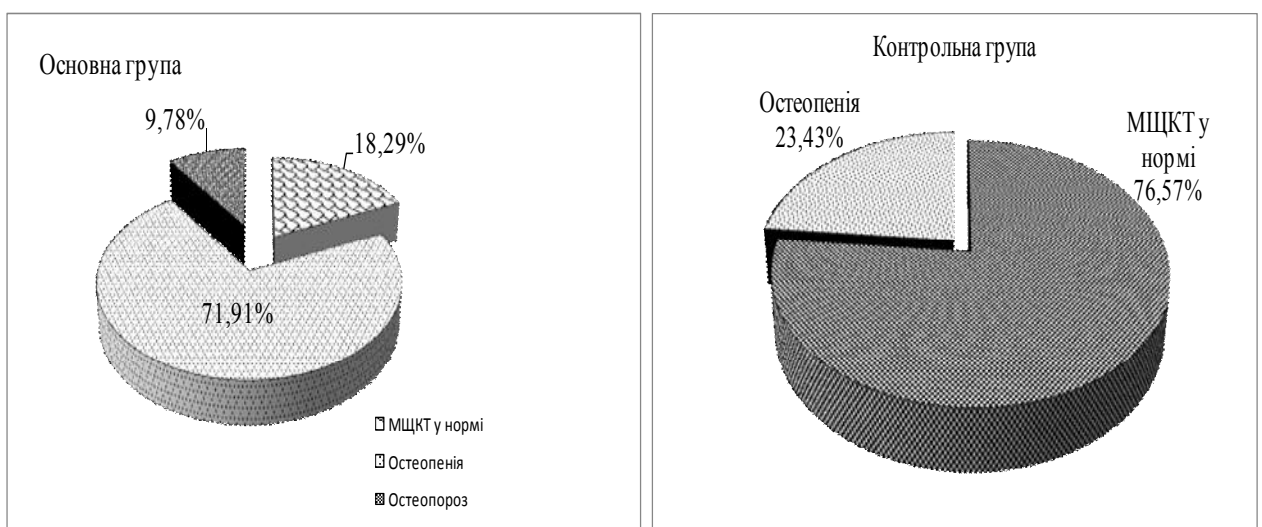


Рис. 6.11 Ступінь важкості остеопенічного синдрому у здорових вагітних і у вагітних із перинатальним інфікуванням

Параметри денситометрії у цих жінок склали: індекс міцності кістки (ІМК) – $(86,45 \pm 0,74)$ %, Т-критерій – $(-0,80 \pm 0,06)$ СВ, Z- критерій – $(-0,90 \pm 0,04)$ СВ. ОПС було виявлено у 169 вагітних (підгрупа 1.А), що склало 71,91 %, показники ІМК відповідали $(78,07 \pm 1,16)$ %, Т-критерій – $(-1,60 \pm 0,08)$ СВ, Z- критерій – $(-1,20 \pm 0,04)$ СВ. У 9,78 % жінок – підгрупа 1.В – при даних Z- критерію – $(-2,65 \pm 0,24)$ СВ, ІМК – $(56,35 \pm 2,21)$ % діагностовано остеопороз.

У групі контролю структурний стан КТ характеризувався остеопенією початкового ступеню у 13,28 % (17 осіб – підгрупа 2.Б) жінок. У інших 86,71 % жінок (111 осіб – підгрупа 2.А) – показники МЩКТ знаходилися в межах норми. Так, Т-критерій склав – $(-1,15 \pm 0,06)$ та $(-0,38 \pm 0,02)$ СВ, ІМК – $(81,74 \pm 2,23)$ % та $(93,91 \pm 1,62)$ %, Z- критерій – $(-1,12 \pm 0,07)$ СВ та $(-0,35 \pm 0,05)$ СВ відповідно по підгрупах 2.Б і 2.А.

Динаміка денситометричних показників структурного стану КТ у всіх групах характеризувалася поступовим погіршенням показників.

Відхилення від пікової кісткової маси (ПКМ) за Т-критерієм у вагітних без ознак ВПІ збільшилося у групі 2.А $(-1,16 \pm 0,04)$ СВ, у групі 2.Б – $(-1,88 \pm 0,08)$ СВ. При ВПІ відхилення за Т-критерієм виросло відповідно по підгрупах 1.А, 1.Б і 1.В до $-2,21 \pm 0,08$ СВ, до $-1,9 \pm 0,09$ СВ, і з $-2,65 \pm 0,24$ до $-2,78 \pm 0,1$ СВ. Z-критерій у групах 1.А $(-1,20 \pm 0,04)$ СВ та $(-2,21 \pm 0,06)$ СВ, 1.Б $(-0,90 \pm 0,04)$ та $(-1,94 \pm 0,15)$ СВ і 1.В $(-2,55 \pm 0,16)$ і $(-2,67 \pm 0,23)$ СВ відповідно до термінів обстеження також свідчив про наростання остеопенії і остеопорозу.

ІМК у вагітних у всіх групах також свідчив про погіршення структурного стану кістки в міру прогресування гестаційного процесу, але у групі без ВПІ показники були значно кращими ($p < 0,01$ і $p < 0,05$) – $(93,91 \pm 1,62)$ % і $(83,88 \pm 1,54)$ % у підгрупі 2.А $(81,74 \pm 2,23)$ % і $(77,88 \pm 1,71)$ % порівняно з показниками в групах 1.А, 1.Б та 1.В $(78,07 \pm 1,16)$ % і $(63,76 \pm 1,34)$ %; $(86,45 \pm 0,74)$ % та $(72,3 \pm 0,86)$ %; $(56,35 \pm 2,21)$ % та $(51,27 \pm 2,5)$ % (рис. 6.12; 6.13).

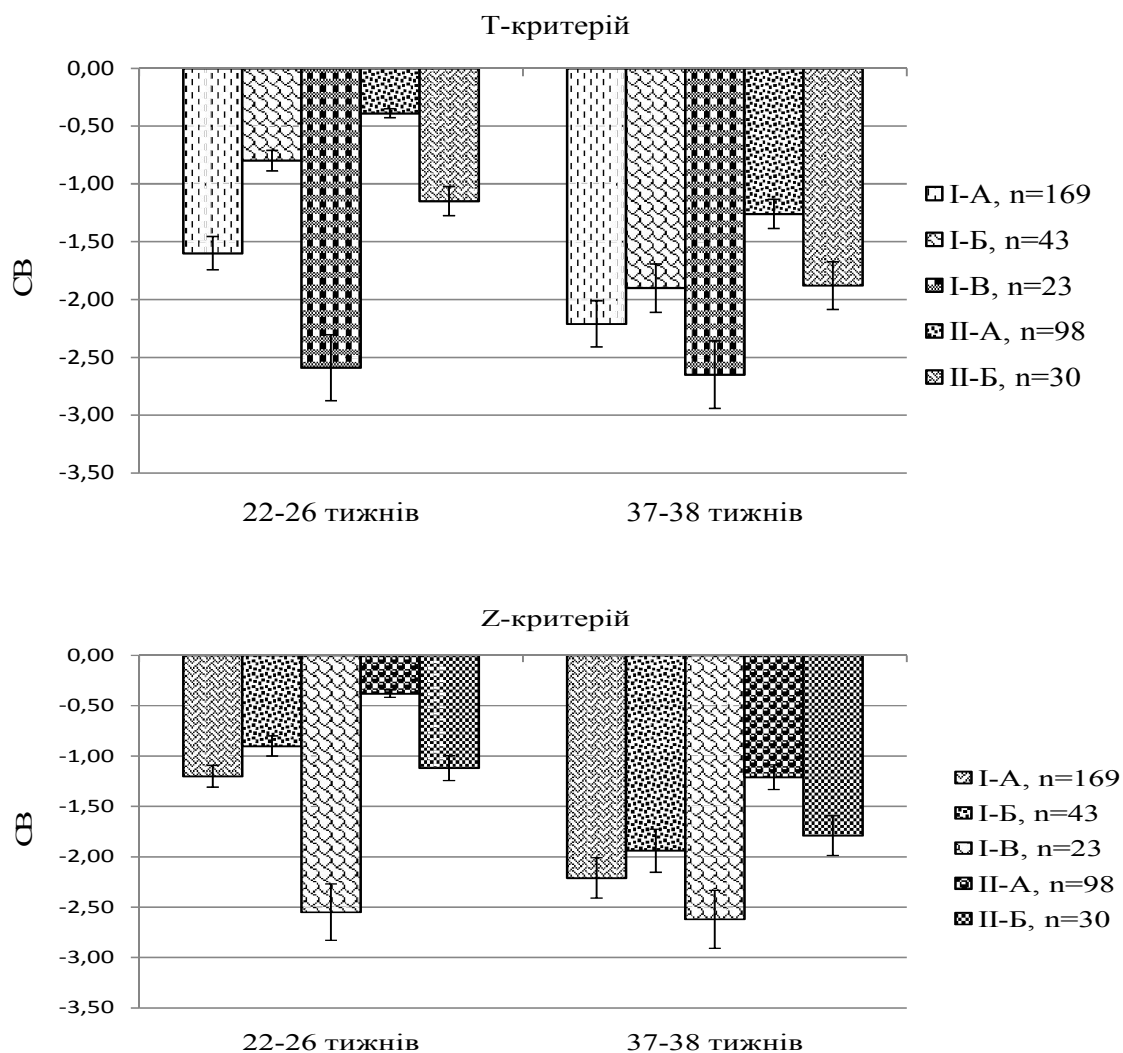


Рис. 6.12 Динаміка Z- і T- критерію у обстежених вагітних (-CB)

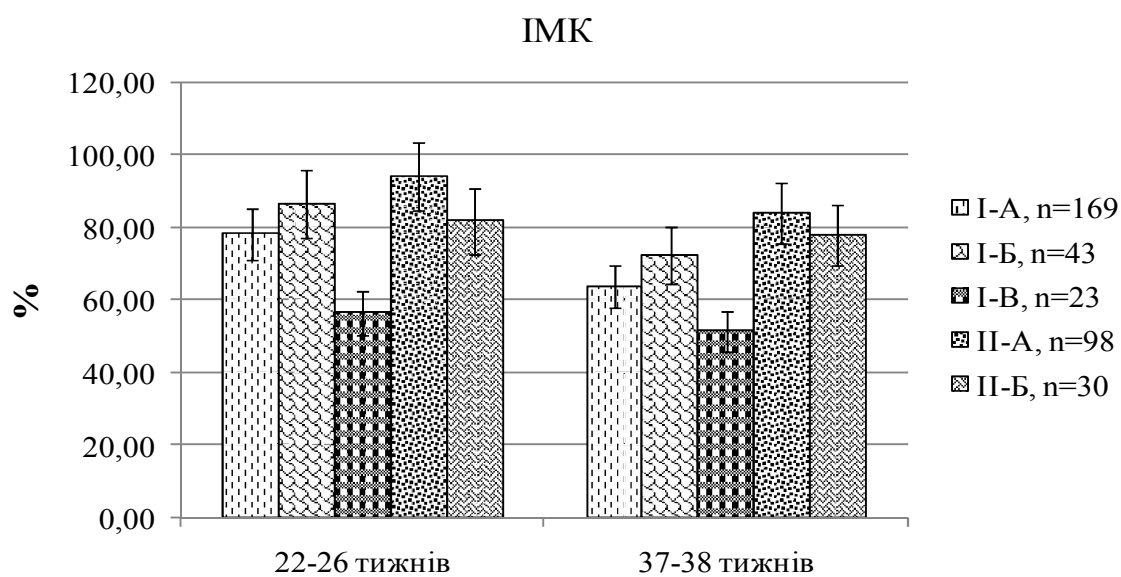


Рис. 6.13. Показники індексу міцності кістки у обстежених вагітних

У 3-му триместрі вагітності параметри МЩКТ погіршилися в обох групах, зміни були достовірними як у здорових жінок, так і у жінок із ВПІ.

У всіх підгрупах зміни Z- і T-критерію в 3-му триместрі дозволяють ставити діагноз остеопенії, але у вагітних із ВПІ відхилення від вікової і пікової кісткової маси характеризують наявність важкої остеопенії, у контрольній – початкові прояви погіршення структурного стану КТ.

Дані по зміні МЩКТ від ВКМ також відображали погіршення структурного стану КТ. Так, у підгрупах 1.А, 1.Б і 1.В Z-критерій у 2-му триместрі становив $(-1,2 \pm 0,04)$ СВ, $(-0,9 \pm 0,04)$ СВ і $(-2,55 \pm 0,16)$ СВ; в 3-му триместрі – $(-2,21 \pm 0,06)$ СВ, $(-1,94 \pm 0,15)$ СВ і $(-2,67 \pm 0,23)$ СВ, ($p < 0,01$ і $p < 0,05$).

У підгрупах 2.А $(-0,35 \pm 0,02)$ СВ та $(-1,21 \pm 0,05)$ і 2.Б $(-1,12 \pm 0,07)$ СВ і $(-1,79 \pm 0,03)$ СВ) відхилення за Z-критерієм у міру збільшення терміну вагітності також підтверджували наявність ОПС; при ВПІ зміни носили достовірний характер ($p \leq 0,01$).

На окрему увагу в основній групі заслуговують пацієнтки з показниками структурного стану кістки, які відповідали ОП вже при первинному обстеженні у кожної десятої жінки (9,77 %) вже в 2-му триместрі вагітності. Від МЩКТ, що відповідає ПКМ, у цих пацієнток показники відрізнялися на $(-2,65 \pm 0,09)$ СВ, від ВКМ – на $(-2,55 \pm 0,03)$ СВ ($p \leq 0,001$). ІМК становив $(56,35 \pm 1,59)$ %, тобто щільність кісткової маси була знижена майже в два рази.

Отже, аналізуючи дані остеоденситометричного обстеження вагітних можна говорити про наступне.

Структурний стан кістки під час вагітності характеризується зниженням маси кісткової тканини в міру прогресування гестаційного процесу як у здорових вагітних, так і у вагітних із перинатальним інфікуванням. При ВПІ зниження мінеральної щільності кісткової тканини характеризується більш вираженими і більш швидкими темпами змін порівняно з аналогічними показниками у групі у здорових вагітних. Перинатальне інфікування стає одним із факторів ризику розвитку остеопорозу у вагітних.

6.5. Залежність структурно-функціонального стану кісткової тканини від досліджуваних параметрів та їх кореляційні взаємовідносини

Дослідження вмісту кальційрегулювальних гормонів в групах показало наступне.

Концентрація вітаміну D у міру збільшення терміну вагітності у всіх групах зменшилася, тоді як активність ПТГ збільшилася. У здорових вагітних у післяпологовому періоді активність ПТГ достовірно знизилася, у вагітних із ВПІ продовжувала збільшуватися.

В 2-му триместрі у здорових вагітних без ОПС відмічалася пряма залежність рівня маркера кісткової резорбції – β -CrossLaps ($r = 0,37, p < 0,05$) від активності ПТГ; а концентрація маркера синтезу кістки - ОсК ($r = -0,22, p < 0,05$; ДІ-95 %) знаходилась в зворотній залежності від рівня ПТГ (рис. 6.14).

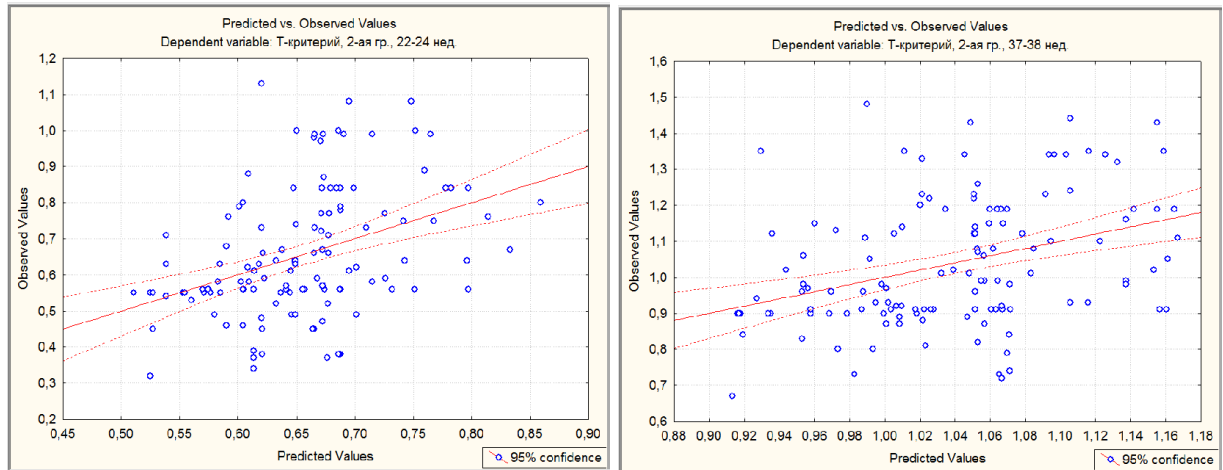


Рис. 6.14 Залежність Т- критерію від рівня маркерів ремоделювання у здорових вагітних в 2 та 3- триместрах

В 3 триместрі вагітності у цих жінок відмічалася збільшення активності ПТГ, КаТ ($r = 0,25$) і вмісту маркера кісткової резорбції – β -CrossLaps (ПТГ та β -CrossLaps – $r = -0,43$; КаТ та β -CrossLaps – $r = -0,24$; $p < 0,05$; ДІ-95 %).

Виявлено залежність (коефіцієнт детермінації $RI=0,081$) структури кісткової тканини (Z -критерію) від рівня маркера резорбції кісткової тканини – ТРКФ ($r=-0,21$) і β -CrossLaps ($r=0,18$) у 3-му триместрі. Знаки коефіцієнтів моделі відображають пряму залежність відхилень від ВКМ (Z -критерію) з концентрацією β -CrossLaps та зворотну – з рівнем ТРКФ ($p<0,001$). Залежність показника значуща і достовірна ($F < 0,005$).

В 2-му триместрі вагітності були виявлені слабкі кореляційні взаємовідносини між значеннями Т-критерію та КаТ ($r=-0,21$), вітаміну D ($r=0,19$) і β -CrossLaps ($r=0,33$) при $p<0,05$. Підвищення активності ПТГ чітко корелювало з пригніченням кісткоутворення (ОсК, $r = -0,22$) і підвищенням кісткової резорбції (β -CrossLaps, $r = 0,4$). Рівні вітаміну D і β -CrossLaps знаходяться в прямій залежності. Найбільше впливають на відхилення від ПКМ показники КаТ і β -CrossLaps ($p<0,001$). Вплив вітаміну D знаходиться в межах 70 % рівня надійності.

У цілому ($RI=0,158$) вказані параметри незначно впливають на відхилення від пікової кісткової маси, але залежність стану КТ від їх вмісту ($F=7,784$; $p<0,001$) є достовірною. У міру збільшення терміну вагітності вплив кальційрегулювальних гормонів і маркерів ремоделювання (КаТ – $r = -0,19$; ПТГ – $r = -0,19$) на пікову кісткову масу зберігається.

У здорових жінок визначено зниження маркера синтезу (ОсК – $r=0,21$) та збільшення резорбції кісткової тканини (β -CrossLaps – $r = 0,28$). Знаки коефіцієнтів моделі свідчать про прямий зв'язок ПКМ з вмістом ОсК і β -CrossLaps ($p<0,001$). Вплив КаТ знаходиться в межах 70 % рівня надійності.

Крім того, відмічено позитивну залежність між значеннями ПТГ і КаТ ($r = 0,25$), негативну – між значеннями КаТ і β -CrossLaps ($r = - 0,24$); ПТГ і β -CrossLaps ($r = - 0,43$). Значення коефіцієнту детермінації ($RI=0,13$) свідчило про незначний вплив зазначених параметрів на кісткову масу, але в цілому вплив КаТ, ОсК і β -CrossLaps достовірно ($p<0,001$) відображають стан кісткової тканини у здорових вагітних у 3-му триместрі. Також виявлено незначну зворотну залежність ІМК ($p>0,05$) від вмісту в крові у здорових вагітних ОсК

($r=0,34$) і β -CrossLaps у 2-му триместрі при $RI = 0,008$ в межах 70 % рівня надійності (рис. 6.15).

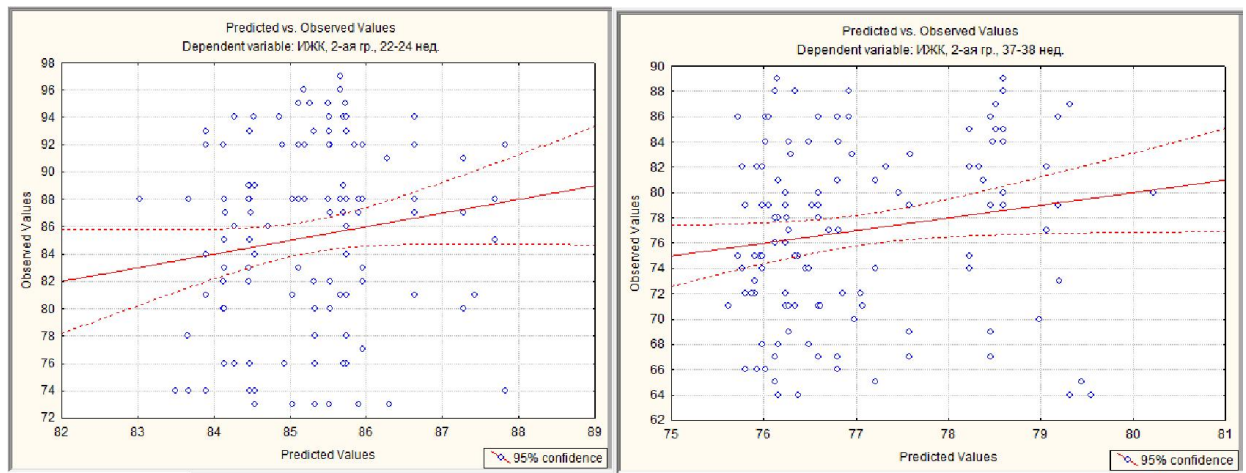


Рис. 6.15 Залежність ІМК від рівня маркерів ремоделювання у здорових вагітних у 2- і 3-му триместрах вагітності

У 3-му триместрі у цих жінок мала місце незначна пряма кореляційна залежність ІМК від вмісту ТРКФ (Ді70 %; $RI=0,03008942$; $p>0,05$).

Регресійний аналіз дозволив виявити окремі конкретні залежності денситометричних показників від рівня біохімічних констант. Так, ІМК залежить від концентрації ПТГ, ТРКФ і КаТ. Дані залежності можуть бути описані наступними рівняннями:

$$ІМК = 20,35 - 0,04 * ПТГ$$

$$ІМК = 73,35 - 0,16 * ТРКФ + 0,14 * КТ.$$

Відомо, що вимірювання β -CrossLaps, продукту деградації колагену I типу, що складає більше 90 % органічного матриксу кістки, дозволяє оцінити темпи руйнування старої кістки. Активність ТРКФ у крові не залежить від функціонального стану печінки і нирок та відображає активність руйнування КТ протягом 1 доби; при визначенні рівня ТРКФ у крові визначають тільки активні форми даного маркера [459].

Таким чином, виявлені зміни та кореляційні взаємовідносини кальційрегулювальних гормонів і маркерів резорбції КТ відображують

активацію процесів резорбції більшою мірою порівняно з утворенням нової кістки, що і сприяє формуванню ОПС у здорових вагітних у міру збільшення терміну вагітності. Імовірно, у здорових вагітних збільшуються темпи резорбції КТ без достатньої активації кісткоутворення.

Відомо, що фізіологічні механізми ремоделювання кісткової тканини передбачають синтез нової кістки тільки після руйнування старої кістки і швидкість синтезу значно менша швидкості резорбції [139, 207, 210]. Цим фактом можна пояснити розвиток остеопенічного синдрому у здорових вагітних.

У вагітних із патологією кісткової тканини і ВПІ (група I-A) у 2-му триместрі вагітності виявлено кореляційну залежність ПТГ із КаТ ($r = 0,35$), з ОсК ($r = -0,15$), з ТРКФ ($r = 0,53$), тобто вже мала місце активація і синтезу і резорбції КТ. Відмічалася також негативна залежність між вмістом ОсК і вітаміну D ($r = -0,17$), ОсК і КаТ ($r = -0,21$), ОсК і ТРКФ ($r = -0,30$).

Найбільше впливає на відповідність щільності кісткової маси віковій нормі (Z-критерій) ПТГ ($p < 0,001$, $RI = 0,26$); коефіцієнт ТРКФ знаходиться в межах 70 % рівня надійності, $RI = 1,62240$, що свідчить про можливість більш значного впливу на стан кісткової тканини випадкових факторів (рис. 6.16).

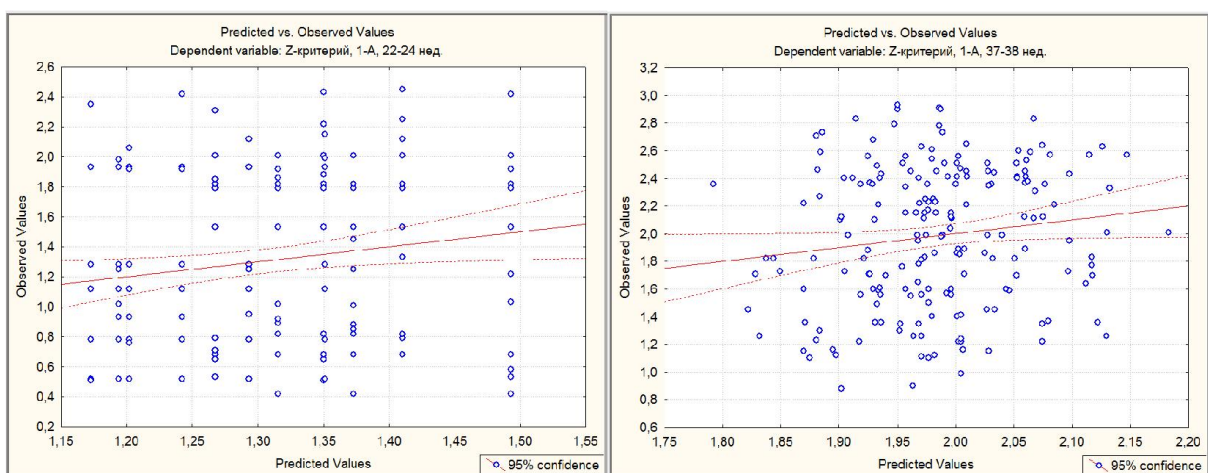


Рис. 6.16 Залежність Z-критерію від рівня маркерів ремоделювання у вагітних із ВПІ (група 1-A) у 2- і 3-му триместрах

У даному терміні вагітності у жінок із ВПІ немає чіткого взаємозв'язку між досліджуваними маркерами ремоделювання КТ, кальційрегулювальними гормонами і відхиленнями МЩКТ від вікової маси

У 3-му триместрі у пацієток із ВПІ виявлені зворотні кореляційні зв'язки рівня ПТГ з КаТ ($r = -0,21$) і ТРКФ ($r = -0,16$); позитивні – з ОсК ($r = 0,47$) і β -CrossLaps ($r = 0,15$), що свідчить про активацію обох фаз ремоделювання кістки. Також виявлено пряму залежність рівня КаТ від вмісту вітаміну D ($r = 0,25$) і ТРКФ ($r = 0,21$) і зворотню – від ОсК ($r = -0,18$). Найбільше впливали на параметри Z-критерію в 3-му триместрі вітамін D (прямий вплив) і КаТ (зворотній вплив) при 70 % рівні надійності ($RI = 0,0201$), тобто вплив вказаних гормонів на відхилення МЩКТ від ВКМ є незначним ($p > 0,05$). Безпосередньо негативно впливає на T-критерій в 3-му триместрі у вагітних з інфікуванням ПТГ (ДІ70 %, $p > 0,05$).

При вивченні взаємовідносин кальційрегулювальних гормонів і маркерів ремоделювання КТ у вагітних із ВПІ з таким остеоденситометричним показником, як ІМК, виявлено, що всі досліджені фактори впливають незначно як в 2-му, так і в 3-му триместрах; лише в 3-му триместрі був незначний зворотний зв'язок ІМК з показником β -CrossLaps (ДІ70%; $RI = 0,014$).

Аналіз впливу досліджуваних кальційрегулювальних гормонів на параметри МЩКТ у вагітних із ОПС і ВПІ свідчить про роз'єднаність процесів ремоделювання кісткової тканини: виявлено активацію обох фаз ремоделювання КТ, але немає можливості прогнозування очікуваних змін структурного стану кістки. Можливо, через системний запальний процес, разом із появою нових резорбуючих осередків КТ не відбувається достатньою мірою активація кісткоутворення. Імовірно, визначення патобіохімічних і імунологічних механізмів, зокрема активація цитокінів, можуть заторможувати кісткоутворення та викликати дисфункцію в процесах ремоделювання КТ.

У вагітних із ВПІ без ОПС (група І-Б) в 2-му триместрі вагітності відмічалася зворотна кореляційна залежність відхилення від вікової норми (Z-критерію) і вмісту КаТ ($r = 0,20$; ДІ70 %), а також пряма – з β -CrossLaps

($r = 0,36$; $p < 0,001$). Крім того, виявлено зворотну залежність між показниками вітаміну D і ТРКФ ($r = -0,32$), ПТГ і ТРКФ ($r = -0,31$).

У міру збільшення терміну у вагітних І-Б групи зберігалася зворотна залежність між вмістом у крові вітаміну D і ТРКФ ($r = -0,4$) і пряма – між ПТГ і ТРКФ ($r = 0,32$). Регресійний аналіз дозволив виявити вплив КаТ (зворотна залежність) на показники Z-критерію; також відмічалася пряма залежність ВКМ з маркерами ремоделювання – Оск і β -CrossLaps ($RI = 0,128$; $F > 0,05$).

Імовірно, у вагітних із ВПІ без початкової остеопенії в 3-му триместрі має місце активація кісткоутворення, тоді як у вагітних групи І-А при наявності початкової і прогресуючої остеопенії спостерігалась активація обох фаз ремоделювання кісткової тканини.

У вагітних І-Б групи у 2-му триместрі спостерігалася негативна кореляційна залежність між вмістом вітаміну D і ТРКФ ($r = -0,31$), ПТГ і ТРКФ ($r = -0,31$), тобто достатній вміст вітаміну D забезпечувало збереження маси КТ, незважаючи на вплив ПТГ. В подальшому зберігалася кореляція між рівнем вітаміну D і ТРКФ ($r = -0,4$), між ПТГ і ТРКФ ($r = 0,32$). Значно впливає на масу КТ вітамін D ($p < 0,001$), вплив ПТГ незначний (Ді70 %, $RI = 0,236$; $F < 0,05$).

Отже, в міру збільшення терміну вагітності у жінок із ВПІ без початкової остеопенії показники структурного стану кістки свідчили про зменшення МЦКТ і найбільше впливав на цей процес вміст вітаміну D.

Активність маркерів резорбції ТРКФ ($r = -0,18$) і β -CrossLaps ($r = -0,20$; $RI = 0,06$; $F > 0,05$) у групі І-Б в 2-му триместрі була невисокою, у тім ІМК залежав від цих параметрів. У 3-му триместрі зберігається зворотна залежність ІМК від активності ПТГ ($r = -0,19$) і, відповідно, маркера резорбції – β -CrossLaps ($r = -0,20$; $RI = 0,082$; $F > 0,05$). У подальшому у вагітних із ВПІ без початкової остеопенії також відмічалось зниження МЦКТ: підвищення активності ПТГ сприяло даному процесу, резорбція КТ супроводжувалася збільшенням в крові β -CrossLaps.

У групі І-А у 2-му триместрі виявлено виражено кореляційну залежність

ФНП α і ІМК ($r = 0,70, p \leq 0,01$), у 3-му триместрі залежність середньої сили ($r = 0,59, p \leq 0,01$) (рис. 6.17, 6.18 та 6.19).

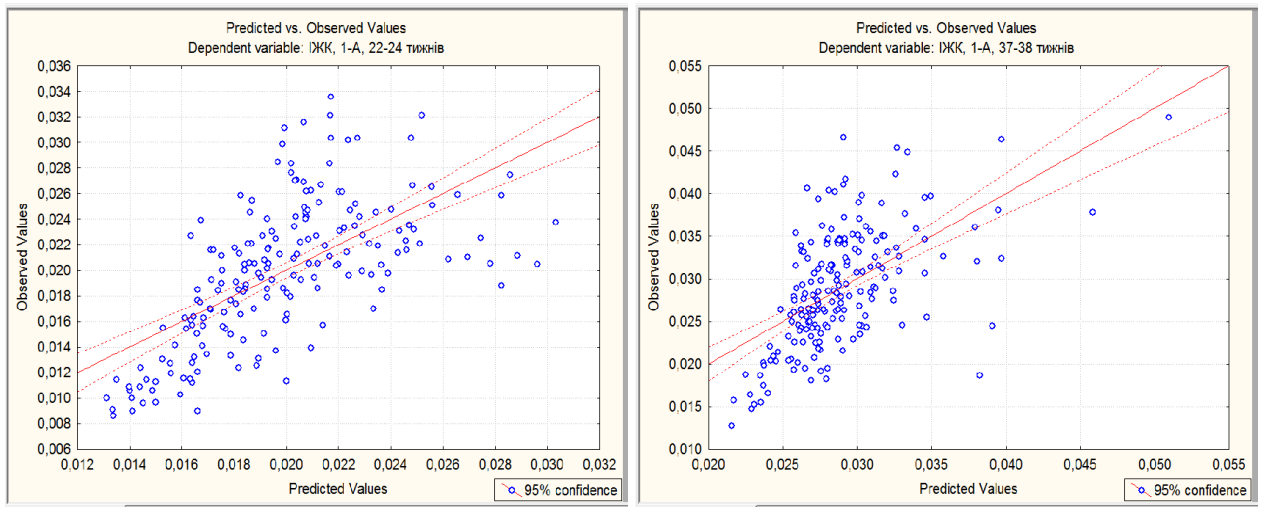


Рис. 6.17 Вплив ФНП α на ІМК у вагітних з групи 1-А

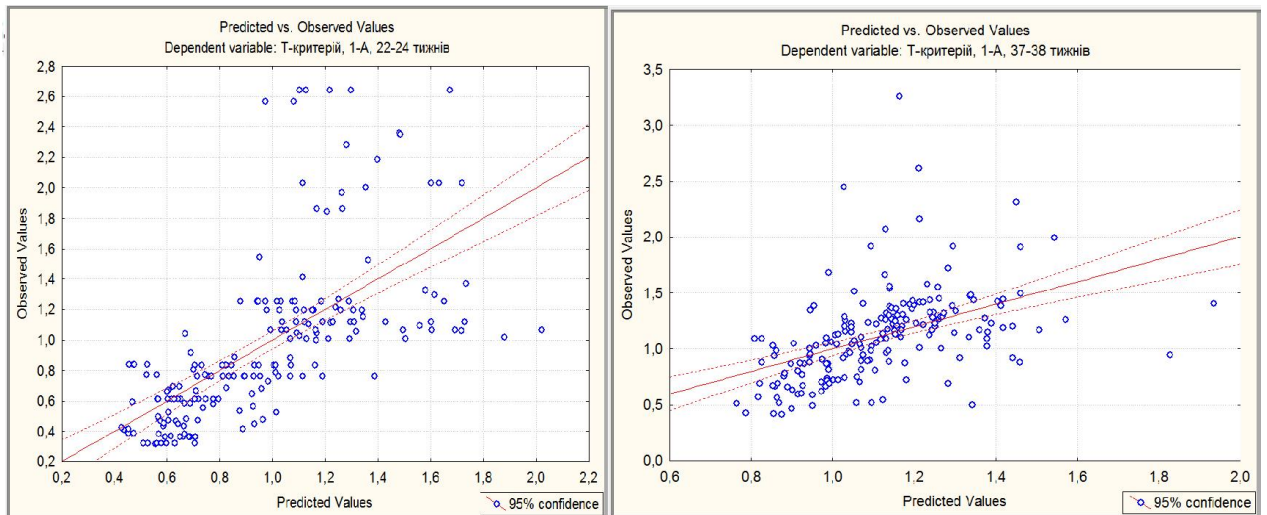


Рис. 6.18 Вплив ФНП α на Т-критерій у вагітних з групи 1-А

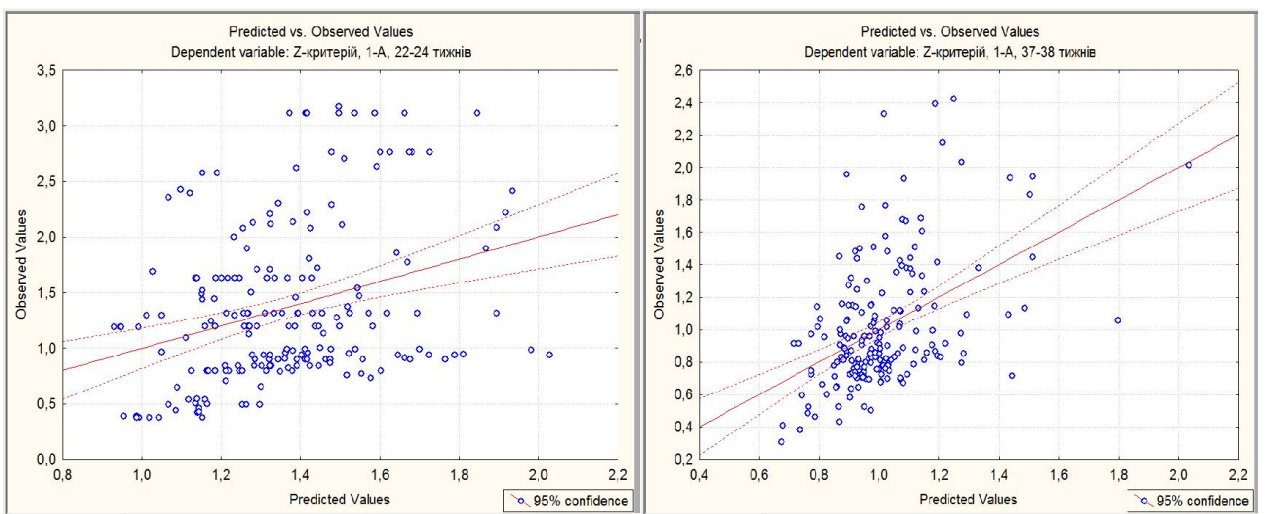


Рис. 6.19 Вплив ФНП α на Z-критерій у вагітних з групи 1-А

Так само впливає ФНПа на параметри відхилень від пікової ($r = 0,61$, $p \leq 0,01$) і вікової ($r = 0,31$, $p \leq 0,01$; $r = 0,41$, $p \leq 0,01$) кісткової маси відповідно до 2- і 3-го триместрів вагітності.

У групі 1-Б вплив ФНПа на всі параметри структурного стану кісткової тканини також досить виражено і склало: на ІМК – $r = 0,72$ і $0,51$ ($p \leq 0,01$) відповідно до триместрів; на Т-критерій – $r = 0,37$ та $0,68$ ($p \leq 0,01$); на Z-критерій – $r = 0,67$ і $0,45$ ($p \leq 0,01$). У групі здорових вагітних також виявлено вплив прозапального цитокіну на денситометричні параметри КТ, але цей вплив менш виражений – коефіцієнти кореляції відображають наявність помірного та слабкого зв'язку (ФНПа та ІМК – $r = 0,34$, $p \leq 0,01$; Т-критерій – $r = 0,55$ ($p \leq 0,01$); Z-критерій – $r = 0,22$ ($p \leq 0,01$)).

У вагітних із остеопенією та ВПІ – група 1-А також виявлено вплив рівня ФНПа на вміст загального ($r = 0,48$ та $r = 0,67$ відповідно до 2- і 3-го триместрів ($p \leq 0,01$)) та іонізованого Ca^{+} у крові ($r = 0,47$; $p \leq 0,01$). Крім того, підвищення екскреції кальцію із сечею прямо залежить від вмісту ФНПа у крові: $r = 0,58$ та $r = 0,77$ відповідно до триместрів ($p \leq 0,01$)).

У здорових вагітних також зазначалося вплив концентрації ФНПа у крові на рівень загального ($r = 0,44$) та іонізованого ($r = 0,33$) Ca^{+} в крові в 3-му триместрі ($p \leq 0,01$). На екскрецію кальцію із сечею активність прозапального цитокіну впливала помірно ($r = 0,37$, $p \leq 0,01$)).

Отримані дані свідчать про вплив ССЗВ на метаболізм КТ: у вагітних з інфікуванням плацентарного комплексу ФНПа, що володіє прямою остеокласт-активуючою дією, має достовірно високу активність та безпосередньо впливає на денситометричні показники структури кісткової тканини.

РОЗДІЛ 7

РЕЗУЛЬТАТИ ВИКОРИСТАННЯ КАЛЬЦІЙВМІСНИХ ПРЕПАРАТІВ ТА ПРЕПАРАТУ З ІМУНОМОДУЛЮВАЛЬНОЮ ДІЄЮ У ТЕРАПІЇ ОСТЕОПЕНІЧНОГО СИНДРОМУ У ВАГІТНИХ З ПЕРИНАТАЛЬНИМ ІНФІКУВАННЯМ

7.1. Клінічне обґрунтування можливості використання препарату з імуномодулювальною дією та кальцієвмісних препаратів в лікуванні остеопенічного синдрому

На теперішній час одне з центральних місць у вивченні причин патофізіологічних порушень при різних ускладненнях вагітності набуває теорія «цитокінової регуляції гестаційного процесу», яка передбачає розвиток ССЗВ та імунологічні порушення [141, 242, 312]. Порушення гомеостазу, активація моноцитів і лімфоцитів при персистуючій інфекції, неспроможність контррегулюючих систем і надлишкове виділення ростових факторів і ЦК призводить до численних системних порушень і пошкодженню здорових тканин [89, 207, 210, 214]. Хронічний запальний процес, дисбаланс у синтезі «прозапальних» та «антизапальних» ЦК є однією із причин розвитку остеопорозу [164, 208, 249, 360, 419].

Ураховуючи це, запропоновано наступну комплексну схему лікування ОПС у вагітних із ВПІ, яка включає одночасне призначення кальційвмісного препарату – супракалу та натурального людського імуноглобуліну. Методику комплексного лікування викладено в розділі 2.

Супракал (містить цитрат кальцію – 1000 мг, магній – 100 мг, цинк – 4 мг, вітамін D₃ – 200 мг) має ряд переваг порівняно з іншими кальційвмісними препаратами завдяки цитратній формі. Його всмоктування на 61 % більше, ніж із карбонату і не залежить від кислотності шлункового вмісту; у пацієнтів менш

виражені диспепсичні явища, менший ризик утворення кальцій-оксалатних каменів у сечовивідних шляхах порівняно з іншими солями Ca [116]. Магній, що входить до його складу, є кофактором більше 300 важливих ферментативних реакцій, сприяє засвоєнню кальцію, пригнічує активність ПТГ [117].

Цинк входить до структури декількох сотень металоферментів, що обумовлює його біологічну роль [11, 529].

При перинатальному інфікуванні та порушенні кальцієвого гомеостазу мають значення його антиоксидантні, репаративні властивості, участь в естрогензалежних процесах, стимуляція синтезу антитіл і противірусна дія. Крім того, у моноцитах цинк стимулює цитокіни (ИЛ-1, ИЛ-6 і ФНП α). Дефіцит цинку при вагітності може підвищити ймовірність викидню і передчасних пологів, гіпотрофії плода [11, 267, 276].

Фізіологічна роль вітаміну D₃, що входить до складу супракалу, детально описано в розділі I. При ВПІ набуває особливого значення наступне: у клітинах, які знаходяться в осередках запалення, порівняно із здоровими клітинами цього ж органу, відмічається локальне підвищення концентрації активних метаболітів вітаміну D₃, що сприяє очищенню осередку запалення, має виражений захисний характер [482].

Імуноглобулін (Ig) людський нормальний, за розподілом підкласів IgG близький до плазми здорової людини, в невеликих кількостях містить IgM і IgA, має імуностимулювальну та імуномодулювальну дію; він ефективно опсонізує мікроорганізми і нейтралізує токсини, йому притаманна неспецифічна імунорегуляторна активність, яка проявляється в підвищенні резистентності організму та протизапальній дії. При його використанні можливе відновлення патологічно низького рівня IgG до нормального. Введення IgG вагітним жінкам знижує дитячу смертність і загрозу розвитку інфекції [44, 211, 221]. Включення до комплексу лікування нормального людського імуноглобуліну обумовлено необхідністю імунокорекції, що є патогенетично обумовленим і дозволяє значно підвищити ефективність терапії.

Для проведення комплексного лікування остеопенії вагітні з підтвердженим TORCH-інфікуванням були розділені на 3 підгрупи. До підгрупи 1.1.А ввійшли 98 жінок із вираженими клінічними проявами інфікування в вигляді вентрикуломегалії, гіперехогенного кишечника у плода в поєднанні з набряком і гіпертрофією плаценти, мало- і багатоводдям, які спостерігалися вже з 2-му триместрі вагітності. Даній групі з метою корекції остеопенії призначено супракал по 1 таблетці 2рази на добу протягом 1 місяця, а також імуноглобулін людський нормальний по 1,5 мл (1 доза), на курс – 5 ін'єкцій з інтервалом у 3 дні. Підгрупу 1.1.Б склали 94 жінки з картиною помірного мало- і багатоводдя. Пацієнткам даної групи призначався тільки супракал по 1 таблетці 2 рази на добу протягом 1 місяця. До підгрупи 1.1.В ввійшла решта вагітних – 43 особи, яким було призначено лікування кальційвмісним препаратом (кальцеїн-адванс по 1 таблетці 2 рази на добу протягом місяця).

Запропонований курс лікування проводився в терміні вагітності 26-30 або 30-34 тижнів, коли починається період активної мінералізації скелету плода і втрати кальцію організмом матері значно збільшуються [239, 280, 283].

7.2. Динаміка клінічних проявів остеопенічного синдрому на фоні лікування

При обстеженні вагітних були виявлені наступні клінічні прояви порушень кальцій-фосфорного гомеостазу.

Найчастішою скаргою вагітних у всіх групах були скарги на болі і судоми в литкових м'язах: у 63,26 % у підгрупі 1.1.А, у 60,63 % у підгрупі 1.1.Б та у 37,20 % у підгрупі 1.1.С . Привертає увагу менша частота клінічних проявів остеопенії у групі 1.1.С, де також меншою мірою виражена клініка перинатального інфікування (табл. 7.1).

Таблиця 7.1.

Динаміка клінічних проявів остеопенічного синдрому на фоні лікування

Клінічні Симптоми	Групи	Параметри											
		1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Підгрупа 1.1.А (розроблена схема лікування) n= 98	До ліку- вання	Абс.ч	62	23	53	9	17	37	21	7			
	Після ліку- вання	%	63,26	23,46	54,08	9,18	17,34	37,75	21,42	7,14			
		Абс.ч	21	8	19	2	4	11	12	2			
		%	21,42	8,16	19,38	2,04	4,08	11,22	12,24	2,04			
Достовірність			p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,01	p≤0,05			
Підгрупа 1.1.Б (препарат Са++) n=94	До ліку- вання	Абс.ч	57	21	51	7	17	31	20	7			
	Після ліку- вання	%	60,63	22,34	54,25	7,44	18,08	32,97	21,27	7,44			
		Абс.ч	30	12	26	4	4	15	16	4			
		%	31,91	12,76	27,65	4,25	4,25	15,95	17,02	4,25			
Достовірність			p≤0,01	p≤0,05	p≤0,01	p≥0,05	p≤0,01	p≤0,01	p≥0,05	p≥0,05			
Підгрупа 1.1.В (препарат Са++) n = 43	До ліку- вання	Абс.ч	16	8	17	2	5	11	5	1			
	Після ліку- вання	%	37,20	18,60	39,53	4,65	11,62	25,58	11,62	2,32			
		Абс.ч	7	5	9	2	3	6	4	1			
		%	16,27	11,62	20,93	4,65	6,97	13,95	9,30	2,32			
Достовірність			p≤0,05	p≥0,05 (-)	p≤0,05	p≥0,05	p≥0,05	p≤0,01	p≥0,05	p≥0,05			

Скаржилися на болі по ходу хребта, переважно в поперековому і попереково-крижовому відділі, 9,18 % обстежуваних з підгрупи 1.1.А, 7,44 % – з підгрупи 1.1.Б та 4,65 % – з підгрупи 1.1.С; болі в кістках таза (в основному лонних кісток) відмічались у 54,08 %, у 54,25 % та у 39,53 % відповідно до підгруп. Крім того, у 37,75 % пацієток з підгрупи 1.1.А, у 32,97 % – із підгрупи 1.1. Б, та у 25,58 % жінок із підгрупи 1.1.С були скарги на ламкість нігтів, випадіння волосся; у 21,42 %, у 22,27 % і у 11,62 % жінок відповідно до підгруп відзначалися скарги на погіршення стану зубів (загострення карієсу, випадіння наявних пломб).

У більшості випадків скарги не були ізольовані: передусім мало місце поєднання парестезій і болів по ходу кісток гомілок, судом у литкових м'язах, ламкості нігтів і болів по ходу хребта.

Зміни ходи, кульгавість відмічались у 7,14 % першої групи, у другій і третій групі скарги відмічались у 7,44 % та 2,32 % жінок. Відомо, що так звана «качина хода» звичайно з'являється при вираженій картині погіршення структурного стану кісток тазу, дисфункції лонного зчленування і крижово-клубового зчленування [45, 262, 263] За нашими даними, частота зміни ходи значно вища при клініці реалізованого інфікування – у групах 1.1.А та 1.1.Б.

На болі в кістках гомілок, «нічну ломоту» в суглобах скаржилися відповідно 17,34 % вагітних із підгрупи 1.1.А, 18,08 % – із 1.1.Б та 11,62 % – із підгрупи 1.1.С, що також відображає вираженість остеопенії у вагітних із клінічними проявами ВПІ.

У пацієток підгрупи 1.1.А після проведеного курсу терапії симптоми кальцієвої недостатності зменшилися в 2-3-4 рази.

Так, якщо на болі і судах в м'язах скаржилися 63,26 %, то після лікування ці скарги зберігалися у 21,42 % ($p \leq 0,01$) пацієток підгрупи 1.1.А. Також втричі зменшилася кількість вагітних, яких турбували парестезії (від 23,46 % до 8,16 %, $p \leq 0,01$), болі в області кісток таза (від 54,08 % до 19,38 %, $p \leq 0,01$), а на болі в гомілкових кістках, «нічну ломоту» після лікування скаржилося вчетверо менша кількість вагітних (від 17,34 % до 4,08 %, $p \leq 0,01$). У підгрупах 1.1.Б та

1.1.В після лікування відзначили зменшення болів і судомних скорочень м'язів половина вагітних (31,91 % проти 60,63 % ($p \leq 0,01$) та 16,27 % проти 37,20 % ($p \leq 0,05$) відповідно по групах.

Парестезії продовжували турбувати майже половину тих, що спочатку відмічали ці відчуття: 12,76 % проти 22,34 % ($p \leq 0,05$), 11,62 % проти 18,60 %, ($p \geq 0,05$).

Болі в кістках гомілок і «нічна ломота» зберігалися у чверті пацієток підгрупи 1.1.Б (4,25 % проти 18,08 %, $p \leq 0,01$), а у підгрупі 1.1.В кількість жінок з подібними скаргами зменшилася з 11,62 % до 6,97 % ($p \geq 0,05$). Стан нігтів і волосся покращився у 70,27 % у підгрупі 1.1.А, у 51,62 % – у підгрупі 1.1.Б ($p \leq 0,01$) та у 45,46 % – у підгрупі 1.1.В ($p \geq 0,05$).

Проблеми з хребтом у вигляді болів, утруднень при зміні положення тіла збереглися після лікування у чверті пацієнтів (2,04 % проти 9,18 %, $p \leq 0,01$) у підгрупі 1.1.А, половину (4,25 % проти 7,44 %, $p \geq 0,05$) – з підгрупи 1.1.Б; у підгрупі 1.1.В позитивної динаміки не спостерігалось (4,65 % до та після лікування). Погіршення стану зубів (поява осередків карієсу, руйнування пломб) продовжувала спостерігати половина жінок із групи 1.1.А (12,24 % проти 21,42 %, $p \leq 0,05$), у групі 1.1.Б кількість цих пацієток зменшилася від 22,72 % до 18,88 %, ($p \geq 0,05$), а у групі 1.1.В – з 11,76 % до 7,84 %, ($p \geq 0,05$).

Перевалююча, «качина» хода після терапії збереглась у 2,04 % пацієток проти 7,14 % ($p \leq 0,05$) у групі 1.1.А, у 4,25 % проти 7,14 %, ($p \geq 0,05$) у групі 1.1.Б; у групі 1.1.С (2,32 % до та після лікування) позитивної динаміки не було.

Отже, після проведеного курсу розробленої схеми лікування, що включає кальційвмісний препарат III покоління і препарат із імуномодулювальним та імунокоригувальним механізмом дії, симптоми кальцієвої недостатності зменшилися в 2-4 рази, значно покращилася якість життя жінок. У групах, пацієтки яких отримували тільки препарати кальцію, значного зменшення скарг не відзначалося.

7.3. Зміни показників кальцій-фосфорного і білкового обміну

Динаміка показників кальцій-фосфорного обміну в обстежених вагітних на фоні лікування виглядала наступним чином.

У всіх групах відмічалось підвищення концентрації загального й іонізованого Са⁺. Так, рівень Са⁺ склав (1,89 ± 0,09) і (2,26 ± 0,05) ммоль/л (p≤0,01), (2,12 ± 0,05) і (2,21 ± 0,06) ммоль/л (p≥0,05), (2,15 ± 0,06) і (2,17 ± 0,07) ммоль/л (p≥0,05), відповідно групам 1.1.А, 1.1.Б та 1.1.В.

У групі 1.1.А, (комплексне лікування), нормалізація рівня Са⁺ спостерігалася при наявності початкової гіпокальціємії, тоді як у групах 1.1.Б та 1.1.В вміст Са⁺⁺ був нормальним. В подальшому рівень Са⁺⁺ збільшився до 1,12 ± 0,03 ммоль/л у підгрупі 1.1.А (p<0,01), до 1,15 ± 0,03) ммоль/л у підгрупі 1.1.Б (p<0,01); у підгрупі 1.1.В змін не зазначено (1,02 ± 0,01 ммоль/л до та після лікування). Отримані результати відображають нормалізацію рівня Са⁺ в крові, достовірними зміни були у підгрупі 1.1.А.

Концентрація фосфору на тлі лікування в усіх групах трохи підвищувалася: до 1,15 ± 0,03 ммоль/л, 1,12 ± 0,04 ммоль/л відповідно до 1.1.А та 1.1.Б груп; у підгрупі 1.1.В його концентрація не змінилася (1,08 ± 0,04 ммоль/л). Зміни були значущими тільки у підгрупі 1.1.А (p<0,01).

Співвідношення кальцій/фосфор у підгрупі 1.1.А після лікування наблизилось до фізіологічних показників (від 1,85 до 1,96), тоді як у підгрупах 1.1.Б (2,03 і 1,97) та 1.1.В(1,99 і 0,84) стало достовірно меншим, що негативно впливає на стан кісткової тканини.

Що стосується екскреції кальцію з сечею, після проведеного курсу лікування загальною тенденцією для всіх трьох підгруп вагітних було достовірне зменшення цього показника: від 13,4 ± 0,11 до 8,16 ± 0,10 ммоль/л (p≤0,01), від 12,46 ± 0,14 до 9,14 ± 0,13 ммоль/л (p≤0,01) та від 12,54 ± 0,14 до 9,45 ± 0,15 ммоль/л (p≤0,01) відповідно до підгруп 1.1.А, 1.1.Б та 1.1.В (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Динаміка показників кальцій-фосфорного і білкового обміну

показник	Підгрупа 1.1.А (розраблена схема лікування), n= 98		Підгрупа 1.1. Б, (кальційвмісний препарат) n=94		Підгрупа 1.1.В (кальційвмісний препарат) n = 43	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
	1	2	3	4	5	6
Са ⁺ загальний ммоль/л	1,89 ± 0,02	2,26 ± 0,01	2,12 ± 0,02	2,21 ± 0,02	2,15 ± 0,02	2,17 ± 0,02
	p ₁₋₂ ≤ 0,01		p ₃₋₄ ≥ 0,05		p ₅₋₆ ≥ 0,05	
Са ⁺⁺ , ммоль/л	0,88 ± 0,01	1,12 ± 0,01	1,04 ± 0,02	1,15 ± 0,02	1,02 ± 0,02	1,02 ± 0,02
	p ₁₋₂ ≤ 0,01		p ₃₋₄ ≤ 0,01		p ₅₋₆ ≥ 0,05	
Са ⁺ сечі, ммоль/л	13,4 ± 0,11	8,16 ± 0,10	12,46 ± 0,14	9,14 ± 0,13	12,54 ± 0,14	9,45 ± 0,15
	p ₁₋₂ ≤ 0,01		p ₃₋₄ ≤ 0,01		p ₅₋₆ ≤ 0,01	
Фосфор, ммоль/л	1,02 ± 0,02	1,15 ± 0,02	1,04 ± 0,02	1,12 ± 0,02	1,08 ± 0,02	1,08 ± 0,02
	p ₁₋₂ ≤ 0,01		p ₃₋₄ ≤ 0,01		p ₅₋₆ ≥ 0,05	
Загаль ний білок крові, г/л	58,03 ± 0,35	60,04 ± 0,36	62,15 ± 0,50	62,02 ± 0,51	62,07 ± 0,78	60,05 ± 0,75
	p ₁₋₂ ≤ 0,01		p ₃₋₄ ≥ 0,05		p ₅₋₆ ≤ 0,05	
Креати нін крові, мкмоль/л	64,12 ± 0,60	62,23 ± 0,59	66,70 ± 0,78	68,42 ± 0,77	62,43 ± 1,04	64,17 ± 1,05
	p ₁₋₂ ≤ 0,05		p ₃₋₄ ≤ 0,05		p ₅₋₆ ≤ 0,05	

Екскреція кальцію з сечею залежить від його кількості, що циркулює в судинах ниркових клубочків, від функціонального стану нирок, рівнів ПТГ і 1,25-діоксихолекальциферолу. Підвищення екскреції Са⁺ з сечею спостерігається при декальцифікації кісток [80].

Імовірно, отримані дані відображають позитивну динаміку в процесах, що забезпечують зниження процесів резорбції КТ і ниркову реабсорбцію кальцію. Найбільш виражені зміни були у вагітних, що отримували комплексне лікування – у підгрупі 1.1.А втрати кальцію з сечею зменшилися в 1,6 раза, в 1.1.Б та в 1.1.В – в 1,3 раза.

Вміст загального білка в крові вагітних із ВПІ на тлі лікування збільшився у підгрупі 1.1.А від $58,03 \pm 0,35$ до $60,04 \pm 0,36$ г/л ($p < 0,01$); у підгрупах 1.1.В з $62,10 \pm 0,50$ до $62,02 \pm 0,51$ г/л ($p \geq 0,05$); у підгрупі 1.1.Б рівень білка практично не змінився – ($62,07 \pm 0,78$) і ($60,05 \pm 0,75$) г/л ($p \geq 0,05$). Ця динаміка свідчить про позитивний вплив комплексного лікування на синтез білка, на його участь у транспортуванні мінералів, імуномодуляції та поліпшення кишкової абсорбції кальцію.

Концентрація креатиніну в крові у підгрупі 1.1.А після лікування зменшилася з $64,12 \pm 0,21$ до $62,23 \pm 0,59$ мкмоль/л ($p \leq 0,01$), в інших підгрупах збільшилася від $66,70 \pm 0,78$ до $68,42 \pm 0,77$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$) та від $62,43 \pm 1,04$ до $64,17 \pm 1,05$ мкмоль/л ($p \leq 0,05$). Можливо, включення в схему лікування імуномодулятора сприяло поліпшенню системних метаболічних процесів, чого не відбувалося при ізольованому використанні препаратів кальцію.

7.4. Зміни показників кальційрегулювальних гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини

При аналізі рівнів кальційрегулювальних гормонів на фоні лікування виявлено наступну динаміку.

Відзначалося збільшення концентрації КaТ в усіх групах. Відповідно до підгруп 1.1.А, 1.1.Б та 1.1.В рівень КaТ до і після лікування склав: ($9,45 \pm 0,09$) і ($12,17 \pm 0,08$) пг/мл ($p \leq 0,01$), ($9,48 \pm 0,12$) і ($10,12 \pm 0,09$) пг/мл ($p \leq 0,01$), ($9,45 \pm 0,21$) і ($9,17 \pm 0,10$) пг/мл ($p \leq 0,05$).

Кальцитонін пригнічує активність остеобластів та сприяє зменшенню мобілізації Са⁺ з кісток: цей ефект переконливо виявляється в умовах, пов'язаних із високим рівнем ремоделювання кістки [68, 309, 338, 341].

За нашими даними, підвищений вміст ОсК при ВПІ свідчить про посилення кісткоутворення; імовірно, підвищення КаТ у крові вагітних на тлі лікування є відображенням саме цього процесу; крім того, при комплексному лікуванні (у підгрупі 1.1.А) дана динаміка більш виражена.

Отримані дані свідчать про посилення протективної ролі КаТ при лікуванні препаратом кальцію в поєднанні з імуномодулювальною терапією.

Про тривале прискорення процесів синтезу кісткової тканини свідчить і динаміка ОсК. Остеокальцин є чутливим маркером формування кісткової тканини, його визначення дозволяє об'єктивно оцінити ефективність лікування вже через 2 місяці від початку лікування [325, 433, 488].

Так, його рівень в усіх підгрупах на тлі лікування достовірно збільшився: від $19,45 \pm 0,52$ до $28,26 \pm 0,49$ нг/мл ($p \leq 0,01$), від $19,66 \pm 0,49$ до $24,65 \pm 0,50$ нг/мл ($p \leq 0,01$), від $9,45 \pm 0,87$ до $24,4 \pm 0,85$ нг/мл ($p \leq 0,01$). При комплексному лікуванні концентрація ОсК збільшилася майже в 2 рази: імовірно, дія на імунологічні механізми ремоделювання КТ сприяла нормалізації порушеного балансу в цих процесах.

Що стосується ПТГ, у підгрупі 1.1.А після лікування його активність практично не змінилася ($18,29 \pm 0,45$) і ($19,36 \pm 0,17$) пг/мл ($p \geq 0,05$); у підгрупах 1.1.Б – ($19,17 \pm 0,41$) і ($24,14 \pm 0,42$) пг/мл ($p \leq 0,01$) та 1.1.В – ($18,29 \pm 0,86$) і ($25,46 \pm 0,92$) пг/мл ($p \leq 0,01$) зміни були значущими.

Концентрації паратиреоїдного гормону і кальцію в здоровому організмі мають зворотну залежність [301, 304, 464, 473, 485, 495]. Мабуть, при комплексній терапії негативний вплив ПТГ на кісткову тканину зменшується, про що свідчить виявлена після проведеного курсу лікування нормалізація рівня кальцію, більш значуща саме при запропонованій схемі.

На фоні комплексного лікування концентрація вітаміну D у підгрупі 1.1.А збільшилася порівняно з монотерапією: від $77,78 \pm 1,05$ до $95,46 \pm 0,20$ нмоль/л ($p \leq 0,01$), від $78,16 \pm 0,80$ до $88,56 \pm 0,84$ нмоль/л ($p \leq 0,01$). У підгрупі 1.1.В

рівень вітаміну D зменшився від $77,78 \pm 1,65$ до $72,17 \pm 1,67$ нмоль/л ($p \leq 0,01$).
(табл. 7.3).

Таблиця 7.3.

Динаміка кальційрегулювальних гормонів і маркерів ремоделювання кісткової тканини на фоні лікування.

Показник	Підгрупа 1.1.A (розроблена схема лікування) n=98		Підгрупа 1.1.Б, (кальціймісний препарат) n=94		Підгрупа 1.1.В (кальціймісний препарат) n=43	
	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування	До лікування	Після лікування
Кальцитонін, пг/мл	$9,45 \pm 0,04$	$12,17 \pm 0,08$	$9,48 \pm 0,12$	$10,12 \pm 0,09$	$9,45 \pm 0,21$	$9,17 \pm 0,10$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		$p \geq 0,05$	
ПТГ, пг/мл	$18,29 \pm 0,45$	$19,36 \pm 0,44$	$19,17 \pm 0,41$	$24,14 \pm 0,42$	$18,29 \pm 0,86$	$25,46 \pm 0,92$
	$p \geq 0,05$		$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$	
Вітамін D, нмоль/л	$77,78 \pm 1,05$	$95,46 \pm 0,79$	$78,16 \pm 0,80$	$88,56 \pm 0,84$	$77,78 \pm 1,65$	$72,17 \pm 1,67$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$	
Остеокальцин, нг/мл	$19,45 \pm 0,52$	$28,26 \pm 0,49$	$19,66 \pm 0,49$	$24,65 \pm 0,50$	$19,45 \pm 0,87$	$24,4 \pm 0,85$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$	
B-CrossLaps, пг/мл	$0,42 \pm 0,02$	$0,28 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,02$	$0,36 \pm 0,02$	$0,42 \pm 0,02$	$0,44 \pm 0,02$
	$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$		$p \geq 0,05$	
ТРКФ, ОД/л	$2,29 \pm 0,04$	$2,28 \pm 0,04$	$2,25 \pm 0,04$	$3,34 \pm 0,05$	$2,29 \pm 0,07$	$3,34 \pm 0,05$
	$p \geq 0,05$		$p \leq 0,01$		$p \leq 0,01$	

Отримана динаміка вітаміну D свідчила про нормалізацію процесів кишкової абсорбції Ca^{+} та його реабсорбції в нирках; можливо, це і є один з механізмів, який попереджає подальшу втрату щільності кісткової тканини.

При визначенні маркерів ремоделювання КТ оцінюється швидкість її утворення та руйнування: переважання показників руйнування кістки над показниками синтезу свідчить про розвиток остеопорозу або про недостатню ефективність лікування [99, 133, 136, 145]. Визначення в крові фрагментів продуктів деградації зрілого колагену I типу – β -CrossLaps – специфічне тільки для КТ, оскільки вони після утворення далі не метаболізують. Згідно з алгоритмом моніторингу антирезорбтивної терапії, через три місяці від початку лікування зниження β -CrossLaps більш ніж на 35-50 % від початкового рівня свідчить про адекватність обраної схеми терапії. При збільшенні кістковій резорбції швидкість деградації колагену I типу зростає [459, 526].

Згідно з отриманими результатами, рівень β -CrossLaps на фоні терапії зменшився у підгрупах 1.1.А і 1.1.Б з $0,42 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,01$ пг/мл ($p \leq 0,01$) та з $0,44 \pm 0,02$ до $0,36 \pm 0,02$ пг/мл ($p \leq 0,01$). У підгрупі 1.1.В його концентрація трохи виросла з $0,42 \pm 0,02$ до $0,44 \pm 0,02$ пг/мл ($p \geq 0,05$). За наведеними даними видно, що концентрація β -CrossLaps у підгрупі, що отримувала імунокоригувальний і кальційвмісний препарат, зменшилася на 35 %, тоді як у підгрупі, що отримувала тільки супракал, – на 20 %. Але у підгрупі, що отримувала кальцій ДЗ-нікомед, їх рівень збільшився. Отже, можна говорити про більш ефективну дію комплексного лікування на метаболізм КТ.

Динаміка другого маркера резорбції кісткової тканини – ТРКФ, що секретується остеокластами, відображала стабілізацію процесів кісткової резорбції у підгрупі 1.1.А на тлі комплексного лікування ($2,29 \pm 0,04$ і $2,28 \pm 0,02$ ОД/л, $p \geq 0,05$). У підгрупах 1.1.Б та 1.1.В було виявлено подальше достовірне збільшення ТРКФ від $2,25 \pm 0,04$ до $3,34 \pm 0,05$ ОД/л ($p \leq 0,01$) та від $2,29 \pm 0,07$ до $3,34 \pm 0,05$ ОД/л ($p \leq 0,01$).

Таким чином, включення в схему терапії остеопенічного синдрому у вагітних із перинатальним інфікуванням імуномодулювального препарату

дозволяє відновити порушений баланс у процесах резорбції і синтезу кісткової тканини, що сприяє збереженню мінеральної щільності кістки.

7.5. Зміни денситометричних показників на фоні терапії

Вибір ділянок КТ для проведення денситометрії обумовлений різною швидкістю метаболічних процесів. Основний внесок у міцність кістки вносить компактний (кортикальний) шар, але швидкість обміну речовин у ньому невисока, тоді як для губчастої (трабекулярної) кістки характерна висока швидкість метаболічних процесів з реакцією на зміни гомеостазу [245, 254, 411]. Інтенсивність ремоделювання в губчастій кістці в 5 разів вища, ніж в кортикальній, у зв'язку з чим зміни в цих кістках (хребці, ультрадистальний регіон кісток передпліччя, кістка п'ятки) при ОП і під впливом терапії більше виражені, ніж в інших, належать до скринінгових методів дослідження МЦКТ. Кістка п'ятки, МЦКТ якої ми визначали, на 90 % складається з губчастої, на 10 % – кортикальної речовини. У більшості приладів визначається швидкість (у м/с) проходження ультразвуку по кістці, пов'язана з її щільністю [315].

Зміни МЦКТ на фоні терапії мали наступний вигляд. ІМК, що відображає не лише щільність тканини, але і стан кісткової трабекули (їх кількість, орієнтацію, наявність мікроушкоджень) на фоні лікування характеризувався деяким поліпшенням на фоні лікування у підгрупі 1.1.А ($74,56 \pm 0,47$ % проти $72,57 \pm 0,48$ %, $p \leq 0,05$). У підгрупах 1.1.Б ($p \leq 0,05$) та 1.1.В ($p \geq 0,05$) ІМК до лікування відповідав ($74,85 \pm 0,78$) % та ($79,02 \pm 1,63$) %; після – ($75,80 \pm 0,71$) % та ($79,78 \pm 1,35$) %; при прийомі тільки кальційвмісних препаратів значущих змін у структурному стані КТ не спостерігалось. Динаміка показників Т-критерію у підгрупах 1.1.А ($-1,75 \pm 0,04$) СВ проти ($1,60 \pm 0,04$) СВ, $p \leq 0,05$) та 1.1.Б ($-1,40 \pm 0,03$) проти ($-1,30 \pm 0,03$ СВ) ($p \leq 0,05$) свідчила про зменшення відхилення від ПКМ і про позитивний вплив комплексної терапії на

кісткову тканину. У підгрупі 1.1.В ($-1,28 \pm 0,03$) проти ($-1,25 \pm 0,01$) СВ ($p \geq 0,05$) на фоні лікування значущих змін Т-критерію не отримано (табл. 7.4).

Таблиця 7.4

Динаміка денситометричних показників структурного стану кісткової тканини на фоні терапії

Показники Групи		Терміни обстеження	Індекс міцності кістки, %	Т-критерій (-СВ)	Z-критерій (-СВ)
Підгрупа 1.1. А (розроблена схема лікування), n= 98	1	До ліку- вання	$72,57 \pm 0,48$	$-1,75 \pm 0,04$	$-1,80 \pm 0,04$
	2	Після лікування	$74,56 \pm 0,47$	$-1,6 \pm 0,04$	$-1,77 \pm 0,04$
		Значу-щість	$P_{1-2} \leq 0,01$	$P_{1-2} \leq 0,01$	$P_{1-2} \leq 0,01$
Підгрупа 1.1. Б, (кальційвмісний препарат), n=94	3	До ліку- вання	$74,85 \pm 0,70$	$-1,40 \pm 0,03$	$-1,33 \pm 0,03$
	4	Після лікування	$75,80 \pm 0,71$	$1,30 \pm 0,03$	$1,30 \pm 0,03$
		Значу-щість	$P_{3-4} \leq 0,01$	$P_{3-4} \leq 0,01$	$P_{3-4} \geq 0,05$
Підгрупа 1.1.В (кальційвмісний препарат), n = 43	5	До ліку- вання	$79,02 \pm 1,63$	$-1,28 \pm 0,03$	$-1,30 \pm 0,04$
	6	Після лікування	$79,78 \pm 1,35$	$-1,25 \pm 0,03$	$-1,27 \pm 0,04$
		Значу-щість	$P_{5-6} \geq 0,05$	$P_{5-6} \geq 0,05$	$P_{5-6} \geq 0,05$

Що стосується відхилення від ВКМ, зміни в усіх групах були незначними: Z-критерій у підгрупі 1.1.А склав: ($-1,85 \pm 0,04$) проти ($-1,77 \pm 0,02$) СВ ($p \geq 0,01$); у підгрупі 1.1.Б – ($-1,33 \pm 0,03$) та ($-1,30 \pm 0,03$) СВ, ($p \geq 0,05$); у підгрупі 1.1.В він дорівнював ($-1,30 \pm 0,04$) проти ($-1,27 \pm 0,04$) СВ ($p \geq 0,05$) відповідно до та після лікування.

Згідно з міжнародними стандартами контролю лікування ОП, за проміжок часу в 2 місяці отримати поліпшення структурного стану кістки і збільшення маси КТ неможливо. Мабуть, ефективність розробленої схеми терапії полягає в тому, що відсутня негативна динаміка денситометричних показників і процес втрати МЩКТ не прогресує.

Таким чином, усунення клінічних симптомів кальцієвої недостатності, позитивна динаміка показників метаболізму КТ, значне поліпшення якості життя вагітних з остеопеничним синдромом на фоні перинатального інфікування свідчить про високу ефективність запропонованого лікування.

Комплексна терапія, що включає кальційвмісний препарат III покоління і імуномодулятор є ефективним патогенетично обґрунтованим методом, спрямованим на збереження мінеральної щільності кісткової тканини та профілактику розвитку остеопорозу.

7.6. Динаміка деяких показників імунологічного статусу на фоні лікування

Порушення нормальних імунологічних взаємовідносин в системі мати-плацента-плід є провідною ланкою формування різної патології матері і плоду, патологічного перебігу післяпологового, перинатального періодів [26, 273].

Оцінка функціональної активності імунокомпетентних клітин має велику клінічну значущість: активність лейкоцитів крові в силу своєї генетичної детермінованості та здатності миттєво реагувати на зміни гомеостазу, найбільш адекватно відображає рівень імунореактивності організму. Система клітинного імунітету бере участь в захисті від грибів, найпростіших, внутрішньоклітинних бактерій та ін.; вона особливо ефективна проти клітин, інфікованих вірусами [29, 42, 338].

При моніторингу показників клітинної ланки імунітету та оцінці динаміки показників лейкоцитарної формули встановлено, що в цілому впродовж усієї

вагітності вони не виходили за межі фізіологічного коридору референсних значень. Статистично значуще збільшення числа лімфоцитів, моноцитів і еозинофілів перед пологами, очевидно, носить компенсаційний характер. Це підтверджується і даними інших дослідників – у вагітних жінок кількість лейкоцитів може зростати до $15,0 \times 10^9/\text{л}$. Фізіологічний сенс цього лейкоцитозу полягає не лише в попередженні попадання інфекції до плода, але і в стимулюванні скорочувальної функції матки [29, 42, 102].

При використанні розробленої схеми лікування спостерігалось зниження загального числа лейкоцитів та окремих субфракцій лейкограми, за винятком еозинофілів і моноцитів. Так, у підгрупі 1.1.А (комплексне лікування) кількість лейкоцитів зменшилася з $9,20 \pm 0,12$ Г/л до $7,50 \pm 0,13$ Г/л ($p \leq 0,001$); у підгрупі 1.1.Б – з $8,80 \pm 0,16$ до $7,40 \pm 0,14$ Г/л ($p \leq 0,001$); у 1.1.В – з $7,90 \pm 0,19$ до $7,70 \pm 0,18$ Г/л ($p=0,21$). Зменшилася також кількість паличкоядерних від $7,03 \pm 0,20$ % до $4,48 \pm 0,17$ % у підгрупі 1.1.А ($p \leq 0,001$); від $6,26 \pm 0,17$ % до $5,48 \pm 0,16$ % у підгрупі 1.1.Б ($p \leq 0,01$); від $6,16 \pm 0,26$ % до $4,86 \pm 0,27$ % – у підгрупі 1.1.В ($p \leq 0,003$) і сегментноядерних лейкоцитів з $70,10 \pm 0,51$ % до $67,15 \pm 0,52$ %; від $67,35 \pm 0,65$ % до $65,52 \pm 0,63$ %; від $64,26 \pm 0,89$ % до $(62,49 \pm 0,86$ % відповідно до підгруп.

Динаміка кількості еозинофілів характеризувалася наступним: у підгрупі 1.1.А і 1.1.Б їх вміст зменшився з $1,04 \pm 0,10$ до $0,89 \pm 0,08$ % ($p = 0,11$) та з $2,01 \pm 0,14$ до $1,86 \pm 0,12$ % ($p = 0,22$) відповідно, а у підгрупі 1.1.В – дещо збільшився – з $2,14 \pm 0,19$ до $2,28 \pm 0,18$ ($p = 0,30$). Після проведеного лікування вміст лімфоцитів значно збільшився у підгрупах 1.1.А. та 1.1.Б: від $17,98 \pm 0,56$ до $23,35 \pm 0,60$ % ($p \leq 0,01$); від $17,91 \pm 0,61$ до $22,69 \pm 0,59$ % ($p < 0,0001$), тоді як у підгрупі, що отримувала лікування препаратом кальцій Д3-нікомед, дещо зменшився від $25,16 \pm 0,80$ до $23,93 \pm 0,77$ % ($p = 0,13$). Кількість моноцитів достовірно змінилася у всіх підгрупах: збільшилася в 1.1.А та 1.1.В від $3,85 \pm 0,08$ до $4,12 \pm 0,09$ % та від $3,58 \pm 0,11$ до $5,16 \pm 0,12$ % ($p \leq 0,0001$), у підгрупі 1.1.Б зменшилася з $6,48 \pm 0,18$ до $4,45 \pm 0,13$ % ($p \leq 0,0001$) (табл. 7.5).

Таблиця 7.5

Динаміка показників клітинного імунітету на фоні лікування

Показник		Підгрупа 1.1.А	Підгрупа 1.1.Б	Підгрупа 1.1.В
Лейкоцити, Г/л	До лікування	9,20 ± 0,12	8,80 ± 0,16	7,90 ± 0,19
	Після лікування	7,50 ± 0,13	7,40 ± 0,14	7,70 ± 0,18
	p	p<0,0001	p<0,0001	p=0,21
Паличкоядерні, %	До лікування	7,03 ± 0,20	6,26 ± 0,17	6,16 ± 0,28
	Після лікування	4,48 ± 0,17	5,48 ± 0,16	4,86 ± 0,27
	p	p<0,0001	p=0,001	p=0,0003
Сегментоядерні, %	До лікування	70,10 ± 0,51	67,35 ± 0,65	64,26 ± 0,89
	Після лікування	67,15 ± 0,52	65,52 ± 0,63	62,49 ± 0,86
	p	p<0,0001	p=0,03	p=0,06
Моноцити, %	До лікування	3,85 ± 0,08	6,48 ± 0,18	3,58 ± 0,11
	Після лікування	4,12 ± 0,09	4,45 ± 0,13	5,16 ± 0,12
	p	p=0,01	p<0,0001	p<0,0001
Еозинофіли, %	До лікування	1,04 ± 0,10	2,01 ± 0,14	2,14 ± 0,19
	Після лікування	0,89 ± 0,08	1,86 ± 0,12	2,28 ± 0,18
	p	p=0,11	p=0,22	p=0,30
Лімфоцити, %	До лікування	17,98 ± 0,56	17,91 ± 0,61	25,16 ± 0,80
	Після лікування	23,35 ± 0,60	22,69 ± 0,59	23,93 ± 0,77
	p	p<0,0001	p<0,0001	p=0,13

Можливими причинами вказаних змін лейкограми можуть бути як збільшення внутрішньоклітинної концентрації Ca⁺ з наступною активацією

Ca²⁺-залежних реакцій, так і короткочасний праймінг лейкоцитів, такий, що проявляється в зміні продукції мембранозв'язаної НАДФ-оксидази і збільшенні експресії поверхневих рецепторів

З іншого боку, оскільки в усіх випадках вміст показників лейкограми знаходився в межах фізіологічної норми, не виключено і вплив випадкових флюктуацій. На користь цього говорить те, що зміни вмісту різних субфракцій лейкограми мали різноспрямований характер і в цілому не залежали від використаної схеми терапії. Привертає увагу достовірне підвищення кількості лімфоцитів (при наявній відносній лімфопенії) у підгрупі, що отримувала комплексне лікування.

Застосування запропонованого лікування привело до зниження концентрації прозапального цитокину ФНП α в усіх клінічних групах: у підгрупах 1.1.А – від $12,98 \pm 0,21$ до $10,30 \pm 0,6$ пг/мл ($p \leq 0,0001$); 1.1.Б – від $10,30 \pm 0,18$ до $9,47 \pm 0,17$ пг/мл ($p \leq 0,0001$). Зменшення його рівня у зазначених групах було статистично достовірним, тоді як у підгрупі 1.1.В вміст знизився незначно з $8,47 \pm 0,27$ до $7,94 \pm 0,26$ пг/мл ($p \leq 0,08$) (рис. 7.1).

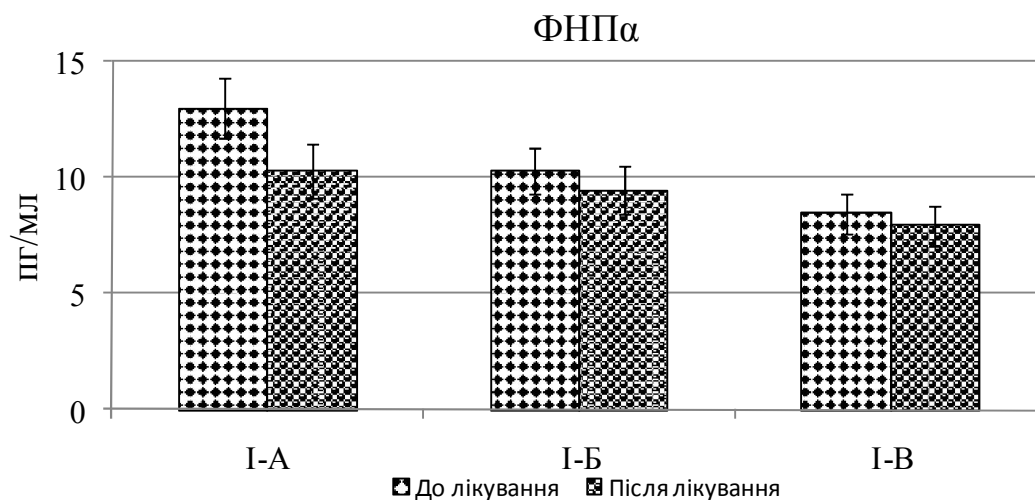


Рис. 7.1 Динаміка вмісту ФНП α на фоні лікування

Очевидно, комплексне лікування вагітних з остеопенією і ВПІ сприяє нормалізації порушеної імунологічної рівноваги. Ймовірно, зниження продукування одного з найагресивніших прозапальних цитокінів з остеокластактивууючою дією супроводжується стабілізацією кістково-

мінерального обміну і структурного стану КТ. Цей факт можна пояснити з точки зору особливостей патомеханізмів виникнення остеопенії у вагітних із ВПІ, коли внаслідок тривалої персистенції збудника провідне значення набуває ССЗВ. Запропоновану комплексну терапію можна вважати ефективним патогенетично обґрунтованим методом, спрямованим на профілактику розвитку остеопенії і збереження МЦКТ в процесі гестації, ускладненою перинатальним інфікуванням.

7.7. Ведення пологів в обстежених вагітних

Вагітність у жінок основної групи закінчилася в терміни 37-41 тиждень; у разі передчасних пологів пацієнтки з основної групи виключалися, оскільки в цілях дослідження було поставлено завдання оцінити стан і метаболізм КТ при доношеній вагітності. Переношування вагітності не спостерігалось.

Ведення пологів здійснювалося згідно з регламентуючими клінічними протоколами МЗ України №620 від 29.12.2003 р. – «Про організацію надання акушерсько-гінекологічної та неонатальної допомоги в Україні» та № 624 від 03.11.2008 р. – «Нормальні пологи».

Основною метою ведення пологів було забезпечення безпеки матері і дитини при мінімальному втручанні у фізіологічний перебіг процесу пологів, що виконувалося шляхом ретельного моніторингу стану матері і плоду в умовах, які дозволять, при необхідності, надати ургентну допомогу.

Ведення пологів здійснювалося згідно з виробленим планом з обов'язковою інформованою згодою пацієнтки і заповненням партограми. З метою забезпечення оптимального психологічного комфорту в пологах перевага віддавалася партнерським пологам; проводилося адекватне знеболення пологів, строго дотримувалися принципу збереження «теплого ланцюжка», контакту

«шкіра до шкіри» між матір'ю і новонародженим, активного ведення III періоду пологів і своєчасної профілактики післяпологової кровотечі.

Самостійно народили 86,38 % (203) жінок, операцію кесарів розтин проведено в 13,61 % випадків.

Пологами через природні пологові шляхи у підгрупі 1.1.А завершилася вагітність у 88,77 % (87 осіб), у підгрупі 1.1.Б – у 85,10 % (80 осіб), у підгрупі 1.1.В – у 83,72 % (36 осіб). Найменша питома вага кесаревих розтинів спостерігалася у підгрупі 1.1.А (11,23 % – 11 жінок); у підгрупі 1.1.Б абдомінальним шляхом розроджено 14,90 % (14 жінок), у підгрупі 1.1.В – 16,27 % (7 жінок) (табл. 7.6).

Таблиця 7.6.

Показання до абдомінального розродження

Показання	Підгрупа 1.1.А (n=98)		Підгрупа 1.1.Б (n=94)		Підгрупа 1.1.В (n=43)	
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%
Рубець на матці	5	5,10	4	4,25	3	6,97
Загострення генітального герпесу	2	2,04	4	4,25		
Дистрес плоду	2	2,04	3	3,19	2	4,65
Тривале безпліддя, ЕКЗ	2	2,04	1	1,06	-	
ВІЛ-інфекція			1	1,06		
Симфізит			1	1,06		
Прееклампсія					1	2,32
Двійня, тазове передлежання 1 плоду					1	2,32
Всього випадків	11		14		7	

Показаннями до кесаревого розтину стали у більшості випадків рубці на матці після попереднього кесаревого розтину: 5 випадків (5,10 %), у підгрупі 1.1.А, 4 випадки (4,25 %) – у 1.1.Б і 3 випадки (6,97 %) – у підгрупі 1.1.В. Далі, у підгрупі 1.1.А, у якій клінічні ознаки інфікування найбільш виражені, 2 жінки (2,04 %) прооперовані у зв'язку із загостренням генітального герпесу, у підгрупі 1.1.Б з цієї ж причини розроджено абдомінальним шляхом 4 жінки (4,25 %)

У підгрупі 1.1.Б одна жінка (1,06 %) прооперована у зв'язку з клінікою симфізиту та ще одна (1,06 %) – з приводу наявності ВІЛ-інфекції. У зв'язку з клінічною картиною дистресу плода розроджені абдомінальним шляхом 2,04 %, 3,19 %, 4,65 % жінок відповідно до підгрупах. Унаслідок тривалого безпліддя, застосування методів допоміжних репродуктивних технологій кесарів розтин проведено в 2,04 % та 1,06 % випадків у підгрупах 1.1.А та 1.1.Б.

Преекслампсія, що не коригується, ножне передлежання першого плода з двійні стали показаннями до кесаревого розтину у 2,32 % жінок підгрупи 1.1.В.

З урахуванням особливостей підгрупи 1.1.А, що складається з вагітних з найбільш яскравими проявами ВПІ, можна ще раз підкреслити актуальність впливу останнього на перебіг вагітності і тактику розродження. Крім того, привертає увагу частота дисфункції лонного зчленування, яка може бути обумовлена поєднанням впливу інфекційного агента і ОПС.

Перебіг пологів ускладнився передчасним вилиттям навколоплідних вод у 12,24 % жінок у підгрупі 1.1.А, у 20,21 % та у 18,60 % ($p \leq 0,01$) відповідно до підгрупах 1.1.Б і 1.1.В; аномалії пологової діяльності спостерігалися в 3,06 % у підгрупі 1.1.А, у 8,16 % та 8,51 % випадків відповідно до підгрупах 1.1.Б та 1.1.В ($p \leq 0,01$). Крім того, патологічний перебіг послідового періоду пологів (щільне прикріплення посліду, дефект посліду) відмічений у 2,04 %, 4,25 % і 4,65 % жінок відповідно ($p \leq 0,01$). Досить високу частоту ускладнень 3-го періоду пологів, незважаючи на активне його ведення, мабуть, можна пояснити наявністю запальних, дистрофічних змін плаценти.

Стан новонароджених характеризувався наступними даними. Середня вага дітей у підгрупах склала (3318 ± 267) г, (3241 ± 315) г та (2989 ± 284) г

відповідно по підгрупах 1.1.А, 1.1.Б та 1.1.В; середній зріст – $(51,8 \pm 1,8)$ см, $(51,3 \pm 2,1)$ см та $(49,9 \pm 2,1)$ см відповідно по підгрупах.

При народженні на 1-й хвилині життя на 8 балів за шкалою Апгар у підгрупі 1.1.А було оцінено 90,81 % (89) дітей, у підгрупі 1.1.Б. – 82,97 % (78) і у підгрупі 1.1.В – 76,74 % (33) дітей; на 7 балів на 1-й хвилині, а потім на 8 балів (на 5-й хвилині) оцінено відповідно 8,16 % (8), 13,82 % (13) і 20,93 % (9) новонароджених. При народженні на 6-7 балів було оцінено 1 дитину (1,02 %) з першої клінічної групи, 3 дитини (3,19 %) з другої і одна дитина (2,32 %) – з третьої групи.

Виходячи з цих даних, можна говорити про більш високу оцінку адаптаційних можливостей дітей у підгрупі 1.1.А, матері яких отримували комплексну терапію (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

Оцінка новонароджених за шкалою Апгар у клінічних групах

Оцінка за шкалою Апгар	Підгрупа 1.1.А. n=98		Підгрупа 1.1.Б n=94		Підгрупа 1.1.В n=43		Критерій Фішера P ₂₋₄	Критерій Фішера P ₂₋₆
	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%	Абс.ч.	%		
	1	2	3	4	5	6		
8-8балів	89	90,81	78	82,97	33	76,74	p≤0,05	p≤0,01
7-8 балів	8	8,16	13	13,82	9	20,93	p≤0,01	p≤0,01
6-7балів	1	1,02	3	3,19	1	2,32	p≤0,05	p≤0,05

Ретельний клінічний огляд новонароджених дозволив виявити ряд змін у загальнофізикальному статусі дітей, стані кісткової системи, в первинних рефлексах періоду новонародженості.

ЗВУР плода виявлено у 3,06 % дітей у першій клінічній групі, у 10,63 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$), у 1.1.Б та у 11,62 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$) – у 1.1.В групі. Синдром пригнічення зазначено у 3,06 %, 11,70 % та у 11,62 % дітей ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$), синдром збудження частіше зустрічався у дітей у підгрупі 1.1.В

– 32,55 % проти 14,28 % в 1.1.А та 19,34 % в 1.1.Б ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$) (табл. 7.8).

Таблиця 7.8

Клінічна характеристика статусу, особливості періоду адаптації
новонароджених

Показник	Підгрупа 1.1.А, n = 98		Підгрупа 1.1.Б, n= 94		Підгрупа 1.1.В, n = 43		Значу щість Р 2-4	Значу щість Р 2-6
	Абс.ч	%	Абс.ч	%	Абс.ч	%		
	1	2	3	4	5	6		
ЗВУР	3	3,06	10	10,63	5	11,62	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$
Синдром пригнічення	3	3,06	11	11,70	5	11,62	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$
Синдром збудження	14	14,28	20	19,34	14	32,55		$p \leq 0,01$
Синдром дихальних розладів	1	1,02	4	4,25	2	4,65	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
Збільшення розмірів великого тім'ячка	24	24,48	37	39,36	17	39,53	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
Незарощення малого і бокових тім'ячок	8	8,16	18	19,14	9	20,93	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
Розходження вінцевого і стріловидного шва	12	12,24	20	21,27	12	27,90	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
Осередкі остеомаліції	4	4,08	8	8,51	4	9,30	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Кефалогематома	2	2,04	6	6,38	3	6,97	$p \geq 0,05$	
Варусна девіація стопи	5	5,10	11	11,70	4	9,30	$p \leq 0,05$	$p \geq 0,05$
Косолапість	4	4,08	8	8,51	4	9,30	$p \geq 0,05$	$p \geq 0,05$
Пригнічення крокового рефлексу	7	7,14	15	15,95	8	18,60	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,05$
Підвищення періостальних рефлексів	10	10,20	24	25,53	12	27,90	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$
Флексорне положення тіла	91	92,85	73	77,65	32	74,41	$p \leq 0,01$	$p \leq 0,01$
Транзиторная гіпотонія	11	11,22	19	20,21	9	20,93	$p \leq 0,05$	$p \leq 0,01$
Дисплазія кульшових суглобів			1	1,06				
Полідактилія					1	2,32		

При огляді головки новонароджених, стану швів, тім'ячок у підгрупах, пацієнтки яких отримували лише препарат кальцію, з більшою частотою відмічалось збільшення розмірів великого тім'ячка (24,48 %, 39,36 % та 39,53 %; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$), незрощення малого і бокового тім'ячка (8,16 %, 19,14 % и 20,93 %; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$), розходження вінцевого і стріловидного швів (12,24, 21,27 % і 27,90 %, $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$) відповідно по клінічних групах.

Осередки остеомалаяції (4,08 %, 8,51 % та 9,30 %, $p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$) кісток черепа і кефалогематоми (2,04 %, 6,38 % та 6,97 %, $p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,01$) частіше відзначалися у дітей підгруп 1.1.Б та 1.1.В.

Варусна девіація стопи була виявлена у 9,30 % дітей в клінічній групі 1.1.В, у 5,10 % – у 1.1.А та у 11,70 % – у 1.1.Б групі ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$), косолапість – у 9,30 %, 4,08 % і у 8,51 % дітей відповідно по названих групах ($p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$).

Пригнічення крокового рефлексу відмічалось у 7,14 % у підгрупі 1.1.А, у 15,95 % – у 1.1.Б та у 18,60 % – в 1.1.В ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$); у дітей підгрупи 1.1.В (27,90 %), частіше, ніж у підгрупах 1.1.А (10,20 %) та 1.1.Б (25,53 %) були посилені періостальні рефлекси ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$). Значних змін таких первинних рефлексів новонароджених, як пошуковий, смоктальний, долонно-ротний рефлекс Бабкіна, верхній і нижній хапальні рефлекси і рефлекс Бабінського виявлено не було.

М'язовий тонус характеризувався транзиторною гіпотонією з частотою 11,22 %, 20,21 % та 20,93 % відповідно по підгрупах 1.1.А, 1.1.Б і 1.1.В ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$); у інших новонароджених при народженні зберігалось флексорне положення тіла.

Крім того, у 1 дитини (2,32 %) у підгрупі 1.1.В було виявлено полідактилію, а у 1 (1,06 %) дитини у підгрупі 1.1.Б – дисплазію кульшових суглобів.

Аналіз перебігу періоду новонародженості свідчив про позитивний вплив запропонованого комплексного лікування на антропометричні показники дітей, мінералізацію кісткової тканини, загальний неврологічний статус.

При подальшому динамічному спостереженні упродовж першого року життя у дітей були виявлені окремі зміни в становленні статико-динамічних функцій. Простежено розвиток 68 дітей з першої клінічної групи (група 1.Д), що отримувала під час вагітності комплексну терапію (кальційвмісний препарат III покоління і імунокоректор), а також 88 дітей (група 2.Д), матері яких отримували тільки кальційвмісний препарат.

Діти в першій групі відрізнялися швидшими темпами набору маси тіла. У віці 1-2 місяці вага дітей склала $(4085 \pm 341,1)$ г, у 6-7 місяців – $(7832 \pm 234,1)$ г, у 12 місяців – $(11\ 547 \pm 375,3)$ г; у групі 1.1.Б вага дітей у ті ж терміни відповідно – $(3987 \pm 345,2)$ г, $(6785 \pm 245,2)$ г та $(10324 \pm 341,3)$ г. Зріст дітей у групі 1.1.А у вказаний віковий період складав $(56,3 \pm 0,75)$ см, $(66,7 \pm 2,70)$ см та $(77,5 \pm 3,61)$ см; у другій групі відповідно – $(55,4 \pm 1,81)$ см, $(64,3 \pm 3,42)$ і $(74,6 \pm 3,15)$ см.

Становлення статичних і динамічних функцій і темпи моторного розвитку дітей першої групи характеризувалися більшою адекватністю відповідно кожному віковому періоду. З першої групи утримувати самостійно голову в 1-2 місяці могли 88,23 % (60), з другої – 73,86 % (65) дітей ($p \leq 0,05$); переверталися самостійно в 2-3 місяці відповідно до груп 77,94 % (53) і 67,04 % (59) дітей ($p \leq 0,05$).

Надалі набули навичок повзання у віці 8 місяців 82,35 % і 64,77 % ($p \leq 0,01$); могли самостійно сидіти в 6-8 місяців 89,70 % (61) і 65,90 % (58) дітей ($p \leq 0,01$) відповідно до першої і другої клінічних груп. У віці одного року навчилися ходити 89,70 % (61) і 79,54 % (70) дітей ($p \leq 0,01$). Динаміка розвитку молочних зубів шестимісячному віку відповідала в 79,41 % та в 63,63 % випадків ($p \leq 0,05$); однорічному віку – у 86,76 % та 73,86 % дітей ($p \leq 0,05$) у першій і другій клінічній групах (табл. 7.9).

Таблиця 7.9

Характеристика темпів набору ваги, зросту і становлення динаміко-статичних функцій дітей протягом першого року життя

Показник	Група 1.Д n=68		Група 2.Д n=88		Достовірність
	Абс.ч	%	Абс. ч	%	
Утримування голови в 1-2 місяці	60	88,23	65	73,86	p≤0,05
Самостійний переверот у 2-3 місяці	53	77,94	59	67,04	p≤0,05
Навички повзання в 8 місяців	56	82,35	57	64,77	p≤0,01
Могли самостійно сидіти в 6-8 місяців	61	89,70	58	65,90	p≤0,01
Навчилися ходити в 12 місяців	61	89,70	70	79,54	p≤0,01
Зуби в 6 місяців	54	79,41	56	63,63	p≤0,01
Зуби в 12 місяців	59	86,76	65	73,86	p≤0,05
Динаміка набору ваги і зросту (M ± m)					
Вага в 1 місяць	4085 ± 341,1		3978 ± 345,2		p≤0,05
Вага в 6 місяців	7832 ± 234,1		6785 ± 245,2		p≤0,01
Вага в 12 місяців	11547 ± 375,3		1032 ± 341,3		p≤0,01
Зріст в 1 місяць	56,33 ± 0,75		55,42 ± 1,81		p≤0,01
Зріст в 6 місяців	66,72 ± 2,70		64,36 ± 3,42		p≤0,01
Зріст в 12 місяців	77,55 ± 3,61		74,67 ± 3,15		p≤0,01

Таким чином, запропонована терапія остеопенічного синдрому у вагітних із перинатальним інфікуванням сприяє усуненню клінічної симптоматики кальцієвої недостатності, нормалізації показників кісткового метаболізму, стабілізації структурного стану кісткової тканини і значному поліпшенню самопочуття пацієнток. Крім того, комплексна терапія, що включає

імуномодулятор та кальційвмісний препарат III покоління, позитивно впливає на перинатальні наслідки пологів, а також на динаміку антропометричних показників і становлення статико-динамічних функцій впродовж першого року життя у дітей, матері яких отримували під час вагітності розроблений комплекс. Розроблена схема лікування є патогенетично обґрунтованим, ефективним методом корекції остеопенічних ускладнень у вагітних із перинатальним інфікуванням.

РАЗДЕЛ 8

АНАЛІЗ ТА ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На теперішній час, разом із захворюваннями серцево-судинної системи, цукровим діабетом, патологія кістково-м'язевої системи є однією з провідних проблем, які значною мірою впливають на соціально-економічні процеси суспільства, здоров'я і якість життя в цілому [159, 174, 290, 514].

Частота захворювань кістково-м'язевої системи, зокрема остеопорозу невідмінно зростає і набуває характер «епідемії неінфекційного генезу», тому ВООЗ оголосила 2000 – 2010 рр. декадою опорно-рухової системи, поставивши ОП на 2-е місце після серцево-судинних захворювань. ОП помітно помолодшав і все частіше реєструється у людей молодого і середнього віку та у жінок частота переломів у яких у 3-6 разів вища за чоловіків [94, 109, 137, 210].

В Україні захворювання кістково-м'язевої системи також характеризуються широким поширенням серед населення і супроводжуються тривалою втратою працездатності і в структурі захворюваності та інвалідизації займають відповідно 4-е і 2-е місце після захворювань серцево-судинної, дихальної і травної систем. Показники поширення захворювання в різних регіонах країни за останні роки мають чітку тенденцію щодо підвищення [56, 84, 189, 192].

У сучасній медицині прийнято до уваги тезу, що джерела формування патології КТ закладені в дитячому і юнацькому віці [175, 236, 291, 365, 416]. Різномоментні внутрішні і зовнішні фактори [413, 415, 416, 449], що впливають на жіночий організм у період зачаття, внутрішньоутробного розвитку, дитинства, період статевого дозрівання, а також наявність супутніх захворювань серця, легень, шлунково-кишкового тракту та ін. відіграють значну роль у механізмах розвитку ОП [99, 192, 251, 257].

Останніми роками в науковій літературі з'явилися публікації, присвячені вивченню клінічних і метаболічних змін кісткової системи, які виникають при

вагітності, в т. ч. багато експериментальних досліджень [370, 374, 420, 437, 441, 442, 521].

Існує думка, що основною причиною розвитку ОП у жінок в віці до 45 років є втрата кальцію, що пов'язано з потребами під час вагітності і лактації [184, 286, 354, 371, 374].

Окремої уваги заслуговують розширення і розриви сідничних сполучень, зокрема, лонного сполучення, частота дисплазії лонного сполучення коливається від 2,2 % до 52 %. Велика різниця в оцінці частоти даної патології обумовлена недостатньою увагою дослідників, з одного боку, і відсутністю чіткої дефініції даного захворювання, з іншого [62, 114, 156, 157, 295, 262, 263].

Розвиток вагітності з моменту запліднення і до закінчення пологів супроводжується інтенсифікацією всіх видів обмінних процесів та складною перебудовою адаптаційно-компенсаторних механізмів материнського організму внаслідок створення нової ендокринної рівноваги [43, 169, 218]. Різко збільшена потреба організму вагітної в кальції і фосфорі обумовлюється необхідністю мінералізації скелету плода і створенням запасів кальцію для подальшої лактації [2, 227, 286, 399].

При порушенні компенсаторно-приспосувальних механізмів, які забезпечують кальцієвий гомеостаз при вагітності, виникає негативний кальцієвий баланс, що компенсується тільки шляхом посиленої резорбції кальцію з КТ та прогресуванням остеопенії [2, 184, 357, 364, 366, 396, 403].

Особливу роль у стані репродуктивного здоров'я жінки відіграє інфекційна патологія, що спостерігається в 10 % вагітних і значно впливає на показники репродуктивних втрат. Так, частота ранньої неонатальної захворюваності і смертності в випадку ВУІ коливається в межах від 5,3 % до 27,4 %, а мертвонародження досягає 16,8 % [87, 89, 124, 132, 182, 266].

За даними МОЗ України, сьогодні в нашій країні народжується тільки 6 % практично здорових дітей; кожна третя дитина має відхилення в фізичному чи психічному розвитку, кожна друга є носієм ЦМВ, ВПГ чи інших інфекцій.

Інфекційна патологія діагностується у 50-60 % госпіталізованих доношених і у 80 % недоношених новонароджених [87, 216, 314].

Персистуючий інфекційний вплив під час вагітності з генералізацією запального процесу, синдром системної запальної відповіді з активацією «цитокінового механізму регуляції гестаційного процесу» може проявлятися порушеннями ембріо- і органогенезу, функціонального становлення систем, а також віддаленими клінічними проявами. Вторинні імунодефіцитні стани збільшують ризик розвитку різних поліорганних дисфункцій, однією з яких є остеопороз [164, 208, 226, 254, 256, 375, 522].

При вивченні механізмів регулювання кальцієвого гомеостазу при вагітності необхідно враховувати вплив системних гормонів і місцевих чинників. В останні 2 десятиліття ідентифікована велика кількість цитокінів, що продукуються моноцитами та лімфоцитами і грають помітну роль у фізіологічному перебігу вагітності, а також відображають інтенсивність запальної реакції. Цитокіни беруть участь у процесах як формування, так і резорбції кістки і можуть бути потенційними кандидатами на пояснення патогенетичних механізмів розвитку остеопорозу у вагітних [104, 141, 285, 414, 418, 493, 520].

Ряд інфекційних захворювань, які розглядаються сучасною медичною наукою в якості перинатальних, є також причиною поразення кісткової системи. Порушення імунологічного статусу спостерігаються у 70-75 % хворих хронічними урогенітальними інфекціями, що може призводити до клініки запальних процесів з боку різних органів і систем [200, 221].

Так, у якості тригерних агентів реактивних артритів і остеопоретических поразень кісткової системи розглядаються *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumonia*, *Clostridium difficile*, *Ureaplasma urealiticum*, *Mycoplasma hominis* та ін. Зміни суглобів при хламідіозі є найбільш вираженими проявами хвороби Рейтера («реактивний урогенний артрит») [33, 46, 48, 135].

Клінічне розмаїття хламідійної і уреоплазменної інфекції, можливо, обумовлено різним внеском у патогенез як безпосередньо інфекційних агентів, так і імунологічних змін, що їх супроводжують [206].

При хронічній формі токсоплазмозу в 40-44 % випадків до процесу залучаються суглоби. Вражаються переважно великі суглоби нижніх кінцівок: кульшові, колінні, гомілковоступні. В окремих випадках артралгія носить генералізований характер [170, 226, 249].

Віл-інфекція, (приріст якої характеризується на Україні найбільшими темпами і більше 90 % серед інфікованих складають жінки репродуктивного віку), може впливати на кісткову тканину і суглоби з розвитком симптоматики, характерної для синдрому Рейтера [78].

За останні роки відзначається зростання стафілококових і стрептококових інфекцій, які можуть деякий час протікати приховано, часто у вигляді безсимптомної бактеріємії, у той же час різко виснажуючи компенсаторні механізми організму та підвищуючи ризик несприятливих результатів. Золотистий стафілокок і деякі види стрептококів є основними збудниками 70—80% септичних артритів (остеомієліти, артрити, остеоартрози, періостити та ін.) [1, 145, 226, 376, 384].

Половина жителів села і до 90 % міського населення у віці до 40 років інфіковані цитомегаловірусом. За відсутності імунної відповіді можливий розвиток генералізованої форми хвороби з ураженням внутрішніх органів і суглобів [108, 112, 172]. У дітей, що перенесли внутрішньотрубну ЦМВ-інфекцію та уникнули генералізації процесу, може спостерігатися затримка психомоторного розвитку, приглухуватість, порушення зору, аномалії розвитку зубів, розрідження кісткової тканини [70, 108, 180].

За різними оцінками, захворюваність герпетичною інфекцією серед вагітних жінок складає від 14 % до 36 % [124, 126, 140, 160]. Під впливом герпетичної інфекції спостерігається збільшення вироблення запальних цитокінів (ФНП, ІЛ-1 та ін.) і порушення імунологічної реактивності організму; вказані цитокіни беруть участь у розвитку остеопенічних ускладнень [22, 66, 208, 221].

ССЗВ та імунологічні зрушення сприяють порушенню метаболізму КТ: зокрема, встановлено, що прозапальні цитокіни (інтерлейкіни 1, 3, 6, 11, ФНПа, та ін.) мають здатність стимулювати кісткову резорбцію [249, 288, 360]. Активність запального процесу при ревматичних захворюваннях (рівень С-реактивного білка, маркери резорбції кістки) прямо корелює з показниками МЦКТ шийки стегна і хребта [308, 401].

У розвитку ОП при персистуючих запальних процесах велике значення надається порушенню синтезу та метаболізму вітаміна D. Зниження його рівня веде до збільшення кісткової резорбції за рахунок як негативного кальцієвого балансу, так і порушення формування КТ. Крім того, дефіцит $1,25(\text{OH})_2\text{D}_3$ викликає гальмування активації Т-лімфоцитів і процесу клітинної проліферації, сприяє прогресуванню імунопатологічного процесу [164, 360, 419].

При дослідженні рівня ФНПа і ІЛ- β на фоні ускладненої запальним процесом кістковій травмі виявлено, що їх рівень є значно вищим, ніж при травмах без запального процесу [289].

Основою для формування поліорганних змін при ВПІ стає генералізована ендотеліальна дисфункція з порушенням регуляції судинного тонуусу і проникності, антифібринолітичної і прозапальної активності, збільшенням прокоагулянтної, проагрегантної здатності ендотелію внаслідок дії цитокінів [22, 70].

Згідно з сучасними уявленнями, фізіологічна вагітність характеризується розвитком запальної реакції особливого типу, коли спостерігається активація приротженої ланки імунної системи матері: створюється мікрооточення, у якому відбувається контакт антигенів плода з клітинами адаптивної специфічної ланки імунної системи матері. При цій реакції спостерігається толерантність імунної системи вагітної жінки і можна говорити про «супресивний» запальний процес, який докорінно відрізняється від «агресивного» запалення при інфікуванні [141, 219, 273].

За певних умов і різних ускладнень гестаційного процесу, зокрема при перинатальному інфікуванні, матково-плацентарні макрофаги, покликані

здійснювати неспецифічний захист від дії патогенних чинників, стають продуцентами «агресивного» або «абортивного» запалення. У нормі Т-лімфоцити не впливають на кістковий метаболізм; при патологічній активації Т-лімфоцитів спостерігається порушення балансу «прозапальних» і «антизапальних» цитокінів, що індукує порушення метаболізму кістковою тканиною [404, 505].

Не виключено наукову тезу, що персистуюче інфікування фетоплацентарного комплексу у вагітних із різними варіантами інфекцій із сімейства TORCH також може впливати на стан кісткового метаболізму з подальшим зростанням ризику материнського і перинатального травматизму в пологах. Отже, з такої точки зору, патогенетичні механізми розвитку патології кісткової тканини у даної когорти вагітних практично не вивчені; відповідно, відсутні рекомендації щодо можливості своєчасної діагностики, профілактики та лікування.

Відповідно до поставлених завдань дослідження нами були вибрані основні напрями досліджень: 1) ретроспективний аналіз медичної документації і даних ультразвукової остеоденситометрії з метою виявлення епідеміологічних особливостей патології кісткової тканини у жінок репродуктивного віку; 2) ретроспективний аналіз клінічного перебігу вагітності, особливостей тактики розродження, результату пологів у жінок із патологією кісткової тканини за даними історій пологів по клінічному пологовому будинку №5 м. Одеси за період 2006-2011 рр.; 3) вивчення взаємозв'язку частоти та епідеміологічної ролі перинатальних інфекцій у розвитку остеопенії і остеопорозу у вагітних по сукупності даних клінічного обстеження; 4) проспективне вивчення перебігу вагітності, пологів, післяпологового періоду у вагітних із патологією кісткової тканини на фоні перинатального інфікування при застосуванні запропонованих диференційованих схем комплексного лікування патології кісткової тканини з обліком особливостей патогенезу; 5) проспективне обстеження та спостереження за розвитком кістково-м'язової системи новонароджених

упродовж першого року життя, народжених від матерів із патологією кісткової тканини і перинатальним інфікуванням.

Ретроспективний аналіз епідеміологічних особливостей патології кісткової тканини у жінок репродуктивного віку проводили шляхом відбору амбулаторних 1080 медичних карт, анкет і даних ультразвукової денситометрії жінок репродуктивного віку одного з районів м. Одеси, які звернулися по медичну допомогу в стоматологічний центр «Овасак» в період 2006-2009 рр. Критерієм відбору жінок був вік 18-44 роки, відсутність вагітності на момент звернення по медичну допомогу. У процесі дослідження отримані наступні результати.

Середній вік пацієнок склав $(31,23 \pm 2,31)$ рік (від 21 до 44 років). Перебували в активному репродуктивному віці: 21-25 років – 28,88 % , 26-30 років – 35,27 %, 31-35 років – 25,83 %. У віці 36-40 років перебували 8,51 %, більше 40 років – 1,48 %.

Соціальний статус характеризувався наступними рисами: працівники розумової праці склали 54,25 %; жінки, робота яких пов'язана з фізичним навантаженням – 21,66 %, непрацюючі – 24,07 %. Більше половини жінок за родом своєї діяльності вели малорухомий спосіб життя.

Тендитною статурою з ІМТ менше $18,5 \text{ кг/м}^2$ відрізнялися 21,57 % жінок. Нормальний ІМТ (18,5 - 24,9) спостерігався у 42,1 %, надлишкова вага з ІМТ у межах 25-29,9 спостерігалась у 21,9 %. В інших 14,35 % з ІМТ більше 30 відзначалося порушення жирового обміну різного ступеня. Середній зріст жінок склав $(166,23 \pm 4,67)$ см, середня вага – $(62,66 \pm 2,17)$ кг.

До європеїдної раси належали 96,20 % жінок, до монголоїдної – 3,79 %.

Оцінка спадкового анамнезу в обстеженій нами групі свідчила про наявність патології кісткової тканини в родичів у вигляді патологічних переломів у 64 жінок (5,9 %). Активному способу життя, регулярним заняттям спортом (фітнес, аеробіка, аква-аеробіка, танці й ін.) з дозованими фізичними навантаженнями віддавали перевагу 34,72 % від чисельності вибірки.

Середній вік менархе відповідав ($13,42 \pm 0,09$) років. Порушення менструальної функції відзначалося в 27,87 %; у вигляді альгодисменореї – в 6,57 %, альгоменореї – у 10,27 %; предменструальний синдром спостерігався в 8,42 %; на пізнє менархе вказали 13,4 % жінок.

В обстеженій групі відзначалася велика питома вага жінок-курців – 31,57 %, при цьому стаж куріння в них перевищував 8 і більше років. Практично у всіх пацієнток (89,6 %) при зверненні виявлені захворювання зубів у вигляді парадонтозу й карієсу. Тільки 10,37 % не мали стоматологічних проблем. Парадонтоз виявлений в 36,38 % випадків.

При аналізі анкет виявлено, що у більшості пацієнток анамнез обтяжений екстрагенітальною патологією. Захворювання серцево-судинної системи виявлено у 37,77 %, у т.ч. НЦД за гіпотонічним типом – в 17,3 %, НЦД за гіпертонічним типом й гіпертонічна хвороба була в 12,12 %, ревмокардит, пролапс мітрального клапана – в 8,42 % жінок. На наявність хронічного тонзиліту вказали 10,55 %.

Захворювання щитовидної залози відзначалося в 11,9 % пацієнток; у більшості випадків це був дифузійний еутиреодний зоб – 9,16 %, гіперфункція щитовидної залози спостерігалася в 2,22 %, гіпофункція – в 0,55 % випадків.

Проблеми зі шлунково-кишковим трактом у вигляді хронічного гастродуоденіту виявлено в 12,12 %, захворювання гепатобіліарної системи (гепатит, холецистит) – у 4,35 %, хронічний коліт – у 2,22 %, виразкова хвороба шлунку й дванадцятипалої кишки – у 2,59 % жінок. Питома вага захворювань нирок, що грають істотну роль у розвитку захворювань кісткової тканини, склала 18,42 % ; в основному це були пієлонефрити; в 1,66 % з них в анамнезі була вказівка на гломерулонефрит, у 2,31 % пацієнток – сечокам'яна хвороба.

Репродуктивна функція в обстеженій групі жінок характеризувалася наступним: у 37,22 % пацієнток в анамнезі були 1 пологи, у 34,07 % – 2, у 9,35 % – 3 пологів, 18,42 % ще не народжували.

При дослідженні стану кісткової тканини методом ультразвукової денситометрії в зоні п'яткової кістки патології не виявлено у 44,16 % жінок;

T-критерій у пацієнок даної групи перебував у межах до - 1 СВ від пікової кісткової маси. В інших 52,66 % дані за T-критерієм з показниками від -1СВ до -2,5 СВ свідчили про наявність остеопенії, у 3,24 % випадків виявлений остеопороз; T-критерій у даній групі перевищував -2,5 СВ від пікової кісткової маси; тобто більш ніж у половини (55,83 %) жінок репродуктивного віку було зниження мінеральної щільності кісткової тканини.

Отже, з'ясовано, що 1) патологія кісткової тканини у вигляді остеопенії і остеопорозу є більше, ніж у половини жінок репродуктивного віку; 2) соматичний анамнез пацієнок значно обтяжений наявністю захворювань серцево-судинної (37,77 %), шлунково-кишкової (21,57 %) і сечовидільної (13,42 %) систем, а також захворюваннями щитовидної залози (11,9 %). Кожне із зазначених захворювань відіграє свою певну роль у патогенетичних механізмах розвитку ОП. Більше третини жінок палять (тривалий стаж паління), мають порушення менструальної функції; чверть опитаних жінок ведуть малорухомий спосіб життя.

При ретроспективному дослідженні 6204 історій вагітності і пологів за період 2007-20011рр., які народили в міському клінічному пологовому будинку №5 м. Одеси, для ретельного вивчення було виділено 52 історії з діагностованими захворюваннями кістково-суглобової системи і хребта різного генезу, що склало 0,83 %. Необхідно відмітити наступне: очевидно, факт наявності патології опорно-рухової системи знайшов відображення в історіях пологів у випадках, коли вказана проблема яким-небудь чином могла вплинути на тактику ведення пологів і розродження.

Аналіз перебігу вагітності і пологів у 52 жінок із захворюваннями кістково-суглобової системи різного генезу дозволив виявити наступне.

При вивченні загальносоматичного анамнезу виявлено, що практично у кожної жінки з цієї групи була екстрагенітальна патологія.

По 15,38 % жінок вказали на наявність в анамнезі захворювань серцево-судинної й сечовидільної систем. Вегето-судинна дистонія була в 13,46 %,

пролапс мітрального клапана набутого генезу без порушення кровообігу – в 1,92 %, хронічний цистит – у 5,76 %, хронічний пієлонефрит – у 9,61 %.

Майже в третини вагітних (28,8 %) в анамнезі були захворювання шлунково-кишкового тракту: хронічний гастрит (13,6 %), холецистит (9,61 %), панкреатит (5,76 %). У кожній п'ятій жінки (21,15 %) відзначалося варикозне розширення вен нижніх кінцівок; у 3,84 % була пупкова кіла. На наявність хронічного гаймориту й хронічного тонзиліту вказали по 9,61 %. У 34,61 % в анамнезі були вказівки на травму. Остеохондроз хребта був виявлений більш ніж у третини пацієток – 32,64 %; у п'ятій частини (19,23 %) пацієток був виявлений сколіоз хребта грудного й грудо-поперекового відділів хребта. У 5,76 % розвиток остеохондрозу характеризувався протрузією дисків попереково-крижового відділу хребта, у 3,84 % – грижею Шморля. У 7,69 % випадків був установлений діагноз посттравматичного спондилолістезу крижово-куприкового зчленування з деформацією куприка. У 3,84 % випадків виявлений псевдоартроз крижово-куприкового зчленування; в одному випадку (1,92 %) – посттравматичний кіфосколіоз попереково-крижового відділу хребта III-IV ст. із деформацією таза у вигляді косозміщеного таза й ще в одному – посттравматична флексія правого напівтазу з відносним укороченням правої ноги. Також по одному випадку (1,92 %) прийшлося на посттравматичний двосторонній артроз крижово-клубових зчленувань та стан після травматичного вивиху голівки правого стегна; у п'ятьох випадках (9,61 %) були виявлені посттравматичні кісткові екзостози в малому тазі. У 34,61 % жінок в анамнезі є вказівки на травму (ДТП, падіння з висоти, падіння з велосипеда, падіння на дитячих площадках).

Уроджена патологія опорно-рухової системи була виявлена в 26,92 % жінок: у 9,61 % – анатомічне звуження кісткового таза, а у 15,38 % – вроджена дисплазія кульшових суглобів, в 1,92 % – киста куприка. Особливої уваги заслуговує частота сімфізіопатій, що була діагностована практично в кожній четвертій жінки в досліджуваній групі й склала 23,07 %, в 11,53 % з них – з діастазом лонного зчленування більше 10 мм. Одна пацієнтка вказала на розрив

лонного зчленування в перших пологах (1,92 %). Відповідно до проведеного ретроспективного аналізу історій пологів, частота симфізитів склала 0,19 % від загальної чисельності проаналізованих історій.

Перебіг вагітності в жінок із проблемами кістково-суглобної системи характеризувався рядом ускладнень. Так, ранні гестози спостерігалися більш ніж у третини (32,69 %) вагітних. У третини пацієток (30,76 %) спостерігалася загроза переривання в строках до 22 тижнів, ще в 15,38 % пацієток – загроза передчасних пологів. Вагітність ускладнилася гестаційними набряками у 11,53 %, преєклампсією – у 5,76 %, анеміями I-II ступеня – у 59,61 % жінок; у 5,76 % жінок вагітність ускладнилася ЗВУР плода.

У кожної десятої вагітної спостерігалися низька плацентация і кальциноз плаценти, у кожної п'ятої – гіпертрофія плаценти, у кожної четвертої – мало- або багатоводдя.

У термін закінчилася вагітність в 96,15 %, передчасно – у 3,84 % жінок. Народилося 53 дитини: з них 3 – 5,66 % недоношених (1 – двійня, недоношеність I ступеня). У тазовому передлежанні народилося 2 дитини (3,84 %). Передчасним вилиттям навколоплідних вод ускладнилося 17,7 % пологів, гіпотонічної дисфункцією матки – 1,92 % пологів. В одному випадку (1,92 %) спостерігалася картина клінічно вузького таза.

З усіх жінок самостійно народили 5,76 %, інші 94,23 % були розроджені шляхом операції кесаревого розтину, у т.ч. за показаннями з боку кістково-суглобової системи – 73,46 %, в інших 26,53 % випадків показання до кесарева розтину були акушерськими (рубець на матці – 7 випадків, клінічно вузький таз, ножне передлежання плода, косе положення плода після вилиття вод, розгинальне вставляння голівки плода в задньому виді на фоні аномалії розвитку (сідлоподібна матка), дистрес плода під час вагітності, високе пряме стояння голівки плода – по 1 випадку).

Аналіз лабораторних показників у жінок із патологією кістково-суглобової системи (аналізи крові загальні, бактеріоскопії і бактеріологічні обстеження, обстеження на TORCH- інфекції) свідчив про наявність інфекційно-запальних

змін в системі мати-плацента-плід. За даними гемограм, що проводилися упродовж вагітності (2-3, у деяких випадках 4 і більше разів) хоч би один раз виявлялися зміни, характерні для запального процесу. Висока частота лейкоцитозу (більше 9,8 Г/л), виявленого в 36,53 % жінок; сегментноядерний зсув лейкоформули був виявлений у 9,61 %, паличкоядерний – в 11,53 % випадків. Кількість лімфоцитів перевищувала 37 % в 17,3 % жінок, моноцитів понад 11 % виявлено в 7,69 % випадках; показники ШОЕ перевищували 25 мм/годину у 15,38 % пацієток. Безсимптомну бактериурію було виявлено в 13,46 % вагітних.

Особливої уваги заслуговує обстеження даної групи жінок на TORCH – інфікування. Відповідно до результатів ІФА-дослідження, у багатьох жінок були виявлені імуноглобуліни класу G у високих титрах, характерні для токсоплазмозу (15,38 %), цитомегаловірусної (26,92 %), герпетичної інфекції (23,07 %), хламідіозу (7,69 %). При бактеріоскопічному і бактеріологічному дослідженні мазків у 5,76 % виявлено носійство *Staphylococcus aureus*, у 25 % – *Candida albicans*, лейкоцитоз, що перевищує 30 у поле зору, був виявлений у 23,07 % вагітних.

Отже, ретроспективний аналіз соматичного, репродуктивного анамнезу, перебігу вагітності, пологів і тактики розродження вагітних із патологією кісткової системи різного генезу свідчив про високу частоту ускладнень вагітності та перебігу пологів у цих жінок; у цих жінок набагато частіше проводиться операція кесаревого розтину. Результаті лабораторних даних відбивали наявність перинатального інфікування. У зв'язку з вищесказаним, поглиблене динамічне вивчення структурного стану і мінеральної щільності кісткової тканини у вагітних із перинатальним інфікуванням. є дуже актуальним.

У ході проспективного аналізу обстежено 363 вагітні, які знаходилися під наглядом у жіночій консультації №1 пологового будинку №5 м. Одеси, на базі стоматологічного центру «Овасак» упродовж 2008 -2010 років. Вагітні були розділені на 3 групи. Основну групу (І-А) склали 192 вагітних з остеопенічним

синдромом на фоні верифікованого перинатального інфікування; до групи порівняння (І-Б) увійшли 43 вагітні з інфікуванням без остеопенії, до контрольної групи (ІІ) – 128 жінок із фізіологічним перебігом гестаційного процесу і без патології кісткової тканини при первинному обстеженні.

Критеріями для створення груп вагітних стали: 1) виділення групи ризику по внутрішньоутробному інфікуванню на підставі оцінки чинників ризику, що включають дані репродуктивного і соматичного анамнезу, особливості способу життя, професії, соціального статусу, шкідливих звичок; 2) наявність верифікованого перинатального інфікування (як мінімум підтвердженого двома методами дослідження); 3) наявність клінічних, параклінічних і лабораторних ознак перинатального інфікування.

За віком, паритетом пологів, характером соматичних проблем групи обстеження не мали суттєвої різниці.

На проспективному етапі вік пацієнток в основній групі коливався в межах 18 – 44 роки, середній дорівнював ($27,16 \pm 0,9$) року. Основна кількість жінок перебували в активному репродуктивному віці (від 21 до 35 років) як в основній, так і в контрольній групі. В основній групі вік 21-25 років представлений 28,51 %, у контрольній – 30,46 %, 26 -30 років – 25,53 % та 32,03 %, 31 -35 років – 19,57 % та 18,75 % жінок відповідно до основної і контрольної груп. Отже, віковий склад пацієнток на ретроспективному та проспективному етапі був порівнянним ($p > 0,05$). У вікових групах 35-40 і більше 40 років у групах виявився практично однаковий відсоток вагітних: 35-40 років – 12, % і 10,15 % відповідно по І та ІІ групах, більше 40 років – 1,27 % і 1,13 % жінок.

З дослідження були виключені юні першовагітні, оскільки в цій віковій групі триває формування і досягнення піку кісткової маси, що може впливати на досліджувані параметри кісткової тканини.

В основній групі займалися розумовою працею 56,17 % обстежених, з фізичним навантаженням праця була пов'язана у 18,72 %, інші 25,11 % жінок не мали постійної роботи. У контрольній групі непрацюючі склали 18,75 %, з

важкою фізичною роботою праця було зв'язано 16,40 %, інші 64,84 % вагітних займалися розумовою працею.

Отже, вплив таких чинників, як важка фізична праця і малорухомий спосіб життя на стан кісткової тканини в основній і контрольній групах не мали суттєвої різниці. В обох групах малорухомий спосіб життя вели більше половини жінок. Відомо, що дозовані фізичні навантаження мають протективний вплив на кісткову тканину [191], тобто спосіб життя обстежуваних пацієнток є одним з можливих чинників, сприяючих зниженню щільності кісткової тканини.

При оцінці індексу маси тіла (з урахуванням рекомендацій ВООЗ, 1997 р.) в обстежуваних групах не було жінок із вираженим дефіцитом маси тіла. У більшості випадків вагітні були нормостенічного типу статури. З показниками ІМТ=18-25 кг/м² (нормальна маса тіла) в основній групі було 29,78 %, у контрольній – 26,56 %. Надмірну вагу тіла (ІМТ=25-30 кг/м²) мали 30,63 % та 28,9 % відповідно. У 21,70 % і 27,78 % жінок I та II груп вагітних ІМТ відповідав 30-35 кг/м², що характерно для ожиріння першого ступеня. Дефіцит маси тіла (ІМТ 16-18 кг/см²) відзначався у 17,87 % основний та у 18,75 % жінок контрольної групи. Відомо, що дефіцит маси тіла може бути однією із умов недостатньої МЦКТ [207, 210].

В основній групі 54,89 % жінок предстояли перші пологи, 45,10 % – другі. У групі контролю першовагітними були 44,53 %, з них повторнородячими – 55,46 % вагітних ($p \leq 0,05$).

В анамнезі в 11,06 % жінок I групи були вагітності, що закінчилися втратами плода, у групі контролю таких жінок було в 4 рази менше – 3,12 % ($p \leq 0,01$). У 16,27 % жінок із I та в 7,01 % із II групи в анамнезі були медичні аборти ($p \geq 0,05$). На наявність передчасних пологів в анамнезі вказали 3,77 % жінок із I групи, у контрольній групі таких жінок не було.

Попередня вагітність була ускладнена пізнім гестозом у 6,6 % та 2,81 % жінок відповідно по групах ($p \leq 0,05$). Крім того, у частини жінок в анамнезі були артіфіціальні аборти: серед первісток I групи – у 8,52 %, контрольної – у

5,26 % жінок; серед повторнородячих – у 19,81 % та у 14,08 % відповідно по групах. В анамнезі у 8,49 % вагітних з основної та 2,81 % з групи контролю було розродження операцією кесаревого розтину ($p \leq 0,05$). Отже, у I групі акушерський анамнез був обтяжений репродуктивними втратами у 12,34 % жінок.

Вивчення гінекологічного анамнезу показало, що в I групі в 14,89 % жінок було порушення менструальної функції у вигляді альго-дисменореї, у II групі цей показник був у два рази меншим – 7,03 % ($p \leq 0,01$); пізнь менархе спостерігалось в 14,04 % та в 6,25 % пацієнток відповідно ($p \leq 0,01$). Наявність в анамнезі хронічного сальпінгофориту вказали 23,82 % з I та 13,28 % жінок з II групи ($p \leq 0,05$). Крім того, у 25,95 % вагітних у I та у 4,68 % ($p \leq 0,01$) у II групі була виявлена патологія шийки матки (справжні ерозії, ендocerвіцити, ектопії, цервіцити, фолікулярно-кистозні ерозії, дисплазії I ступеня). На ранній початок статевого життя вказали 16,59 % та 7,81 % відповідно по групах ($p \leq 0,01$). У 0,85 % жінок із I групи вагітність наступила на фоні міоми матки; в однієї з них був корпоральний субсерозно-інтрамуральний вузол розміром 3*4 см по передній стінці матки, міома діагностовано за 2 роки до настання вагітності у віці 34 років, у другої в малих строках вагітності були виявлені вузли діаметром 2-3 см. Крім того, у 1,27 % вагітність наступила після лікування безпліддя.

Середній вік початку статевого життя у групі вагітних з ВПІ був вірогідно меншим порівняно із групою контролю й дорівнював ($17,4 \pm 0,2$) років проти ($20,4 \pm 0,4$) років ($p < 0,001$). Часта зміна полових партнерів у сполученні з раннім початком полового життя відзначалася в 16,59 % та 7,81 % відповідно ($p \leq 0,05$).

Аналіз гінекологічної захворюваності, репродуктивного анамнезу відображає наявні в жінок основної групи порушення ферментативних, метаболічних процесів в ендо- та міометрії, які можуть впливати на перебіг і результат вагітності. Високий рівень гінекологічної захворюваності в основній групі свідчить про наявність етіологічних передумов, що обумовлюють її

формування. Пізнє становлення менструальної функції в цій групі характерне для дисбалансу в синтезі статевих стероїдів: ізольована затримка менархе може бути обумовлена дефіцитом статевих гормонів. Навіть у здорових дівчаток менархе може настати через 5 і більше років після початку статевого розвитку, причому фертильність у зрілому віці не порушується. Більш коротка дія естрогену від початку пубертату до моменту досягнення пікової маси кісткової тканини може пояснити, чому пізніше менархе є чинником ризику остеопорозу [339, 383].

Відомо, що екстрагенітальна патологія є одним із факторів розвитку остопорозу [210]. На наявність в анамнезі хронічного пієлонефриту вказали 4,68 % жінок з I та 3,9 % ($p \geq 0,05$) з II груп, хронічного бронхіту – 3,82 % та 3,15 % відповідно ($p \geq 0,05$); у 7,23 % та у 7,03 % вагітних відповідно по групах був хронічний тонзиліт ($p \geq 0,05$). У 4,25 % з I та у 4,15 % ($p \geq 0,05$) пацієток II групи були захворювання шлунково-кишкового тракту (холецистит, дискинезія жовчовивідних шляхів, гастрит). Порушення жирового обміну I ступеня виявлене в 14,04 % та 12,5 % жінок I та II груп ($p \geq 0,05$); НЦД відзначалася в 6,8 % та 6,25 % жінок відповідно по групах ($p \geq 0,05$). Також у 3,4 % вагітних в I та 3,12 % – у II групі виявлене дифузне збільшення щитовидної залози I-II ступеня без порушення функції ($p \geq 0,05$). Одна пацієтка (0,42 %) з I групи з дитинства перебувала під наглядом із приводу пролапсу мітрального клапана без прогресування й порушення кровообігу.

Отже, вікові показники, антропометричні дані, професійна і расова приналежність обстежених пацієток, екстрагенітальна захворюваність свідчать про однорідність вибраної когорти вагітних, що має значення при вивченні генетичних, ендо- і екзогенних середовищних чинників ризику і можливих причин розвитку остопорозу у вагітних із ВПІ.

З моменту запліднення і до завершення пологів вагітність супроводжується посиленням метаболічних процесів: максимальні зміни спостерігаються в обміні вуглеводів, жирів, водно-електролітному обміні, меншою мірою змінюється білковий обмін. У метаболізмі кісткової тканини відіграють

важливу роль збільшення ОЦК, об'єму позаклітинної рідини, збільшення швидкості клубочкової фільтрації, зміна білкового складу крові і трансплацентарне перенесення кальцію [2]. При різних ускладненнях гестаційного процесу може спостерігатися порушення адаптаційно-компенсаторних механізмів, що забезпечують адекватну реакцію організму вагітної на зміни і розвиток внутрішньоутробного плода.

У процесі гестації в обстежених вагітних був відзначений ряд ускладнень. У кожної третьої (32,76 %) вагітної в I групі спостерігався ранній гестоз; у групі контролю це ускладнення було в 18,75 % жінок ($p \leq 0,01$).

Загрозою переривання в терміні до 22 тижнів вагітність ускладнилася в 28,93 % і в 3,12 % випадків ($p \leq 0,01$); синдром загрози переривання в 5,53 % і 1,56 % відповідно по групах супроводжувався кровомазанням унаслідок відшарування хоріона ($p \leq 0,05$). Надалі кожна четверта (23,82 %) вагітна з I групи проходила курс лікування в стаціонарі у зв'язку з загрозою передчасних пологів, у II групі дане ускладнення було в 4,68 % жінок ($p \leq 0,01$). Анемії вагітних I - II ступеня були діагностовані в 38,72 % та в 15,62 % жінок відповідно по групах ($p \leq 0,01$).

У 4,25 % та 3,12 % жінок відповідно по групах вагітність ускладнилася преєклампсією легкого ступеня; у 3 випадках (1,27 %) з I групи – середнього ступеня важкості. Випадків важкої преєклампсії не було. Гестаційний пієлонефрит діагностовано у 8,08 % та 3,12 % пацієток відповідно по групах ($p \leq 0,05$). У 4,68 % жінок із I групи під час вагітності спостерігалось загострення генітального герпесу.

Дисфункція плаценти в різних термінах вагітності була діагностована в кожній п'ятій вагітній з I групи (20,42 %), у 5,10 % випадків дисфункція плаценти супроводжувалася ЗВУР плода. У II групі ці показники дорівнювали відповідно 3,9 % та 0,78 % ($p \leq 0,01$).

Патологічне збільшення маси тіла спостерігалось в 4,25 % з основної та у 4,68 % вагітних із контрольної групи. В 1,27 % пацієток із I групи було виявлено ІЦН змішаного генезу, що у терміні 14 -17 тижнів було кореговано

акушерським песарієм у 2-х жінок, і в однієї у зв'язку з наявністю старого акушерського розриву шийки матки II ступеня був накладений П-подібний шов.

Вагітність у жінок обох груп завершилася в термінах 37-41 тиждень, середній термін пологів склав $(38,5 \pm 1,2)$ тижнів. Пологами через природні пологові шляхи в основній групі вагітність закінчилася в 86,38 %, інші 13,61 % жінок були розроджені операцією кесаревого розтину. У контрольній групі 94,53 % народили самостійно, кесарів розтин зроблений у 5,46 % випадків.

Провідне місце в показаннях до розродження оперативним шляхом зайняла неспроможність рубця на матці, що склала 37,50 % та 42,85 % відповідно до груп. Друге місце в I групі зайняло загострення генітального герпесу – 18,75 %, третє – дистрес плода, частота якого склала 21,87 % в I та 14,28 % – у II групі. У I групі причиною дистресу плода стали дисфункція плаценти і анатомічні зміни пуповини («тонка» пуповина, відсутність «вартонового» студня), тобто мала місце хронічна патологія, тоді як у групі контролю спостерігалася аномалія розташування пуповини.

У I групі також відзначалися наступні показання для оперативного розродження: симфізит, безпліддя, що лікувалося тривалий час, ВІЛ-інфекція, двійня (тазове передлежання 1 плоду). У II групі в одному випадку був діагностований дистрес плода в першому періоді пологів, інтраопераційно виявлений справжній вузол пуповини. По 14,28 % припало на клінічно вузький таз, ножне передлежання плода й аномалію пологової діяльності.

Пологи ускладнилися передчасним вилиттям навколоплідних вод у 12,34 % і 3,12 % відповідно до груп ($p \leq 0,01$). У 4,25 % жінок із ВПІ відзначалися аномалії пологової діяльності (гіпотонічна дисфункція, дискоординувана пологова діяльність); у II групі – у 2,34 % жінок ($p \leq 0,01$). Патологічний перебіг послідового періоду – щільне прикріплення посліду відзначалося в 2,12 % жінок з I групи, у зв'язку із чим було зроблено ручне відділення й виділення посліду. Зроблено епізію- та перинеотомій із приводу загрози розриву промежини в 5,95 % і 3,90 % жінок відповідно по групах ($p \leq 0,05$).

Персистуюча інфекційна патологія, частота якої у вагітних складає від 10 % до 40 % [176, 216, 217] суттєво впливає на якість життя в цілому, викликаючи клінічну картину вторинного імунодефіциту і хронічні запальні процеси в різних органах-мішенях. Синдром системної запальної відповіді та імунологічні порушення можуть сприяти порушенню метаболізму кісткової тканини [387, 398]. Мабуть, високу частоту ускладнень у перебігу гестаційного процесу і пологів в основній групі можна пояснити наявністю проліферативних або деструктивних змін у матково-плацентарній системі внаслідок персистуючого запального процесу [10, 351].

В основній групі вагітних при обстеженні на TORCH-інфікування виявлений наступний спектр збудників.

Хламідійну інфекцію (IgG у високих титрах) було виявлено в третини вагітних з ВПІ – 28,51 % (67 осіб); IgM були виявлені в 5,97 %, а IgA в 8,95 % з них. При бактеріологічному дослідженні діагноз хламідіозу був підтверджений у 52,23 % жінок з підвищеним титром IgG. Ці результати корелюють із частотою патології шийки матки, виявленої у вагітних із ПППК. За науковими даними, цервіцити є у вагітних найбільш частим осередком хламідійної інфекції [33, 46, 48, 154, 200, 457].

Токсоплазмоз верифіковано у 40 % вагітних (IgG – $(255,74 \pm 13,99)$ при пороговому значенні 10 МЕ/мл); у 11,7 % виявлені також IgM ($0,652 \pm 0,04$ ОЩ при пороговому значенні – 0,27 ОЩ). За наявності тільки IgG низькоавідні антитіла (авідність <30 %) визначалася в крові у 36,17 % жінок з IgG. Окрім ІФА, діагноз токсоплазмозу підтверджений методом ПЛР.

Картина бактеріального вагінозу з виділенням дріжджоподібних грибів роду *Candida* склала 24,68 %, гарднерельозу – 21,27 %; мікоплазми виділені у 4,25 %, уреоплазми – у 17,87 %.

Анти-ЦМВ IgG ($0,834 \pm 0,02$) ОЩ (при пороговому значенні 0,219 ОЩ) виявлені у 24,25 %, IgM ($1,199 \pm 0,14$) ОЩ (при пороговому значенні – 0,315 ОЩ) – у 13,50 % з них. У разі виявлення тільки IgG низькоавідні антитіла визначалися у 33,33 % вагітних з анти - ЦМВ IgG. Приблизно з такою ж

частотою виявлялася і герпетична інфекція: анти - ВПГ IgG ($0,959 \pm 0,03$) ОЩ (при пороговому значенні $0,296$ ОП) – у $24,25$ %, а IgM ($0,814 \pm 0,09$ ОЩ) – у $5,26$ % з них. Низькоавідні антитіла були виявлені в $29,82$ % випадків.

Частота ВІЛ-інфекції серед обстежених вагітних склала $0,85$ %. Носіями HBsAg і HCV-антигенів були відповідно $1,7$ % та $1,27$ % вагітних основної групи. Частота колонізації піхви *Streptococcus Haemolyticus* склала $15,31$ %, а *Staphylococcus aureus* – $16,17$ %. Відзначалася висока частота мікст-інфікування: найчастіше сполучалися ЦМВ і ВПГ- інфекції, токсоплазмоз і ЦМВ, уреоплазмоз і мікоплазмоз тощо. Подальші спостереження показали, що наявність перинатальної інфекції збільшує ризик порушень ремоделювання кісткової тканини удвічі (ВШ=2,2 (ДІ95 % 1,4-2,9).

При ультрасонографічному обстеженні вагітних із ППК про наявність перинатального інфікування свідчили наступні дані.

Гіпоплазія ворсин хоріона з його потоншенням по всій окружності, зниженням ехогенності, переривчастістю й згладженістю зовнішнього контуру була виявлена в $5,95$ % пацієток I групи. У $10,21$ % вагітних спостерігалася низька плацентажія, у $2,97$ % – крайове передлежання плаценти. У II групі низька плацентажія відзначалася в 5 разів рідше ($2,34$ %, $p \leq 0,01$), випадків передлежання хоріона (плаценти) не було.

У $5,10$ % та $1,56$ % жінок відповідно до I і II груп у терміні вагітності до 12 тижнів спостерігалися кров'яністі виділення, що свідчило про порушення процесів імплантації, васкуляризації хоріона, загрозу переривання вагітності. Амніотичні перетяжки виявлені в $5,10$ % вагітних із ППК, у групі порівняння даної патології відзначено не було. Амніотичні перетяжки або тяжі Сімонара (P.J.C.Simonart, 1846 року), є одним із проявів запальних процесів у амніотичній порожнині і безпосередньо в навколоплідних оболонках [34, 129, 463, 472].

У вагітних із I групи маловоддя у терміні вагітності 19-22 тижні було виявлено в $6,38$ %, у 3-му триместрі – в $7,65$ % пацієток; багатоводдя – в $11,48$ % та $12,34$ % випадків відповідно по триместрах. У вагітних із групи

контролю багатоводдя в зазначений термін було виявлено відповідно в 1,56 % та 4,68 % ($p \leq 0,01$) випадків спостереження, а маловоддя в 3-му триместрі було виявлено в 2,34 % випадків ($p \leq 0,01$).

Гіпертрофія і набряк плаценти в 2-му триместрі було виявлено в 8,93 % вагітних в I групі жінок, у 3-му триместрі – в 54,46 %; у II групі тільки в 3-му триместрі – в 2,34 % вагітних ($p \leq 0,01$). Крім того, у вагітних із ВПІ спостерігалися такі ознаки як різнорідна ехогенність паренхіми плаценти, потовщення контуру базальної пластинки, розмитість границь часточок та нерівномірне розширення міжворсинчастих і субхоріального просторів. Наявність суспензії в навколоплідних водах (при 2-му скринінгу) і подвоєння контуру базальної пластинки виявлено відповідно у 39,57 % та 4,68 % ($p \leq 0,01$).

У 4,68 % після 22-х тижнів вагітності спостерігалася клінічна картина не прогресуючого передчасного відшарування плаценти, що характерно для васкулопатій унаслідок запальних змін і ушкоджень судинної стінки в системі матково-плацентарного кровообігу. Передчасне дозрівання плаценти було виявлено в 15,74 % і 3,12 % відповідно до I та II групам ($p \leq 0,01$).

Багато авторів розглядають у якості одного з маркерів внутрішньоутробного інфікування гіперехогенний кишечник у плода. Згідно з даними наукових джерел, у 2-му триместрі частота виявлення гіперехогенного кишечнику складає 0,1-1,4 %. За даними Y. Yaron і співав, (1999)., внутрішньоутробні інфекції були діагностовані в 6,3 % спостережень у плодів із гіперехогенним кишечником та включали герпетичне, цитомегаловірусне і парвовірусне ураження плода.

За нашими даними, у 15,31 % випадків у I групі в різних термінах вагітності (після 19 тижнів) у плодів спостерігалася транзиторна гіперехогенність кишечнику; в 1,0 % жінок також були виявлені гіперехогенні включення в печінці. Частота виявлення вентрикуломегалії у вагітних із ВПІ склала 16,59 %. Практично у всіх випадках вентрикуломегалія носила тимчасовий характер, ознаки вродженої гідроцефалії при народженні збереглися у 2-х дітей (0,85 %).

При дослідженні в динаміці показників лейкограми і рівня цитокіну – ФНПа- у вагітних з остеопенічним синдромом при верифікованому перинатальному інфікуванні отримані наступні дані.

При остеопенії на фоні перинатального інфікування (група I-A) вміст ФНПа був вірогідно більше високим: $(10,3 \pm 0,2)$ пг/мл, $(13,0 \pm 0,2)$ і $(11,4 \pm 0,2)$ пг/мл ($p < 0,01$) відповідно термінам обстеження. У 2-му триместрі спостерігалася пряма залежність між рівнем лейкоцитів і вмістом ФНПа ($r = 0,58$; $p < 0,00001$). У 3-му триместрі відзначався такий же взаємозв'язок із рівнем лейкоцитів ($r = 0,56$; $p < 0,00001$). У післяпологовому періоді зберігаються зазначені взаємини ($r = 0,52$; $p < 0,00001$). У групі I-B концентрація ФНПа відповідно до термінів дослідження склала $(7,9 \pm 0,3)$ пг/мл, $(8,5 \pm 0,3)$ і $(8,3 \pm 0,3)$ пг/мл ($p < 0,01$).

Загальний вміст лейкоцитів у вагітних з остеопенією на фоні ВПІ відповідно строкам обстеження у групі I-A $(7,2 \pm 0,1)$ Г/л, $(9,8 \pm 0,1)$ і $(8,2 \pm 0,1)$ Г/л; та у групі I-B $(6,6 \pm 0,2)$ Г/л, $(7,8 \pm 0,2)$ та $(6,9 \pm 0,2)$ Г/л ($p \leq 0,05$) перевищувало рівні притаманні контролю $(5,6 \pm 0,1)$ Г/л, $(6,2 \pm 0,1)$ і $(6,2 \pm 0,1)$ Г/л ($p \leq 0,01$), хоча не виходило за межі припустимих фізіологічних змін.

Виявлено значне підвищення кількості паличкоядерних лейкоцитів у вагітних I-A $(5,4 \pm 0,1)$ %, $(7,1 \pm 0,2)$ і $(6,5 \pm 0,1)$ % та I-B $(4,5 \pm 0,1)$ %, $(7,1 \pm 0,2)$ і $(6,1 \pm 0,3)$ % груп порівняно із групою контролю $(2,2 \pm 0,1)$ %, $(2,3 \pm 0,1)$ і $(3,7 \pm 0,1)$ % ($p \leq 0,01$); у всіх групах відзначалося збільшення їхнього змісту в 3-му триместрі вагітності порівняно з другим. Такі ж зміни спостерігалися в динаміці кількості сегментноядерних нейтрофілів у групі I-A – $(70,6 \pm 0,4)$ %, $(72,4 \pm 0,4)$ і $(70,7 \pm 0,4)$ %, I-B – $(70,1 \pm 0,8)$ %, $(72,2 \pm 0,8)$ і $(72,4 \pm 0,7)$ %, у II групі – $(66,7 \pm 0,6)$ %, $(69,3 \pm 0,6)$ і $(65,1 \pm 0,6)$ % відповідно до термінів обстеження ($p_{I-A-II} < 0,01$, після пологів – $p_{I-A-I-B} < 0,05$).

Вміст у крові вагітних еозинофільних поліморфноядерних гранулоцитів при остеопенії та інфікуванні (I-A – $(2,0 \pm 0,1)$ %, $(1,3 \pm 0,1)$ і $(0,7 \pm 0,1)$ %, $p < 0,01$) зменшувався в міру збільшення терміну вагітності, в I-B $(1,6 \pm 0,2)$ %, $(0,9 \pm 0,1)$ і $(1,5 \pm 0,2)$ %, $p < 0,01$) значно знизився в 3-му триместрі й знову підвищився

після пологів; хоча вихідні показники в цих групах не мали достовірного розходження ($p > 0,05$). У здорових вагітних із II групи ($0,9 \pm 0,1$ %, $2,0 \pm 0,1$ та $1,6 \pm 0,1$ %) кількість еозинофілів збільшилася в 3-му триместрі, після пологів – зменшилася. Кількість моноцитів при остеопенії та ВПІ (I-A – $5,5 \pm 0,2$ %, $6,4 \pm 0,2$ і $3,9 \pm 0,1$ %) було значущо більшою порівняно зі здоровими вагітними (II – $4,2 \pm 0,1$ %, $5,1 \pm 0,1$ і $4,0 \pm 0,1$; $p < 0,01$); у групі із ВПІ без остеопенії склало ($4,2 \pm 0,2$) %, ($3,9 \pm 0,1$) і ($4,2 \pm 0,2$) % відповідно до термінів обстеження. Достовірне підвищення функціональної активності моноцитів у вагітних з остеопенією і ВПІ може бути пов'язане з їхньою активацією в умовах ССЗВ.

Вміст лімфоцитів при ВПІ, особливо у вагітних з остеопенічним синдромом, характеризувався більш низькими показниками (у I-A – $16,5 \pm 0,4$ %, $12,8 \pm 0,2$ і $18,3 \pm 0,4$ %; у I-B – $19,6 \pm 0,9$ %, $17,9 \pm 0,9$ і $15,8 \pm 0,8$ % ($p_{2 \text{ і } 3 \text{ триместр}} < 0,01$, після пологів – $p < 0,05$) порівняно із групою контролю (II – $22,4 \pm 0,5$ %, $21,3 \pm 0,2$ і $25,6 \pm 0,5$ %). Із збільшенням терміну вагітності відзначалася однакова тенденція в динаміці рівня лімфоцитів у всіх групах: збільшення їх вмісту в III триместрі й незначне збільшення після пологів.

Вагітність у жінок обох груп завершилася в термінах 37-41 тижня, середній термін розродження склав ($38,5 \pm 1,2$) тижня. Середня вага дітей у контрольній групі склала ($3463,1 \pm 495$ г, середній зріст – ($52,4 \pm 2,3$) см, в основній групі – (3265 ± 433) см, середній ріст – ($50,3 \pm 1,8$) см, що є вірогідно нижчим, ніж антропометричні показники дітей у контрольній групі, ($p < 0,05$). Оцінка дітей за шкалою Апгар в 94,53 % дітей II групи відповідала 8 балам на першій хвилині після народження, у 5,46 % – 7 балам на першій хвилині, через 5 хвилин – 8 балам. З основної групи 83,82 % при народженні були оцінені на 8 балів за шкалою Апгар; на 7-8 балів – 14,89 %, 1,27 % дітей були оцінені на 6 -7 балів.

Більш ніж у третини дітей (33,19 %) виявлено збільшення розмірів великого тім'ячка понад 2,5-3 см (проти 15,62 % у групі порівняння, $p \leq 0,01$), незарощення малого і бічного тім'ячок, розходження сагітального і вінцевого швів голівки; в 6,80 % були виявлені осередки остеомалаяції.

У 8,51 % дітей спостерігалася варусна девіація стопи, у 6,80 % – клишоногість; у 1,70 % – дисплазія кульшових суглобів. В інших немовлят виявлені транзиторні зміни неврологічного статусу в вигляді скороминучої косоокості, епізодично «плаваючих» рухах очей, зниження реакції на огляд, нестійкого тремору і зниження періостальних рефлексів, зниження рефлексів Моро, крокового і опори в перші 4 доби життя. Здоровими були визнані тільки 25 % дітей з основної групи.

Подальше спостереження за дітьми показало наступне. В основній групі відразу після народження годували груддю 93,19 %, у контрольній – 96,18 % жінок. До кінця першого місяця число дітей, що перебувають на грудному вигодовуванні, склало 88,93 % і 92,96 %, до 6 місяців – 80,42 % і 87,5 %, до року – 50,63 % і 65,62 % відповідно до основної і контрольної груп. Темпи набору маси тіла й зросту дітей в основній групі характеризувалися вірогідно меншими цифрами. Середня вага в 1-2 місяці була ($3943,4 \pm 276,2$) г, в 6-7 місяців – ($6743,1 \pm 351,6$) г, в 12 місяців – ($9651,3 \pm 241,3$) г, тоді як у групі контролю в ті ж терміни вага дітей була ($4190,2 \pm 301,2$) г, ($8211,3 \pm 246,3$) г і ($12470,3 \pm 306,2$) г. Зріст дітей в основній групі склав ($54,2 \pm 0,8$) см, ($63,5 \pm 2,2$) см, ($71,4 \pm 2,3$) см у зазначений віковий період, у контрольній – ($56,5 \pm 0,9$) см, ($67,6 \pm 2,1$) см і ($78,61 \pm 2,1$) см.

Окружність голівки і грудної клітки дітей в основній групі також була меншою. Так, при народженні окружність голівки в основній і контрольній групах склала ($34,2 \pm 0,7$) см і ($36,3 \pm 0,4$) см, у віці 1-2 місяці – ($36,3 \pm 1,4$) см і ($38,2 \pm 1,6$) см, в 6-8 місяців – ($41,5 \pm 2,1$) см і ($43,5 \pm 1,9$) см, у рік – ($48,5 \pm 1,7$) і ($48,8 \pm 1,6$) см; окружність грудної клітки при народженні – ($31,4 \pm 1,1$) та ($34,3 \pm 1,5$) см, в 1-2 місяці – ($33, \pm 1,5$) см, в 6-8 місяців – ($40,4 \pm 1,9$) і ($43,5 \pm 1,5$) см, у рік – ($49,4 \pm 1,3$) і ($52,3 \pm 1,7$) см.

Фізіологічне «перехрещення» розмірів голівки і грудної клітки зростаючої дитини відбувається у віці 3-4 місяців, що ми і спостерігали в контрольній групі; в основній групі «перехрещення» сталося у віці 7-8 місяців, що свідчить

про невідповідність фізичного розвитку дітей із перинатальним інфікуванням загальнофізіологічним нормам.

У віці 1-2 місяці головку стали втримувати 66,38 % дітей з основної групи, з контрольної – 93,75 % дітей ($p \leq 0,01$); самостійно могли перевернутися на живіт у 3 місяці 56,59 % та 81,25 % дітей, уміли сидіти в 7-8 місяців – 60,85 % і 90,62 %, набули навичок повзання – 58,72 % та 84,37 % дітей відповідно групам ($p \leq 0,01$). Самостійно могли ходити в 12 місяців – 75,31 % і 93,75 % дітей ($p \leq 0,01$). Повне заростання великого тім'ячка в 1 рік спостерігалось в 60,42 % та 81,25 % відповідно ($p \leq 0,01$). Прорізування зубів відбувалося у 6-8 місяців відповідно у 52,34 % дітей основної групи та у 87,5 % у контрольній групі ($p \leq 0,01$).

Наведені дані свідчать про затримку в розвитку статично-динамічних функцій у дітей із перинатальним інфікуванням.

Розвиток дитини, росто-вагові показники знаходяться в чіткій залежності від впливу ендо- і екзогенних причин. Обидві групи дітей розвивалися в однакових кліматичних і географічних умовах, знаходилися на грудному вигодовуванні. Мабуть, виявлений дисбаланс у розвитку і становленні опорно-рухової системи може бути пов'язаний з антенатальним розвитком дітей, «фетальним програмуванням» під впливом інфекційного агента, зокрема, порушенням функції вилочкової залози, що здійснює в цьому віці основний контроль за станом імунітету і забезпечує адекватний фізичний розвиток. Імовірно, перинатальне інфікування в періоді внутрішньоутробного розвитку привело до дисфункції в роботі ендокринної системи та порушень в становленні кістково-м'язової системи дітей з основної групи.

Вміст і загального, і іонізованого кальцію в крові при фізіологічному перебігу вагітності в здорових жінок у міру збільшення терміну гестації поступово зменшувався: ($2,41 \pm 0,02$) та ($2,16 \pm 0,03$) ммоль/л у 2- та 3-му триместрах; після пологів концентрація Ca^{+} зменшилася до $2,12 \pm 0,04$ ммоль/л. У вмісті іонізованого кальцію відповідно термінам обстеження відзначалися аналогічні зміни: ($1,14 \pm 0,02$) ммоль/л, ($1,08 \pm 0,03$) і ($1,08 \pm 0,02$) ммоль/л.

У даному терміні вагітності при проведенні багатофакторного кореляційно-регресійного аналізу не виявлено значущого впливу будь-якого із досліджуваних параметрів на зміст загального Ca^{+} в крові в здорових вагітних ($p > 0,05$). Відзначалася негативна кореляція між активністю ПТГ і OсК ($r = 0,22$), позитивна – між ПТГ і $\beta\text{-CrossLapps}$ ($r = 0,4$). Що стосується Ca^{++} , то відзначалася залежність його концентрації від маркера кісткової резорбції – $\beta\text{-CrossLapps}$ ($r = 0,24$; $p < 0,001$). Необхідно відзначити, що, незважаючи на зменшення концентрації загального й іонізованого Ca^{+} у міру збільшення терміну вагітності в здорових вагітних, його рівень залишався в межах фізіологічних нормативів - 2,15 - 2,75 ммоль/л, тоді як при ВПІ вміст кальцію в крові був вірогідно нижче фізіологічної норми й в І-А і в І-Б групах.

Зниження рівня Ca^{+} у 3-му триместрі вагітності в ІІ групі було прямо пов'язане із змістом маркера резорбції кісткової тканини ТРКФ ($r = 0,31$; $p < 0,001$). Концентрація загального Ca^{+} (відповідно термінам обстеження) у крові в здорових вагітних вірогідно перевищувала такі у вагітних із ВПІ та остеопенією: $(1,89 \pm 0,03)$ ммоль/л, $(1,67 \pm 0,05)$ і $(1,66 \pm 0,04)$ ммоль/л ($p < 0,001$). У вагітних І-Б групи концентрація загального Ca^{+} у 2-му триместрі склала $(2,31 \pm 0,04)$ ммоль/л, у 3-му – $(1,89 \pm 0,03)$; після пологів його рівень склав $(1,86 \pm 0,05)$ ммоль/л; тобто якщо при первинному дослідженні в них показники практично не відрізнялися від відповідних показників у здорових жінок, то в міру збільшення строку вагітності зниження рівня Ca^{+} було більш вираженим ($p < 0,001$).

У вагітних І-Б групи в 2-му триместрі відзначалася пряма залежність концентрації загального Ca^{+} з активністю ПТГ ($r = 0,22$) і зворотна – зі вмістом у крові ТРКФ ($r = -0,32$). У 3-му триместрі вагітності вміст Ca^{+} у групі І-Б корелював із рівнем маркера кісткової резорбції – ТРКФ ($r = -0,30$; $p < 0,001$). У жінок із ППК і остеопенією (група І-А) в 2-му триместрі активність ПТГ ($r = -0,42$; $p < 0,001$) і CaT ($r = -0,33$; $p < 0,001$) супроводжувалися зниженням концентрації загального Ca^{+} в крові.

Надалі, у 3-му триместрі вагітності, зберігаються виявлені зв'язки досліджуваних параметрів, підвищення ПТГ ($r = -0,30$; $p < 0,001$) і CaT ($r = -0,37$; $p < 0,001$) корелює зі зниженням концентрації Ca^{++} . Після пологів підвищення активності ПТГ ($r = -0,55$) і КТ ($r = -0,42$) у жінок групи ІА супроводжувалося зниженням концентрації Ca ($p < 0,001$; $\text{RI} = 0,355$; $F < 0,05$). Рівень іонізованого Ca^{++} у групах у міру збільшення строку вагітності також характеризувався поступовим зменшенням: у контрольній групі ($1,14 \pm 0,02$) ммоль/л, ($1,08 \pm 0,03$) і ($1,08 \pm 0,02$) ммоль/л рівень був вірогідно ($p < 0,01$) вище, ніж в І-А групі ($0,88 \pm 0,02$) ммоль/л, ($0,66 \pm 0,03$) і ($0,65 \pm 0,04$) ммоль/л. У групі І-Б ($1,12 \pm 0,08$) ммоль/л, ($0,89 \pm 0,11$) і ($0,88 \pm 0,02$) ммоль/л під час вагітності вміст кальцію був дещо нижчим. Надалі в здорових вагітних у міру збільшення терміну вагітності, відзначалася пряма залежність Ca^{++} від активності кісткової резорбції ($r = 0,31$; $p < 0,001$).

Концентрація загального Ca^{++} в пуповинній крові немовлят у ІІ групі склала ($2,65 \pm 0,17$) проти ($2,16 \pm 0,03$) ммоль/л ($p < 0,001$) в І-А, ($2,41 \pm 0,04$) ммоль/л – у ІІ групі ($p > 0,05$); а іонізованого – ($1,41 \pm 0,09$) проти ($1,08 \pm 0,04$) ммоль/л у групі І-А ($p < 0,01$) і ($1,44 \pm 0,08$) ммоль/л – в І-Б групі ($p > 0,05$).

Зміна вмісту фосфору в обох групах у міру прогресування терміну гестації була незначною: ($1,19 \pm 0,03$) ммоль/л, ($1,14 \pm 0,02$) і ($1,14 \pm 0,03$) ммоль/л відповідно до строків обстеження в ІІ групі; ($1,08 \pm 0,06$) ммоль/л, ($1,06 \pm 0,04$) і ($1,06 \pm 0,04$) ммоль/л – в групі із ВПІ та остеопнічним синдромом; та у І-Б групі рівень фосфору склав ($1,19 \pm 0,06$) ммоль/л, ($1,14 \pm 0,11$) і ($1,14 \pm 0,1$) ммоль/л – ($p < 0,05$ та $p > 0,05$).

В 2-му триместрі вагітності в здорових жінок величина кальцієво-фосфорного співвідношення склала ($2,02 \pm 0,1$), у 3-му – ($1,89 \pm 0,1$); після пологів – ($1,85 \pm 0,1$). При ВПІ співвідношення кальцій/фосфор було наступним: ($1,75 \pm 0,2$), ($1,57 \pm 0,1$) і ($1,56 \pm 0,1$). У вагітних І-А групи показник екскреції кальцію склав ($12,4 \pm 0,12$) ммоль/л у 2-му триместрі, ($13,3 \pm 0,09$) – у 3-му триместрі й ($13,2 \pm 0,1$) ммоль/л у післяпологовому періоді, в І-Б групі – ($8,25 \pm 0,16$) ммоль/л, ($8,86 \pm 0,26$) і ($9,54 \pm 0,26$) ммоль/л ($p < 0,001$) відповідно

до термінів дослідження. У II групі показники були наступні: $(7,75 \pm 0,07)$ ммоль/л, $(8,12 \pm 0,08)$ і $(9,14 \pm 0,06)$ ммоль/л. У вагітних з ВПІ в I-Б групі екскреція Ca^{+} була більше, ніж у здорових жінок ($p < 0,001$), але менше, ніж при наявності остеопенії ($p < 0,01$).

Концентрація загального білка в крові вагітних склала в I-А групі із ВПІ та остеопенією $(60,04 \pm 6,20)$ г/л, $(54,03 \pm 4,60)$ і $(52,05 \pm 5,80)$ г/л, у I-Б групі – $(64,03 \pm 0,81)$ г/л, $(60,10 \pm 0,57)$ і $(56,03 \pm 0,84)$ г/л, у II групі – $(66,03 \pm 5,70)$ г/л, $(62,08 \pm 4,30)$ і $(58,03 \pm 5,70)$ г/л ($p_{I-A \text{ и } II} < 0,001$; $p_{I-A \text{ и } I-B} < 0,01$; $p_{I-B \text{ и } II} > 0,05$) відповідно до 2- та 3-го триместрів і післяпологовому періоду.

Концентрація креатиніну в крові у здорових вагітних відповідно до термінів дослідження склала $(48,02 \pm 2,60)$ мкмоль/л, $(67,12 \pm 4,30)$ мкмоль/л і $(72,53 \pm 5,70)$ мкмоль/л; у групі вагітних із ВПІ і без вихідної остеопенії – $(48,31 \pm 2,38)$ мкмоль/л, $(68,42 \pm 2,28)$ і $(76,53 \pm 2,16)$ мкмоль/л; та у вагітних I-А групи – $(48,12 \pm 3,20)$ мкмоль/л, $(61,3 \pm 4,20)$ і $(65,7 \pm 5,70)$ мкмоль/л відповідно 2-та 3-му триместрам і післяпологовому періоду. Якщо в другому триместрі вагітності рівень креатиніну у вагітних з ВПІ в обох групах був незначно вищим ($p < 0,05$ і $p > 0,05$), ніж у здорових вагітних, то в третьому триместрі різниця в його змісті стає значною ($p < 0,001$).

Динаміка вмісту кальційрегулювальних гормонів і маркерів метаболізму кісткової тканини свідчила про роз'єднаність механізмів регуляції кальцієвого гомеостазу у вагітних із ППК. Так, у здорових вагітних рівень вітаміну D у міру збільшення терміну гестації трохи знизився: $(87,36 \pm 2,44)$ нмоль/л, $(84,22 \pm 2,51)$ і $(80,44 \pm 2,07)$ нмоль/л відповідно до 2- і 3-го триместрів вагітності й післяпологового періоду. На фоні ВПІ у групах спостерігалася така ж динаміка при вагітності: (I-А група – $(77,78 \pm 1,18)$ нмоль/л, $(72,17 \pm 1,63)$ і $(73,38 \pm 1,69)$ нмоль/л; I-Б група – $(84,58 \pm 0,99)$ нмоль/л, $(78,56 \pm 1,31)$ і $(82,45 \pm 1,14)$ нмоль/л), але після пологів вміст вітаміну D незначно збільшився. У групі жінок з остеопенією концентрація вітаміну D була значущо нижчою, ніж у контрольній групі, ($p < 0,001$), а у вагітних із ППК без патології кісткової

тканини зниження рівня вітаміну D у порівнянні з контрольною групою у всіх строках обстеження було незначним ($p > 0,05$).

У пуповині концентрація вітаміну D у здорових вагітних склала $51,40 \pm 1,49$ нмоль/л, у вагітних I-A групи – $(85,39 \pm 3,30)$ нмоль/л ($p < 0,001$), а в I-B групи – $(84,29 \pm 1,61)$ нмоль/л ($p_{I-B-контр} < 0,001$; $p_{I-A-I-B} > 0,05$).

Активність ПТГ при неускладненому перебігу вагітності в 3-му триместрі збільшилася порівняно з його активністю в 2-му практично в 2 рази ($30,24 \pm 0,79$) і $(17,87 \pm 0,55)$ пг/мл ($p \leq 0,01$); після пологів рівень ПТГ знизився до $23,55 \pm 0,93$ пг/мл. При ППК (I-A група) активність ПТГ у міру збільшення терміну гестації і відразу після пологів характеризувалася деяким її посиленням і склала: $18,29 \pm 0,29$ пг/мл, $25,46 \pm 1,09$ пг/мл, $27,25 \pm 0,83$ пг/мл відповідно строкам обстеження ($p \leq 0,01$).

Значного розходження в активності ПТГ у групах I-A й I-B ($18,29 \pm 0,21$ пг/мл, $(24,56 \pm 0,89)$ і $(28,45 \pm 0,69)$ пг/мл ($p_{I-A-I-B} > 0,05$) виявлено не було, але різниця між групами I-B і II була значною в 3-му триместрі й у післяпологовому періоді ($p < 0,001$); у 2-му триместрі вагітності різниця в вмісті ПТГ у крові вагітних у всіх групах не досягала рівня значущості ($p > 0,05$). Концентрація ПТГ у пуповинній крові немовлят у групах I-A, I-B і II склала $(6,62 \pm 0,42)$ пг/мл, $(6,57 \pm 0,19)$ і $(6,12 \pm 0,07)$ пг/мл, що в 4-5 разів менше, ніж у 3-му триместрі вагітності в матерів.

Динаміка концентрації CaT в крові вагітних обох груп характеризується збільшенням до кінця вагітності і незначним зниженням після пологів: $(11,89 \pm 0,15)$ пг/мл, $(15,08 \pm 0,22)$ і $(12,98 \pm 0,08)$ пг/мл у групі контролю, $(9,45 \pm 0,16)$ пг/мл, $(11,17 \pm 0,12)$ і $(11,05 \pm 0,11)$ пг/мл у групі I-A; у групі I-B – $(11,35 \pm 0,30)$ пг/мл, $(14,27 \pm 0,31)$ і $(9,56 \pm 0,39)$, але у групі вагітних із ППК всі показники є значно нижчим ($p < 0,001$), ніж у здорових вагітних.

Динаміка біохімічних маркерів ремоделювання кісткової тканини – остеокальцину (ОсК), тартрат-резистентної кислоти фосфатази (ТРКФ) і продуктів деградації колагену 1 типу (β -CrossLaps) у сироватці крові виглядала наступним чином.

Активність ПТГ при неускладненому перебігу вагітності в 3-му триместрі збільшилася порівняно з його активністю в 2-му практично в 2 рази ($30,24 \pm 0,79$) і ($17,87 \pm 0,55$) пг/мл, $p \leq 0,01$); після пологів рівень ПТГ знизився до $23,55 \pm 0,93$ пг/мл. При остеопенії і інфікуванні (I-A група) активність ПТГ у міру збільшення терміну гестації й відразу після пологів характеризувалася деяким її посиленням і склала: ($18,29 \pm 0,29$) пг/мл, ($25,46 \pm 1,09$) пг/мл, ($27,25 \pm 0,83$) пг/мл відповідно до термінів обстеження ($p \leq 0,01$).

Значного розходження в активності паратиреоїдного гормону у групах I-A й I-B ($18,29 \pm 0,21$) пг/мл, ($24,56 \pm 0,89$) і ($28,45 \pm 0,69$) пг/мл, $p_{I-A-I-B} > 0,05$) виявлено не було, але різниця між групами I-B і II була значимою в 3-му триместрі і у післяпологовому періоді ($p < 0,001$); у 2-му триместрі вагітності різниця в вмісті ПТГ у крові вагітних у всіх групах не досягала рівня значущості ($p > 0,05$). Концентрація ПТГ у пуповинній крові немовлят у групах I-A, I-B і II склала ($6,62 \pm 0,42$) пг/мл, ($6,57 \pm 0,19$) і ($6,12 \pm 0,07$) пг/мл, що в 4-5 разів менше, ніж у 3-му триместрі вагітності в матерів.

Динаміка концентрації CaT у крові вагітних обох груп характеризується збільшенням до кінця вагітності і незначним зниженням після пологів: ($11,89 \pm 0,15$) пг/мл, ($15,08 \pm 0,22$) і ($12,98 \pm 0,08$) пг/мл – у групі контролю, ($9,45 \pm 0,16$) пг/мл, ($11,17 \pm 0,12$) і ($11,05 \pm 0,11$) пг/мл у групі з ОПС на фоні ВПІ, ($11,35 \pm 0,3$) пг/мл, ($14,27 \pm 0,31$) і ($9,56 \pm 0,39$) пг/мл у групі I-B, але у групі вагітних із ППК усі показники є значно нижчими ($p < 0,001$), ніж у здорових вагітних.

Фізіологічний перебіг вагітності супроводжувався зменшенням у сироватці крові маркера кісткоутворення – ОсК і його показники відповідно до 2-, 3-го триместрів і післяпологового періоду склали ($24,77 \pm 0,54$), ($18,48 \pm 0,58$) і ($17,29 \pm 1,22$) нг/мл. У вагітних I-A групи з ОПС на фоні ВПІ відзначалося значне порівняно з II групою зростання швидкості кісткоутворення: динаміка концентрації ОсК склала ($19,45 \pm 0,35$); ($24,46 \pm 0,84$); ($29,59 \pm 0,95$) нг/мл відповідно до термінів обстеження ($p < 0,001$).

Привертає увагу наступне: у 2-му триместрі вагітності вміст ОсК в І-А групі був меншим, чим в ІІ (19,45 ± 0,35 нг/мл і 24,77 ± 0,54 нг/мл), але в міру збільшення терміну вагітності значно перевищив відповідні показники в ІІ групі (p<0,001). У І-Б групі в 2-му триместрі швидкість кісткоутворення була також меншою, ніж у контрольній (22,45 ± 0,36 нг/мл, p<0,05), але перевищувала рівень ОсК в І-А групі (p<0,001). У 3-му триместрі швидкість синтезу кісткової тканини в І-А й І-Б групах практично не відрізнялася (p>0,05). Післяпологовий період характеризувався значним перевищенням рівня ОсК у групі з ВПІ: (29,59 ± 0,95) нг/мл, (19,59 ± 0,34) і (17,29 ± 1,22) нг/мл (p<0,001) відповідно І-А, І-Б і ІІ групам.

Цікаві дані отримані за рівнем остеокальцина у пуповинній крові: (53,00 ± 3,02) нг/мл у І-А, (63,02 ± 1,01) нг/мл в І-Б і (90,37 ± 2,95) нг/мл в ІІ групах – його концентрація в крові в немовлят від здорових матерів майже у два рази перевищувала показники у групі із ВПІ (p< 0,001). Співвідношення ОсК у пуповинній крові/ ОсК у крові матері в здорових вагітних і їхніх дітей склало 4,89, у групі з ППК: І-А – 2,16, І-Б – 2,56.

У здорових вагітних концентрація ПТГ в 3-му триместрі збільшилася порівняно із другим майже вдвічі – з 17,87 ± 0,55 до 30,24 ± 0,79 пг/мл (p <0,01), а рівень ОсК знизився з 24,77 ± 0,54 до 18,48 ± 0,58 нг/мл (p<0,001). В І-А групі при активації паращитовидних залоз (від 18,29 ± 0,29 до 25,46 ± 1,09 пг/мл (p<0,01) відповідно до 2- і 3-го триместрів) вміст ОсК вірогідно збільшився з 19,45 ± 0,35 до 24,46 ± 0,84 нг/мл, (p<0,01). Динаміка ОсК і ПТГ у І-Б групі була такою ж самою, але збільшення рівня ОсК із 22,45 ± 0,36 до 24,56 ± 0,37 нг/мл не було значним, а активація паращитовидних залоз і збільшення концентрації ПТГ від 18,29 ± 0,21 до 24,56 ± 0,60 нг/мл (p<0,001) була значною.

У здорових вагітних вміст β -CrossLaps дорівнював (0,38 ± 0,01) пг/мл, (0,61 ± 0,02) і (0,81 ± 0,03) пг/мл (p<0,01) відповідно 2- та 3-го триместрів і післяпологовому періоду. При ВПІ дані β -CrossLaps в І-А вірогідно свідчили про те, що в цих вагітних у міру збільшення терміну демінералізація кісткової тканини виражена більшою мірою – (0,42 ± 0,02) пг/мл, (0,80 ± 0,03) і

($1,09 \pm 0,04$) пг/мл, $p < 0,001$), тоді як у 2-му триместрі різниця в вмісті β -CrossLaps була незначущою ($p > 0,05$).

У групі вагітних із ВПІ без остеопенії показники β -CrossLaps характеризувалися такою ж динамікою: ($0,40 \pm 0,02$) пг/мл, ($0,80 \pm 0,05$) і ($0,98 \pm 0,03$) пг/мл відповідно до термінів обстеження ($p < 0,001$), значимої різниці в показниках між I-A й I-B групами в другому триместрі не було ($p > 0,05$); у групі I-B порівняно з контрольною групою резорбція КТ в третьому триместрі і післяпологовому періоді значно відрізнялася ($p < 0,01$). Отримані дані свідчать про більш швидке наростання швидкості резорбції кісткової тканини у групі вагітних із ВПІ.

У пуповинній крові в немовлят від здорових матерів концентрація β -CrossLaps вища, ніж у дітей, народжених матерями з перинатальним інфікуванням: ($0,85 \pm 0,02$) пг/мл – в II групі; ($0,65 \pm 0,02$) пг/мл – у I-A – ($0,65 \pm 0,05$) пг/мл – у I-B групах, ($p_{I-A-II} < 0,01$; $p_{I-A-I-B} > 0,05$; $p_{I-B-II} < 0,01$).

Рівень ТРКФ при вагітності, ускладненої ВПІ, характеризувався вірогідно більш високими цифрами, ніж у здорових вагітних. В I-A групі концентрація ТРКФ дорівнювалася ($2,29 \pm 0,03$) і ($4,15 \pm 0,04$) ОД/л, в I-B – ($2,14 \pm 0,14$) і ($3,56 \pm 0,14$) ОД/л в 2- і 3-му триместрах, у II – ($1,98 \pm 0,07$) і ($2,87 \pm 0,05$) ОД/л, ($p < 0,001$). Різниця в показниках між групами I-A, I-B і I-B і II у 2-му триместрі була незначною ($p > 0,05$), у 3-му триместрі – значущою ($p < 0,001$), що свідчить про виражене прискорення процесів демінералізації кісткової системи у вагітних з ВПІ як з вихідною остеопенією, так і без неї. У післяпологовому періоді концентрація ТРКФ трохи знизилася і відповідно по I-A, I-B і II групах склала ($3,57 \pm 0,06$) ОД/л, ($3,58 \pm 0,18$) і ($2,17 \pm 0,04$) ОД/л. Вміст ТРКФ у пуповинній крові при ВПІ в I-A й I-B групах був вірогідно вищим ($p < 0,05$) і склав ($2,67 \pm 0,03$) ОД/л і ($2,4 \pm 0,1$) ОД/л проти ($2,27 \pm 0,03$) ОД у групі контролю.

За даними УЗДМ, тільки у 43 (18,29 %) (підгрупа 1.Б) вагітних із ВПІ у другому триместрі показники МЩКТ перебували в межах норми і становили: індекс міцності кістки (ІМК) – ($86,45 \pm 0,74$) %, Т-критерій ($0,80 \pm 0,06$) СВ,

Z-критерій – $(0,90 \pm 0,04)$ СВ. Остеопенія була виявлена у 169 (71,91 %) вагітних (підгрупа 1.А) з показниками ІМК $(78,07 \pm 1,16)$ %, Т-критерію – $(-1,60 \pm 0,08)$ і Z-критерію – $(-1,20 \pm 0,04)$ СВ. У 9,78 % жінок (підгрупа 1.В) при показниках Т-критерію $(2,65 \pm 0,24)$ СВ, ІМК – $(56,35 \pm 2,21)$ % діагностовано ОП.

У групі контролю ОПС виявлено в 13,28 % жінок (підгрупа 2.Б), у решти 86,71 % (підгрупа 2.А) показники МЦКТ перебували в межах норми. У підгрупах 2.Б і 2.А Т-критерій відповідно становив $(-1,15 \pm 0,06)$ і $(0,38 \pm 0,02)$ СВ у другому триместрі, ІМК – $(81,73 \pm 2,23)$ і $(93,91 \pm 1,62)$ %, Z-критерій – $(1,12 \pm 0,07)$ і $(0,38 \pm 0,01)$ СВ.

У II групі показники ІМК у третьому триместрі були кращими – $(83,88 \pm 1,54)$ % у підгрупі 2.А ($p < 0,01$); $(77,88 \pm 1,71)$ % – в підгрупі 2.Б ($p < 0,05$), ніж у групах 1.А, 1.Б і 1.В і склали $(63,76 \pm 1,34)$; $(72,30 \pm 0,86)$; $(51,27 \pm 2,50)$ % відповідно. У третьому триместрі структурний стан КТ вірогідно погіршився в усіх групах.

Відхилення від пікової кісткової маси (ПКМ) у вагітних без ознак ВПІ збільшилося: у групі 2.А – до $(-1,16 \pm 0,04)$ СВ, у групі 2.Б до $(-1,88 \pm 0,08)$ СВ. За наявності ВПІ відхилення за Т-критерієм зросло відповідно за підгрупами 1.А, 1.Б і 1.В до $(-2,21 \pm 0,08)$, $(-1,90 \pm 0,09)$ і $(-2,78 \pm 0,10)$ СВ. Зміни МЦКТ порівняно з ВКМ у групах також свідчили про погіршення структурного стану КТ: Z-критерій у групах 1.А, 1.Б і 1.В у 3-му триместрі становив: $(-2,21 \pm 0,06)$, $(-1,94 \pm 0,15)$ та $(-2,67 \pm 0,23)$ СВ ($p < 0,01$ і $p < 0,05$). У підгрупах 2.А – $(-1,21 \pm 0,05)$ СВ і 2.Б – $(-1,79 \pm 0,03)$ СВ ($p < 0,05$) – відхилення за Z-критерієм також підтверджували наявність остеопенії, але при ВПІ зміни носили більш виражений характер.

На окрему увагу в основній групі заслуговують вагітні з показниками, що відповідають ОП, який був виявлений у 9,77 % жінок вже у другому триместрі.

Відхилення від ПКМ у цих пацієнток становило $(-2,65 \pm 0,09)$ СВ, від ВКМ – $(-2,55 \pm 0,03)$ СВ ($p < 0,001$); ІМК – $(56,35 \pm 1,59)$ %, тобто щільність КТ була знижена майже удвічі.

У другому триместрі в II групі відзначалася пряма залежність маркера кісткової резорбції – β -CrossLaps ($r= 0,43$, $p<0,05$) – від активності ПТГ; у вагітних I групи є кореляційна залежність ПТГ із ТРКФ ($r= 0,53$), тобто у цьому терміні вже спостерігається активація резорбції КТ. У 3-му триместрі активність ПТГ корелює з рівнем ОсК ($r= 0,47$; $p<0,01$). Виявлено також кореляційні взаємовідношення між показниками Т-критерію і β -CrossLaps, вітаміну D і β -CrossLaps ($r= 0,33$, $p<0,01$). Вплив вітаміну D перебуває в межах 70 % рівня надійності. Виявлено також пряму кореляційну залежність стану КТ з рівнем ФНПа в I групі (з ІМК – $r= 0,70$; Т- та Z-критеріями: $r= 0,78$; $r= 0,41$; ($p<0,01$) у всіх термінах вагітності. У цілому, є доведеною функціональна залежність структури КТ від зазначених показників ($RI=0,158$; $F=7,784$; $p<0,001$).

Регресійний аналіз дозволив виявити певну залежність денситометричних показників від рівня біохімічних констант. Так, ІМК залежить від рівня ПТГ, ТРКФ і КаТ. Дані залежності можуть бути описані рівняннями:

$$\text{ІМК} = 20,35 - 0,04 * \text{ПТГ}$$

$$\text{ІМК} = 73,35 - 0,16 * \text{ТРКФ} + 0,14 * \text{КаТ}$$

На тлі проведеного лікування значно поліпшилося самопочуття вагітних; зменшилися скарги на болі та судомні посмикування литкових м'язів від 63,26 до 21,42 % ($p\leq 0,01$) у підгрупі 1.1.А, з 60,63 до 31,91 % ($p\leq 0,01$) у підгрупі 1.1.Б і з 37,20 до 16,27 % ($p\leq 0,05$) у підгрупі 1.1.В. Привертає увагу менша частота клінічних проявів остеопенії у групі 1.1.В, де також меншою мірою проявляється клініка ВПІ. Скарги на болі за ходом хребта, переважно у поперековій і попереково-крижовій ділянці, зменшилися з 9,18 до 2,04 % ($p\leq 0,01$) у жінок з підгрупи 1.1.А, з 7,44 до 4,25 % ($p\leq 0,01$) — з підгрупи 1.1.Б; у підгрупі 1.1.В динаміки не зареєстровано (4,25 % до і після лікування). Болі у кістках таза відзначалися до і після лікування у 54,08 і 19,38 % ($p\leq 0,01$), у 54,25 і 27,56 % ($p\leq 0,01$) та у 39,53 і 20,93 % випадків ($p\leq 0,05$) відповідно за підгрупами. На ламкість нігтів, випадання волосся скаржилися 37,75 %, після лікування – 11,22 % пацієток з підгрупи 1.1.А ($p\leq 0,01$); 32,97 і 15,95 % – з підгрупи 1.1.Б ($p\leq 0,01$); 25,58 і 13,95 % – з підгрупи 1.1.В ($p\geq 0,05$).

Погіршення стану зубів (загострення карієсу, випадання пломб) до лікування відмічалось у 21,42, 21,27 і 11,62 % відповідно за групами, після лікування — у 12,24 % ($p \leq 0,05$), 17,02 % ($p \geq 0,05$) і 9,30 % ($p \geq 0,05$) випадків. Зміна ходи, кульгавість до та після лікування спостерігалися у 7,14 і 2,04 % ($p \geq 0,05$) жінок першої групи, у другій групі аналогічні скарги були в 7,44 і 4,25 % ($p \geq 0,05$); у третій групі позитивної динаміки не було (2,32 % до і після лікування). На болі у гомілках, «нічну ломоту» у суглобах скаржилися до лікування 17,34 %, після – 4,08 % вагітних з підгрупи 1.1.А ($p \geq 0,01$); 18,08 і 4,25 % — з 1.1.Б ($p \leq 0,01$); 11,62 і 6,97 % з підгрупи 1.1.В ($p \geq 0,05$). У пацієток підгрупи 1.1.А після запропонованого курсу терапії симптоми кальцієвої недостатності зменшилися в 2–4 рази.

У всіх групах на тлі лікування відзначалося підвищення концентрації кальцію: відповідно у підгрупах 1.1.А, 1.1.Б і 1.1.В до і після лікування його рівень становив $(1,89 \pm 0,02)$ і $(2,26 \pm 0,01)$ ммоль/л ($p < 0,01$); $(2,12 \pm 0,02)$ і $(2,21 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p > 0,05$); $(2,15 \pm 0,02)$ і $(2,17 \pm 0,02)$ ммоль/л ($p > 0,05$). У підгрупі 1.1.А, що одержувала комплексне лікування, підвищення рівня Ca^{++} спостерігалось при наявній вихідній гіпокальціємії, тимчасом як у групах 1.1.Б і 1.1.В вихідний вміст Ca^{++} був нормальним.

Вміст Ca^{++} також характеризувався позитивною динамікою: $(1,12 \pm 0,01)$ проти $(0,88 \pm 0,01)$ ммоль/л у підгрупі 1.1.А ($p < 0,01$); $(1,15 \pm 0,02)$ проти $(1,04 \pm 0,02)$ ммоль/л у підгрупі 1.1.Б ($p < 0,01$); у підгрупі 1.1.В рівень кальцію $(1,02 \pm 0,02)$ ммоль/л не змінився.

Концентрація фосфору на тлі лікування незначно збільшилася у першій та другій групах – з $1,02 \pm 0,02$ до $1,15 \pm 0,02$ ммоль/л та з $1,04 \pm 0,02$ до $1,12 \pm 0,02$ ммоль/л; у третій – не змінилася – $(1,08 \pm 0,04)$ ммоль/л. Зміни значущі зареєстровано тільки у підгрупі 1.1.А ($p < 0,01$). У підгрупі 1.1.А КФС наблизилося до фізіологічного (від 1,85 до 1,96), а у підгрупах 1.1.Б (2,03 і 1,97) і 1.1.В (1,99 і 0,84) стало вірогідно меншим.

Після лікування загальною тенденцією для всіх трьох підгруп вагітних було зменшення екскреції Ca^{++} із сечею: з $13,40 \pm 0,11$ до $8,16 \pm 0,10$ ммоль/л;

з $12,46 \pm 0,1$ до $9,14 \pm 0,13$ ммоль/л і з $12,54 \pm 0,14$ до $9,45 \pm 0,15$ ммоль/л відповідно у підгрупах 1.1.А, 1.1.Б і 1.1.В ($p < 0,01$). Найбільш виражені зміни відбулися на тлі комплексного лікування: у підгрупі 1.1.А втрати кальцію із сечею зменшилися в 1,6 разу, в 1.1.Б і 1.1.В — в 1,3 разу.

Зміни вмісту загального білка у крові на тлі лікування характеризуються збільшенням його концентрації в підгрупі 1.1.А з $58,03 \pm 0,35$ до $60,04 \pm 0,36$ г/л ($p < 0,01$); зменшенням — у підгрупі 1.1.В з $62,07 \pm 0,78$ до $60,05 \pm 0,75$ г/л ($p < 0,01$), а у підгрупі 1.1.Б рівень білка практично не змінився — ($62,15 \pm 0,15$) і ($62,02 \pm 0,51$) г/л ($p > 0,05$). Концентрація креатиніну в крові вагітних у підгрупі 1.1.А зменшилася з $64,12 \pm 0,60$ до $62,23 \pm 0,59$ мкмоль/л ($p < 0,01$), у двох інших підгрупах вірогідно збільшилася з $66,70 \pm 0,7$ до $68,42 \pm 0,77$ мкмоль/л та з $62,43 \pm 1,04$ до $64,17 \pm 1,05$ мкмоль/л ($p < 0,01$). Вказані зміни свідчать про позитивний вплив комплексного лікування на синтез білка і на процеси його участі у транспорті мінералів, імуномодуляції та поліпшення кишкової абсорбції кальцію.

Відзначалося збільшення концентрації кальцитоніну у всіх жінок: у підгрупі 1.1.А — з $9,45 \pm 0,04$ до $12,17 \pm 0,08$ пг/мл ($p < 0,01$), 1.1.Б — з $9,48 \pm 0,12$ до $10,12 \pm 0,09$ пг/мл ($p < 0,01$) та 1.1.В — з $9,45 \pm 0,21$ до $9,17 \pm 0,10$ пг/мл ($p < 0,05$).

Рівень ПТГ у підгрупі 1.1.А після лікування стабілізувався — ($18,29 \pm 0,45$) і ($19,36 \pm 0,44$) пг/мл ($p > 0,05$); у підгрупах 1.1.Б і 1.1.В — ($19,17 \pm 0,41$) і ($24,14 \pm 0,42$) пг/мл ($p < 0,01$); ($18,29 \pm 0,86$) і ($25,46 \pm 0,92$) пг/мл ($p < 0,01$) — збільшився.

На тлі комплексного лікування концентрація вітаміну D у підгрупі 1.1.А підвищилася найбільш значущо порівняно з монотерапією і становила ($77,78 \pm 1,05$) і ($95,46 \pm 0,79$) нмоль/л ($p < 0,01$); у підгрупі 1.1.Б — ($78,16 \pm 0,80$) і ($88,56 \pm 0,84$) нмоль/л ($p < 0,01$). У підгрупі 1.1.В відзначалося зменшення рівня вітаміну D: ($77,78 \pm 1,65$) і ($72,17 \pm 1,67$) нмоль/л ($p < 0,01$).

Рівень Оск у всіх підгрупах на тлі лікування вірогідно збільшився: ($19,45 \pm 0,52$) і ($28,26 \pm 0,49$) нг/мл; ($19,66 \pm 0,49$) і ($24,65 \pm 0,50$) нг/мл; ($19,45 \pm 0,14$) і ($24,40 \pm 0,85$) нг/мл ($p < 0,01$). Рівень β -CrossLaps зменшився у

підгрупах 1.1.А і 1.1.Б від $0,42 \pm 0,02$ до $0,28 \pm 0,02$ пг/мл; від $0,44 \pm 0,02$ до $0,36 \pm 0,02$ пг/мл ($p < 0,01$). У підгрупі 1.1.В. концентрація β -CrossLaps незначно зросла від $0,42 \pm 0,02$ до $0,44 \pm 0,02$ пг/мл ($p \geq 0,05$).

Концентрація β -CrossLaps у підгрупі, що одержувала комплексне лікування, зменшилася на 35 %; у підгрупі 1.1.Б — на 20 %; але в підгрупі 1.1.В їхній рівень збільшився, що свідчить про більш ефективний вплив комплексного лікування на метаболізм КТ.

Динаміка іншого маркера резорбції – ТКРФ – також відображала зниження її активності у підгрупі 1.1.А на тлі комплексного лікування – ($2,29 \pm 0,03$) і ($2,28 \pm 0,02$) ОД/л ($p > 0,05$). У підгрупах 1.1.Б і 1.1.В було виявлено подальше вірогідне збільшення даного показника від $2,25 \pm 0,04$ до $3,34 \pm 0,05$ ОД/л ($p < 0,01$) і від $2,29 \pm 0,07$ до $3,34 \pm 0,05$ ОД/л ($p < 0,01$). Отже, включення до схеми терапії ОПС імуномодулюючого препарату дозволяє відновити порушений баланс у процесах резорбції й синтезу КТ, що сприяє збереженню мінеральної щільності кісток.

У підгрупі 1.1.А ІМК характеризувався поліпшенням – ($74,56 \pm 0,47$) проти ($72,57 \pm 0,48$) % ($p < 0,01$). У підгрупах 1.1.Б ($p < 0,01$) і 1.1.В ($p > 0,05$) ІМК до лікування відповідав ($74,85 \pm 0,70$) і ($79,02 \pm 1,63$) %, після лікування – ($75,80 \pm 0,71$) і ($79,78 \pm 1,35$) %, тобто структурний стан КТ не мав негативної динаміки. Динаміка показників Т-критерію у підгрупах 1.1.А – ($-1,75 \pm 0,04$) проти ($-1,60 \pm 0,01$) СВ ($p < 0,01$) і 1.1.Б – ($-1,40 \pm 0,03$) проти ($-1,30 \pm 0,03$) СВ ($p < 0,05$) до і після лікування свідчить про зменшення відхилення від ПКМ. У підгрупі 1.1.В – ($-1,33 \pm 0,03$) проти ($-1,30 \pm 0,01$) СВ ($p > 0,05$) – змін Т-критерію не зареєстровано. Відхилення від ВКМ у підгрупах 1.1.А – ($-1,80 \pm 0,04$) і ($-1,77 \pm 0,04$) СВ, 1.1.Б – ($-1,28 \pm 0,01$) і ($1,25 \pm 0,03$) СВ, а також 1.1.В – ($-1,30 \pm 0,04$) і ($-1,27 \pm 0,04$) були незначущими ($p \geq 0,05$), проте не виявлено і негативної динаміки.

При використанні розробленої схеми лікування спостерігалось зниження загальної кількості лейкоцитів і окремих субфракцій лейкограми, за винятком еозинофілів і моноцитів.

Так, у підгрупі 1.1.А кількість лейкоцитів зменшилася з $9,20 \pm 0,12$ до $7,50 \pm 0,13$ Г/л ($p \leq 0,001$); у підгрупі 1.1.Б – з $8,80 \pm 0,16$ до $7,40 \pm 0,14$ Г/л ($p \leq 0,001$), 1.1.В – з $7,90 \pm 0,19$ до $7,70 \pm 0,18$ Г/л ($p > 0,05$). Зменшилася також і кількість паличкоядерних – з $7,03 \pm 0,20$ до $4,48 \pm 0,17$ %; з $6,26 \pm 0,17$ до $5,48 \pm 0,16$ % і з $6,16 \pm 0,28$ до $4,86 \pm 0,27$ % ($p \leq 0,001$) та сегментоядерних лейкоцитів – з $70,10 \pm 0,51$ до $67,15 \pm 0,52$ %; з $67,35 \pm 0,65$ до $65,52 \pm 0,63$ %; з $64,26 \pm 0,89$ до $62,49 \pm 0,86$ % ($p \leq 0,05$) – відповідно за клінічними підгрупами.

Динаміка кількості еозинофілів характеризувалася такими рисами: у підгрупах 1.1.А – ($1,04 \pm 0,10$) і ($0,89 \pm 0,08$) % ($p = 0,11$) та 1.1.Б – ($2,01 \pm 0,14$) і ($1,86 \pm 0,12$) % ($p = 0,22$) їхній вміст зменшився, а у підгрупі 1.1.В – дещо збільшився з $2,14 \pm 0,19$ до $2,28 \pm 0,18$ % ($p = 0,30$). Вміст лімфоцитів вірогідно збільшився у підгрупах 1.1.А і 1.1.Б: з $17,98 \pm 0,56$ до $23,35 \pm 0,60$ % ($p < 0,01$); з $17,91 \pm 0,61$ до $22,69 \pm 0,59$ % ($p \leq 0,001$), тимчасом як у підгрупі 1.1.В зменшився з $25,16 \pm 0,80$ до $23,92 \pm 0,77$ % ($p \leq 0,05$). Кількість моноцитів вірогідно змінилася в усіх підгрупах: збільшилася в 1.1.А – від $3,85 \pm 0,08$ до $4,12 \pm 0,09$ % ($p \leq 0,001$) та 1.1.В – від $3,58 \pm 0,11$ до $5,16 \pm 0,12$ % ($p \leq 0,001$); у підгрупі 1.1.Б зменшилася з $6,48 \pm 0,18$ до $4,45 \pm 0,13$ % ($p \leq 0,001$).

Застосування запропонованого лікування сприяло зниженню концентрації ФНПа в усіх групах, при цьому в підгрупах 1.1.А – ($12,98 \pm 0,21$ і ($10,3 \pm 0,6$) пг/мл ($p \leq 0,0001$) і 1.1.Б – ($10,30 \pm 0,18$) і ($9,47 \pm 0,17$) пг/мл ($p \leq 0,0001$) зменшення його рівня було статистично вірогідним, а у підгрупі 1.1.В зміни були незначними – ($8,47 \pm 0,27$) і ($7,94 \pm 0,26$) пг/мл ($p \leq 0,08$).

Аналіз перебігу пологів свідчить про меншу кількість ускладнень у підгрупі 1.1.А. Самостійно народили 88,77, 85,10 та 83,72 % жінок відповідно за підгрупами 1.1.А, 1.1.Б і 1.1.В. Кесаревим розтином завершилися пологи в 11,23, 14,90, 16,27 % випадків. Передчасний розрив плодових оболонок спостерігався у 12,24 % жінок з підгрупи 1.1.А, у 20,21 та 18,60 % ($p_{1.1.А-1.1.Б, 1.1.А-1.1.В} \leq 0,01$) відповідно за підгрупами 1.1.Б та 1.1.В; АПД — у 3,06 % жінок у підгрупі 1.1.А, у 8,16 і 8,51 % випадків у підгрупах 1.1.Б та 1.1.В ($p \leq 0,01$).

Патологічний перебіг 3-го періоду пологів відзначався у 2,04, 4,25 та 4,65 % жінок ($p \leq 0,01$).

Середня маса дітей у підгрупах становила (3318 ± 267) г – 1.1.А, (3241 ± 315) г – 1.1.Б і (2989 ± 284) г – 1.1.В ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$); середній зріст – $(51,8 \pm 1,8)$, $(51,3 \pm 2,1)$ та $(49,9 \pm 2,1)$ см відповідно за підгрупами ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$).

За шкалою Апгар на 8 балів у підгрупі 1.1.А було оцінено 90,81 % дітей, в 1.1.Б – 82,97 % і в підгрупі 1.1.В – 76,74 % дітей ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$); на 7–8 балів – відповідно 8,16, 13,82 і 20,93 % новонароджених ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$). Оцінку 6–7 балів одержали 1,02 % дітей з першої клінічної групи, 3,19% – з другої та 2,32 % – з третьої групи ($p \leq 0,05$). Затримку внутрішньоутробного розвитку плода діагностовано у 3,06 % дітей у підгрупі 1.1.А, у 10,63 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$) – в 1.1.Б і у 11,62 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$) – у підгрупі 1.1.В. Діяльність нервової системи характеризувалася синдромом пригнічення відповідно у 3,06, 11,70 і у 11,62 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$) дітей, синдром збудження частіше траплявся у дітей в підгрупі 1.1.В – 32,55 проти 14,28 % у підгрупі 1.1.А і 19,34 % – 1.1.Б ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$).

При огляді голівки новонароджених, стану швів, тім'ячок збільшення розмірів великого тім'ячка відзначалося у 24,48, 39,36 і 39,53 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$), незарощення малого і бічного тім'ячок – у 8,16, 19,14 і 20,93 %, ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$), розходження вінцевого і стрілоподібного швів – у 12,24, 21,27 та 27,90 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$). Осередки остемаліяції кісток черепа — 4,08, 8,51 і 9,30 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,05$) і кефалогематоми — 2,04, 6,38 і 6,97 % ($p_{1.1.A-1.1.B} \geq 0,05$; $p_{1.1.A-1.1.B} \leq 0,01$) відзначалися частіше у дітей підгруп 1.1.Б та 1.1.В.

Набуття маси і збільшення зросту дітей першої клінічної групи характеризувалися більш швидкими темпами. Так, відповідно за групами показники дорівнювали: маса – $(4085,0 \pm 341,1)$ і $(3987,0 \pm 345,2)$ г; $(7832,0 \pm 234,1)$ і $(6785,0 \pm 245,2)$ г; $(11\ 547,0 \pm 375,3)$ і $(10\ 324,0 \pm 341,3)$ г

($p < 0,01$); зріст – $(56,33 \pm 0,75)$ і $(55,42 \pm 1,81)$ см; $(66,72 \pm 2,70)$ і $(64,36 \pm 3,42)$ см; $(77,55 \pm 3,61)$ і $(74,67 \pm 3,15)$ см ($p < 0,01$) – у віці 1, 6 і 12 міс. життя.

Становлення статичних і динамічних функцій та темпи моторного розвитку дітей першої групи (68 дітей від матерів підгрупи 1.1.А) характеризувалися більш адекватною відповідністю кожному віковому періоду. Другу клінічну групу утворили 88 дітей від матерів підгруп 1.1.Б та 1.1.В. Відповідно за групами утримувати самостійно голову могли в 1–2 міс. 88,23 і 73,86 % ($p \leq 0,05$) дітей; переверталися самостійно у 2–3 міс. 77,94 і 67,04 % ($p \leq 0,05$); навички повзання у віці 8 міс. з'явилися у 82,35 і 64,77 % ($p \leq 0,01$); могли самостійно сидіти у 6–8 міс. 89,70 і 65,90 % ($p \leq 0,01$) дітей відповідно першої та другої груп. У віці одного року навчилися ходити 89,70 і 79,54 % ($p \leq 0,01$) дітей. Динаміка розвитку молочних зубів шестимісячному віку відповідала у 79,41 і в 63,63 % випадків ($p \leq 0,05$); однорічному віку – у 86,76 і 73,86 % випадків ($p \leq 0,05$) у першій і другій клінічних групах.

Аналіз антропометричних даних і спостереження за розвитком дітей свідчили про позитивний вплив запропонованого комплексного лікування на антропометричні показники, мінералізацію КТ, загальний неврологічний та фізичний статус дітей.

Таким чином, розроблений спосіб лікування остеопенічного синдрому у вагітних з перинатальним інфікуванням сприяв значному зменшенню клінічних проявів остеопенії, поліпшив загальне самопочуття і якість життя жінок.

Оптимізація перинатальних наслідків вагітності та пологів для матері і для плода свідчить про ефективність, патогентичну обґрунтованість розробленої схеми лікування остеопенії, яка включає препарат з імуномодулюючою дією і кальційвмісний препарат III покоління.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі вивчення процесів ремоделювання кісткової тканини розв'язано важливу науково-прикладну проблему розробки диференційованих патогенетично обґрунтованих підходів до діагностики, профілактики та лікування остеопенії /остеопорозу у вагітних з перинатальним інфікуванням.

1. Чинниками патології кісткової тканини у жінок репродуктивного віку у південному регіоні є соматична патологія, хронічні персистуючі запальні процеси, які збільшують ризик розвитку остеопенії удвічі (ВШ=2,2; ДІ 95 % 1,4–2,9). У третини (27,87 %) жінок спостерігається транзиторний гормональний дисбаланс із супровідним порушенням менструального циклу; більше половини (54,25 %) жінок ведуть малорухомий спосіб життя, третина – зловживають кавою (36,57 %), палять (31,57 %); у 5,9 % жінок наявний обтяжений за остеопорозом спадковий анамнез.

2. Найчастішою патологією кістково-суглобової системи у вагітних є захворювання хребта (32,64 %), посттравматичні ушкодження хребта і кісткового таза (30,76 %). Анатомічне звуження таза, вроджену дисплазію тазостегнових суглобів діагностовано у 28,84 %, симфізіопатії – у 36,53 % жінок. Результати лабораторних досліджень свідчать про наявність запальних змін в організмі: лейкоцитоз визначався у 36,53 %, сегментоядерне зрушення – у 19,23 %, паличкоядерне – у 17,53 %, моноцитоз – у 21,15 %, підвищені показники швидкості осідання еритроцитів – у 23,07 %, лімфопенія – у 15,38 % жінок; у 13,46 % діагностовано безсимптомну бактеріурію. У 63,23 % вагітних виявлені різні варіанти інфікування групою TORCH.

3. Основними етіологічними чинниками інфікування плацентарного комплексу є складні вірусно-бактеріальні асоціації. Перебіг вагітності при інфікуванні відрізняється високою частотою ускладнень у вигляді: загрози невиношування (58,29 %), гестозів (5,53 %), анемії (38,72 %), плацентарної

дисфункції (20,42 %), затримки внутрішньоутробного розвитку плода (5,10 %), ознак внутрішньоутробного інфікування (маловоддя – 14,04 %; багатоводдя – 23,82 %, гіпертрофія плаценти – 54,46 %). Перебіг пологів ускладнюється передчасним розривом плодових оболонок (16,59 %), дистресом плода (2,97 %), аномаліями пологової діяльності (7,65 %); розродження операцією кесаревого розтину проводиться удвічі частіше.

4. Остеопенічний синдром виявлено у 71,91 % вагітних з верифікованим перинатальним інфікуванням (зменшення індексу міцності кістки — в 1,3 разу, збільшення Z-критерію – у 3,2 разу); у 9,78 % жінок діагностовано остеопороз (зменшення індексу міцності кістки в 1,6 разу, збільшення Z-критерію – у 2,2 разу). При верифікованому перинатальному інфікуванні мінеральна щільність кісткової тканини характеризується більш вираженою редукцією ($p \leq 0,001$); ступінь відхилення від вікової та пікової кісткової маси корелює з рівнем маркера резорбції в крові – β -CrossLaps ($r = 0,4$; $p \leq 0,001$).

5. Вміст кальцію в крові у здорових жінок зі збільшенням терміну гестації поступово зменшується, але його рівень залишається в межах фізіологічних норм. При остеопенічному синдромі вміст загального та іонізованого кальцію (в 1,3 разу нижчий, ніж у здорових) свідчить про гіпокальціємію. Зниження рівня Ca^{++} корелює з вмістом паратиреоїдного гормону ($r = -0,42$; $p \leq 0,001$), кальцитоніну ($r = -0,33$; $p \leq 0,001$) та маркера резорбції кісток — тартрат-резистентної кислої фосфатази ($r = 0,31$; $p \leq 0,001$). При верифікованому перинатальному інфікуванні кальцій-фосфорне співвідношення зменшується в 1,3 разу; ниркові втрати кальцію у 1,6 разу перевищують показники у здорових вагітних.

6. Остеопенічний синдром у вагітних з верифікованим перинатальним інфікуванням характеризується дисбалансом кальційрегулювальних гормонів. До терміну пологів вміст паратиреоїдного гормону і кальцитоніну збільшується в 1,3 разу, але порівняно зі здоровими жінками синтез цих гормонів пригнічений в 1,3–1,4 разу ($p < 0,001$); активність паратиреоїдного гормону корелює з рівнем маркера резорбції тартрат-резистентної кислої фосфатази

($r = 0,53$; $p \leq 0,001$) і маркера синтезу – остеокальцину ($r = 0,47$; $p \leq 0,01$).

7. Рівень вітаміну D в крові у вагітних з верифікованим перинатальним інфікуванням знижений у 1,3 разу і корелює з вмістом тартрат-резистентної кислоти фосфатази – маркером резорбції кісток, який відображає інтенсивність кісткової резорбції саме в останні 24 год ($r = -0,4$; $p \leq 0,01$). Позитивний кореляційний зв'язок рівня вітаміну D з рівнем прозапального цитокіну ФНПа ($r = 0,7$; $p \leq 0,01$) свідчить про його активну участь у процесах імуномодуляції та формування імунодефіцитного стану.

8. У вагітних з остеопенічним синдромом на тлі інфікування в динаміці відзначається активація обох фаз ремоделювання кісткової тканини. Рівень маркера кісткоутворення – остеокальцину збільшився в 1,5 рази, маркерів резорбції кістки – продуктів деградації колагену I типу – в 1,9 разу та тартрат-резистентної кислоти фосфатази – в 1,8 разу. Концентрація остеокальцину у здорових вагітних у другому триместрі в 1,3 разу була більшою, ніж при інфікуванні, у третьому триместрі співвідношення обернене, що свідчить про наявність більшої кількості осередків резорбції кісткової тканини.

9. Імунний статус вагітних з остеопенічним синдромом на тлі інфікування характеризується активацією гуморальної (збільшення IgG з низькою авідністю і IgM: антицитомегаловірус – відповідно у 33,33 і 6,50 % пацієнток; антивірус простого герпесу – у 29,82 і 5,26 %, антитоксоплазмоз – у 36,17 і 5,31 %, антихламідійні – у 28,51 і 5,97 %) і клітинної ($p \leq 0,01$) ланок імунітету. Збільшення рівня прозапального цитокіну ФНПа у поєднанні зі зниженням вмісту вітамін-D-гормону (у 2–1,3 разу) свідчить про наявність синдрому системної запальної відповіді та вторинного імунодефіциту. Рівень ФНПа корелює з рівнем кальцію в крові ($r = 0,66$; $p \leq 0,001$); нирковою екскрецією Ca^+ ($r = 0,77$; $p \leq 0,001$) і з рівнем лейкоцитів ($r = 0,58$; $p < 0,001$). Про вплив запального процесу на показники структурного стану кістки свідчить виражений кореляційний зв'язок вмісту ФНПа з показниками структурного стану кісткової тканини ($r = 0,69$; $p \leq 0,01$; відхиленнями від пікової ($r = 0,78$; $p \leq 0,01$) та вікової кісткової маси ($r = 0,41$; $p \leq 0,05$).

10. Стан новонароджених від матерів з остеопенічним синдромом і верифікованим перинатальним інфікуванням характеризувався порушеннями періоду адаптації у 68,93 % дітей: кон'югаційною жовтяницею – у 47,23 %, екзальтацією періостальних рефлексів – у 20,42 %, синдромом збудження – у 32,34 %, синдромом дихальних розладів – у 4,68 %, синдромом пригнічення – у 11,48 %, транзиторною гіпотонією – у 16,60 %. Вказані зміни можна пояснити гіпокальціємією (у пуповинній крові концентрація кальцію в 1,3 разу менша, ніж у групі порівняння). Моніторинг розвитку дітей протягом першого року життя виявив уповільнене становлення динаміко-статичних функцій: утримували голову у віці 1–2 міс. 66,38 % дітей ($p \leq 0,01$); самостійно вміли перевертатися на живіт у 3 міс. – 56,59 % ($p \leq 0,01$), вміли сидіти в 7–8 міс. – 60,85 % ($p \leq 0,01$), навчилися повзати – 58,72 % ($p \leq 0,01$). Самостійно могли ходити в 1 рік 75,31 % ($p \leq 0,01$); прорізування зубів відбувалося відповідно місяцям життя у 52,34 % дітей ($p \leq 0,01$).

11. Патогенетичними чинниками розвитку остеопенічного синдрому у вагітних з верифікованим перинатальним інфікуванням є порушення кальцій-фосфорного обміну (гіпокальціємія до 0,66 ммоль/л; зменшення кальцій-фосфорного співвідношення в 1,3 разу; підвищення екскреції кальцію з сечею у 2 рази), а також роз'єднаність механізмів гормональної регуляції метаболізму кісткової тканини: активація паращитоподібних залоз і С-клітин щитоподібної залози – збільшення рівнів паратиреоїдного гормону і кальцитоніну в 1,3 разу в комплексі з вітаміном D-гормональним дефіцитом (у 1,3 разу). Безпосередньою причиною розвитку остеопенічного синдрому є активація обох фаз ремоделювання кісткової тканини (одночасне збільшення вмісту маркерів синтезу та резорбції кісток удвічі; $p \leq 0,001$) внаслідок наявності синдрому системної запальної відповіді (зміни зростання концентрації ФНПа; $p \leq 0,01$).

12. Застосування розробленого методу лікування, що включає одночасне призначення кальційвмісного препарату III покоління та препарату з імуномодулюючою та імунокоригувальною дією, сприяло зменшенню

клінічних симптомів кальцієвої недостатності у 2–4 рази ($p \leq 0,01$), зменшенню ниркової екскреції кальцію в 1,6 разу та нормалізації його концентрації в крові ($p \leq 0,01$). У крові збільшився рівень вітаміну D і остеокальцину в 1,5 рази ($p \leq 0,01$), а вміст маркера резорбції – продуктів деградації колагену I типу – зменшився в 1,5 рази ($p \leq 0,01$). Рівні паратиреоїдного гормону і тартрат-резистентної кислоти фосфатази залишилися стабільними, тимчасом як у групах порівняння їх вміст збільшився ($p \leq 0,01$). Запропоноване лікування сприяло зменшенню частоти кесаревого розтину вдвічі, передчасного розриву плодових оболонок – у 2 рази, аномалій пологової діяльності – в 2,8 разу, патологічного перебігу послідового періоду – в 2 рази. Затримка внутрішньоутробного розвитку плода, порушення періоду адаптації у новонароджених реєструвалися утричі рідше; антропометричні показники при народженні, темпи набуття маси і зросту ($p \leq 0,01$), становлення статико-динамічних функцій у подальшому були вірогідно кращими ($p \leq 0,01$).

Таким чином, запропонований новий спосіб лікування остеопенічного синдрому, що включає препарат з імуномодулюючою та імунокоригувальною дією та кальційвмісний препарат III покоління, є патогенетично обґрунтованим, ефективним методом, який дозволяє запобігти подальшій втраті кісткової маси і стабілізувати структурний стан кісток, поліпшити якість життя вагітних і перинатальні наслідки.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Рекомендується формування в умовах жіночих консультацій груп ризику по розвитку остеопенічних ускладнень під час вагітності. При наявності вказівок в анамнезі на будь-яку хронічну інфекцію або при клінічній маніфестації інфекційного захворювання під час вагітності жінок зараховують до групи підвищеного ризику розвитку остеопенії.

2. До групи ризику необхідно також включити юних першовагітних, вагітних після 35 років, вагітних, у яких були застосовані допоміжні репродуктивні технології, вагітних з обтяженим акушерсько-гінекологічним і генетичним анамнезом, вагітних з екстрагенітальною патологією, тендітною будовою тіла; жінок, що зловживають кавою та ведуть малорухомий спосіб життя, нікотинзалежних жінок.

3. На етапі планування вагітності рекомендовано проведення ультразвукової денситометрії для з'ясування структурно-функціонального стану кісткової тканини. При наявності ознак остеопенічного синдрому жінку направляють на дослідження біохімічних маркерів (рекомендований набір: вітамін D, остеокальцин, β -CrossLaps і ТРКФ). Таким жінкам проводять лікування з використанням розробленого лікувально-профілактичного комплексу.

4. З першого триместру жінкам, у яких на преконцепційному етапі були виявлені ознаки остеопенічного синдрому, а також у тих, що не проходили зазначеного обстеження, проводиться УЗДМ раз на три місяці, у разі виявлення остеопенії рекомендується визначення вмісту вітаміну D, остеокальцину.

5. Жінкам групи ризику щодо виникнення патології кісткової тканини під час вагітності слід призначати лікувально-профілактичний комплекс у складі препарату з імуномодулювальною дією та кальційвмісного препарату III покоління за наступною схемою: введення імуноглобуліну нормального

людського внутрішньом'язово раз на три дні по 1,5 мл (1доза), на курс 5 ін'єкцій; водночас призначається кальційвмісний препарат (супракал або кальцемін-адванс) по 1 таблетці двічі на день, тривалість курсу один місяць; двічі протягом вагітності.

6. Дітей матерів з остеопенічним синдромом потрібно виділяти у групи ризику щодо виникнення порушень періоду адаптації після народження та розвитку кістково-м'язової системи, становлення статичних і динамічних функцій в подальшому; ці діти потребують динамічного спостереження педіатром.

7. Жінки, у яких на догравідарному етапі або під час вагітності був виявлений остеопенічний синдром, з метою попередження розвитку остеопорозу в пери- та постменопаузальному віці, надалі підлягають систематичному спостереженню і, при необхідності, профілактичному лікуванню.

Наведений алгоритм ведення жінок на прегравідарному етапі, а також під час вагітності представлений у вигляді схеми (див. Додаток А).

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. *Абельдяев Д. В.* Нозологическая диагностика и исходы артрита, ассоциированного со стрептококковой инфекцией : автореф. дис. ... к.м.н. / Д. В. Абельдяев. — М. : ГУ Институт ревматологии РАМН, 2005. — 150 с.
2. *Абрамченко В. В.* Профилактика и лечение обмена кальция в акушерстве, гинекологии и перинатологии / В. В. Абрамченко. — СПб : ЭЛБИ — СПб, 2006. — 238 с.
3. *Абрамченко В. В.* Теория гипокальциурии и оксидативного стресса в возникновении гестоза и его профилактика препаратами кальция / В. В. Абрамченко, Н. Р. Данилова, Е. В. Костюшов // Проблемы репродукции. — 2002. — №4. — С. 13–15.
4. *Аврунин А. С.* Формирование и перестройка минерального матрикса костной ткани / А. С. Аврунин, Н. В. Корнилов, И. Д. Иоффе, Н. Н. Корнилов // Остеопороз и остеопатии. — 2000. — № 3. — С. 6–9.
5. *Авруцкая В. В.* Продукция интерлейкинов при физиологической и осложненной беременности / В. В. Авруцкая, М. Г. Некрасова, Е. А. Михайлова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — Москва, 2007. — 696 с.
6. Аденилатциклазный сигнальный механизм действия релаксина / С. А. Плеснева, Л. А. Кузнецова, Е. В. Омелянко и др. // Журн. эвол. биохим. физиол. — 2000. — Т. 36, № 6. — С. 562–568.
7. *Айламазян Э. К.* Акушерство: Учебник для медицинских вузов / Э. К. Айламазян. — СПб. : СпецЛит, 2002 г.
8. *Айламазян Э. К.* Неотложная помощь при экстремальных состояниях в акушерской практике. Руководство / Э. К. Айламазян. — СПб. : ООО «Издательство Н-Л», 2002.

9. Акушерство от десяти учителей / под общ. ред. Стюарта Кемпбелла и Кристофа Лиза. — М. : МИА, 2004.
10. *Алеев И. А.* Преждевременный разрыв плодных оболочек : Информационное письмо / И. А. Алеев ; под ред. В. Е. Радзинского, И. М. Ордиянц. — М., Медиабюро StatusPraesens, 2011. — 20 с.
11. *Алексенцев В.Г.* Витамины и человек / В. Г. Алексенцев. — М.: Дрофа, 2006. — 453 с.
12. *Амро І. Г.* Розробка сучасних методів ведення вагітності та пологів у жінок с остеопенічним синдромом : автореф. дис. ... к.м.н. : 14.01.01 / І. Г. Амро. — Харків : ХДМУ, 2008. — 23 с.
13. *Апуховская Л. И.* Современные представления о механизме биологического действия витамина D3 в организме / Л. И. Апуховская, Л. И. Омельченко, М. В. Стефанов, Ю. Г. Антипкин // Журн. АМН Укр. — 1996. — №1. — С. 15–32.
14. *Артюх О. В.* Влияние гиперпаратиреоза беременных на физическое развитие, кальциевый гомеостаз, гормональную функцию коры надпочечников и их ритмостаз у потомков в постнатальном онтогенезе : автореф. дис. ... к.м.н. / О. В. Артюх. — Ставрополь : ГОУ ВПО СГУ, 2009. — 147 с.
15. *Ахмина Н. И.* Антенатальное формирование здоровья ребенка / Н. И. Ахмина — М. : Медпресс-информ, 2005. — 207 с.
16. *Ахмина Н. И.* Значение витаминов и микроэлементов при беременности / Н. И. Ахмина, К. А. Охлопкова // Лечащий врач. — 2005. — № 10. — С. 27–34.
17. *Байдак М. М.* Состояние минеральной плотности костной ткани у женщин репродуктивного возраста при нейрообменно-эндокринном синдроме / М. М. Байдак // Акушерство и гинекология. — 1996. — №2. — С. 33–36.

18. *Байкова А. Д.* Современные медико-биологические требования к питанию беременных женщин / А. Д. Байкова, Д. И. Марков // *Акушерство и гинекология.* — 2007. — № 6. — С. 27–31.
19. *Баландин А. Н.* Диагностика остеопороза тазовых костей у беременных женщин / А. Н. Баландин, К. П. Минеев // *Первый Российский симпозиум по остеопорозу: тезисы лекций и докладов.* — М., 1995. — С. 72–73.
20. *Баранов В.С.* Пренатальная диагностика и профилактика врожденных и наследственных заболеваний / В. С. Баранов, В. Г. Вахарловский, Э. К. Айламазян // *Акушерство и гинекология.* — 1994. — № 6. — С. 8–11.
21. *Батурин А. К.* Результаты изучения потребления кальция с пищей детьми в Российской Федерации / А. К. Батурин, Н. А. Оглоблин, Л. Ю. Волкова // *Вопр. детской диетол.* — 2006. — № 4 (5). — С. 12–16.
22. *Бердюгина О. В.* Иммунологический мониторинг замедленного костеобразования / О. В. Бердюгина, К. А. Бердюгин // *Цитокины и воспаление.* — 2009. — Т. 8, № 4. — С. 66–70.
23. *Бичкова Є. О.* Клініко-епідеміологічне дослідження поширеності гестаційного цукрового діабету і його факторів ризику / Є. О. Бичкова, Л. Є. Туманова, О. В. Ісламова, Т. В. Дзюбанчук // *Здоровье женщины.* — 2011. — № 6 (62). — С. 73–78.
24. *Борисова Н. И.* Состояние фетоплацентарной системы у женщин с рубцом на матке после миомэктомии : автореф. дис. ... к.м.н. / Н. И. Борисова. — М. : ГОУ ВПО ММА, 2006. — 15 с.
25. *Боткина А. С.* Рахит у детей раннего возраста / А. С. Боткина // *Лечащий врач.* — 2007. — № 7. — С. 56–59.
26. *Брагина Л. Б.* Особенности иммунного статуса у женщин с хроническим пиелонефритом на ранних сроках беременности / Л. Б. Брагина // *Иммунология.* — 2000. — № 6. — С. 37–38.
27. *Бурбелло А. Т.* Современные лекарственные средства / А. Т. Бурбелло, А. В. Шабров. — М. : ОЛМА Медиа Групп, 2007. — 800 с.

28. *Буслаева Г. Н.* Значение кальция для организма и влияние на его метаболизм / Г. Н. Буслаева // Педиатрия. — 2009. — № 3. — С. 4–7.
29. *Быкова А. А.* Состояние фагоцитарной системы крови в НСТ-тесте в отдаленном периоде у участников ликвидации аварии на Чернобыльской АЭС / А. А. Быкова, Н. С. Сединина // Клиническая лабораторная диагностика. — 2003. — № 7. — С. 16–19.
30. *Быстрицкая Т. С.* Некоторые показатели фосфорно-кальциевого обмена при нормальной и осложненной гестозами беременности / Т. С. Быстрицкая, Н. Н. Волкова // Акуш. и гин. — 1999. — № 4. — С. 20–21.
31. *Варламова Т. М.* Репродуктивное здоровье женщины и недостаточность функции щитовидной железы / Т. М. Варламова, М. Ю. Соколова // Гинекология: Журнал для практ. врачей. — 2004. — Т. 06, № 1. — С. 29–31.
32. *Васильева А. Б.* Применение препарата Элевит Пронаталь у беременных / А. Б. Васильева // Рус. мед. журн. — 2005. — Т. 13, № 1. — С. 12–19.
33. *Ватагина С. В.* Особенности течения беременности и родов у женщин, перенесших урогенитальную хламидийную инфекцию : автореф. дис. ... к.м.н. / С. В. Ватагина. — Самара : ГОУВПО СГМУ, 2009. — 21 с.
34. *Вахарловский В.Г.* Влияние амниотических перетяжек на формирование пороков развития у плода / В. Г. Вахарловский, Ю. Л. Громыко, М. Е. Гусева, М. А. Овсянникова // Проблемы репродукции. — 1998. — № 5. — С. 13–15.
35. *Вейн А. М.* МагнеВ6 в лечении синдрома вегетативной дистонии / А. М. Вейн, А. Д. Соловьева, Е. С. Акарачкова // Лечение нервных болезней. — 2003. — № 2. — С. 1–4.
36. *Венцовский Б. М.* Остеопороз, обусловленный синдромом истощения яичников, у женщин репродуктивного возраста / Б. М. Венцовский, П. Н. Веропотвелян, Н. П. Веропотвелян // Медицинские аспекты здоровья женщины. — 2010. — № 7. — С. 5–12.

37. *Власюк В. В.* Морфологическая диагностика внутриутробных инфекций : учеб. пособие / В. В. Власюк. — СПб. : Лема, 2010. — 48 с.
38. Влияние витаминов и микроэлементов на состояние здоровья беременной женщины и плода / Н. А. Коровина, Н. М. Подзолкова, И. Н. Захарова и др. // *Лечащий врач.* — 2004. — № 12. — С. 1–3.
39. *Воскресенский С. Л.* Оценка состояния плода / С. Л. Воскресенский. — Минск : Книжный дом, 2004. — 303 с.
40. *Воскресенский С. Л.* Уровень цитокинов TNF α и IL-6 в цервикальной слизи во время беременности и родов / С. Л. Воскресенский, А. Ч. Федорков // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя».* — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
41. *Вудли М.* Терапевтический справочник Вашингтонского университета / М. Вудли, А. Уэлан. — М. : «Практика», 1995. — 831 с.
42. *Газиева И. А.* Оценка лабораторных показателей иммунной системы при патологически протекающей беременности с целью разработки диагностических критериев : автореф. дис. ... к.б.н. / И. А. Газиева. — Екатеринбург : ЧГМА, 2005. — 23 с.
43. *Гайструк Н. А.* Профілактика пізнього гестозу у вагітних з гіпертензивним синдромом шляхом використання Магне-В6 та Карбонату / Н. А. Гайструк, А. Н. Гайструк // *Здоровье женщины.* — 2007. — № 2 (30). — С. 78–81.
44. *Галактионов В. Г.* Иммунология / В. Г. Галактионов. — М. : Академия, 2004. — 520 с.
45. *Галиева Ж. Т.* Клинико-диагностические особенности дисфункции лонного сочленения у беременных и родильниц : автореф. дис. ... к.м.н. / Ж. Т. Галиева. — Бишкек : КРСУ, 2011. — 24 с.
46. *Геньк Н. И.* Роль хламидийно-вирусной инфекции в патогенезе акушерских, перинатальных осложнений и пути их снижения : автореф. дис. ... д.м.н. / Н. И. Геньк. — Киев : НМАПО им. П. Л. Шупика, 2010. — 43 с.

47. Гестозы. Руководство для врачей / Б. М. Венцковский, В. Н. Запорожан, А. Я. Сенчук, Б. Г. Скачко. — М. : МИА, 2005. — 312 с.
48. *Гизингер О. А.* Система провоспалительных цитокинов в цервикальном секрете у женщин с урогенитальным хламидиозом / О. А. Гизингер, И. И. Долгушин // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 13–16.
49. Гинекология от пубертата до постменопаузы: практическое руководство для врачей / Э. К. Айламазян, В. В. Потин, М. А. Тарасова и др. : под ред. Э. К. Айламазян. — М. : МЕДпресс-информ, 2004. — 448 с.
50. *Городецкий В. В.* Препараты магния в медицинской практике / В. В. Городецкий, О. Б. Талибов. — М. : Издательский дом «Медпрактика-М», 2005. — 44 с.
51. *Гребенкин Б. Е.* Синдром системного воспалительного ответа у пациенток с осложненным тяжелым гестозом / Б. Е. Гребенкин, В. П. Черемискин, Г. К. Садыкова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : МЕДИ Экспо, 2007. — 696 с.
52. *Григорьев К. И.* Рахит у детей / К. И. Григорьев, А. М. Запруднов // Медицинская помощь. — 2000. — № 4. — С. 3–5.
53. *Григорьева Д. В.* Нарушения костно-минерального обмена и их коррекция у беременных с остеопенией : автореф. дис. ... к.м.н. / Д. В. Григорьева. — М. : МОНИИАГ, 2008. — 129с.
54. *Грищенко О. В.* Возможности коррекции кальцийдефицитных состояний при беременности и лактации : методические рекомендации / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак. — Харьков : ХМАПО, 2003. — 24 с.
55. *Грищенко О. В.* Динамика клинических проявлений остеопанического синдрома на фоне комплекса лечебно-профилактических мероприятий с включением препарата Кальцемин / О. В. Грищенко, А. В. Жарких, И. Г. Амро // Репродуктивное здоровье женщины. — 2008. — № 2. — С. 143–144.

56. *Грищенко О. В.* Климактерические расстройства и принципы их коррекции / О. В. Грищенко // Харьковский медицинский журнал. — 1996. — № 4. — С. 50–54.
57. *Громова О. А.* Витамин D (эргокальциферол, холекальциферол) / О. А. Громова // Практика педиатра. — 2007. — № 5. — С. 24–28.
58. *Громова О. А.* Нейрохимия макро- и микроэлементов. Новые подходы к фармакотерапии / О. А. Громова, А. В. Кудрин. — М. : Алев-В, 2001. — 272 с.
59. *Грушецкая Г. П.* Особенности экскреции кальция и фосфора у новорожденных детей : автореф. дис. ... к.м.н. / Г. П. Грушецкая. — М. : ГУ НЦЗД РАМН, 2005. — 21с.
60. *Гузов И. И.* Иммунология и иммунопатология беременности / И. И. Гузов // Материалы V Российского форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2003. — С. 230–231.
61. *Дедов И. И.* Детская эндокринология / И. И. Дедов, В. А. Петеркова. — М. : Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
62. *Дедуль А. Г.* Повышенная экскреция кальция и магния как причина нарушения минерального обмена у беременных с симфизиопатией : материалы 4-го Международного научного конгресса «Оперативная гинекология — новые технологии», 11-13 нояб. 2009 г., СПб / А. Г. Дедуль, Е. В. Мозговая // Журнал акушерства и женских болезней. — 2009. — Т. LVIII, № 5. — С. 100.
63. *Демина Е. Б.* Состояние костно-минерального метаболизма у беременных с остеопеническим синдромом : автореф. дис. ... к.м.н. / Е. Б. Демина. — М. : МОНИИАГ, 2006. — 24 с.
64. *Джандарова Т. И.* Зависимость кальциевого обмена и развития гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой системы потомства от обеспеченности организма матери паратгормоном и витамином D во время беременности : автореф. дис. ... к.м.н. / Т. И. Джандарова. — М. : МПГУ им. В.И.Ленина — 1994. — 24с.

65. *Дивин С. В.* Особенности течения беременности и родов у женщин с травматическими повреждениями и посттравматическими изменениями опорно-двигательной системы : автореф. дис. ... к.м.н. / С. В. Дивин. — СПб. — 2003. — 24 с.
66. *Долгушина Н. В.* Роль вирусной инфекции в генезе патологии гемостаза у беременных / Н. В. Долгушина, А. Д. Макацария // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
67. *Дранник Г. Н.* Строение и функции иммунной системы / Г. Н. Дранник // Клиническая иммунология. Аллергология. Инфектология. — 2005. — Т. 04, № 1. — С. 13–15.
68. *Држевецкая Ю. М.* Кальцитонин и родственные ему пептиды / Ю. М. Држевецкая // Советская медицина. — 1998. — № 8. — С. 28–31.
69. *Еникеев Б. В.* Особенности течения беременности и ее исход у женщин с дефицитом массы тела: автореф. дис. ... к. м. н./ Еникеев Б. В. — СПб. — 2009. — 112с.
70. *Ермолина Л. Е.* Локальный и системный уровень фактора некроза опухоли А (TNF α) и его динамика у беременных с рецидивирующим генитальным герпесом / Л. Е. Ермолина, Е. В. Просекова, О. М. Родионова // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 4. — С. 17–21.
71. *Ершов Ф. И.* Цитомегаловирусная инфекция (современные данные об эпидемиологии, клинике, диагностике и терапии) / Ф. И. Ершов, Н. В. Касьянова // Инфекции и антимикробная терапия. — 2002. — Т. 4, № 4. — С. 23–26.
72. *Жабченко И. А.* Состояние кальций-фосфорного обмена и коррекция его нарушений при нормально протекающей и осложненной беременности / И. А. Жабченко // Здоровье женщины. — 2005. — № 3.1. — С. 34–38.
73. *Жабченко І. А.* Профілактика ускладнень III триместру вагітності у жінок груп високого ризику / І. А. Жабченко // Жіночий Лікар. — 2010. — № 6. — С. 25–27.

74. *Железникова Г. Ф.* Цитокины как предикторы течения и исхода инфекций / Г. Ф. Железникова // Цитокины и воспаление. — 2009. — Т. 8, № 1. — С. 10–17.
75. *Жученко Л. А.* Первичная массовая профилактика фолатзависимых врожденных пороков развития : автореф. дис. ... д.м.н. / Л. А. Жученко. — М. : Медико-генетический центр РАМН, 2009. — 26 с.
76. *Зайцева С. М.* Питание при беременности / С. М. Зайцева. — М. : Лабиринт Пресс, 2006. — 46 с.
77. *Зайчик В. Е.* Нейтронно-активационный анализ костной ткани у детей с рахитоподобными заболеваниями до и после лечения / В. Е. Зайчик, А. П. Бережнова, А. И. Снетков // Вестник травматологии и ортопедии им. Н. Н. Приорова. — 1998. — № 3. — С. 23–25.
78. *Запорожан В. М.* Комплексний підхід до зниження рівня материнсько-плодової трансмісії ВІЛ / В. М. Запорожан, С. П. Посохова // Журнал АМН України. — 2004. — Т. 10, № 1. — С. 151–156.
79. *Зиятдинов И. Г.* Влияние поздних токсикозов беременности на минеральный обмен костной ткани плода : научный трактат КГМИ / И. Г. Зиятдинов. — Вып. № 54. — Изд-во КГМИ, 1998. — 115 с.
80. *Зилва Дж. Ф.* Клиническая химия в диагностике и лечении / Дж. Ф. Зилва, П. Р. Пэннел. М. : Медицина, 1997. — 266 с.
81. *Значение витаминов и микроэлементов при беременности* / Л. Ф. Можейко, Н. Н. Рубахова, М. Л. Лапотко и др. // Медицинские новости. — 2007. — № 6. — С. 32–36.
82. *Ивахник О. Н.* Роль магния и кальция в организации циркадных ритмов показателей вариационной пульсометрии : автореф. дис. ... к.м.н. / О. Н. Ивахник. — Волгоград : ГОУВПО ВГМУ, 2009. — 23 с.
83. *Игнатова Т. М.* Хронические заболевания печени вирусной и невирусной этиологии у беременных: тактика ведения, лечения / Т. М. Игнатова // Вирусные гепатиты: Достижения и перспективы. — 2000. — Т. 14, № 1. — С. 3–11.

84. *Игнатъев А. М.* Комплексная терапия болевого синдрома при остеопении и остеопорозе / А. М. Игнатъев, Л. А. Бацуля // Вестник морской медицины. — 2005. — Т. 31, № 4. — С. 34–40.
85. Иммунофармакология микроэлементов / А. В. Кудрин, А. В. Скальный, А. А. Жаворонков и др. — М. : КМК, 2000. — 527с.
86. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практическое руководство / под общ. ред. О. В. Макарова, В. А. Алешкина, Т. Н. Савченко. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 464 с.
87. Инфекции в акушерстве и гинекологии : практическое руководство / под ред. В. К. Чайки. — Донецк: ООО «Алматео», 2006. — 640 с.
88. Исследование молекулярных механизмов действия релаксина на аденилатциклазную сигнальную систему с применением синтетических пептидов, производных релаксинового рецептора LGR7 / А. О. Шпаков, И. А. Гурьянов, Л. А. Кузнецова и др. // Рос. физиол. журн. — 2006. — Т. 92. — С. 521–535.
89. Інфекції та вагітність : практичний посібник / Б. М. Венцківський, А. В. Заболотна, О. О. Зелінський, А. Я. Сенчук. — Одеса : ОКФА, 2007. — 362 с.
90. *Казакова Л. М.* Клинико-диагностическое значение некоторых показателей ремоделирования костной ткани у больных воспалительными заболеваниями кишечника : автореф. дис. ... к.м.н. / Л. М. Казакова. — Ставрополь : ГОУ ВПО СГМА, 2011. — 22 с.
91. *Казанцева Е. В.* Роль вазоактивных веществ и цитокинов в формировании хронической плацентарной недостаточности у беременных с гестозами : автореф. дис. ... к.м.н. / Е. В. Казанцева. — Чита : ЧГМА, 2004. — 156 с.
92. *Кан Н. Е.* Внутриутробная инфекция, акушерские и перинатальные исходы / Н. Е. Кан // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
93. *Кан Н. Е.* Возможности определения цитокинов в диагностике внутриутробной инфекции / Н. Е. Кан, Н. В. Орджоникидзе, В. Н. Верясов

- // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
94. *Карнацкий В. М.* Хвороби кістково-м'язової системи: стан проблеми в Україні та Європи / В. М. Карнацкий // Український медичний часопис. — 2001. — Т. 24, № 4. — С. 139–141.
95. *Каткова Н. Ю.* Прогностические критерии возникновения плацентарной недостаточности у женщин групп риска по внутриутробному инфицированию плода / Н. Ю. Каткова, Л. Д. Андосова, Т. С. Качалина // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
96. *Кахиани М. И.* Роль сбалансированного питания в течении и исходах беременности у женщин с различным трофологическим статусом : автореф. дис. ... к.м.н. / М. И. Кахиани. — СПб. : ГОУ ВПО СПГМА, 2009. — 198 с.
97. *Кевра М. К.* Фактор некроза опухолей: изучение роли в организме / М. К. Кевра // Медицинские новости. — 1995. — №8. — С. 3–22.
98. *Кейтал В. М.* Патофизиология эндокринной системы: пер. с англ. / В. М. Кейтал, Р. А. Арки. — М. : Издво БИНОМ, 2001. — 336 с.
99. Классификация, диагностика, профилактика и лечение рахита у детей / Е. М. Лукьянова, Ю. Г. Антипкин, Л. В. Квашнина и др. // Здоров'я України. — 2009. — №19/1. — С. 8–13.
100. *Климов В. А.* Роль факторов роста в патогенезе плацентарной недостаточности / В. А. Климов // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя», М. : «МЕДИ Экспо». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
101. *Климовицкий В. Г.* Механизмы формирования патологического уровня обменных процессов у беременных, родивших детей с врожденными пороками костно-мышечной системы / В. Г. Климовицкий // Медико-социальные проблемы семьи. — 1996. — Т. 1, № 1. — С. 103–108.

102. Клиническая интерпретация лабораторных исследований / под ред. А.Б. Белевитина, С. Г. Щербака. — СПб : ЭЛБИ, 2006. — 398 с.
103. Клинические рекомендации: Остеопороз. Диагностика, профилактика и лечение / под ред. Л. И. Беневоленской, О. М. Лесняк. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2005. — 171 с.
104. Клиническое значение фактора некроза опухоли / Б. М. Блохин, Е. С. Дубровина, А. Ю. Щербина и др. // Гематология и трансфузиология. — 1995. — Т. 40, № 5. — С. 34–35.
105. *Коваленко Т. В.* Состояние кальций-фосфорного обмена как проявление метаболической адаптации новорожденных у матерей с ожирением / Т. В. Коваленко, Л. А. Щеплягина, Л. Ю. Зернова, Н. Н. Попова // Вопросы практической педиатрии. — 2009. — Т. 4, № 6. — С. 27–31.
106. *Ковчур П. И.* Плацентиты и репродуктивные потери инфекционного генеза / П. И. Ковчур, Л. Н. Сазонова, О. Н. Удодова и др. // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
107. *Козлова Л. В.* О влиянии патологии беременности на костный метаболизм новорожденного ребенка / Л. В. Козлова, Н. Ю. Рябухина // Успехи современного естествознания. — 2003. — № 9. — С. 93–94.
108. Козлова В. И. Влияние цитомегаловирусной инфекции на беременность и плод / В. И. Козлова, А. Ф. Пухнер // Медицинская библиотека «Ваше здоровье». — Режим доступа : <http://www.medideal.ru>.
109. *Комисаренко А. А.* Новые представления о развитии раннего остеопороза / А. А. Комисаренко, Л. В. Салычева // Медлайн экспресс. — 2004. — № 5. — С. 40–43.
110. *Кондрашов В. И.* Экстракорпоральное ультрафиолетовое облучение аутокрови в комплексном лечении больных с переломами длинных трубчатых костей / В. И. Кондрашов, А. П. Гончар-Зайкин, Д. С. Дзема // Актуальные вопросы военной и практической медицины : сб.

- трудов научно-практической конференции врачей Приволжского военного округа. — Оренбург, 2000. — С. 126-135.
111. Коноводова Е. Н. Применение поливитаминов при беременности и после родов / Е. Н. Коноводова, В. Л. Тютюнник, Н. А. Якунина // Рус. мед. журн. — 2005. — № 13. — С. 17.
112. Коноплова Т. И. Персистентные вирусные инфекции и факторы, способствующие их активации, у женщин с привычным невынашиванием беременности / Т. И. Коноплова, Л. С. Лозовская, В. М. Сидельникова // Акушерство и гинекология. — 2006. — № 5. — С. 17–20.
113. Коржова В. В. Особенности адаптационных реакций и коррекция минеральной недостаточности при физиологической беременности / В. В. Коржова, В. Ю. Дорошина, Г. Л. Доронин, А. А. Аристов // Вестник РААГ. — 1999. — № 2. — С. 74–77.
114. Коробков Н. А. Диагностика патологии лонного сочленения в послеродовом периоде / Н. А. Коробков, Е. С. Горбунова // Естествознание и гуманизм. — 2008. — Т.5, № 1. — С. 25–28.
115. Коровина Н. А. Современные подходы к профилактике и лечению рахита у детей / Н. А. Коровина, И. Н. Захарова // Лечащий доктор. — 2003. — № 2. — С. 30–35.
116. Корпачев В. В. Цитрат кальцію – перспективний лікарський засіб / В. В. Корпачев, Г. І. Корпачева, В. В. Ховака // Фармакологічний вісник. — 2000. — № 4. — С. 7–10.
117. Кошелева Н. Г. Роль гипомагниемии в акушерской практике / Н. Г. Кошелева // 1 ЕвроАзиатский конгресс. — СПб., 2004. — 34 с.
118. Кошелева Н. Г. Показания к применению препарата Витрум Пренатал Форте при плацентарной недостаточности и других осложнениях беременности / Кошелева Н. Г., Плужникова Т. А. — СПб. : ГУ Научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии им. Д.О. Отта. — 2002. — 42 с.

119. *Краснопольский В. И.* Половые стероиды в патогенезе остеопороза у женщин / В. И. Краснопольский, Т. И. Рубченко, М. А. Писаревская // Проблемы репродукции. — 1998. — № 6. — С. 14–20.
120. *Кронева Л.* Жирорастворимые витамины, Витамин К / Л. Кронева // Русский медицинский журнал. — 1996. — Т. 3, № 8. — С. 34–35.
121. *Крутикова Н. Ю.* Особенности костного метаболизма новорожденных детей : автореф. дис. ... к.м.н. / Н. Ю. Крутикова. — Смоленск : СГМИ, 2005. — 130 с.
122. *Кудашева А. Р.* Остеопения у рабочих, занятых добычей медно-цинковых колчеданных руд подземным способом и обоснование мер ее профилактики : автореф. дис. ... к.м.н. / А. Р. Кудашева. — М. : ГОУ ВПО БГМУ, 2010. — 21 с.
123. *Кудрин А. В.* Микроэлементы в неврологии / А. В. Кудрин, О. А. Громова. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 304 с.
124. *Кузьмин В. Н.* Герпетическая инфекция в акушерстве и перинатологии / Кузьмин В. Н., Музыкантова В. С., Семенова Т. Б., Ильенко Л. Н. — М., 1999. — 27 с.
125. *Кулаков В. И.* Лекарственные средства, применяемые в акушерстве и гинекологии / В. И. Кулаков, В. Н. Серов. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2006. — 384 с.
126. *Кускова Т. К.* Семейство герпесвирусов на современном этапе / Т. К. Кускова, Е. Г. Белова // Лечащий Врач. — 2004. — № 5. — С. 21–23.
127. *Лаврова Д. Б.* Этиология и показатели высокого риска внутриутробного инфицирования плода / Д. Б. Лаврова, Г. А. Самсыгина, А. В. Михайлов // Педиатрия. — 1997. — № 3. — С. 94–99.
128. *Лазюк Г. И.* Тератология человека / Г. И. Лазюк. — М. : Медицина, 1991. — 480 с.
129. *Лазюк Г. И.* Этиология и патогенез врожденных пороков развития / Г. И. Лазюк // Тератология человека. — М., 1991. С. 18–46.

130. *Лебедев А. Т.* Витаминизация рациона беременных и патология детей / А. Т. Лебедев // *Акушерство и гинекология*. — 2004. — № 4. — С. 16–20.
131. *Лебедева Е. А.* Состояние костного метаболизма и минерального обмена младенцев в зависимости от факторов риска : автореф. дис. ... к.м.н. / Е. А. Лебедева. — М. : ФНКЦ ДГОИ, 2008. — 22 с.
132. *Левченко М. В.* Особенности секреции провоспалительных цитокинов в первом триместре беременности / М. В. Левченко // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
133. *Лесняк О. М.* Медикаментозные методы лечения остеопороза / О. М. Лесняк // *Consilium-medicum*. — 2005. — Т. 07, № 2. — С. 112–118.
134. *Лесняк О. М.* Остеопороз позвоночника / О. М. Лесняк // *Consilium-medicum*. — 2004. — Т. 06, № 8. — С. 568–573.
135. *Лобзина Ю. В.* Руководство по инфекционным болезням с атласом инфекционной патологии / Ю. В. Лобзина, С. С. Козлова, А. Н. Ускова. — СПб, 2000.
136. *Лоренс Риггз Б.* Остеопороз. Этиология, диагностика, лечение. / Лоренс Риггз Б., Джозеф Мелтон Ш. Л. — М. : БИНОМ, 2000. — 558 с.
137. *Лукьянова Е. М.* Вторичный остеопороз у детей / Е. М. Лукьянова, Л. И. Омельченко // *Doctor*. — 2004. — № 1. — С. 10–13.
138. *Мазурина Е. Н.* Нарушения обмена кальция у детей первых трех лет жизни при неврологической патологии : автореф. дис. ... к.м.н. / Е. Н. Мазурина — М. : ГУ НЦЗД РАМН. — 2005. — 26 с.
139. *Майкл Ф. Холик* Внутренние болезни : в 10 т. Т.9 / Майкл Ф. Холик, Стефен М. Крейн, Джон Т. Поттс. — М. : Медицина, 1997.
140. *Макацария А. Д.* Герпетическая инфекция. Антифосфолипидный синдром и синдром потери плода / А. Д. Макацария, Н. В. Долгушина. — М. : Триада-Х, 2002. — 80 с.

141. *Макацария А. Д.* Синдром системного воспалительного ответа в акушерстве / А. Д. Макацария, В. О. Бицадзе, С. В. Акиньшина. — М. : МИА, 2006. — 442 с.
142. *Макогон А. В.* Диагностика синдрома воспалительного ответа у плода / А. В. Макогон, Н. А. Вараксин, Т. Г. Рябичева, И. В. Андрюшина // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 42–47.
143. *Малахова М. А.* Особенности течения беременности и родов у женщин с нарушенной толерантностью к глюкозе : автореф. дис. ... к.м.н. / М. А. Малахова. — Душанбе : ТНИИАГП — 2010. — 21 с.
144. *Мальцев С. В.* Физиология и патология минерального обмена у детей / С. В. Мальцев // Казанский медицинский журнал. — 1997. — № 5. — С. 321–328.
145. *Мамонтов В. Д.* Клиника, диагностика и лечение инфекционных осложнений после эндопротезирования тазобедренного сустава : автореф. дис. ... д.м.н. / В. Д. Мамонтов. — СПб. : РНИИТО – 2000. — 45 с.
146. Маркеры костного обмена в сыворотке крови здоровых детей / Т. М. Ивашикина, Т. Н. Котова, П. Ш. Омарова и др. // Terra Medica nova. — 2008. — Т. 19, № 3. — С. 27–32.
147. *Марова Е. И.* Препараты Витамина D в лечении и профилактике остеопороза / Е. И. Марова // Российский симпозиум по остеопорозу, 3-ий : тезисы лекций и докладов. — СПб : Бостон-спектр, 2000. — С. 56–57.
148. *Маршалл В. Д.* Клиническая биохимия : пер. с англ. / В. Д. Маршалл. — М. : Бином, СПб. : Невский проспект, 2000. — 367 с.
149. *Маслий Я. О.* Поширеність патології щитоподібної залози серед населення ендемічних і радіаційно забруднених районів Рівненської області / Я. О. Маслий // Вісник наукових досліджень. — 2001. — № 4. — С. 12–14.
150. Медицинская микробиология / под ред. В. И. Покровского, О. К. Поздеева. — М. : ГЭОТАР Медицина. — 1998. — 1183 с.

151. *Мейл Д.* Иммунология = Immunology, 7th edition, Elsevier / Д. Мейл, Дж. Бростофф, Д. Б. Рот, А. Ройтт. — Москва : Логосфера, 2007. — 568 с.
152. *Мельниченко Г. А., Лесникова С. В.* Особенности функционирования щитовидной железы во время беременности / Г. А. Мельниченко, С. В. Лесникова // Гинекология. — 1999. — Т. 1, № 2. — С. 49–51.
153. *Милотова Н. М.* Значение полиморфизма гена VDR, кодирующего рецепторы витамина Д, в патогенезе и особенностях течения артериальной гипертензии : автореф. дис. ... к.м.н. / Н. М. Милотова. — М. : ГОУ ВПО ММА, 2009. — 23 с.
154. *Михайличенко В. В.* Клиническая интерпретация результатов лабораторного обследования пациентов с урогенитальным хламидиозом / В. В. Михайличенко, А. Г. Бойцов, А. С. Есипов // Terra Medica nova. — 2000. — № 4. — С. 6–10.
155. *Михалевич С. И.* Цитокиновая регуляция в развитии осложнений беременности, связанных с инфицированностью урогенитального тракта / С. И. Михалевич, М. Н. Исмаил // Медицинская панорама. — 2004. — № 8. — С. 16–19.
156. *Мозговая Е. В.* Новый взгляд на причины развития симфизиопатий у беременных и поиск эффективных методов лечения / Е. В. Мозговая, А. Г. Дедуль, Т. Н. Опарина, Н. Н. Ткаченко // Журнал акушерства и женских болезней. — 2010. — Т. LIX. № 1. — С. 71–83.
157. *Мозговая Е. В.* Оценка влияния препарата кальцемина на клинические симптомы и уровень маркеров костной резорбции при симфизиопатиях у женщин в III триместре беременности / Е. В. Мозговая, М. А. Кучеренко, А. М. Гзгян // Русский медицинский журнал. — 2011. — Т. 19, № 1. — С. 5–9.
158. *Морис В.* Руководство по неврологии по Адамсу и Виктору / В. Морис, Аллан Х. Роппер. — М. : МИА, 2006. — 680 с.

159. Морэ Л. Изменение плотности костной ткани во время беременности / Морэ Л. // XIV Европейский конгресс акушеров-гинекологов. — Испания : Гранада, 1999. — С. 43.
160. Мурзич А. В. Герпетическая инфекция / А. В. Мурзич, М. А. Голубев // Южно-Российский медицинский журнал. — 1998. — № 3. — С. 26–28.
161. Набухатный Т. К. Гормональная регуляция обмена кальция у новорожденных детей / Т. К. Набухатный, В. П. Павлюк, А. Е. Подлесный // Вопросы охраны материнства и детства. — 1990. — Т. 35, № 11. — С. 18–21.
162. Назаренко Г. И. Клиническая оценка результатов лабораторных исследований / Г. И. Назаренко, А. А. Кишкун. — М. : Медицина, 2005.
163. Нарушение минерального обмена и его коррекция препаратом «Кальций-Бз Никомед» у беременных с остеопенией / Н. Д. Гаспарян, Л. С. Логутова, Е. Б. Демина и др. // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2007. — № 4. — С. 57–61.
164. Насонов Е. Л. Остеопороз при ревматических заболеваниях : Руководство по остеопорозу / Е. Л. Насонов ; под ред. Л. И. Беневоленской. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
165. Небышинец Л. М. Влияние минералопрофилактики на течение беременности и родов у беременных с экстрагенитальной патологией / Л. М. Небышинец, В. Л. Силява // Тезисы докладов 3-й международной научно-практической конференции. — Витебск, 2003. — С. 93–94.
166. Невынашивание беременности: проблемы и тактика лечения / В. К. Чайка, Т. Н. Демина, А. Г. Коломийцева и др. — Севастополь : Вебер, 2001. — 268 с.
167. Невынашивание беременности, инфекция, врожденный иммунитет / О. В. Макаров, Л. В. Ковальчук, Л. В. Ганковская. — М. : ГЭОТАР-медиа, 2007. — 172 с.
168. Неонатология : национальное руководство / под ред. Н. Н. Володина. — М. : ГЭОТАР-Медиа, 2007. — 749 с.

169. Неотложное акушерство / под. общ. ред. Г. К. Степанковской, Б. М. Венцовского. — Киев. : Здоров'я, 1994. — 560 с.
170. *Никитина Г. Ю.* Клиника, диагностика и лечение токсоплазмоза / Г. Ю. Никитина, Ф. К. Дзудева, Ю. В. Борисенко, Л. П. Иванова // *Лечащий врач* – 2008. — № 10. — С. 34–37.
171. *Никонов А. П.* Генитальный герпес и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // *Акушерство и гинекология*. — 1997. — № 1. — С. 11–13.
172. Никонов А. П. Цитомегаловирусная инфекция и беременность / А. П. Никонов, О. Р. Асцатурова // *Consilium medicum*. — 2008. — Т. 10. № 6. — С. 34–37.
173. *Новиков Н. Н.* Воздействие ультрафиолетового излучения на человека / Н. Н. Новиков // *Медицинская картотека*. — 2004. — № 6. — С. 2–5.
174. *Новикова В. А.* Динамика изменения минеральной плотности костей у женщин репродуктивного периода с гипострогией медикаментозного генеза / В. А. Новикова // *Московский врач*. — Режим доступа : <http://densito.ru>.
175. Обоснование комплексной профилактики метаболизма костной ткани у недоношенных детей. Актуальные проблемы педиатрии : сб. научн. трудов, посвященный 120-летию кафедры детских болезней лечебного факультета КГМУ и 180-летию преподавания педиатрии в Казанском университете / С. В. Мальцев, Э. М. Такирова, Э. И. Земляков, И. Н. Сергеев. — 1996. — С. 67–70.
176. *Овчинникова Е. М.* Клинико-эпидемиологические аспекты тактики ведения беременных и рожениц высокого инфекционного риска : автореф. дис. ... к.м.н. / Е. М. Овчинникова. — Омск : ОмГМА, 2009. — 21 с.
177. *Оглобин Н. А.* Оценка факторов риска развития алиментарнозависимого остеопороза у различных групп населения : автореф. дис. ... к.м.н. / Н. А. Оглобин. — М. : НИИ питания РАМН, 2006. — 23 с.

178. *Одинаева Н. Д.* Нарушения минерального обмена у детей / Н. Д. Одинаева, Г. В. Яцык, А. В. Скальный // *Российский педиатрический журнал*. — 2001. — № 4. — С. 6–9.
179. *Олина А. А.* Неспецифические инфекционные заболевания влагалища : медико-социальные, этиологические, клинико-диагностические особенности : автореф. дис. ... д.м.н. / А. А. Олина. — Пермь : ПГМА, 2009. — 33 с.
180. *Орджоникидзе Н. В.* Цитомегаловирусная инфекция и беременность / Н. В. Орджоникидзе, В. Л. Тютюнник // *Акушерство и гинекология*. — 2002. — № 3. — С. 59–63.
181. Особенности костно-минерального обмена в 1 триместре беременности / Н. Д. Гаспарян, Е. Б. Логутова, Е. Б. Демина и др. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2006. — № 4. — С. 4–6.
182. Особенности течения беременности на фоне хронического вирусного гепатита В и С / И. Д. Евтушенко, К. И. Чуйкова, Л. И. Радченко и др. // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя»*. — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
183. Остеопенический синдром в I триместре беременности: фоновое заболевание или осложнение гестации / Н. Д. Гаспарян, Е. Б. Логутова, Е. Б. Демина и др. // *Российский вестник акушера-гинеколога*. — 2005. — № 6. — С. 40–42.
184. Остеопенический синдром при беременности и в период кормления грудью : методические рекомендации / О. В. Грищенко, А. В. Сторчак, О. И. Шевченко, В. В. Грищенко. — Харьков : ХМАПО, 2004. — 17 с.
185. Остеопения у детей: диагностика, профилактика и коррекция. Пособие для врачей / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева, М. В. Коваленко и др. — М. : ГУ НЦЗД РАМН, 2005. — 40 с.
186. Остеопротегерин и минеральная плотность костной ткани у пациентов с хронической обструктивной болезнью легких / Е. А. Кочеткова, В. А.

- Невзорова, Ю. В. Майстровская, Ж. Массард // Терапевтический архив. — 2010. — № 8. — С. 10–13.
187. Оценка цитокинового профиля при физиологической и патологически протекающей беременности / Г. Н. Чистякова, И. А. Газиева, И. И. Ремизова и др. // Цитокины и воспаление. — 2007. — Т. 6, № 1. — С. 3–8.
188. Павлов О. В. Особенности секреции провоспалительных цитокинов тканью ворсинчатого хориона при невынашивании беременности / О. В. Павлов, С. А. Сельков, Д. В. Лалаян, О. Н. Аржанова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2003. — Т. 135, № 4. — С. 441–444.
189. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку (вибрані лекції, огляди, статті) : у 2 т. Т. 2 / В. В. Поворознюк. — К. : Експрес, 2004. — 520 с.
190. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку : у 3 т. Т. 2 / В. В. Поворознюк. — К. : Експрес, 2009. — 480 с.
191. Поворознюк В. В. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку : у 3 т. Т. 3 / В. В. Поворознюк. — К. : Експрес, 2009. — 662 с.
192. Поворознюк В. В. Костная ткань у девочек и подростков. Связь с половым и физическим развитием / В. В. Поворознюк, И. Б. Вовк, Т. В. Орлик, Г. Н. Абабкова // Вісник асоціації акушерів-гінекологів України. — 2000. — № 3 (8). — С. 82–96.
193. Поворознюк В. В. Менопауза и остеопороз / В. В. Поворознюк, Н. В. Григорьева // Репродуктивная эндокринология. — 2012. — № 2. — С. 40–47.
194. Поворознюк В. В. Остеопороз на Украине / В. В. Поворознюк, Е. П. Подрушняк. — Киев, 1995. — С. 3–47.

195. Поворознюк В. В. Остеопороз при беременности и лактации. В кн. Захворювання кістково-м'язової системи в людей різного віку : у 3 т. Т. 1 / В. В. Поворознюк. — К. : Експрес, 2009. — С.402-422.
196. Поворознюк В. В. Регуляція кальцій-фосфорного гомеостазу, формування кісткової тканини у дітей у нормі та в разі дії радіаційного чинника / В. В. Поворознюк, О. М. Лук'янова, А. Б. Віленський // Вісник Асоціації акушерів-гінекологів України. — 1999. — № 5/6. — С. 4–11.
197. Погорелова Т. Н. Динамика продукции факторов роста в условиях хронической гипоксии / Т. Н. Погорелова, И. И. Крукиер, Н. А. Друккер, А. С. Михайлова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
198. Подольський В. В. Клініко-морфологічні аспекти плацентарної недостатності / В. В. Подольський, Т. Д. Задорожна, Вл. В. Подольський // Здоровье женщины. — 2011. — № 5 (61). — С. 97–100.
199. Попелянский Я. Ю. Ортопедическая неврология (вертеброневрология). Руководство для врачей / Я. Ю. Попелянский. — М. : МЕДпресс-информ, 2003. — 670 с.
200. Порсохонова Д. Ф. Клинико-иммунологическая характеристика урогенитальных и экстрагенитальных поражений при хламидийной и уреоплазменной инфекции у женщин / Д. Ф. Порсохонова, Д. Д. Курбанов, С. С. Арифов, Д. А. Мусаходжаева // Цитокины и воспаление. — 2005. — Т. 4, № 4. — С. 3–6.
201. Посисеева Л. В. Роль урогенитальной инфекции в развитии акушерской и перинатальной патологии / Л. В. Посисеева, Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, И. А. Панова, Н. С. Лукина // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
202. Продукция цитокинов децидуальными макрофагами при физиологической беременности и синдроме задержки внутриутробного развития плода / Н. Ю. Сотникова, А. В. Кудряшова, Н. В. Крошкина и др. // Цитокины и воспаление. — 2006. — Т. 5, № 1. — С. 16–20.

203. Профілактика перинатальних утрат від геморагічних ускладнень нетравматичного генезу в недоношених новонароджених / Г. А. Дзюба, О. М. Борис, Л. В. Суслікова та ін. // Здоровье женщины. — 2009. — № 4. — С. 107–111.
204. *Путинцев А. Б.* Железодефицитная анемия и современные методы ее коррекции : автореф. дис. ... к.м.н. / А. Б. Путинцев. — Москва, 2005. — 115 с.
205. *Радьков О. В.* Влияние полиморфизма генов цитокинов на формирование дисфункции эндотелия при гестозе / О. В. Радьков, М. Н. Калинин, В. В. Заварин // Цитокины и воспаление. — 2010. — Т. 9, № 3. — С. 15–18.
206. *Резніченко Г. І.* Система медичних заходів при мікоплазменній інфекції у вагітних / Г. І. Резніченко, Ю. Г. Резніченко, М. А. Спіріна // Здоровье женщины. — 2006. — № 1. — С. 74–76.
207. *Рожинская В. К.* Системный остеопороз. Практическое руководство / В. К. Рожинская. — М. : Издатель Мокеев, 2000. — 563 с.
208. Роль цитокинов в патогенезе остеоартроза / Л. Ю. Широкова, С. М. Носков, О. М. Паруля и др. // Цитокины и воспаление . — 2010. — Т. 9, № 4. — С. 16–19.
209. Руководство по клинической эндокринологии / под ред. Н. Т. Старковой. — СПб : Питер, 1996. — 540 с.
210. Руководство по остеопорозу : под ред. Л. И. Беневоленской. — М. : БИНОМ. Лаборатория знаний, 2003. — 524 с.
211. *Салафет О. В.* Возможности применения иммуномодулирующих препаратов в комплексном лечении урогенитальной инфекции у беременных / О. В. Салафет // Лечащий врач. — 2011. — №3 — С. 32–35.
212. *Селихова М. С.* Послеродовые инфекционные осложнения: Прогнозирование, профилактика и лечение. автореф. дис. ... д.м.н. / М. С. Селихова. — Волгоград : ВГМУ, 2008. — 49 с.
213. *Селихова М. С.* Значение уровня эндотоксина и провоспалительных цитокинов в прогнозировании инфекционных осложнений после родов /

- М. С. Селихова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», 2007. — 696 с.
214. *Сельков С. А.* Плацентарные макрофаги / С. А. Сельков, О. В. Павлов. — М. : Товарищество научных изданий КМК, 2007. — 187 с.
215. *Семин С. Г.* Перспективы изучения биологической роли витамина Д / С. Г. Семин, Л. В. Волкова, А. Б. Моисеев, Н. В. Никитина // Педиатрия. — 2012. — Т. 91, № 2. — С. 122–131.
216. *Сенчук А. Я.* Перинатальные инфекции / А. Я. Сенчук, З. М. Дубоссарская — М. : МИА, 2004. — 448 с.
217. *Серов В. Н.* Возможности клинико-диагностического прогнозирования фето-плацентарной недостаточности инфекционного генеза / В. Н. Серов, Г. В. Кривчик, Е. Н. Кравченко // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо», — 2007. — 696 с.
218. *Серов В. Н.* Практическое акушерство. Руководство / В. Н. Серов, А. Н. Стрижаков, С. А. Маркин. — М. : Медицина, 2000. — 509 с.
219. *Серов В. Н.* Акушерская патология и синдром системного воспалительного ответа / В. Н. Серов // Русский медицинский журнал. — 2004. — Т. 12, № 13. — С. 741–742.
220. *Сидельникова В. М.* Эндокринология беременности в норме и при патологии / В. М. Сидельникова. — М. : МЕДпресс-информ, 2007. — 352 с.
221. *Сидорова И. С.* Влияние иммунокорректирующей терапии на течение генитальной герпетической инфекции в III триместре беременности / И. С. Сидорова, С. С. Афанасьев, Л. С. Микаелян // Российский вестник акушера-гинеколога. — 2003. — № 2. — С. 7–10.
222. *Сидорова И. С.* Первый триместр беременности: особенности течения и роль витаминно-минеральных комплексов / И. С. Сидорова, А. П. Унанян // РМЖ. — 2011. — № 20. — С. 1223–1228.

223. *Сидорова И. С.* Применение центрум матерна в комплексной профилактике гестоза и фетоплацентарной недостаточности / И. С. Сидорова, А. Л. Унанян // Гинекология. — 2009. — Т. 11, № 6. — С. 4–8.
224. *Скрипникова И. А.* Что вы должны знать об остеопорозе? Пособие для врачей / И. А. Скрипникова, Е. А. Лепарский. — М. : КРОН-ПРЕСС, 2002. — 32 с.
225. Содержание цитокинов в амниотической жидкости, пуповинной крови и сыворотке крови женщины с внутриутробной инфекцией / В. И. Кулаков, Г. Т. Сухих, Н. Е. Кан и др. // Акшерство и гинекология. — 2005. — № 5. — С. 14–17.
226. *Соколова Л. А.* Реактивный и ревматоидный артриты: триггерная роль инфекционных факторов и новые подходы к диагностике, оценке тяжести и лечению : дис. ... д.м.н. / Л. А. Соколова. — Екатеринбург, 2002. — 237 с.
227. *Соколова М. Ю.* Дефицит кальция во время беременности / М. Ю. Соколова // Гинекология. — 2004. — № 5. С. 268–270.
228. *Соколова М. Ю.* Рациональное питание беременных и кормящих женщин / М. Ю. Соколова // Consilium Medicum. — 2007. — № 2. — С. 14–17.
229. Состояние фето-плацентарного комплекса по данным эхографии при применении препаратов кальция во время беременности / А. М. Торчинов, Г. Л. Доронин, М. В. Мазуркевич и др. // Гинекология. — 2006. — Т. 8, № 1. — С. 49–52.
230. *Сперанский А. П.* Учебное пособие по физиотерапии / А. П. Сперанский. — М. : Медицина, 1975. — 171 с.
231. *Спиричев В. Б.* Витамины и минеральные вещества в комплексной профилактике и лечении остеопороза / В. Б. Спиричев // Вопр. питания. — 2003. — № 1. — С. 34–43.
232. *Спиричев В. Б.* Витамины, витаминоподобные и минеральные вещества. Справочник / В. Б. Спиричев. — М. : МЦФЭР, 2004.

233. *Спиричев В. Б.* Научные и практические аспекты патогенетически обоснованного применения витаминов в профилактических и лечебных целях. Недостаток витаминов в рационе современного человека: причины, последствия и пути коррекции / В. Б. Спиричев // *Вопр. питания.* — 2010. — № 5. — С. 4–14.
234. *Спиричев В. Б.* О биологических эффектах витамина Д / В. Б. Спиричев // *Педиатрия.* — 2011. — Т. 90, № 6. — С. 113–119.
235. *Спиричев В. Б.* Роль витаминов и минеральных веществ в остеогенезе и профилактике остеопатий у детей / В. Б. Спиричев // *Вопросы детской диетологии.* — 2003. — № 1 (1). — С. 40–49.
236. *Стенникова О. В.* Клинико-лабораторная характеристика и профилактика нарушений фосфорно-кальциевого обмена у детей раннего и дошкольного возраста : автореф. дис. к.м.н. / О. В. Стенникова. — Екатеринбург, 2005. — 21 с.
237. *Стенникова О. В.* Патофизиологические и клинические аспекты дефицита кальция у детей. Принципы его профилактики / О. В. Стенникова, Н. Е. Санникова // *Вопросы современной педиатрии.* — 2007. — Т. 6, № 4. — С. 59–66.
238. *Стрижаков А. Н.* Иммунный и интерфероновый статус при внутриутробной инфекции / А. Н. Стрижаков, В. В. Малиновская, Ю. В. Казарова, П. В. Буданов // *Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя».* — М. : «МЕДИ Экспо», — 2007. — 696 с.
239. *Студеникин В. М.* Кальциопенические состояния и их коррекция / В. М. Студеникин, Э. М. Курбайтаева // *Лечащий Врач.* — 2010. — № 10. — С. 54–56.
240. *Судаков С. Д.* Оценка кальций-фосфорного обмена и ремоделирования костной ткани у женщин при физиологической беременности : автореф. дис. ... к.м.н. / С. Д. Судаков. — СПб : СПбГМУ, 2011. — 22 с.
241. *Сумеди Т. Н.* Содержание цитокинов в периферической крови и слизи цервикального канала у женщин с невынашиванием беременности

- инфекционного генеза : автореф. дис. ... к.м.н. / Т. Н. Сумеди. — М. : РГМУ, 2005. — 122 с.
242. *Сухих Г. Т.* Иммунология беременных / Г. Т. Сухих. — М. : РАМН, 2003. — 400 с.
243. *Таранов А. Г.* Диагностические тест-системы. Радиоиммунный и иммуноферментный методы диагностики / А. Г. Таранов. — Новосибирск : НГУ, 2000. — 260 с.
244. *Тетруашвили Н. К.* Роль системы цитокинов в патогенезе привычного выкидыша и преждевременных родов / Н. К. Тетруашвили, В. М. Сидельникова, В. Н. Верясов, Г. Т. Сухих // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — М : Паспорт Интернэйшнл, 1999. — № 3. — С. 37–45.
245. *Торопцова Н. В.* Остеопороз : клинические рекомендации / Н. В. Торопцова, Л. И. Беневоленская, О. А. Никитинская // Лечащий врач. — 2006. — № 10. — С. 50–53.
246. *Тыртова Д. А.* Остеопороз в детском и подростковом возрасте. Состояние проблемы / Д. А. Тыртова, М. В. Эрман, Л. В. Тыртова, Т. М. Ивашикина // Вестник Санкт-Петербургского университета. — 2009. — Т. 11, № 2. — С. 164–178.
247. *Узденова А. А.* Влияние беременности на состояние твердых тканей зубов и пародонта / А. А. Узденова, О. М. Кафоева, З. Х. Узденова, М. М. Мисирова // Материалы IX Всероссийского научного форума «Мать и дитя». — М. : «МЕДИ Экспо». — 2007. — 696 с.
248. Ультрафиолетовое излучение и здоровье людей. Информационный бюллетень ВОЗ . 2009 (декабрь). №305.
249. *Федина Т. П.* Денситометрическая оценка костной ткани больных ревматоидным артритом / Т. П. Федина, Е. А. Братыгина, А. С. Старкова // Тезисы II Всероссийского конгресса ревматологов России. — 2011. — № 314. — С. 81.

250. Физиологическое и патофизиологическое значение метаболизма кальция в детском возрасте / А. С. Николаев, Е. М. Мазурина, Г. В. Кузнецова и др. // *Вопр. практ. педиатрии*. — 2006. — Т. 1, № 2. — С. 57–65.
251. *Филамеева О. В.* Научные основы профилактики остеопороза в детском, подростковом и юношеском возрасте : дис. ... д.м.н. / О. В. Филамеева. — Новосибирск, 2008. — 269 с.
252. *Фолков Б.* Кровообращение / Б. Фолков, Э. Нил. — М. : Медицина, 1976. — 463 с.
253. *Фофанова И. Ю.* Роль сбалансированного питания в период беременности и лактации / И. Ю. Фофанова // *Consilium Medicum*. — 2006. — № 8 (4). — С. 5–13.
254. *Холик М. Ф.* Внутренние болезни : в 10 т. Т 9 : Патология костной ткани и нарушения минерального обмена / М. Ф. Холик, С. М. Крейн, Д. Т. Поттс // *Внутренние болезни*. — М. : Медицина, 1997. — С. 348–371.
255. *Хорошилов И. Е.* Правильное питание беременных и кормящих женщин / И. Е. Хорошилов // *Consilium Medicum*. — 2006. — № 8 (5). — С. 49–51.
256. Хроническое системное воспаление как типовой патологический процесс / Е. Ю. Гусев, Л. Н. Юрченко, В. А. Черешнев, Ю. А. Журавлева, Л. В. Соломатина // *Цитокины и воспаление*. — 2008. — Т. 7, № 4. — С. 3–10.
257. *Цаболова И. К.* Костная минеральная плотность у девочек в процессе становления менструального цикла: автореф. дис. ... к.м. н / И. К. Цаболова. — М. : РАПО, 2003. — 23 с.
258. *Цацуа Ш. Р.* Остеопенический синдром при беременности / Ш. Р. Цацуа, А. А. Дьяконова, В. М. Сидельникова // *Российский медицинский журнал*. — 2007. — № 1. — С. 48–50.
259. *Цацуа Ш. Р.* Состояние костной ткани у беременных женщин с привычным невынашиванием на фоне терапии гепарином и глюкокортикоидами : автореф. дис. ... к.м.н. / Ш. Р. Цацуа. — М. : МОНИИАГ, 2009. — 24 с.

260. *Чекман И. С.* Кальция цитрат – клинико-фармакологическая эффективность / И. С. Чекман // Провизор. — 2003. — № 11. — С. 21–24.
261. *Черний В. И.* Ультрафиолетовое облучение крови: современные представления / В. И. Черний, Е. К. Шраменко, В. А. Степанюк, К. С. Тюменева // Журнал «Біль, знеболювання і інтенсивна терапія». — 2003. — № 3. — С. 3–9.
262. *Чернуха Е. А.* Дисфункция лонного сочленения / Е. А. Чернуха, Е. В. Ананьев // Журнал РОАГ. — 2009. — № 3. — С. 25–28.
263. *Чернуха Е. А.* Роль магнитно-резонансной томографии в определении состояния лонного сочленения при беременности / Е. А. Чернуха, А. И. Волбуев, Т. К. Пучко // Акушерство и гинекология. — 2007. — № 3. — С. 22–25.
264. *Чубарова Н. Е.* Ультрафиолетовая радиация у земной поверхности : автореф. дис. ... д.г.н. / Н. Е. Чубарова. — М. : МГУ, 2007. — 48 с.
265. *Чумакова О. В.* Современные методы лечения остеопении / О. В. Чумакова, Н. Н. Картамышева // Педиатрическая фармакология. — 2003. — № 1. — С. 50–53.
266. *Шахгильдян В. И.* Клинико-лабораторная характеристика, патоморфологические особенности, диагностика и лечение цитомегаловирусной пневмонии / В. И. Шахгильдян, О. А. Тишкевич, О. Ю. Шипулина // Инфекционные болезни. — 2004. — Т. 2, № 1. — С. 73–80.
267. *Шейбак Л. Н.* Биологическая роль и перспективы использования цинка в перинатологии / Л. Н. Шейбак // Медицинские новости. — 2003. — № 5. — С. 21–24.
268. *Шефер К.* Лекарственная терапия в период беременности и лактации : пер. с нем. / К. Шефер, Х. Шпильман, К. Феттер ; пер. с нем. под ред. Б. К. Романова. — М. : Логосфера, 2010. — 768 с.
269. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии / М. М. Шехтман. — М. : Триада-Х, 2003. — 814 с.

270. *Шилин Д. Е.* Потребление кальция женщинами репродуктивного возраста: пилотное исследование в 27 субъектах Российской Федерации / Д. Е. Шилин, А. Д. Шилин, Л. В. Адамян // Тезисы докладов III Российского конгресса по остеопорозу с международным участием. — Екатеринбург, 2008. — 46 с.
271. *Шилин Д. Е.* Кальций, витамин D и формирование здорового скелета : учеб. пособие / Д. Е. Шилин. — М., 2008. — 60 с.
272. *Ших Е. В.* Взаимодействие кальция и железа / Е. В. Ших // Русский медицинский журнал. — 2006. — Т. 14, № 4. — С. 274–277.
273. *Шмагель К. В.* Иммуитет беременной женщины / К. В. Шмагель, В. А. Черешнев. — М. : Медицинская книга, 2003. — 226 с.
274. *Щелкунов С. Н.* Генетическая инженерия / С. Н. Щелкунов. — Новосибирск : Сиб. унив. изд-во, 2004. — 496 с.
275. *Щеплягина Л. А.* Клиническая оценка возрастной минерализации костной ткани у детей / Л. А. Щеплягина, Т. Ю. Моисеева. — М., 2005.
276. *Щеплягина И. А.* Дефицит цинка у беременных и кормящих женщин: клиническое значение / И. А. Щеплягина, Т. А. Легонькова // Материалы IX конгресса педиатров России «Актуальные проблемы педиатрии». — М., 2004. — 474 с.
277. *Щербавская Э. А.* Гистоморфометрическая оценка влияния кальций- D3-никотина и карбоната кальция на состояние костной ткани при беременности и лактации в эксперименте / Э. А. Щербавская, Е. А. Коцюрбий // Остеопороз и остеопатии. — 2004. — № 1. — С. 400–499.
278. *Щербавская Э. А.* Диагностика остеопенического синдрома в динамике неосложненной беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер, Е. А. Кочеткова // Научные труды молодых ученых : Первая Всероссийская научная конференция «Развитие научных исследований на медицинских факультетах университетов России». — М., 2003. — С. 194–197.

279. *Щербавская Э. А.* Иммунологические механизмы прогрессирования гестоза / Э. А. Щербавская // Pacific Medical Journal. — 2006. — № 4. — С. 47–50.
280. *Щербавская Э. А.* Кальций-D3 никомед в профилактике остеопенических осложнений у беременных с гестозами / Э. А. Щербавская, Е. А. Кочеткова, Б. И. Гельцер // Гинекология. — 2002. — Т. 4, № 1. — С. 12–16.
281. *Щербавская Э. А.* Кальций-фосфорный обмен и костный метаболизм при нормально протекающей беременности и осложненной поздним токсикозом / Э. А. Щербавская, Е. А. Кочеткова, Б. И. Гельцер // Гинекология. — 2001. — Т. 3, № 5. — С. 17–23.
282. *Щербавская Э. А.* Кальций-фосфорный обмен у беременных женщин и новорожденных / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Педиатрия. — 2003. — № 1. — С. 15–19.
283. *Щербавская Э. А.* Комбинация карбоната кальция и холекальциферола в профилактике и лечении нарушений кальций-фосфорного обмена и костного метаболизма у беременных женщин и новорожденных : автореф. дис. ... к. м.н. / Э. А. Щербавская. — Владивосток, 2001. — 24 с.
284. *Щербавская Э. А.* Нарушения минерального обмена и формирования костной ткани у плода и новорожденного при осложненной гестозом беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Российский вестник перинатологии и педиатрии. — М. : Медиа Сфера — 2004. — № 1. — С. 10–15.
285. *Щербавская Э. А.* Опосредованные цитокинами механизмы остеопенического синдрома у беременных женщин с гестозом / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Медицинская иммунология. — 2003. — Т. 5, № 1–2. — С. 67–72.
286. *Щербавская Э. А.* Патологические аспекты остеопении и остеопороза при беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Российские медицинские вести. — 2003. — № 2. — С. 28–33.

287. *Щербавская Э. А.* Состояние костной ткани в динамике неосложненной беременности / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. — М. : Паспорт Интернэйшнл, 2003. — № 1. — С. 14–18.
288. *Щербавская Э. А.* Функционально-биохимические показатели костной ткани у беременных с гестозами / Э. А. Щербавская, Б. И. Гельцер // Проблемы репродукции. — 2002. — № 4. — С. 27–32.
289. *Щербаков В. И.* Факторт некроза опухоли –альфа и восстановление кости после травмы / В. И. Щербаков, В. З. Городилов, Л. И. Еремеева, В. В. Третьяков // Портал о хирургии костной ткани. — Режим доступа : <http://bone-surgery.ru>.
290. *Юнкеров В. И.* Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований / В. И. Юнкеров, С. Г. Григорьев. — СПб. : ВМедА, 2002. — 266 с.
291. *Юрьев В. В.* Рост и развитие ребенка / В. В. Юрьев, А. С. Симаходский, Н. Н. Воронович, М. М. Хомич. — 3-е изд. — СПб : ПИТЕР, 2008. — 272 с.
292. *Яблокова Е. А.* Снижение минеральной костной плотности при воспалительных заболеваниях желудочно-кишечного тракта. Методы диагностики, лечения : автореф. дис. ... к.м.н. / Е. А. Яблокова. — М. : ГОУВПО ММА, 2006. — 23 с.
293. *Adams J. S.* Update in Vitamin D / S. J. Adams, M. Hewison // J Clin Endocrinol Metab. — 2010. — Vol. 95. — P. 471–478.
294. *Akesson K.* Effects of short-term calcium depletion and repletion on biochemical markers of bone turnover in young adult women / K. Akesson, K-HW. Lau, P. Johnson et al. // J. Clin. Endocrinol Metab. — 1998. — No. 83. — P. 1921–1927.
295. *Albert H. B.* Incidence of four syndromes of pregnancy-related pelvic joints pain Spine / H. B. Albert, M. Godskesen, J. G. Westergaard // Spine. — 2002. — Vol. 27, No. 24. — P. 2831–2834.

296. *Albright F.* The parathyroid glands and metabolise bone disease / F. Albright, E. C. Reifenstein. — Baltimore : Williams and Wilkins, 1948.
297. *Al-Tyrki H.* Influence of pregnancy on bone mass in sickle cell anemia / H. Al-Tyrki // *West Afr J Med.* — 2009. — Vol. 28, No. 3. — P. 169–172.
298. *Ammann P.* Transgenic mice expressing soluble tumor necrosis factor-receptor are protected against bone loss caused by estrogen deficiency / P. Ammann, R. Rizzoli, S. Bourrin et al. // *J. Clin. Invest.* — 1997. — Vol. 99. — P. 1699–1703.
299. *Amorim Cruz J. A.* Nutrition and osteoporosis: facts and uncertainties about calcium and vitamin D recommendations / J. A. Amorim Cruz // *Forum Nutr.* — 2003. — Vol. 56. — P. 178–181.
300. *An H.* Effects of supplementing of calcium, iron and zink on womens health during pregnancy / H. An, S. Yin, Q. Xu // *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi.* — 2001. — Vol. 35, No. 6. — P. 365–369.
301. *Anay T.* Pregnancy-associated osteoporosis with elevated levels of circulating parathyroid hormone-related protein : a report of two cases / T. Anay, T. Tomiyasu, K. Arima // *J Obstet Gynaecol Res.* — 1999. — Vol. 25. — P. 63–67.
302. *Anusha H. Hemachandra.* Birth weight, postnatal growth, and risk for hith blood preassure at 7 years of age : Results from the collaborative perinatal project / Anusha H. Hemachandra *Pediatrcs.* — 2007. — Vol. 119. — P. 1264–1270.
303. *Aracura K.* Pain management using patient controlled epidural analgesia for transient osteoporosis of hip in pregnancy / K. Aracura, R. Shizawa, M. Kasama, Y. Inoue // *Masui.* — 2009. — Vol. 58, No. 10. — P. 293–296.
304. *Ardawi M. S.* Calcium-regulating hormones and parathyroid hormone-related peptide in normal human pregnancy and postpartum : a longitudinal study / M. S. Ardawi, H. A. Nasrat, H. S. BA'Aqueel // *Eur J Endocrinol.* — 1997. — Vol. 137. — P. 402–409.

305. *Arntzen K. J.* Maternal serum levels of interleukin-6 and clinical characteristics of normal delivery at term / K. J. Arntzen, E. Lien, R. Ausrgulen // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 1997. — Vol. 76, No. 1. — P. 55–60.
306. *Avendaño-Badillo D.* High dietary calcium intake decreases bone mobilization during pregnancy in humans / D. Avendaño-Badillo, M. Hernández-Avila, L. Hernández-Cadena, et al. // *Salud Publica Mex.* — 2009. — Vol. 51, No. 1. — P. S100–S107
307. *Bacht E.* Midmolecular parathyroid hormone-related peptide in serum during pregnancy, lactation and in umbilical cord blood / E. Bacht, H. Rong, K. Bremme et al. // *Euro J. Endocrinol.* — 1995. — Vol. 132. — P. 438–443.
308. *Baskan B. M.* Association of bone mineral density and vertebral deformity in patients with rheumatoid arthritis / B. M. Baskan, F. Sivas, E. Alemdaroglu et al. // *Rheumatol Int.* — 2007. — Vol. 27, No. 6. — P. 579–584.
309. *Becker K. L.* Clinical review 167 / K. L. Becker // *J. Clin. Endocrin. Metab.* — 2004. — Vol. 89, No. 4. — P. 1512–1525.
310. *Bertelloni S.* Parathyroid hormone-related protein in healthy pregnant women / S. Bertelloni, G. I. Baronselli, A. Peletti et al. // *Calcii Tissue Int.* — 1994. — Vol. 54. — P. 195–197.
311. *Bhalla A. K.* Management of osteoporosis in a pre-menopausal woman / A. K. Bhalla // *Best Pract Res Clin Rheumatol.* — 2010, Jun. — Vol. 24, No. 3. — P. 313–327.
312. *Biedermann K.* Pregnancy, immunosuppression and reactivation of latent toxoplasmosis / K. Biedermann, M. Flepp, W. Fierz et al. // *J Perinat Med.* — 1995. — Vol. 23, No. 3. — P. 191–203.
313. *Binkley N.* Official Positions of the International Society for Clinical Densitometry and Executive Summary of the 2005 Position Development Conference / N. Binkley, J. P. Bilezikian, D. L. Kendler, E. S. Leib et al. // *Journal of Clinical Densitometry.* — 2006. — Vol. 9, No. 1. — P. 4–14.
314. *Bonneau N.* Study of femoral torsion during prenatal growth: interpretations associated with the effects of intrauterine pressure / N. Bonneau, C. Simonis,

- R. Seringe, et al. // *Am J Phys Anthropol.* — 2011, Jul. — Vol. 145, No. 3. — P. 438–445. Исследование бедренной кручения в период внутриутробного роста: интерпретациях, связанных с последствиями внутриматочного давления
315. *Bonnick S. L.* Monitoring osteoporosis therapy : bone mineral density, bone turnover markers, or both? / S. L. Bonnick, L. Shulman // *Am. J. Med.* — 2006. — Vol. 119, No. 4. — P. 25–31.
316. *Bradley J. R.* TNF-mediated inflammatory disease / J. R. Bradley // *J. Pathol.* — 2008. — Vol. 214, No. 2. — P. 149–160.
317. *Branca F.* Calcium, physical activity and bone mass – building bones for a stronger future / F. Branca, S. Vatuena // *Public Health Nutr.* — 2001. — Vol. 4, No. 1a. — P.117–123.
318. *Britto J. M.* Osteoblasts mediate thyroid hormone stimulation of osteoclastic bone resorption / J. M. Britto, A. J. Fenton, W. R. Holloway // *Endocrinology.* — 1994. — Vol. 134, No. 1. — P. 169–176.
319. *Chan G. M.* Effects of Dietary Calcium Intervention on Adolescent Mothers and Newborns: A Randomized Controlled Trial / G. M. Chan, K. McElligott, T. McNaught, G. Gill // *Obstet & Gynecol.* — 2006. — Vol. 108, No.3. — P. 565–571.
320. *Chapurlat R. D.* Longitudinal study of bone loss in pre- and perimenopausal women : evidence for bone loss in perimenopausal women / R. D. Chapurlat, P. Garnero, E. Sornay-Rendu et al. // *Osteoporosis Int.* — 2000. — Vol. 11, No. 6. — P. 493–498.
321. *Charoenphandhu N.* Enhanced trabecular bone resorption and microstructural bone changes in rats after removal of the cecum / N. Charoenphandhu, P. Suntornsaratoon, P. Jongwattanapisan, et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2012, Oct. — Vol. 303, No. 8. — P. 1069–1075
322. *Charoenphandhu N.* Is prolactin the cardinal calciotropic maternal hormone / N. Charoenphandhu, K. Wongdee, N. Krishnamra // *Trends Endocrinol Metab.* — 2010, Jul. — Vol. 21, No. 7. — P. 395–401.

323. *Cherney A.* Bone-Sparing Properties of Oral Contraceptives / A. Cherney // *Am J Obstet Gynec.* — 1996. — Vol. 174, No. 1. — P. 15–20.
324. *Clarke B. L.* Female reproductive system and bone / B. L. Clarke, S. Khosla // *Arch Biochem Biorhys.* — 2010. — Vol. 14, No. 1. — P. 503–518.
325. *Cole D. E. C.* Changing osteocalcin concentrations during pregnancy and lactation: implication for maternal mineral metabolism / D. E. C. Cole, C. M. Gundberg, L. J. Stirk et al. // *J. Clin Endocrinol. Metab.* — 1987. — Vol. 65. — P. 290–294.
326. *Cooper C.* Developmental Origins of Osteoporotic Fracture: the Role of Maternal Vitamin D Insufficiency / C. Cooper, K. Javaid, S. Westlake, N. Harvey, E. Dennison // *J. Nutr.* November 1 — 2005. — Vol. 135, No. 11. — P. 2728–2734.
327. *Cooper C.* *Reuters Health* / C. Cooper. — Southampton : University of Southampton, 2006.
328. *Cooper M. S.* Disorders of calcium metabolism and parathyroid disease / M. S. Cooper // *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* — 2011, Dec. — Vol. 25, No. 6. — P. 975–983.
329. *Cranney A.* Review Effectiveness and safety of vitamin D in relation to bone health / A. Cranney, T. Horsley, O'Donnell et al. // *Evid Rep Technol Assess.* — 2007. — Vol. 158. — P. 1–235.
330. *Cross N. A.* Calcium homeostasis and bone metabolism during pregnancy, lactation, and postweaning: a longitudinal study / N. A. Cross, I. S. Hillman, S. H. Allen et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 1995. — Vol. 61. — P. 514–523.
331. *Cundy T.* Calcium homeostasis during pregnancy / T. Cundy, J. A. Kanis // *BMJ.* — 1981. — Vol. 283. — P. 562–563.
332. *Czerwiec F. S.* Absence of androgen-mediated transcriptional effects in osteoblastic cells despite presence of androgen receptors / F. S. Czerwiec, J. J. Liaw, S. B. Liu et al. // *Bone* — 1997. — Vol. 21, No. 1. — P. 49–56.
333. *Darmochwal-Kolarz D.* The expressions of intracellular cytokines in the lymphocytes of preeclamptic patients / D. Darmochwal-Kolarz, J. Rolinski, B.

- Leszczynska-Goarzelak, J. Oleszczuk // *Am. J. Reprod. Immunol.* — 2002. — Vol. 48, No. 6. — P. 381–386.
334. *Dawson-Hughes B.* Vitamin D and calcium: recommended intake for bone health / B. Dawson-Hughes // *Osteoporosis Int.* — 1998. — Vol. 8. — P. 30–34.
335. *Deftos L. J.* Calcitonin Primer of the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism : 3 Edition / L. J. Deftos ; edited by N. J. Favus. — Philadelphia : Lippincott-Raven Publs, 1996. — P. 82–87.
336. *Della Martina M.* Bone ultrasonometry measurements during pregnancy / M. Della Martina, A. Biasioli, L. Vascotto, et al. // *Arch Gynecol Obstet.* — 2010, Mar. — Vol. 281, No. 3. — P. 401–407.
337. *Deluca H. F.* Overreview of general physiological features and function of vit. D / H. F. Deluca // *Am J Clin Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 1689S–1696S.
338. *Differential diagnosis by laboratory medicine* / Ed. by D. Mesko. — Springer, 2002. — P. 119–120.
339. Division of Bone Diseases, WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention, Department of Rehabilitation and Geriatrics, Geneva University Hospitals and Faculty of Medicine, Geneva, Switzerland // *J Clin Endocrinol Metab.* 2008 Apr 22.
340. *Douard V.* Dietary fructose inhibits lactation-induced adaptations in rat 1,25-(OH)₂D₃ synthesis and calcium transport / V. Douard, T. Suzuki, Y. Sabbagh, et al. // *FASEB J.* — 2012, Feb. — Vol. 26, No. 2. — P. 707–721.
341. *Dufour D.* Clinical use of laboratory data: a practical guide / D. Dufour. — USA : Williams & Wilkins, 1998. — 606 p.
342. *Endres D. B.* Immunochemiluminometric and immunoradiometric determinations of intact and total immunoreactive parathyrin: performance in the differential diagnosis of hypercalcemia and hypoparathyroidism / D. B. Endres, R. Villanueva, C. F. Sharp, F. R. Singer // *Clin. Chem.* — 1991. — Vol. 37. — P. 162–168.

343. *Espallargues M.* Identifying bone-mass-related risk factors for fracture to guide bone densitometry measurements : a systematic review of the literature / M. Espallargues, L. Sampietro-Colom, M. D. Estrada et al. // *Osteoporosis Int.* — 2001. — Vol. 12. — P. 811–822.
344. *Eyles D. W.* Distribution of the vitamin D receptor and 1 α -hydroxylase in human brain / D. W. Eyles, S. Smith et al. // *J. Chem. Neuroanat.* — 2005. — Vol. 29. — P. 21–30.
345. *Fan Z. X.* Placenta-versus bone-marrow-derived mesenchymal cells for the repair of segmental bone defects in a rabbit model / Z. X. Fan, Y. Lu, L. Deng, et al. // *FEBS J.* — 2012, Jul. — Vol. 279, No. 13. — P. 2455–2465.
346. *Feigenberg T.* Ultrasound-diagnosed puerperal osteopenia in young primiparas / T. Feigenberg, A. Ben-Shushan, K. Daka, et al. // *J Reprod Med.* — 2008, Apr. — Vol. 53, No. 4. — P. 287–293.
347. *Fetoui H.* Maternal low-protein diet affects bone mass and mineral metabolism in suckling rats / H. Fetoui, A. Mahjoubi-Samet, F. Guermazi, et al. // *J Anim Physiol Anim Nutr (Berl).* — 2008, Aug. — Vol. 92, No. 4. — P. 448–455.
348. *Fievet N.* Plasmodium falciparum induces a Th1/Th2 disequilibrium, favoring the Th1-type pathway, in the human placenta / N. Fievet, M. Moussa, G. Tami et al. // *J. Infect. Dis.* — 2006. — Vol. 183, No. 10. — P. 1530–1534.
349. *Filipović N., Stojević Z., Zdelar-Tuk M., Kusec V.* Plasma parathyroid hormone-related peptide and bone metabolism in periparturient dairy cows / N. Filipović, Z. Stojević, M. Zdelar-Tuk, et al. // *Acta Vet Hung.* — 2008, Jun. — Vol. 56, No. 2. — P. 235–244
350. *Fox D. A.* The role of cells in the immunopathogenesis of rheumatoid arthritis: new perspectives / D. A. Fox // *Arthritis Rheum.* — 1997. — Vol. 40. — P. 598–609.
351. *Furman B.* Clinical significance and outcome of preterm prelabor rupture of membranes : population-based study / B. Furman // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* — 2000. — Vol. 92, No. 2. P. 209–216.

352. *Gallacher S. J.* Changes in calciotropic hormones and biochemical markers of bone turnover in normal human pregnancy / S. J. Gallacher, W. D. Fraser, O. J. Owens et al. // *Eur J. Endocrinol.* — 1994. — Vol. 131. — P. 369–374.
353. *Gallo S.* Vitamin D supplementation of Canadian infants : practices of Montreal mothers / S. Gallo, S. Jean-Philippe, C. Rodd, H. A. Weiler // *Appl Physiol Nutr Metab.* — 2010. — Vol. 35, No. 3. — P. 303–309.
354. *Gambling D. R.* Anesthetic management of pregnant woman with Gorham-Stout disease / D. R. Gambling, V. Catanzarite, J. Fisher, et al. // *Int J Obstet Anesth.* — 2011, Jan. — Vol. 20, No. 1. — P. 85–88.
355. *Gandberg C. M.* Biology, Physiology and Clinical Chemistry of Osteocalcin / C. M. Gandberg // *J clin. Ligand Assay.* — 1998. — Vol. 21, No. 2. — P. 128–138.
356. *Garny O.* Effect of alcohol intake on bone mineral density in elderly women : The EPIDOS Study. *Epidemiologie de l’Osteoporose* / O. Garny, C. Baudoin, N. Thelot et al. // *Am. J. Epidemiol.* — 2000. — Vol. 151. — P. 773–780.
357. *Gertner J. M.* Pregnancy as a state of physiologic absorptive hypercalciuria / J. M. Gertner, D. R. Coustan, A. S. Kliger et al. // *Am. J. Med.* — 1986. — Vol. 81. — P. 451–456.
358. *Glerean M.* Bone and mineral metabolism in primiparous women and its relationship with breastfeeding: a longitudinal study / M. Glerean, A. Furci, A. M. Galich, et al. // *Medicina (B Aires).* — 2010. — Vol. 70, No. 3. — P. 227–232.
359. *Goodpaster B. N.* The relationship of sustained exercise training and bone mineral density in aging male runners / B. N. Goodpaster, D. L. Costill, S. W. Trappe, G. M. Hughes // *Scand. J Med. Sci. Sports.* — 1996. — Vol. 6. — P. 216–221.
360. *Gough A. K.* Generalised bone loss in patients with early rheumatoid arthritis / A. K. Gough, J. Lilley, S. Eyre et al. // *Lancet.* — 1994. — Vol. 8914, No. 344. — P. 23–27.

361. *Grady K. Managing Obstetric Emergencies and Trauma / K. Grady, C. Howell, C. Cox. — 2nd ed. — London: Royal College of Obstetricians and Gynaecologists Press, 2007. — P. 380*
362. *Grant W. B. An estimate of premature cancer mortality in the US due to inadequate doses of solar ultraviolet-B radiation / W. B. Grant // Cancer 94. — 2002. — Vol. 6. — P. 1867–1875.*
363. *Grant W. B. Health benefits of higher serum 25-hydroxyvitamin D levels in The Netherlands / W. B. Grant, G. E. Schuitemaker // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2010. — Vol. — 121, No. 1-2. — P. 456–458.*
364. *Hacker A. N. Role of calcium during pregnancy: maternal and fetal needs / A. N. Hacker, E. B. Fung, J. C. King // Nutr Rev. — 2012, Jul. — Vol. 70, No. 7. — P. 397–409.*
365. *Haley S. Mechanical-tactile stimulation (MTS) intervention in a neonatal stress model improves long-term outcomes on bone / S. Haley, S. O'Grady, K. Gulliver, et al. // J Musculoskelet Neuronal Interact. — 2011, Sep. — Vol. 11, No. 3. — P. 234–242.*
366. *Haliloglu B. Bone turnover and maternal 25(OH) vitamin D3 levels during pregnancy and the postpartum period: should routine vitamin D supplementation be increased in pregnant women / B. Haliloglu, E. Ilter, F. B. Aksungar, et al. // Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. — 2011, Sep. — Vol. 158, No. 1. — P. 24–27.*
367. *Hanada R. Central regulation of body temperature by RANKL/RANK pathway / R. Hanada, J. M. Penninger // Clin Calcium. — 2011, Aug. — Vol. 21, No. 8. — P. 1201–1208.*
368. *Hanada R. Physiology and pathophysiology of the RANKL/RANK system / R. Hanada, T. Hanada, J. M. Penninger // Biol Chem. — 2010, Dec. — Vol. 391, No. 12. — P. 1365–1370.*
369. *Hansen S. A. Association of fractures with caffeine and alcohol in postmenopausal women : the Iowa Women's Health Study / S. A. Hansen, A.*

- R. Folsom, I. Ceder et al. // *Public Health Nutr.* — 2000. — Vol. 3. — P. 253–261.
370. *Hardouin S. N.* Impaired mesenchymal stem cell differentiation and osteoclastogenesis in mice deficient for *Igf2-P2* transcripts / S. N. Hardouin, R. Guo, P. H. Romeo, et al. // *Development.* — 2011, Jan. — Vol. 138, No. 2. — P. 203–213.
371. *He X. D.* Clinical features of pregnancy and lactation-associated osteoporosis: analysis of 4 case / X. D. He, W. B. Xia, X. P. Xing et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* — 2009. — Vol. 89, No. 14. — P. 983–985.
372. *Hebisch G.* The relationship between cervical dilatation, interleikin-6 and interleikin-8 during term labor / G. Hebisch, A. A. Grauaug, P. M. Neumaier-Wagner et al. // *Acta Obstet. Gynecol. Scand.* — 2001. — Vol. 80, No. 9. — P. 840–848.
373. *Heim U.* Pregnancy-associated osteoporosis: Differential diagnosis of “common” musculoskeletal pain during pregnancy and lactation / U. Heim, M. Clauss, N. Burki, T. Ilchmann // *Orthopade.* — 2010. — Vol. 39, No. 11. — P. 1051–1060.
374. *Heng S.* Posttranslational activation of bone morphogenetic protein 2 is mediated by proprotein convertase 6 during decidualization for pregnancy establishment / S. Heng, S. Paule, B. Hardman, et al. // *Endocrinology.* — 2010, Aug. — Vol. 151, No. 8. — P. 3909–3917.
375. *Herford A. S.* Recombinant human bone morphogenetic protein type 2 jaw reconstruction in patients affected by giant cell tumor / A. S. Herford, M. Ciccù // *J Craniofac Surg.* — 2010, Nov. — Vol. 21, No. 6. — P. 1970–1975.
–Михайлова –ВИЧ
376. *Ho T. Y. C.* Effects of relaxin and estrogens on bone remodeling markers, receptor activator of NF- κ B ligand (RANKL) and osteoprotegerin (OPG), in rat adjuvant-induced arthritis / T. Y. Ho, K. Santora, J. Chen, et al. // *Bone.* — 2011, Jun. — Vol. 48, No. 6. — P. 1346–1353.

377. *Hollis B.W.* Vitamin D requirements during lactation : high-dose maternal supplemental as therapy to prevent hypovitaminosis D for both the mother and the nursing infant / B. W. Hollis, C. L. Wagner // *Am. J Clin Nutr.* — 2004. — Vol. 80, No. 6. — P. 1752S–1758S.
378. *Holmlund-Suila E.* High-Dose Vitamin D Intervention in Infants-Effects on Vitamin D Status, Calcium Homeostasis, and Bone Strength / E. Holmlund-Suila, H. Viljakainen, T. Hytinantti, C. Lamberg-Allardt et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2012. — Vol. 97. — P. 4139–4147.
379. *Horowitz M. C.* Control of osteoclastogenesis and bone resorption by members of TNF family of receptors and ligands / M. C. Horowitz, Y. Xi, K. Wilson, M. A. Kacena // *Cytokine and Growth Factor Review.* — 2001. — Vol. 12. — P. 9–18.
380. *Howarth A. T.* Urinary excretion of calcium in late pregnancy and its relation to creatinine clearance / A. T. Howarth, D. B. Morgan, R. B. Payne // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1977. — Vol. 129. — P. 499–502.
381. *Hsu C. C.* Tibial ultrasound velocity in women with polycystic ovary / C. C. Hsu, M. N. Wu, K. E. Huang // 8th International Congress on the Menopause, Sydney, Australia, 1996. — 127 p.
382. *Jackson L. W.* Association between bone turnover, micronutrient intake, and blood lead levels in pre- and postmenopausal women, NHANES 1999-2002 / L. W. Jackson, B. A. Cromer, A. Panneerselvamm // *Environ Health Perspect.* — 2010, Nov. — Vol. 118, No. 11. — P. 1590–1596.
383. *Janet R. Guthrie.* Risk Factors for Osteoporosis / Janet R. Guthrie, Lorraine Dennerstein, John D. Wark // *Medscape Women's Health.* — 2000. — Vol. 5, No. 4. — P. 26–32.
384. *Jansen T. L.* Elevation of D8/17-positive B lymphocytes in only a minority of Dutch patients with post-streptococcal reactive arthritis (PSRA) : a pilot study / T. L. Jansen, P. J. Hoekstra, J. Bijzet et al. // *Rheumatology (Oxford).* — 2002. — Vol. 41, No. 10. — P. 1202–1203.

385. *Javaid M. K.* Maternal vitamin D status during pregnancy and childhood bone mass at age 9 years : a longitudinal study / M. K. Javaid, S. R. Crozier, N. C. Harvey et al. // *Lancet*. — 2006. — Vol. 7, No. 367(9504). — P. 36–43.
386. *Jeannete E.* Osteoporosis : Evaluation and Assessment / E. Jeannete // *Am Fam Physician*. — 2001. — Vol. 63, No. 5. — P. 897–908.
387. *Jergensen N. R.* Cytokines and osteoporosis / N. R. Jergensen // *Ugeskr Laeger*. — 1997. — Vol. 160. — P. 24–28.
388. *Jilka R. L.* Increased osteoclast development after estrogen loss : mediation by interleukin-6 / R. L. Jilka, G. Hangos, G. Girasole et al. // *Science*. — 1992. — Vol. 257. — P. 88–91.
389. *Jones G.* Maternal diet during pregnancy is associated with bone mineral density in children: a longitudinal study / G. Jones, M. D. Riley, T. Dwyer // *Eur. J. Clin. Nutr.* — 2000. — Vol. 54. — P. 749–775.
390. *Kabi F.* Pregnansy-associated osteoporosis. A new case / F. Kabi, O. Mkinsi, J. Zrigui // *Rev.Med. Intern.* — 2006. — Vol. 27, No. 7. — P. 558–560.
391. *Kalendar R.* Java web tools for PCR, in silico PCR, and oligonucleotide assembly and analysis / R. Kalendar, D. Lee, A. H. Schulman // *Genomics*. — 2011. — Vol. 98, No. 2. — P. 137–144.
392. *Kalkwarf H. J.* Intestinal calcium absorption of women during lactation and after weaning / H. J. Kalkwarf, B. L. Specker, J. E. Heubi, N. E. Vieira, A. L. Yergey // *Am J Clin Nutr.* — 1996. — Vol. 63. — P. 526–531.
393. *Kameda T.* Estrogen inhibits bone resorption by directly inducing apoptosis of the bone-resorbing osteoclasts / T. Kameda, H. Mano, T. Yuasa et al. // *J Exp Med*. — 1997. — Vol. 186, No. 4. — P. 489–495.
394. *Kaplan P. B.* Maternal serum cytokine levels in women with hyperemesis gravidarum in the first trimester of pregnansy / P. B. Kaplan, F. Gucer, N. C. Sayin et al. / *Fertil. Steril.* — 2003. — Vol. 79, No. 3. — P. 498–502.
395. *Karsenty G.* Biology without walls: the novel endocrinology of bone / G. Karsenty, F. Oury // *Annu Rev Physiol.* — 2012. — Vol. 74. — P. 87–105.

396. *Kent G. N.* Effect on pregnancy and lactation on maternal bone mass and calcium metabolism / G. N. Kent, R. I. Price, D. H. Cuttidge et al. // *Osteoporosis Int.* — 1994. — Vol. 1. — P. S44–S47.
397. *Kent G. N.* The efficacy of intestinal calcium absorption is increased in late pregnancy but not in established lactation / G. N. Kent, R. I. Price, D. H. Gatteridge et al. // *Calcif Tissue Int.* — 1991. — Vol. 48. — P. 293–295.
398. *Khan F.* Strategies for cell manipulation and skeletal tissue engineering using high-throughput polymer blend formulation and microarray techniques / F. Khan, R. S. Tare, J. M. Kanczler, et al. // *Biomaterials.* — 2010, Mar. — Vol. 31, No. 8. — P. 2216–2228
399. *Khovidhunkit W.* Osteoporosis in pregnancy / W. Khovidhunkit, S. Epstein // *Osteoporosis Int.* — 1996. — Vol. 6. — P. 345–354.
400. *Kim H. W.* Percutaneous vertebroplasty for pregnancy-associated osteoporotic vertebral compression fractures / H. W. Kim, J. W., A. Song Kwon, I. H. Kim // *J Korean Neurosurg Soc.* — 2010. — Vol. 47, No. 5. — P. 399–402.
401. *Kim S. Y.* Risk of osteoporotic fracture in a large population-based cohort of patients with rheumatoid arthritis / S. Y. Kim, S. Schneeweiss, J. Liu et al. // *Arthr Res Ther.* — 2010. — Vol. 12. — P. 154–164.
402. *Kirby B. J.* Skeletal recovery after weaning does not require PTHrP / B. J. Kirby, L. Ardeshirpour, J. P. Woodrow, et al. // *J Bone Miner Res.* — 2011, Jun. — Vol. 26, No. 6. — P. 1242–1251. Скелетные восстановления после отъема не требует PTHrP
403. *Korecki C. L.* Effect of the vitamin D receptor on bone geometry and strength during gestation and lactation in mice / C. L. Korecki, G. Zinser, X. Liu, et al. // *Calcif Tissue Int.* — 2009, Nov. — Vol. 85, No. 5. — P. 405–411.
404. *Kotake S.* Interleikin-6 and soluble Interleikin-6 receptors in the synovial fluids from rheumatoid arthritis patients are responsible for osteoclast-like cell formaton / S. Kotake, K. Sato, K. J. Kim et al. // *J Bone Miner. Res.* — 1996. — Vol. 11. — P. 88–95.

405. *Kovacs C. S.* Calcium and bone disorders during pregnancy and lactation / C. S. Kovacs, G. El-Hajj Fuleihan // *Endocrinol Metab Clin N Am.* — 2006. — Vol. 35. — P. 21–51.
406. *Kovacs C. S.* Calcium and bone metabolism disorders during pregnancy and Lactation / C. S. Kovacs // *Endocrinol Metab Clin North Am.* — 2011, Dec. — Vol. 40, No. 4. — P. 795–826.
407. *Kovacs C. S.* Calcium and bone metabolism in pregnancy and lactation / C. S. Kovacs // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2001. — Vol. 86. — P. 2344–2348.
408. *Kovacs C. S.* Vitamin D in pregnancy and lactation: maternal, fetal, and neonatal outcomes from human and animal studies / C. S. Kovacs // *Am J Nutr.* — 2008. — Vol. 88, No. 2. — P. 520–528.
409. *Kovark J.* Calcitonin in pregnancy / J. Kovark, W. Woloscank, W. Linkesch, R. Pavelka // *Lancet.* — 1980. — Vol. 1. — P. 199–200.
410. *Kumar A.* Bone turnover in preeclampsia-complicated pregnancy in North Indian women / A. Kumar, S. G. Devi, S. Prasad, et al. // *J Obstet Gynaecol Res.* — 2012, Jan. — Vol. 38, No. 1. — P. 172–179.
411. *Kurabayashi T.* Metabolic changes in bone and calcium in pregnancy and puerperium / T. Kurabayashi // *Clin Calcium.* — 2011, Sep. — Vol. 21, No. 9. — P. 1335–1346.
412. *Kurabayashi T.* Secondary osteoporosis UPDATE. Bone metabolic change and osteoporosis during pregnancy and lactation./ Kurabayashi T., Tamura R., Hata Y., et al. // *Clin Calcium.* — 2010, May. — Vol. 20, No. 5. — P. 672–681
413. *Lacerda S. A.* Bone quality associated with daily intake of coffee: a biochemical, radiographic and histometric study / S. A. Lacerda, R. I. Matuoka, R. M. Macedo, et al. — *Braz Dent J.* — 2010. — Vol. 21, No. 3. — P. 199–204.
414. *Laviola L.* Abnormalities of IGF-I signaling in the pathogenesis of diseases of the bone, brain, and fetoplacental unit in humans / L. Laviola, A. Natalicchio, S. Perrini, et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2008, Nov. — Vol. 295, No. 5. — P. E991–E999.

415. *Law M. R.* A meta-analysis of sigarette smoking, bone mineral density and risk of hip fracture : recognition of a major effect / M. R. Law, A. K. Hackshaw // *Brit. Med. J.* — 1997. — Vol. 135. — P. 841–845.
416. *Leann Matik.* Perceived milk intolerance is related to bone mineral content in 10-13-year-old female adolescents / Matik Leann // *Pediatrics.* — 2007. — Vol. 120, No. 3. — P. e669–e677.
417. *Leblanc J. C.* Dietary exposure estimates of 18 elements from the 1 st French Total Diet Study / J. C. Leblanc, T. Guerin, L. Noel et al. // *Food Addit. Contam.* — 2005. — Vol. 22. — P. 624–641.
418. *Leibbrandt A.* RANK/RANKL: regulators of immune responses and bone physiology / A. Leibbrandt, J. M. Penninger // *Ann N Y Acad Sci.* — 2008, Nov. — Vol. 1143. — P. 123–150.
419. *Leventis P.* Clinical aspects of vitamin D in the management of rheumatoid arthritis / P. Leventis, S. Patel // *Rheumatology (Oxford).* — 2008. — Vol. 47, No. 11. — P. 1617–1621.
420. *Li X.* Human placenta-derived adherent cells prevent bone loss, stimulate bone formation, and suppress growth of multiple myeloma in bone / X. Li, W. Ling, A. Pennisi, et al. // *Stem Cells.* — 2011, Feb. — Vol. 29, No. 2. — P. 263–273.
421. *Licata A. A.* Bone density, bone quality, and FRAX: changing concepts in osteoporosis management / A. A. Licata // *Am J Obstet Gynecol.* — 2013, Feb. — Vol. 208, No. 2. — P. 92–96
422. *Lindsay R.* Pathophysiology of Bone Loss / R. Lindsay // *Treatment of the Postmenopausal Women : Basis on Clinical Aspects* / Ed. by R. A. Lobo. — New York, 1994. — P. 175–182.
423. *Liu X.* Oxytocin deficiency impairs maternal skeletal remodeling / X. Liu, K. Shimono, L. L. Zhu, et al. // *Biochem Biophys Res Commun.* — 2009, Oct, Vol. 388, No. 1. — P. 161–166.
424. *Liu Z.* Effect of milk and calcium supplementation on bone density and bone turnover in pregnant Chinese women: a randomized controlled trail / Z. Liu, L.

- Qiu, Y. M. Chen, et al. // *Arch Gynecol Obstet.* — 2011, Feb. — Vol. 283, No. 2. — P. 205–211.
425. *Lloyd T.* The effect of calcium Supplementation and Tanner Stage on Bone Density, Content and Area in Teenage Women / T. Lloyd, J. K. Martel, N. Rollings et al. // *Osteoporosis Int.* — 1996. — Vol. 6, No. 4. — P. 276–283.
426. *Losada I.* Bisphosphonates in patients with autoimunnerheumatic diseases: Can they be used in women of childbearing age? / I. Losada, L. Sartori, E. Gianantonio, M. Zen, M. Clementi, A. Doria // *Autoimmun Rev.* — 2010. — Vol. 9, No. 8. — P. 547–552.
427. *Łukaszkiwicz J.* Feasibility of simultaneous measurement of bone formation and bone resorption markers to assess bone turnover rate in postmenopausal women: an EPOLOS study / J. Łukaszkiwicz, E. Karczmarewicz, P. Płudowski, et al. // *Med Sci Monit.* — 2008, Dec. — Vol. 14, No. 12. — P. 65–70
428. Mahadevan S. Calcium and bone disorders in pregnancy / S. Mahadevan, V. Kumaravel, R. Bharath // *Indian J Endocrinol Metab.* — 2012, May. — Vol. 16, No. 3. — P. 358–363
429. *Mahon P.* Low Maternal Vitamin D Status and Fetal Bone Development : Cohort Stady / P. Mahon, N. Harvey, S. Crozier et all. // *J of Bone and Mineral Research.* — 2010. — Vol. 25, No. 1. — P. 14–19.
430. *Mandy G. R.* Pathogenesis of osteoporosis and challenges for drug delivery / G. R. Mandy // *Advanced Drag Delivery Reviews.* — 2000. — Vol. 42. — P. 165–173.
431. *Manolagos S. C.* Birth and death of bone cells : basic regulatory mechanisms and implication for the pathogenesis and treatment of osteoporosis / S. C. Manolagos, R. L. Jilka // *Endocrin. Rev.* — 2000. — Vol. 21, No. 2. — P. 115–137.
432. *Marks V.* Differential diagnosis by laboratory medicine / V. Marks // Springer Verlag. — 2002. — Vol. 11. — P. 319–320.

433. *Martinez M. E.* Levels of osteocalcin in normal pregnancy / M. E. Martinez, C. Pedro, P. Catalan et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1985. — Vol. 153. — P. 708–709.
434. *Marya R. K.* Effect of vitamin D supplementation during pregnancy on foetal growth / R. K. Marya, S. Rathee, V. Dua, K. Sangwan // *Indian J Med Res.* — 1988. — Vol. 88. — P. 488–492.
435. *Mastaglia S. R.* Intravenous bisphosphonate treatment and pregnancy: effects on mother and infant bone health / S. R. Mastaglia, N. P. Watman, B. Oliveri // *Osteoporosis Int.* — 2010. — Vol. 21, No. 11. — P. 1959–1962.
436. *Matcovic V.* Calcium and pic bone mass / V. Matcovic // *J. Int. Med.* — 1992. — Vol. 231, No. 2. — P. 151–160.
437. *Matsubara H.* Vascular tissues are a primary source of BMP2 expression during bone formation induced by distraction osteogenesis / H. Matsubara, D. E. Hogan, E. F. Morgan, et al. // *Bone.* — 2012, Jul. — Vol. 51, No. 1. — P. 168–180.
438. *Matsumura Y.* Toxic effects of UV radiation on the skin / Y. Matsumura, H. N. Ananthaswamy // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* — 2004. — Vol. 3, No. 195. — P. 298–308.
439. *McDonnel D. P.* Analysis of the molecular pharmacology of estrogen receptor agonists provides insights into mechanism of action of estrogen in bone / D. P. McDonnel, J. D. Norris // *Osteoporosis Int.* — 1997. — Vol. 7(1). — P. 29–34.
440. *McKane W. R.* Role of calcium intake in modulating age-related increases in parathyroid function and bone resorption / W. R. McKane, S. Khosla, K. S. Egan // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 81. — P. 1699–1703.
441. *McManus S.* Modulation of tumor necrosis factor related apoptosis-inducing ligand (TRAIL) receptors in a human osteoclast model in vitro / S. McManus, E. Chamoux, M. Bisson, S. Roux // *Apoptosis.* — 2012, Feb. — Vol. 17, No. 2. — P. 121–131.
442. *Melnikova A. V.* Experimental evaluation of rat cord blood as a source of stem cells stimulating regeneration of the bone tissue / A. V. Melnikova, A. G.

- Khasanov, A. I. Sendik, et al. // *Bull Exp Biol Med.* — 2010, Oct. — Vol. 149, No. 4. — P. 502–504.
443. *Melor A. L.* Immunology at the maternal-fetal interface : lessons for T cell tolerance and suppression / A. L. Melor, D. H. Munn // *Annu. Rev. Immunol.* — 2000. — Vol. 18. — P. 367–391.
444. *Mitchell B.* Genetic and environmental determinants of bone density in Mexican Americans / B. Mitchell, R. L. Bauer, R. Perez // *Bone.* — 1998. — Vol. 23, No. 5. — P. 275.
445. *Morley R.* Maternal 25-Hydroxyvitamin D and Parathyroid Hormone Concentrations and Offspring Birth Size / R. Morley, J. B. Carlin, J. A. Pasco, J. D. Wark // *J of Clinical Endocrinology and Metabolism.* — 2006. — Vol. 91, No. 3. — P. 906–912.
446. *Mulligan M. L.* Implications of vitamin D deficiency in pregnancy and lactation / M. L. Mulligan, S. K. Felton, A. E. Riek, et al. // *Am J Obstet Gynecol.* — 2010, May. — Vol. 202, No. 5. — P. 429.e1–429.e9.
447. *Munker R.* Bilateral fracture of the femoral neck following transient osteoporosis in pregnancy / R. Munker, C. Niedhart, F. U. Niedhart, B. Schmidt-Rohlfing // *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* — 2007. — Vol. 145, No. 1. — P. 88–90.
448. *National Committee for Clinical Laboratory Standarts.* Procedures for the collection of diagnosis blood specimens by venipuncture; approved standart / National Committee for Clinical Laboratory Standarts. — 4th ed. NCCLS Document H3-A4, — Wayne: NCCLS. — 1998.
449. *Naves Dias M.* The European Vertebral Osteoporosis Study Group. The influence alcohol consumption on the risk of vertebral deformity / Dias M. Naves, T. W. O'Neill, A. J. Silman // *Osteoporosis Int.* — 1997. — Vol. 7. — P. 65–71.
450. *Newmark H. L.* Should calcium and vitamin D be added to the current enrichment program for cereal-grain products? / H. L. Newmark, R. P. Heaney, P. A. Lachance // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2004. — Vol. 80. — P. 264–270.

451. *Nguyen T. V.* Genetic epidemiological approaches to the search for osteoporosis genes / T. V. Nguyen, J. Blangero, J. A. Eisman // *J. Bone Miner. Res.* — 2000. — Vol. 15. — P. 392–401.
452. *Nicks K. M.* Reproductive hormones and bone / K. M. Nicks, T. W. Fowler, D. Gaddy // *Curr Osteoporos Rep.* — 2010, Jun. — Vol. 8, No. 2. — P. 60–67.
453. *Nordin B. E.* Post-pregnancy osteoporosis: a syndrome? / B. E. Nordin, A. Roper // *Lancet.* — 1955. — Vol.1. — P. 431–434.
454. *Nordin B. E.* Renal leak of calcium in postmenopausal osteoporosis / B. E. Nordin, M. Horowitz, A. Need., H. A. Morris // *Clin Endocr.* — 1994. — Vol. 41, No. 1. — P. 41–45.
455. *Norman A. W.* Vitamin D nutritional policy needs a vision for the future / A. W. Norman, R. Bouillon // *Exp. Biol. Med.* — 2010. — Vol. 9, No. 235. — P. 1034–1045.
456. *Novac M.* Maternal serum cytokines in labor, pregnancy and chorioamnionitis / M. Novac, P. Oszukowski, B. Jaczewski et al. // *Ginecol. Pol.* — 2001. — Vol. 72, No. 12. — P. 1158–1162.
457. *Novakovic B.* Maternal vitamin D predominates over genetic factors in determining neonatal circulating vitamin D concentrations / B. Novakovic, J. C. Galati, A. Chen, R. Morley et al. // *Am J Clin Nutr.* — 2012. — Vol. 96. — P. 188–195.
458. *Numazaki K.* Perinatal complications are associated with seropositivity for *Chlamydia trachomatis* during pregnancy / K. Numazaki, T. Kusaka, S. Chiba // *Clin Infect Dis.* — 1996. — Vol. 23, No. 1. — P. 208–209.
459. *Okabe R.* Clinical evaluation of the elecsys β -CrossLaps Serum assay, new assay for degradation products I type collagen C-telopeptides / R. Okabe // *Clinical Chemistry.* — 2004. — Vol. 47. — P. 1410–1414.
460. *Okoko B. J.* The epidemiology and consequences of maternal malaria : a review of immunological basis / B. J. Okoko, G. Enwere, M. O. Ota et al. // *Acta Trop.* — 2003. — Vol. 87, No. 2. — P. 193–205.

461. *Olausson H.* Changes in bone mineral status and bone size during pregnancy, and the influences of body weight and calcium intake / H. Olausson, M. A. Laskey, G. R. Goldberg et al. // *Am. J. Clin. Nutr.* — 2008. — Vol. 88. — P. 1032–1039.
462. *Opsion S. L.* Tumor necrosis factor, interleukin-1, and interleukin-6 in normal human pregnancy / S. L. Opsion, N. C. Wathen, S. Tingulstad et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1993. — Vol. 169, No. 2. — P. 397–404.
463. *Ossipoff V.* Etiologic factors on the amniotic band syndrome: a study of 24 patients / V. Ossipoff, B. O. Hall Birth // *Defects Orig Art Ser.* — 1977. — Vol. 13. — P. 117–132.
464. *Patterson R.* Hyperparathyroidism in pregnancy / R. Patterson // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1987. — Vol. 70. — P. 457–459.
465. *Payne R. B.* Albumin-adjusted calcium concentration in serum increases during normal pregnancy / R. B. Payne, A. J. Lirle, R. T. Evans // *Clin Chem.* — 1990. — Vol. 36. — P. 142–144.
466. *Peacock M.* Effekt of calcium and vitamin D insufficiency on the skeleton / M. Peacock // *Osteoporosis Int.* — 1998. — Vol. 5. — P. 45–51.
467. *Penolazzi L.* Human osteoclasts differentiated from umbilical cord blood precursors are less prone to apoptotic stimuli than osteoclasts from peripheral blood / L. Penolazzi, B. Pocaterra, E. Tavanti, et al. // *Apoptosis.* — 2008, Apr. — Vol. 13, No. 4. — P. 553–561.
468. *Pitkin R. M.* Calcium metabolism in normal pregnancy : a longitudinal study / R. M. Pitkin, W. A. Reynolds, G. A. Williams, G. K. Hargis // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1979. — Vol. 133. — P. 781–790.
469. *Popivanov P.* Osteoporosis in pregnancy and lactation / P. Popivanov, M. Boianov // *Akush. Ginecol. (Sofia).* — 2002. — Vol. 41, No. 6. — P. 40–43.
470. *Prentice A.* What are the dietary requirements for calcium and vitamin D? / A. Prentice // *Calcif. Tissue Int.* — 2002. — № 70. — P. 83–88.

471. *Prince R. L.* Counterpoint: Estrogen Effects on Calcitropic Hormones and Calcium Homeostasis / R. L. Prince // *Endocr Rev.* — 1994. — Vol. 15, No. 3. — P. 301–309.
472. *Ray M.* Amniotic band syndrome / M. Ray, S. Y. Hendrick, S. S. Raimer et al. // *Int J Dermatol.* — 1988. — Vol. 27. — P. 312–314.
473. *Reginster J. Y.* Influence of daily regimen calcium and Vitamin D supplementation on parathyroid hormone secretion / J. Y. Reginster, B. Zegels, E. Lejeune et al. // *Calcif. Tissue Int.* — 2002. — Vol. 70. — P. 78–82.
474. *Reid I. R.* Post-pregnancy osteoporosis associated with hypercalcemia / I. R. Reid, D. J. Wattie, M. C. Evans, A. A. Dudayr // *Clin. Endocrinol.* — 1992. — Vol. 37. — P. 298–303.
475. *Rene Rizzoli.* Division of Bone Diseases, WHO Collaborating Center for Osteoporosis Prevention / Rene Rizzoli // *J Clin Endocrinol Metab.* — 2008. — Vol. 22. — P. 671–685.
476. *Repke J. T.* Calcium homeostasis in pregnancy / J. T. Repke // *Clin Obstet. Gynecol.* — 1994. — Vol. 37. — P. 59–65.
477. *Ringe J. D.* Vitamin D deficiency and osteopathies / J. D. Ringe // *Osteoporosis Int.* — 1998. — Vol. 8, No. 2. — P. 35–39.
478. *Rocchietti M. M.* Transient osteoporosis of hip / M. M. Rocchietti, V. Tovaglia, A. Meo et al. // *Hip Int.* — 2010. — Vol. 20, No. 3. — P. 297–300.
479. *Rodrigues M. T.* The effect of differentiation stage of amniotic fluid stem cells on bone regeneration / M. T. Rodrigues, B. K. Lee, S. J. Lee, et al. // *Biomaterials.* — 2012, Sep. — Vol. 33, No. 26. — P. 6069–6078.
480. *Roux S.* Bone loss. Factors that regulate osteoclast differentiation : an update / S. Roux, P. Orsel // *Arthritis Res.* — 2000. — Vol. 2. — P. 491–456.
481. *Sabatier J. P.* Bone mineral acquisition during adolescence and early adulthood : a study of 574 healthy females 10-24 years of age / J. P. Sabatier, G. Guaydier-Souguieres, D. Laroche et al. // *Osteoporosis Int.* — 1996. — Vol. 6. — P. 141–148.

482. *Salle B. L.* Vitamin D and pregnancy / B. L. Salle, E. Delvin, F. Glorieux // *Bull Acad Natl Med.* — 2002. — Vol. 186, No. 2. — P. 369–377.
483. *Schack L.* Considerable variation in the concentration of osteopontin in human milk, bovine milk, and infant formulas / L. Schack, A. Lange, J. Kelsen, et al. // *J Dairy Sci.* — 2009, Nov. — Vol. 92, No. 11. — P. 5378–5385.
484. *Schulze Kerry J. Schulze* Calcium acquisition rates do not support age-appropriate gains in total body bone mineral content in prepuberty and late puberty in girls with cystic fibrosis / Kerry J. Schulze, Carrie Cutchins, Kimberly O. O'Brien et al. // *Osteoporosis International.* — 2006. — Vol. 17, No. 5. — P. 731–740.
485. *Segal E.* Severe postpartum osteoporosis with increased PTHrP during lactation in a patient after total thyroidectomy and parathyroidectomy / E. Segal, I. Hochberg, Y. Weisman, S. Ish-Shalom // *Osteoporos Int.* — 2011, Nov. — Vol. 22, No. 11. — P. 2907–2911.
486. *Segal M. S.* Relaxin increases human endothelial progenitor cell NO and migration and vasculogenesis in mice / M. S. Segal, L. Sautina, S. Li, et al. // *Blood.* — 2012, Jan. — Vol. 119, No. 2. — P. 629–636.
487. *Seger R. L.* Investigating the mechanism for maintaining eucalcemia despite immobility and anuria in the hibernating American black bear (*Ursus americanus*) / R. L. Seger, R. A. Cross, C. J. Rosen // *Bone.* — 2011, Dec. — Vol. 49, No. 6. — P. 1205–1212.
488. *Seki K.* Calcium-regulating hormones and osteocalcin levels during pregnancy : a longitudinal study / K. Seki, N. Makimura, C. Missui et al. // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1991. — Vol. 164. — P. 1248–1252.
489. *Seki K.* Parathyroid hormone-related peptide protein during pregnancy and the perinatal period / K. Seki, S. Wada, N. Nagata et al. // *Gynecol Obstet Invest.* — 1994. — Vol. 37. — P. 83–86.
490. *Shankar K.* Chronic ethanol consumption inhibits postlactational anabolic bone rebuilding in female rats / K. Shankar, M. Hidestrand, X. Liu, et al. // *J Bone Miner Res.* — 2008, Mar. — Vol. 23, No. 3. — P. 338–349.

491. *Sheares M. J.* Vitamin K / M. J. Sheares // *Lancet*. — 1995. — Vol. 345. — P. 229–234.
492. *Shohat B.* Present status of UVB irradiation / B. Shohat // *Arch. Phys. Therapy*. — 1993. — T. 62. — P. 368–372.
493. *Siddigi A.* Serum cytokines in thyrotoxicosis / A. Siddigi, J. P. Monson, D. F. Wood et al. // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1999. — Vol. 84. — P. 435–439.
494. *Siiteri P. K.* Placental estrogen biosynthesis during human pregnancy / P. K. Siiteri, P. C. MacDonald // *Clin. Endocrinol. Metab.* — 1996. — Vol. 26. — P. 751–761.
495. *Simmonds C. S.* Parathyroid hormone regulates fetal-placental mineral homeostasis / C. S. Simmonds, G. Karsenty, A. C. Karaplis et al. // *Journal of Bone and Mineral Research*. — 2010. — Vol. 25, No. 3. — P. 594–605.
496. *Smith R.* Osteoporosis during pregnancy and its management / R. Smith, A. J. Phillips // *Scand J Rheumatol Suppl*. — 1998. — Vol. 107. — P. 66–71.
497. *Sowers M. F.* Changes in bone density with lactation / M. F. Sowers, G. Corton, B. Shapiro et al. // *JAMA*. — 1993. — Vol. 269. — P. 3130–3135.
498. *Sowers M.* Role of calciotropic hormones in calcium mobilization of lactation / M. Sowers, D. Zhang, B. W. Hollis et al. // *Am J Clin Nutr*. — 1998. — Vol. 67. — P. 284–291.
499. *Spinarelli A.* Hip fracture in a patient affected by transient osteoporosis of the femoral head during the last trimester of pregnancy / A. Spinarelli, V. Patella, D. Speciale et al. // *Orthopedic*. — 2009. — Vol. 32, No. 5. — P. 365.
500. *Srivastava S.* Estrogen decreases TNF gene expression by blocking JNK activity and the resulting production of c-Jun and JunD / S. Srivastava, M. N. Weitzmann, S. Cenci et al. // *J. Clin. Invest*. — 1999. — Vol. 104. — P. 503–513.
501. *Steven P.* Vitamin K Status Among children with Cystis fibrosis and its relationship to bone mineral density and bone turnover / P. Steven, E. A. Conway // *Pediatrics*. — 2005. — Vol. 115. — P. 1325–1331.

502. *Suntornsaratoon P.* Bone modeling in bromocriptine-treated pregnant and lactating rats: possible osteoregulatory role of prolactin in lactation / P. Suntornsaratoon, K. Wongdee, S. Goswami et al. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2010. — Vol. 299, No. 3. — P. 426–436.
503. *Sunyer T.* Estrogen's boneprotective effects may involve differential IL-1 receptor regulation in human osteoclastlike cells / T. Sunyer, J. Lewis, P. Collin-Osdoby // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 103. — P. 1409–1418.
504. *Takada H.* Risk factors for low bone mineral density among females: the effect of lean body mass / H. Takada, K. Washino, H. Iwata // *Prev Med.* — 1997. — Vol. 26. — P. 633–638.
505. *Takayanagy H.* Supression of arthritic bone destruction by adenovirus-mediated csk gene transver to synoviocytes and osteoclasts / H. Takayanagy, T. Juji, T. Miyazaki et al. // *J. Clin. Invest.* — 1999. — Vol. 104. — P. 137–146.
506. *Tanner S. J.* Impact of pregnancy-associated plasma protein-a deletion on the adult murine skeleton / S. J. Tanner, T. E. Hefferan, C. J. Rosen, et al. // *J Bone Miner Res.* — 2008, May. — Vol. 23, No. 5. — P. 655–662
507. *Thandrayen K.* Maternal vitamin D ststus: implication for the development of infantile nutritional rickets / K. Thandrayen, J. M. Pettifor // *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* — 2010. — Vol. 39, No. 2. — P. 303–320.
508. *To W. W.* Bone mineral density changes in gestational diabetic pregnancies-a longitudinal study using quantitative ultrasound measurements of the os calcis / W. W. To, M. W. Wong // *Gynecol Endocrinol.* — 2008, Sep. — Vol. 24, No. 9. — P. 519–525.
509. *To W. W.* Persistence of back pain symptoms after pregnancy and bone mineral density changes as measured by quantitative ultrasound - a two year longitudinal follow up study / W. W. To, M. W. Wong // *BMC Musculoskelet Disord.* — 2011, Feb. — Vol. 28. — P. 12–55.

510. *Tong S.* Serum concentration of macrophage inhibitory cytokine 1 (MIC 1) as a predictor of miscarriage / S. Tong, B. Marjono, D. A. Brown et al. // *Lancet*. — 2004. — Vol. 363, No. 9403. — P. 129–130.
511. *Torchinsky A.* Bone loss in adult offspring induced by low-dose exposure to teratogens / A. Torchinsky, L. Mizrahi, S. Savion, et al. // *J Bone Miner Metab*. — 2012, May. — Vol. 30, No. 3. P. 270–280.
512. *Tremollieres. F* What patients need to know about the risk of bone fracture and its prevention/ F. Tremollieres // *J Gynecol Obstet Biol Reprod* — 2012, Nov. — Vol. 41, No. 7. — P. 20-27.
513. *Tulchinsky D.* Plasma human and chorionic gonadotropin, estrogen, estradiol, estriol, progesterone and 17 α -hydroxyprogesteron in human pregnancy / D. Tulchinsky, C. J. Hobel // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 1973. — Vol. 117. — P. 884.
514. *Van der Voort D. J. M.* Risk factors for osteoporosis related to their outcome: Fractures / D. J. M. Van der Voort, P. P. Geusens, G. J. Dinant // *Osteoporosis Int*. — 2001. — Vol. 12. — P. 630–638.
515. *Van Etten.* Immunoregulation by 1,25-dihydroxyvitamin D3: basic concepts / Etten Van, C. Mathieu // *J. Steroid. Biochem. Mol. Biol.* — 2005. — Vol. 97. — P. 93–101.
516. *Vargas Zapata C. L.* Calcium homeostasis during pregnancy and lactation in Brazilian women with low calcium intakes : a longitudinal study / C. L. Vargas Zapata, C. M. Donangelo, L. R. Woodhouse et al. // *Am. J. Clinical Nutrition*. — 2004. — Vol. 80, No. 2. — P. 417–422.
517. *Verstrepen L.* TLR-4, IL-1R and TNF-R signaling to NF-kappaB : variations on a common theme / L. Verstrepen, T. Bekaert, T. L. Chau et al. // *Cell. Mol. Life Sci.* — 2008. — Vol. 65, No. 19. — P. 2964–2978.
518. *Vilijakainen H. T.* Maternal Vitamin D Status Determines Bone Variables in the Newborn / H. T. Vilijakainen, E. Saarnio, T. Hytinantti et al. // *J Clin Endocrinol Metab*. — 2010. — Vol. 95. — P. 1749–1757.

519. *Wang T. T.* 1,25- dihydroxyvitamin D in a direct inducer of antimicrobial peptide gene expression / T. T. Wang, F. P. Nestel et al. // *J. Immunol.* — 2007. — Vol. 173. — P. 2909–2912.
520. *Wegmann T. G.* Bidirectional Cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: is successful pregnancy a Th2 phenomenon / T. G. Wegmann, L. Guilbert, T. R. Mossman // *Immunol. Today.* — 1993. — Vol. 14, No. 7. — P. 353–356.
521. *Weisman Y.* Synthesis of 1,25-dihydroxyvitamin D in the nephrectomised pregnant rat / Y. Weisman, A. Vargas, G. Dackett et al. // *Endocrinology.* — 1978. — Vol. 103. — P. 1992–1996.
522. *Westbury S. K.* Giant cell granuloma with aneurysmal bone cyst change within the mandible during pregnancy: a management dilemma / S. K. Westbury, K. A. Eley, N. Athanasou, et al. // *J Oral Maxillofac Surg.* — 2011, Apr. — Vol. 69, No. 4. — P. 1108–1113.
523. *White C. P.* Calcium metabolism in pregnancy and lactation / C. P. White // *Obstet Med.* — 2009. — Vol. 2. — P. 2–5.
524. *Whitehead M.* Interrelation of calcium-regulating hormones during normal pregnancy / M. Whitehead, G. Lane, O. Young et al. // *BMJ.* — 1981. — Vol. 283. — P. 10–12.
525. *Williamson G. S.* Nutrition in pregnancy / *G. S. Williamson // Nutr. Bull.* — 2006. — Vol. 31.1. — P. 28–59.
526. *Winhofer Y.* CTX (crosslaps) rather than osteopontin is associated with disturbed glucose metabolism in gestational diabetes / Y. Winhofer, F. W. Kiefer, A. Handisurya, et al. // *PLoS One.* — 2012. — Vol. 7, No. 7. — P.40-47.
527. *Wysolmerski J. J.* Conversations between breast and bone: physiological bone loss during lactation as evolutionary template for osteolysis in breast cancer and pathological bone loss after menopause / J. J. Wysolmerski // *Bonekey Osteovision.* — 2007. — Vol. 4. — P. 209–225.

528. *Wysolmerski J. J.* The evolutionary origins of maternal calcium and bone metabolism during lactation / J. J. Wysolmerski // *J Mammary Gland Biol Neoplasia*. — 2002. — Vol. 7. — P. 267–276.
529. *Yamaguchi M.* Role of nutritional zinc in the prevention of osteoporosis / M. Yamaguchi // *Mol Cell Biochem*. — 2010, May. — Vol. 338, No. 1–2. — P. 241–254.
530. *Yamamoto N.* Bone mineral density and bone histomorphometric assessments of postpregnancy osteoporosis: a report of five patients / N. Yamamoto, H. E. Takahashi, T. Tanizawa et al. // *Calci J Tissue Int*. — 1994. — Vol. 54. — P. 20–25.
531. *Yuan-lin Dong.* Effects of steroid hormones on calcitonin gene-related peptide receptors in human myometrium / Dong Yuan-lin, S. Wimalawansa, C. Yallampalli // *Am. J. Obstet. Gynecol*. — 2003. — Vol. 188, No. 2. — P. 466–472.

Додаток А.

Алгоритм спостереження і ведення жінок з остеопенічним синдромом

