

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

**НАДЕЖДІН МИХАЙЛО ВЕНІАМИНОВИЧ**

УДК: 618.3-06:616.61-002.3

**ПРОФІЛАКТИКА ДИСТРЕСА ПЛОДА У ВАГІТНИХ  
З ПЄЛОНЕФРИТОМ**

14.01.01 - акушерство та гінекологія

Автореферат  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Вінниця – 2016

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України.

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор  
**ГАЙСТРУК Наталія Анатоліївна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, професор кафедри акушерства та гінекології № 2.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор  
**РОЖКОВСЬКА Наталія Миколаївна**, Одеський національний медичний університет, кафедра акушерства та гінекології № 1;

доктор медичних наук, професор  
**ЛІХАЧОВ Володимир Костянтинович**, Українська медична стоматологічна академія (м. Полтава), завідувач кафедри акушерства та гінекології № 2.

Захист відбудеться «22» листопада 2016 р. о \_\_\_\_\_ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.01 при Вінницькому національному медичному університеті ім. М.І. Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету (21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56).

Автореферат розісланий «\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2016 року

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

С.Д. Хіміч

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність проблеми.** Патологія нирок та сечовивідних шляхів у вагітних є актуальною проблемою сучасного акушерства у зв'язку з високою поширеністю, неухильною тенденцією до прогресування, високою частотою розвитку перинатальної захворюваності та смертності. Пієлонефрит посідає перше місце серед ниркової патології у вагітних, при цьому частота цієї патології коливається за даними різних авторів від 5 до 20% (Медведь В.І. та співавт., 2001; Талалаєнко Ю.О., 2007; Медведь В.І., Туманова Л.Є., 2007; Камінський В.В., 2011; Ліхачов В.К., 2015). Проведені епідеміологічні дослідження зареєстрували, що в Україні за останні роки захворюваність на пієлонефрит у вагітних не має тенденції до зниження, а навпаки прогресивно зростає.

Патологія нирок несприятливо впливає на перебіг вагітності, пологів і стан новонародженого. За даної патології високий ризик виникнення ускладнень вагітності, а саме гестозу (30-40%), самовільного переривання вагітності (15-20%), синдрому затримки розвитку плода (12-15%), плацентарної недостатності (30-35%), інфікування плода (20-30%) (Кулаков В.И и соавт., 2005; Медведь В.І., Туманова Л.Є., 2007). У вагітних з пієлонефритом у 20% випадків відмічається слабкість пологової діяльності, частота оперативного розродження становить 28%, а патологічної крововтрати під час пологів - понад 17%. Таким чином, пієлонефрит у вагітних часто супроводжується розвитком різноманітних ускладнень, особливо, зі сторони плода, що свідчить про невирішеність питань прогнозування, профілактики та лікування порушень стану плода за даної патології.

Основною причиною виникнення порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом є плацентарна недостатність (Талалаєнко Ю.О., 2007; Садовнича Е.А., Рожковская Н.Н., 2009; Запорожан В.М., Рожковська Н.М., 2014). Функціональна неспроможність плаценти за даного патологічного стану є основним чинником формування дистреса та затримки розвитку плода. При гестаційному пієлонефриті у плаценті виникає ряд патологічних змін, а саме розвивається фіброз у ворсинках та хоральній пластинці, відкладається гіалін, потовщуються стінки судин, виникають мікротромбози, з'являються ділянки гіперплазії. Вказані порушення супроводжуються зниженням материнсько-плацентарно-плодового кровотоку, обмеженням газообміну та формуванням метаболічних розладів у фетоплацентарному комплексі (Голубенко М.Ю., 2011; Запорожан В.М., Рожковська Н.М., 2014; Rozhkovska N.N., Sadovnichaya O.O., 2014).

Виникає питання щодо патогенетичних чинників розвитку дисфункції плаценти. Останнім часом активно досліджується роль ендотеліальної дисфункції в генезі плацентарної недостатності. Показано, що при даному патологічному стані активується синтез вазоконстрикторів (ендотеліну-1, ангіотензину-II) та зменшується продукція вазодилітаторів (нітроген монооксиду та ін.), що призводить до глибоких порушень фетоплацентарного кровотоку та розвитку дистреса плода (Крукиер И.И., 2009).

Нещодавно з'явилися нові дані щодо причетності гіпергомоцистеїнемії до розвитку плацентарної дисфункції (Доброхотова Ю.Э. и соавт., 2005; Чечуга С.Б., 2009; Жук С.И., Чечуга С.Б., 2009; Гродницкая Е.Э., 2010). Високий вміст гомоцистеїну в сироватці крові (гіпергомоцистеїнемія) асоціюється з розвитком ендотеліа-

льної дисфункції, гіперкоагуляції та активацією системного запалення і вільнорадикального окиснення. На ранніх термінах вагітності гіпергомоцистеїнемія індукує порушення плацентації, розлади фетоплацентарного кровотоку та невиношування вагітності. На більш пізніх термінах (II, III триместри) гіпергомоцистеїнемія супроводжується розвитком хронічної плацентарної недостатності, дистреса плода, синдрому затримки розвитку плода та рядом ускладнень періоду новонародженості.

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

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційна робота виконана в рамках планової НДР кафедри акушерства та гінекології № 2 Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова: «Діагностика, профілактика та комплексне лікування дистреса плода при акушерській та екстрагенітальній патології» (№ державної реєстрації - 0109U003395).

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

**Завдання дослідження:**

1. Оцінити перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом
2. Визначити материнсько-плодові взаємовідносини у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом за даними кардіотокографії, ультразвукового дослідження, доплерографії та біофізичного профілю плода.
3. Вивчити поширеність гіпергомоцистеїнемії та аберантних рівнів маркерів запалення (С-реактивного білку, інтерлейкіну-6) у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.
4. Оцінити активність процесів ліпопероксидації, окисної модифікації білків та стан системи L-аргінін / NO у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом залежно від наявності дистреса плода.
5. Встановити значущі й незалежні метаболічні предиктори розвитку порушень стану плода та розробити чутливу математичну модель індивідуалізованого прогнозування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.
6. Розробити патогенетично обґрунтовану систему лікувально-профілактичних заходів спрямованих на корекцію порушень стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

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

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

стану плода.

*Методи дослідження:* загально-клінічні, інструментальні, біохімічні, імуноферментні та статистичні.

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

Вперше доведено, що при гестаційному та хронічному пієлонефриті відмічається гіпергомоцистеїнемія, збільшення рівнів С-реактивного білка та інтерлейкіну-6, посилення процесів ліпопероксидації та окисної модифікації білків, що асоціюється зі зменшення запасів відновленого глутатіону, формуванням дисбалансу в про-антиоксидантній системі (зростає активність НАДФН-оксидази та зменшується активність супероксиддисмутази), порушеннями в системі L-аргінін / NO (зменшуються запаси L-аргініну, метаболітів нітроген монооксиду та S-нітрозотіолів). Формування дистреса плода та збільшення вмісту гомоцистеїну в сироватці крові у вагітних з пієлонефритом збільшує масштабність змін вказаних біохімічних параметрів.

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

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведені дослідження поглиблюють розуміння механізмів розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом.

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

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

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

**Впровадження результатів дослідження в практику.** Основні положення дисертаційної роботи використовуються в навчальному процесі, в лекціях та практичних заняттях, що проводяться для лікарів-інтернів, клінічних ординаторів, для акушерів-гінекологів на кафедрах акушерства та гінекології Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Тернопільського державного медичного

університету ім. І.Я. Горбачевського, Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (Київ), Одеського національного медичного університету, а також в практичній роботі лікарів відділення патології вагітних Вінницького міського клінічного пологового будинку № 2, Центру матері та дитини (м. Вінниця) та відділення патології вагітних Одеського обласного перинатального центру.

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

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

**Публікації.** За темою дисертації опубліковано 7 наукових праць, з них 3 статті (1 одноосібна) у наукових фахових виданнях ДАК МОН України, 1 стаття у науковому періодичному виданні іншої держави (серед них 2 статті включені до міжнародних наукометричних баз), 1 стаття в збірках, матеріалах з'їздів та конференцій, отримано 2 патенти України на корисну модель.

**Обсяг та структура дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 164 сторінках друкованого тексту (основна текстова частина – 141 сторінка) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів та методів дослідження, 3 розділів власних досліджень, розділу, присвяченого аналізу і узагальненню отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних літературних джерел, що включає 238 найменувань, з них 104 кирилицею, 134 - латиницею. Робота ілюстрована 18 рисунками і 52 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

У **вступі** обґрунтовано актуальність теми, визначено мету, завдання, об'єкт та предмет дослідження, висвітлено наукову новизну, розкрито теоретичне та практичне значення роботи, визначено особистий внесок автора, викладено обсяг та структуру дисертації.

В **огляді літератури** висвітлено сучасні погляди щодо проблеми пієлонефриту у вагітних та його ролі у формування дистреса плода, молекулярних механізмів розвитку дистреса плода, які асоціюються з порушенням обміну гомоцистеїну, а також питання прогнозування та профілактики порушень стану плода у вагітних з пієлонефритом.

**Матеріали та методи дослідження.** Нами було комплексно обстежено 165 вагітних жінок, які були розподілені на 3 групи: I група (контроль) - 30 практично здорових вагітних жінок, II група - 75 вагітних з гестаційним пієлонефритом, III -

60 вагітних з хронічним пієлонефритом. Для встановлення діагнозу гестаційного та хронічного пієлонефриту враховували скарги вагітної, дані анамнезу, об'єктивних методів дослідження, лабораторних досліджень. Усі групи вагітних жінок були репрезентативні за віком, масою, кількістю вагітностей та паритетом, кількістю абортів та передчасних пологів в анамнезі, менструальною функцією.

Спершу нами оцінено перебіг вагітності, пологів, післяпологового періоду та материнсько-плодові взаємовідносини у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. Далі визначено стан системи L-аргінін / NO, вміст гомоцистеїну, маркерів запалення та оксидативного стресу у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом. На основі виявлених значущих й незалежних метаболічних предикторів розвитку порушень внутрішньоутробного стану плода розробили чутливу математичну модель індивідуалізованого прогнозування дистреса плода у вагітних з гестаційним пієлонефритом.

На наступному етапі дослідження порівняли ефективність впливу традиційної та запропонованої нами терапії (додатково включала фолієву кислоту та препарат Солідаго композитум С) на материнсько-плодові взаємовідносини, стан плода, новонароджених, перебіг метаболічних процесів в організмі вагітних з пієлонефритом.

**Інструментальні методи дослідження.** Для оцінки внутрішньоутробного стану плода застосовували методи ультразвукового сканування, кардіотокографії, а також проводили визначення біофізичного профілю плода. Ультразвукове дослідження плода виконували за допомогою апарату "Siemens" (Німеччина). Кардіотокографічну оцінку стану плода виконували у всіх жінок, починаючи з 30 тижня вагітності, за допомогою приладу «Sonicaid» з комп'ютерною обробкою отриманих даних (інтерпретацію параметрів проводили за шкалою Fisher W.M. et al). Для більш повного визначення внутрішньоутробного стану плода нами проводилось визначення фетального біофізичного профілю за комплексною методикою, запропонованою А.Vintzileos і співавторами (1983) в модифікації Л.Г. Сичинави і О.І. Шраєр (1992). Моніторинг основних показників матково-плодово-плацентарного кровообігу здійснювали за допомогою ультразвукової системи «Радмир». При цьому проводили доплерівське картування та імпульсну доплерометрію маткових артерій на боці плацентації, а також артерії пуповини.

**Біохімічні методи дослідження.** Дослідження виконані на базі сертифікованої МОЗ України науково-дослідної клініко-діагностичної лабораторії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (свідоцтво про переатестацію № 002/10 від 11.01.2010 р). Забір крові здійснювався в стандартних умовах - з 8 до 9 годин ранку, натще, після нічного голодування, з ліктьової вени за допомогою вакутейнерів в пробірки Vacuette (Greiner Bio-One, Австрія) без антикоагулянтів. Сироватку крові отримували зразу ж після її взяття шляхом центрифугування крові при 1500 об/хв. протягом 20 хв. Аліквоти сироватки крові відбирали в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C. ТХО-фільтрат крові готували наступним чином: кров змішували з 10% трихлороцтовою кислотою (ТХО) у співвідношенні 1:10, далі центрифугували 10 хв. при 3000 об/хв. та відбирали надосад (ТХО-фільтрат) в мікропробірки Eppendorf і до проведення аналізу зберігали при -20°C. Аргінін в сироватці крові визначали за реакцією Сакагучі (Аса-

тиани В.С., 1965). Суму нітритів та нітратів в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависю цинкового порошку в розчині аміаку (Коренман И.М., 1975). Рівень протеїнових SH-груп в плазмі крові визначали за реакцією з реактивом Елмана - 5,5'-дітіобіс(2-нітробензоатом) (Веревкина И.В. и др., 1977). Концентрацію S-нітрозотіолів визначали в безбілкових аліквотах сироватки за приростом нітрит-йонів після гідролізу S-N зв'язків ацетатом ртуті. (Садляк О.В., 2008). Вміст малонового діальдегіду визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою (Владимиров Ю.А., Арчаков А.И., 1972), а карбонільних груп протеїнів - за реакцією з 2,4-динітрофенілгідразиним (Шевчук С.В., 2003). Вміст відновленого глутатіону визначали у трихлороцтовому фільтраті крові в глутатіонтрансферазній реакції (Asaoka K., Takahashi K., 1981). Активність NADPH-оксидази (КФ 1.6.3.1) вимірювали по падінню поглинання NADPH при 340 нм (Fukui T. et al., 1997). Активність супероксиддисмутази (КФ 1.15.1.1) визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцитину (Костюк В.А., 1990). Вміст гомоцистеїну в сироватці крові визначали з використанням набору фірми «Axis-Shield (UK)» на імуноферментному аналізаторі STAT FAX 303/PLUS. Рівень медіаторів запалення С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 визначали за допомогою наборів «hsCRP ELISA» (DRG, США) та «IL-6 ELISA» (Diacclone, Франція) імуноферментними методами у відповідності до інструкції фірми-виробника на аналізаторі STAT FAX 303/PLUS.

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

Комітетом з біоетики Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова встановлено, що дане дослідження не суперечить основним біотичним нормам (протокол № ..... від .....).

**Результати дослідження та їх обговорення.** При оцінці стану плода та показників фетоплацентарної гемодинаміки було встановлено, що у вагітних з гестаційним пієлонефритом показник середнього балу за шкалою Fisher та Vintzileos відповідно на 28,7 та 31,0% менший ( $p < 0,05$ ), порівняно з практично здоровими вагітними. В той же час при хронічному пієлонефриті кардіотокографічний показник та показник біофізичного профілю плода відповідно на 34,8 та 38,7% були менші, ніж у вагітних з хронічним пієлонефритом. Поряд з цим відмічалось порушення гемодинаміки в системі мати-плацента-плід (табл. 1): у вагітних з гестаційним пієлонефритом в ба-сейні маткових артерій достовірно зростали показники судинного опору - СДС (на



15,4%), ІР (на 18,5%) та ІІІ (на 15,8%). За умов хронічного пієлонефриту масштабність змін фетоплацентарної гемодинаміки була більш вираженою: збільшення СДС, ІР та ІІІ становило відповідно 15,2%, 24,7%, 19,3%, відносно групи вагітних з гестаційним пієлонефритом, та 33,0%, 47,7%, 38,2%, порівняно з контрольною групою. Також у вагітних з гестаційним пієлонефритом порушувався кровотік в басейні пупкової артерії: збільшення СДС, ІР та ІІІ становило відповідно 14,7%, 16,2% та 16,9%. В той же час, у групі вагітних з хронічним пієлонефритом ще в більшій мірі поглиблювались зміни гемодинаміки в артеріях пуповини: збільшення СДС, ІР та ІІІ становило відповідно 28,5%, 41,9% та 41,0%, порівняно з контролем.

Таблиця 1

**Допплерометричні показники кровотоку в матковій артерії вагітних з пієлонефритом (M±m)**

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

Примітки:

1. \* -  $p < 0,05$  відносно здорових вагітних;
2. # -  $p < 0,05$  відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

Нами оцінений перебіг пологів, післяпологового періоду та стан новонародженого і виявлено, що у вагітних з патологією нирок зростала частка дострокових пологів з виконанням кесарського розтину, частіше зустрічались ускладнення пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, дистрес плода, аномалії пологової діяльності, крововтрата більша за фізіологічну) та післяпологового періоду (субінволюція матки, субфібрилітет, лохіометра). Поряд з цим збільшилась частка недоношених, достовірно зменшувалась вага новонароджених, частіше виникала асфіксія легкого та середнього ступеня важкості, зростала захворюваність новонароджених. За умов хронічного пієлонефриту вказані зміни носили більш масштабний характер, порівняно з такими при гестаційному пієлонефриті.

Відносно структури акушерських ускладнень нами було виявлено, що серед жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом у 28,0% і 40,0% відповідно, пологи ускладнювались передчасним відходженням навколоплодових вод, на відміну від групи практично здорових вагітних, де ця цифра становила 3,33%. Аномалії пологової діяльності у вагітних з патологією нирок відмічались у 20,0% жінок з гестаційним пієлонефритом і 30,0% з хронічним пієлонефритом, а у здорових вагітних – у 3,33%. У групах жінок із захворюваннями нирок дистрес плода мав місце у 36,0% і 55,0% випадків відповідно, проти 13,3% у групі контролю. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом у 8,0% і 20,0% випадків відповідно відмічалась крововтрата більша за фізіологічну, тоді як в контрольній групі вона не спостерігалась.

На наступному етапі дослідження ми оцінили роль гіпергомоцистеїнемії (ГГЦ), запалення, оксидативного стресу та розладів в системі L-аргінін / NO у формуванні дистреса плода, ідентифікували найбільш значущі метаболічні предиктори

цього патологічного стану і на цій основі створили модель індивідуалізованого прогнозування порушень функціонального стану плода у вагітних з пієлонефритом.

Дослідження вмісту гомоцистеїну в сироватці крові показало, що у вагітних з пієлонефритом відмічалось формування синдрому гіпергомоцистеїнемії. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом вміст гомоцистеїну був відповідно на 42,0% та 57,0% ( $p < 0,001$ ) вищим, ніж у практично здорових вагітних. Ранжування вмісту гомоцистеїну виявило, що в групі вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом відмічалось достовірне зменшення числа осіб з оптимальним (на 36,0% і 50,0% відповідно) та гранично високим рівнем гомоцистеїну (на 10,0% і 15,0% відповідно), тоді як частка осіб з високим вмістом гомоцистеїну ( $> 15$  мкмоль/л) статистично вірогідно зростала (на 26,0% і 35,0% відповідно), порівняно з такими показниками у групі здорових вагітних. Розвиток дистреса плода у вагітних з пієлонефритом супроводжувався достовірним збільшенням рівня гомоцистеїнемії. Так, в групі вагітних у яких відмічалось порушення функціонального стану плода вміст гомоцистеїну був на 60,6% ( $p < 0,001$ ) більшим, порівняно з таким у вагітних з гестаційним й хронічним пієлонефритом без дистресу плода. Нами доведено, що у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом відмічався ряд метаболічних порушень, масштабність яких достовірно зростала на тлі розвитку дистреса плода та збільшення ступеня ГГЦ (табл. 2).

Таблиця 2

### Біохімічні показники крові у вагітних з пієлонефритом (M $\pm$ m)

Біохімічні показники крові	Групи вагітних		
	Практично здорові вагітні n = 30	Гестаційний пієлонефрит n = 75	Хронічний пієлонефрит n = 60
СРБ, мг/л	3,01 $\pm$ 0,23	4,48 $\pm$ 0,19*	4,98 $\pm$ 0,21* <sup>#</sup>
ІЛ-6, нг/л	6,54 $\pm$ 0,25	8,55 $\pm$ 0,22*	9,17 $\pm$ 0,26* <sup>#</sup>
МДА, мкмоль/л	3,66 $\pm$ 0,16	5,20 $\pm$ 0,15*	5,51 $\pm$ 0,18* <sup>#</sup>
КГП, од.опт.щ./мг протеїну	53,6 $\pm$ 1,38	67,3 $\pm$ 1,24*	71,7 $\pm$ 1,56* <sup>#</sup>
Протеїнові SH-групи, ммоль/л	7,15 $\pm$ 0,03	6,10 $\pm$ 0,02*	5,64 $\pm$ 0,04* <sup>#</sup>
Відновлений глутатіон, ммоль/л	3,62 $\pm$ 0,018	2,87 $\pm$ 0,015*	2,67 $\pm$ 0,024* <sup>#</sup>
НАДФН-оксидаза, нмоль/хв/мл	3,10 $\pm$ 0,06	3,60 $\pm$ 0,07*	3,75 $\pm$ 0,08*
СОД, ум.од./мг протеїна	38,5 $\pm$ 1,25	32,9 $\pm$ 0,79*	30,5 $\pm$ 0,82* <sup>#</sup>
L-аргінін, мкмоль/л	71,1 $\pm$ 1,38	60,4 $\pm$ 1,20*	56,3 $\pm$ 1,20* <sup>#</sup>
Нітриди та нітрати, мкмоль/л	42,3 $\pm$ 1,71	33,7 $\pm$ 1,33*	28,7 $\pm$ 1,15* <sup>#</sup>
S-нітрозотіоли, мкмоль/л	2,29 $\pm$ 0,015	1,97 $\pm$ 0,020*	1,69 $\pm$ 0,014* <sup>#</sup>

Примітки:

- \* -  $p < 0,05$  відносно здорових вагітних;
- # -  $p < 0,05$  відносно вагітних з гестаційним пієлонефритом.

За даних патологічних станів реєструвалась активація запального процесу, про що доказово свідчило зростання вмісту СРБ на 48,9% у жінок з гестаційним пієлонефритом і у 65,6% з хронічним пієлонефритом, рівня інтерлейкіну-6 на

30,8% і 40,3% відповідно, порівняно з контролем. Поряд з цим посилювались процеси ліпопероксидації та окисної деструкції білків, доказом чого було достовірне зростання малонового діальдегіду (на 42,0% і 50,4% відповідно) та карбонільних груп білків (на 25,6% і 33,8% відповідно), відносно практично здорових вагітних. Також у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом виявлені порушення тіол-дисульфідного обміну, адже достовірно знижувався вміст в крові сульфгідрильних груп (на 14,7% і 21,2% відповідно) та відновленого глутатіону (на 20,8 і 26,3% відповідно), відносно здорових вагітних.

Дослідження активності анти- та прооксидантних ензимів в сироватці крові вагітних показало, що за умов гестаційного пієлонефриту відмічалось достовірне зростання (на 16,1%) активності НАДФН-оксидази та, водночас, статистично вірогідне зниження (на 14,4%) активності супероксиддисмутази відносно здорових вагітних. В групі вагітних з хронічним пієлонефритом виявлено більш виражений дисбаланс в системі анти- та прооксидантних ензимів: активність НАДФН-оксидази на 26,3% вища, а активність супероксиддисмутази на 21,0% нижча, порівняно з такими показниками у здорових вагітних.

Визначення стану системи L-аргінін / NO у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом показало, що у цих групах жінок реєструвалось достовірне зменшення запасів прекурсора нітроген монооксиду L-аргініну (відповідно на 15,0 та 20,8%), стабільних метаболітів нітроген монооксиду - нітритів та нітратів (відповідно на 20,3 та 32,2%) та рівня S-нітрозотіолів (відповідно на 14,0 та 26,2%).

Постало питання, які з ідентифікованих нами метаболічних чинників у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом можуть слугувати надійними предикторами порушень функціонального стану плода. Для вирішення цього завдання ми застосували метод множинного лінійного регресійного аналізу (табл. 3).

Таблиця 3

### Характеристика незалежних предикторів дистреса плода

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

Примітка. Залежна змінна Y: біофізичний профіль плода.

В якості можливих предикторів (регресорів) обрано вміст гомоцистеїну, С-реактивного білка, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, відновленого глутатіону, L-аргініну, нітритів та нітратів, нітрозотіолів в сироватці крові. Нами встановлено, що значущими незалежними предикторами функціонального стану плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом є вміст гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, аргініну та нітрозотіолів в сироватці крові (коефіцієнти регресії  $\beta = -0,612, -0,698, 0,117, 0,143$  та  $0,116$  відповідно). Серед вказаних показників найбільш вагомими факторами ризику дистреса плода є гіпергомоцистеїнемія та збільшення в сироватці крові рівня інтерлейкіну-6.

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

На основі ROC-аналізу було встановлено, що оптимальна «точка відсікання» для визначення ризику дистреса плода відповідає рівню гомоцистеїну в сироватці крові 14,1 мкМ (чутливість - 0,921, специфічність - 0,985). Отже, підвищення вмісту гомоцистеїну в крові вагітних з пієлонефритом вище 14,1 мкмоль/л вказує на високу ймовірність розвитку порушень стану плода (рис. 1).

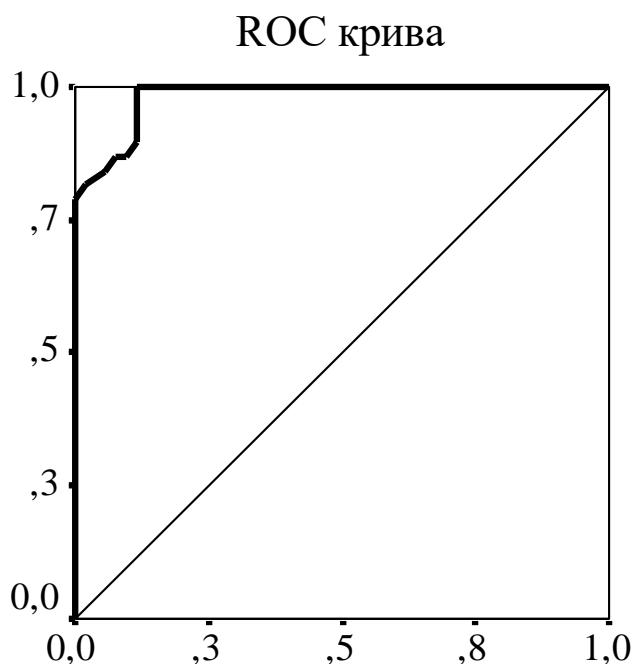


Рис. 1. Крива ROC-аналізу ймовірності дистреса плода у вагітних з пієлонефритом в залежності від рівня гомоцистеїну в сироватці крові.

Враховуючи метаболічні порушення, які розвиваються у жінок з гестаційним та хронічним пієлонефритом, з метою профілактики дистреса плода у вагітних цієї

групи до базисної терапії додатково включали препарати з метаболічними, вазотропними та гіпогомоцистеїнемічними ефектами: Солідаго композитум С (по 2,2 мл (1 ампула) внутрішньом'язово 1 раз на добу через день, на курс 10 ін'єкцій); фолієва кислота (перорально по 1 мг на добу). З метою порівняльної оцінки ефективності традиційної та запропонованої нами терапії у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом проведено динамічне спостереження за 90 жінками з вказаною патологією в терміні вагітності від 30 до 37 тижнів. Ці вагітні були розподілені на дві групи - основна та група порівняння (залежно від застосованих комплексів лікування). Жінки групи порівняння (n = 45) отримували базисну терапію, яка включала використання антибактеріальних, спазмолітичних та дезінтоксикаційних засобів. Основну групу склали вагітні (n = 45), яким до базисної терапії додатково включали препарати Солідаго композитум С та фолієву кислоту.

Запропонована нами терапія викликала достовірно більший позитивний вплив на стан плода (середній бал по шкалам Fisher та Vintzileos були відповідно на 17,5 та 16,5% вищими, ніж до лікування), на показники фетоплацентарного кровотоку (СДС, ІР та ІІІ в матковій та пуповинній артерії статистично вірогідно не відрізнялись від здорових вагітних) та стан новонароджених (середній бал новонароджених за шкалою Апгар достовірно не відрізнявся від такого показника у здорових вагітних), порівняно з традиційною терапією.

У вагітних основної групи на тлі застосування препаратів Солідаго композитум С та фолієвої кислоти реєструвалось зниження вмісту гомоцистеїну в сироватці крові (на 13,5%,  $p < 0,05$ ), активності запального процесу (рівні С-реактивного білку та інтерлейкіну-6 були відповідно на 26,7 та 20,1% меншими,  $p < 0,05$ ), зменшення інтенсивності пероксидації ліпідів та протеїнів (вміст малонового діальдегіду був менше на 30,0% ( $p < 0,05$ ), а рівень карбонільних груп білків на 21,5% ( $p < 0,05$ )), збільшення вмісту відновленого глутатіону (його рівень зростає на 16,0%,  $p < 0,05$ ), відновлення балансу в ензимних системах про-антиоксидантів та нормалізація продукції нітроген монооксиду, порівняно з показниками до лікування. В той самий час, традиційна терапія не чинила вірогідного впливу на рівень гомоцистеїну в крові, а на інші досліджувані біохімічні показники її вплив був достовірно меншим.

За результатами власних досліджень та даних літератури нами було створено схему на якій показані можливі молекулярні механізми, через які опосередковується негативний вплив гестаційного та хронічного пієлонефриту на стан плода (рис. 2). Так, за умов гестаційного та хронічного пієлонефриту відмічався розвиток запальної реакції (збільшувався вміст в сироватці крові С-реактивного білку, інтерлейкіну-6), формувалася дисбаланс в про-антиоксидантній (в сироватці крові зменшувався активність супероксиддисмутази і зростає активність НАДФН-оксидази) та тіол-дисульфідній (в сироватці крові зменшується вміст відновлених тіольних груп та відновленого глутатіону) системах, що привело до розвитку оксидативного стресу (в сироватці крові зростає вміст продуктів ліпопероксидації та окисної деградації білків - малонового діальдегіду карбонільних груп протеїнів), а також виникали розлади в системі L-аргінін / NO (в сироватці крові зменшувався вміст L-аргініну, стабільних метаболітів NO - нітритів та нітратів, а також депо-форм NO - S-нітрозотіолів). Поряд з цим реєструвався розвиток гіпергомоцистеїнемії, який в свою чергу поглиблював вказані вище розлади метаболізму і до того ж супрово-

джувався пригніченням процесів метилювання (гіпометилюванням).

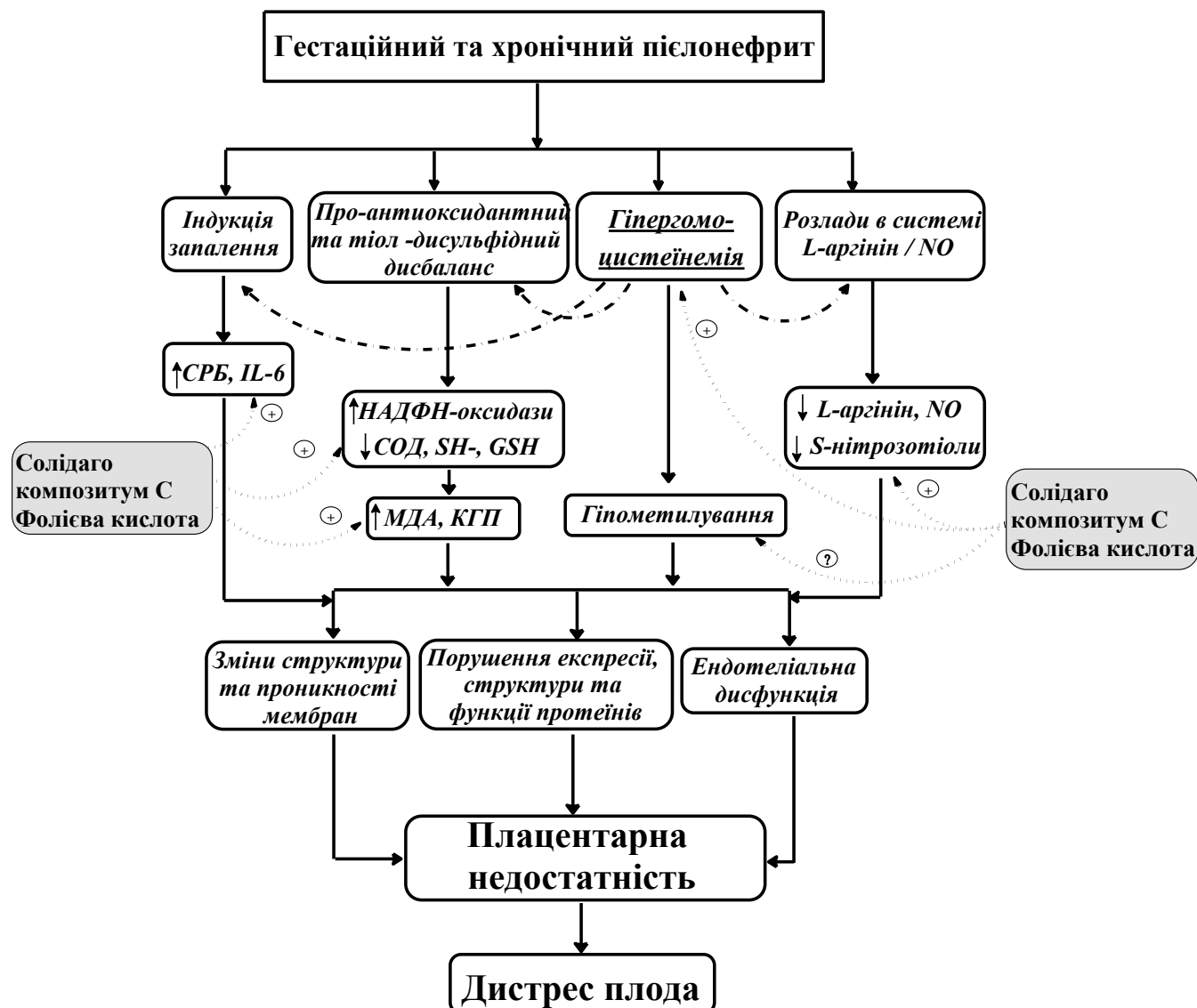


Рис. 2. Біохімічні механізми розвитку дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом.

Метаболічні розлади, які виникають на тлі хронічного та гестаційного пієлонефриту супроводжувались розвитком ендотеліальної дисфункції, порушенням експресії, структури та функції протеїнів, зміною структури та проникності клітинних мембран, що приводило до формування плацентарної недостатності та дистреса плода. На рис.2 показані метаболічні мішені, через які реалізується фетопротекторна дія досліджуваних препаратів (знаком «+» позначені доведені механізми, а знаком «?» - ймовірні).

## ВИСНОВКИ

В дисертації представлено теоретичне узагальнення та досягнуто вирішення наукового завдання, яке полягає в зниженні частоти розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом шляхом розробки патогенетично обґрунтованої системи лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на корекцію гіпергомоцистеїнемії

та асоційованих з нею метаболічних та гемодинамічних порушень в фетоплацентарній системі.

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

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

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

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

5. У вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом важливими предик-

торами формування дистреса плода є вміст в сироватці крові гомоцистеїну, інтерлейкіну-6, відновлених тіольних груп, аргініну та нітрозотіолів (коефіцієнти регресії  $\beta = -0,112, -0,698, 0,117, 0,143$  та  $0,116$  відповідно,  $p < 0,005$ ). Створена на основі цих предикторів модель прогнозування порушень стану плода є достатньо інформативною ( $F = 210,9$ ;  $p = 0,000$ ), статистично достовірною.

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

### ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

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

3. В комплекс лікування вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом доцільно включати препарати Солідаго композитум С (по 2,2 мл внутрішньом'язово, 1 раз на добу через день, всього 10 ін'єкцій) та фолієву кислоту (1 мг/добу).

### СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гайструк Н. А. Структурні зміни плаценти у вагітних з пієлонефритом / Н. А. Гайструк, М. В. Наєждін, М. В. Шевчук // Вісник морфології. - 2011. - Т.17, №3. - С. 565-569. (Дисертант особисто провів збір та аналіз літератури, приймав участь в узагальненні матеріалу та написанні статті)
2. Гайструк Н. А. Перспективи застосування визначення рівня гомоцисте-



їну у вагітних з гестаційним пієлонефритом для ранньої діагностики дистресу плода / Н. А. Гайструк, М. В. Надеждін, М. О Черних // Вісник морфології. - 2012. - Т. 18, № 1. - С. 152-153. *(Дисертанту належить ідея, збір і статистична обробка матеріалу, узагальнення даних літературних джерел, аналіз отриманих результатів, формулювання висновків)*

3. Надеждін М. В. Комплексна профілактика та терапія дистресу плода у вагітних з пієлонефритом / М. В. Надеждін // Медико-соціальні проблеми сім'ї. - 2014. - Т.19, № 2. - С. 41-46. *(Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, збір, аналіз та статистична обробка отриманих даних, підготовка публікації до друку)*

4. Пат. України на корисну модель №74475 UA МПК (2012) А61К 31/00 Спосіб лікування дистресу плода у вагітних на фоні гестаційного пієлонефриту / Н.А. Гайструк, М.В. Шевчук, М.В. Надеждін; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. - № u2012 05409; заявл. 03.05.12; опубл. 25.10.2012, Бюл. № 20. *(Дисертанту належить ідея, виконання методик досліджень, збір і статистична обробка матеріалу, аналіз отриманих результатів, підготовка до друку, оформлення заявки).*

5. Пат. України на корисну модель №70461 UA МПК (2012) А61К 31/00 Спосіб лікування гестаційного пієлонефриту у вагітних на фоні плацентарної недостатності / Н.А. Гайструк, М.В. Надеждін, М.В. Шевчук; заявник та патентовласник ВНМУ ім. М.І.Пирогова. - № u2011 14588; заявл. 08.12.11; опубл. 11.06.2012; Бюл. № 11. *(Дисертант виконав усі методики дослідження, провів збір і статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів та оформив патент)*

6. Гайструк Н. А. Встановлення прогностичної цінності гіпергомоцистеїнемії як фактору ризику формування дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом / Н. А. Гайструк, М. В. Надеждін, Р. П. Стенянський // Science and Education a New Dimension: Natural and Technical Sciences. - 2013. - Vol. 1, №2. - Р. 79-81. *(Дисертант брав участь в аналізі літературних джерел, організації досліджень, обробці матеріалу, підготовці статті до друку)*

7. Гайструк А. Н. Роль гіпергомоцистеїнемії в розвитку дистреса плода у вагітних з пієлонефритом / А. Н. Гайструк, Н. А. Гайструк, М. В. Надеждін, А. В. Мельник // Безпечне материнство: на шляху реформ та інновацій : зб. наук. праць наук.-практ. конф. з міжнар. участю, 26-28 вересня 2012 р. – Київ, 2012. – С. 85-89. *(Дисертант провів збір, статистичну обробку матеріалу, аналіз отриманих результатів, сформулював висновки)*

## АНОТАЦІЯ

**Надеждін М.В. Профілактика дистреса плода у вагітних з пієлонефритом. – На правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01 - акушерство та гінекологія. - Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2016.

Дисертаційна робота присвячена вивченню патогенетичних механізмів розвитку дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, а також прогнозуванню та профілактики порушень стану плода за даної патології.

Показано, що у вагітних з гестаційним та, особливо, хронічним пієлонефритом реєструється зростання опору в судинах фетоплацентарної системи, порушення стану плода, достовірно частіше виникають ускладнення вагітності (пreeклампися легкого та середнього ступеня важкості, загроза переривання вагітності, анемія, плацентарна дисфункція) та пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, дистрес плода, аномалії пологової діяльності), порівняно зі здоровими вагітними.

В організмі вагітних з гестаційним і, в більшій мірі, хронічним пієлонефритом відмічаються виражені метаболічні порушення, а саме гіпергомоцистеїнемія, збільшення рівня маркерів запалення, виснаження запасів глутатіону, оксидативний стрес та зменшення продукції нітроген монооксиду. Проведений кореляційний та регресійний аналіз показав, що найбільший внесок у виникненні порушень стану плода відіграє гіпергомоцистеїнемія та цитокіновий дисбаланс.

Включення до схеми терапії вагітних з пієлонефритом засобів з метаболічною та гіпогомоцистеїнемічною діями (Солідаго композитум С та фолієвої кислоти) достовірно підвищує ефективність корекції змін фетоплацентарного кровотоку, порушень стану плода, новонародженого, а також метаболічних розладів, порівняно з традиційним лікуванням.

**Ключові слова:** пієлонефрит у вагітних, дистрес плода, гіпергомоцистеїнемія, прогнозування, профілактика.

## АННОТАЦІЯ

**Надеждин М.В. Профілактика дистреса плода у вагітних з пієлонефритом. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01 - акушерство и гинекология. - Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2016.

Диссертация посвящена изучению механизмов развития дистреса плода у вагітних з гестаційним та хронічним пієлонефритом, а також прогнозуванню та профілактиці порушень стану плода при даній патології.

Установлено, що у вагітних з гестаційним та, особливо, хронічним пієлонефритом реєструється підвищення опору в судинах фетоплацентарної системи, відзначаються порушення стану плода (за даними кардіотокографії та біофізического профілю), достовірно частіше виникають ускладнення вагітності (пreeклампися легкого та середнього ступеня важкості, загроза переривання вагітності, анемія вагітних, плацентарна недостатність), пологів (передчасне відходження навколоплідних вод, гіпоксія плода, аномалії пологової діяльності), післяродового періоду (субинволюція матки, субфебрилітет, лохиометра) порівняно з практично здоровими вагітними.

В організмі вагітних з гестаційним та, в більшій мірі, хронічним пієлонефритом відмічаються виражені метаболічні порушення, які в певній мірі причастні до формування дистреса плода. В цих умовах реєструється підвищення рівня гомоцистеїну в сироватці крові (гіпергомоцистеїнемія), збільшення рівня маркерів запалення, супроводжується порушеннями дисбалансу в системі анти-проксидантних ферментів, виснаженням запасів ендogenous антиоксиданта глутатіону, формуванням дефіциту восстанова-

ленных сульфгидрильных групп и усилением процессов окислительной модификации липидов и белков, возникают пертурбации в системе L-аргинин / NO. Следует заметить, что именно гипергомоцистеинемия в наибольшей степени причастна к развитию отрицательного метаболического профиля в организме беременных с пиелонефритом.

Проведенный корреляционный и регрессионный анализ показал, что значимыми факторами риска формирования дистресса плода у беременных с гестационным и хроническим пиелонефритом является гипергомоцистеинемия, увеличение содержания интерлейкина-6, истощение запасов L-аргинина и дефицит нитрозотиолов в сыворотке крови. Среди этих факторов наибольший вклад в возникновение нарушений состояния плода играет именно повышение уровня гомоцистеина и цитокиновый дисбаланс. На основе ROC-анализа выявлено, что гипергомоцистеинемия выше 14,1 мкмоль/л является неблагоприятным прогностическим признаком для беременных с пиелонефритом и указывает на высокую вероятность развития у них нарушений внутриутробного состояния плода. Анализ шансовых отношений показал, что повышение содержания гомоцистеина выше 15,0 мкмоль/л у беременных с пиелонефритом увеличивает вероятность формирования дистресса плода в 4-5 раз, а при сочетании гипергомоцистеинемии с высоким уровнем интерлейкина-6 (более 9,0 нг/л) риск развития нарушений состояния плода увеличивается в 5-6 раз.

Включение в схему терапии беременных с пиелонефритом средств с метаболическим и гипогомоцистеинемическим действиями (Солидаго композитум С и фолиевой кислоты) обеспечивало эффективную коррекцию изменений фетоплацентарного кровотока, нарушений состояния плода и новорожденного. Наряду с этим отмечалось статистически достоверное снижение уровня гомоцистеина в крови, активности воспалительного процесса, выраженности свободнорадикального окисления липидов и протеинов, цитокинового и про-антиоксидантного дисбаланса, а также повышение запасов эндогенных антиоксидантов (глутатиона и белковых тиолов), содержания L-аргинина и монооксида азота в крови. В то же время, использование традиционной схемы лечения беременных с пиелонефритом показало достоверно меньшее влияние на фетоплацентарный кровоток, нарушения состояния плода и метаболические пертурбации.

**Ключевые слова:** пиелонефрит у беременных, дистресс плода, гипергомоцистеинемия, прогнозирование, профилактика.

## SUMMARY

**Nadezhdin M.V. Prevention of Fetus Distress in Pregnant with Pyelonephritis. - Manuscript.**

Thesis to obtain a scientific degree of candidate of medical science on specialty 14.01.01 - obstetrics and gynecology. - Vinnytsya National Pirogov Memorial Medical University MPH of Ukraine, Vinnytsya, 2016.

The thesis is dedicated to studying of pathogenic mechanisms of fetus distress in pregnant women with gestational and chronic pyelonephritis as well as prognosis and prevention of fetus conditions violations in the pathology.

It is showed that pregnant with gestational and, especially, chronic pyelonephritis develop increasing vascular resistance in fetoplacental system, fetus state violations,

pregnancy complications (preeclampsia of mild and moderate gravity level, threat of pregnancy termination, anemia, placental insufficiency) and labour complications (premature rupture of membranes, fetus hypoxia, labour abnormalities) occur more often comparing to health pregnant.

In the body of pregnant with gestational and, more often, chronic pyelonephritis there are pronounce metabolic disturbances, namely, hyperhomocysteinemia, increase in inflammation markers level, depletion of glutathione storage, oxidation stress and decrease of nitrogen monoxide production. Correlation and regression analyses were made and they showed that hyperhomocysteinemia and cytokine imbalance contribute most to fetus state violations arise.

Including to therapy regimen of pregnant with pyelonephritis remedies with metabolic and hyperhomocysteinemic action (solidago compositum C and folic acid) increase effectiveness of correction of fetoplacental circulation changes, fetus and newborn state violations, as well as metabolic disturbances comparatively to traditional therapy.

**Key words:** pyelonephritis in pregnant, fetus distress, hyperhomocysteinemia, prognosis, prevention.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ГГЦ	- гіпергомоцистеїнемія
ІЛ-6	- інтерлейкін-6
ІР	- індекс резистентності
КГП	- карбонільні групи протеїнів
МДА	- малоновий діальдегід
ПІ	- пульсаційний індекс
СДС	- систоло-діастолічне співвідношення
СОД	- супероксиддисмутаза
СРБ	- С-реактивний білок
NO	- нітроген монооксид



---

Підписано до друку 17.10.2016 р. Замовл. № 490.  
Формат 60x90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.  
Наклад 100 примірників.

---

Вінниця. Друкарня ВНМУ імені М.І.Пирогова, Пирогова, 56.

