

ДЕРЖАВНА УСТАНОВА
«ІНСТИТУТ ПЕДІАТРІЇ, АКУШЕРСТВА І ГІНЕКОЛОГІЇ
імені академіка О.М.ЛУК'ЯНОВОЇ
НАЦІОНАЛЬНОЇ АКАДЕМІЇ МЕДИЧНИХ НАУК УКРАЇНИ»

ГАРБУЗЮК ВАЛЕРІЙ ВАЛЕРІЙОВИЧ

УДК 618.33/36-06:616-24-002.5/07-084

ОБГРУНТУВАННЯ ПРОФІЛАКТИКИ ТА ЛІКУВАЛЬНОЇ ТАКТИКИ ПРИ
ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ У ЖІНОК, ХВОРИХ НА ТУБЕРКУЛЬОЗ
ЛЕГЕНЬ

14.01.01 – акушерство та гінекологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Київ – 2019

Дисертацією є рукопис.

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

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор **Польова Світлана Петрівна**, Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології післядипломної освіти (м. Вінниця).

Офіційні опоненти:

- доктор медичних наук, професор **Туманова Лариса Євгенівна**, ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (м.Київ), завідувач відділення профілактики і лікування гнійно-запальних захворювань в акушерстві;
- доктор медичних наук, професор **Рожковська Наталія Миколаївна**, Одеський національний медичний університет МОЗ України, професор кафедри акушерства та гінекології №1 (м. Одеса).

Захист відбудеться « 23 » квітня 2019 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.553.01 при ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України» (04050, м.Київ, вул. П. Майбороди, 8)

Автореферат розісланий « 22 » березня 2019 року.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради



Л.В.Квашніна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Профілактика і зниження материнської та перинатальної захворюваності є важливим напрямком охорони здоров'я України, оскільки сучасна демографічна ситуація суттєво знижує показники національного здоров'я, ставить гострі запитання до негативної динаміки народжуваності, безпеки репродуктивного здоров'я жінок і майбутнього покоління (Л.С.Туманова і співавт., 2015; Т.І. Костенко, 2016; Л.В. Пузырева, 2016; А.С. Гондаренко і співавт., 2016).

Проблема набуває актуального значення зважаючи, що соціальне забезпечення матерів призвело до зростання числа вагітностей серед соціально незахищених верств жіночого населення, особливо жінок, хворих на ТБ легень. Незадовільний стан здоров'я жінок, хворих на ТБ легень, суттєво підвищує ризик материнської та перинатальної патології, що призводить до медичних і соціальних втрат у суспільстві (Н.В.Корандо, 2012; О.Ф. Серова і співавт., 2014; Л.Д.Тодоріко, 2015; K.G.Bergeron, 2014). Гендерні дані статистики вражають: від ТБ щороку у світі помирає 1 млн жінок, більше 646 млн жіночого населення інфіковані МБТ, з них 3,1 млн пацієнток репродуктивного віку вперше хворі на ТБ легень. Ризик захворіти на ТБ серед жінок зміщений до віку - 16-39 років (52%), а особи віком 16-29 років складають 26% (О.Б.Нечаєва, 2013; А.В.Мордик і співавт., 2014; Е.Н. Кравченко і співавт., 2014; Р.В.Клічук, 2016; О.В. Романюк і співавт., 2017; R.Aidamirova, 2014; K.G. Bergeron et al., 2016).

Наукові дані стверджують, що ТБ під час вагітності спостерігається у 1,9 - 2,6%. Серед загальної кількості ТБ у жінок їх захворюваність у дітородному віці перевищує 41%, а загальна неонатальна захворюваність у дітей, народжених від матерів, хворих на ТБ, становить близько 23% осіб.

За нелікованого ТБ легень материнська смертність підвищується у чотири рази, а частота ПП – у дев'ять разів. Вагітність у хворих на ТБ легень ускладнюється загрозою переривання на ранніх і пізніх термінах гестації - у 79,5%, загрозою ПП - у 51,9%, ПРПО- у 48,2%. Негативний вплив ТБ легень на функцію ФПК сприяє зростанню захворюваності плода і зумовлює народження маловагових дітей (Д.А.Маисеєнко і співавт., 2010; Н.С.Колісник, 2012; Н.М. Рожковська і співавт., 2014; А.В.Якимова і співавт., 2014; Joon Young Song et al., 2016).

Проблема ПП у жінок, хворих на ТБ легень, вийшла за межі медичної і набула соціально-економічного значення, зважаючи на різнонаправлені зміни імунологічного характеру, гормоно-синтезувальної функції та стану формування і функціонування плаценти. Кожна вагітна, хвора на ТБ легень, має прояви анемії, кожна третя - захворювання сечостатевої системи, кожна шоста – системи кровообігу (Н.М. Корецькая, 2012; С.Н. Петров, 2012; Ю.А. Семенов і співавт., 2015; М.Л. Аряєв, 2015; А.І. Малишкіна і співавт., 2016; S.P. Poliova et al., 2016). При тому кожна п'ята жінка, хвора на ТБ легень, на обліку в жіночій консультації не перебуває, кожна четверта – стає на облік у

пізніх термінах гестації, лише кожна третя - погоджується на стаціонарне лікування, а кожна шоста - зволікає лікуванням.

ТБ у вагітних провокує ризик виникнення інфекцій, дисфункції гормонального гомеостазу, застосування ПТТ сприяє зниженню стійкості фізіологічних бар'єрів до дії різноманітних чинників, які провокують ПП у даного контингенту жінок. Тому покращення результатів виношування вагітності і зниження рівня ПП у даної категорії жінок є першочерговим завданням практичної охорони здоров'я (С.М. Геряк, 2014; Л.В. Ткаченко і співавт., 2015; О.С.Загородня, 2016; Т.В. Хапова і співавт., 2016; А.В. Перепелиця, 2016).

За таких умов проблема материнства у жінок, хворих на ТБ легень, потребує невідкладних додаткових заходів щодо планування сім'ї, запровадження сучасних стандартів профілактики, діагностики і відтермінування ПП на тлі специфічного процесу. В умовах епідемії ТБ необхідно удосконалити методи профілактики і лікування домінуючих чинників, які зумовлюють виникнення ПП у жінок, хворих на ТБ легень.

Вирішення проблеми ПП у вагітних, хворих на ТБ, залишає поза увагою багато її аспектів: механізми трансформації трофобласта і плацентації на тлі ТБ, порушення структури хоріона на різних стадіях розвитку плода, профілактичні заходи щодо ПРПО та акушерського супроводу ПП у даного контингенту жінок (О.Н. Васильченко і співавт., 2013; А.М. Громова і співавт., 2014; П.Н. Веропотвелян і співавт., 2013; Е.Н. Кравченко і співавт., 2014; М.А. Бапаєва і співавт., 2015; Л.І. Дятлова і співавт., 2015; С. Bouke et al., 2008; А.Е. Schindler Maxine, 2014).

Надання акушерської допомоги даній категорії пацієнток має істотні відмінності щодо розробки організаційних заходів і особливостей перебігу вагітності, тактики ведення ПП, стану новонароджених і заходів догляду за ними. Все це послужило підґрунтям для проведення даного дослідження, оскільки несприятлива епідемічна ситуація з ТБ в Україні за прогнозами експертів ВООЗ (2016) зберігатиме негативні тенденції.

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

Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри акушерства і гінекології факультету післядипломної освіти Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова МОЗ України «Оцінка стану фетоплацентарного комплексу при ускладненні вагітності та пологів у жінок» (реєстраційний номер 0109U004494).

Мета роботи. Знизити частоту акушерських ускладнень, які призводять до передчасних пологів у вагітних, хворих на туберкульоз легень, на основі вивчення особливостей клінічного перебігу вагітності, імунно-гормональних змін, стану плаценти та розробки лікувально-профілактичних заходів.

Для досягнення мети дослідження необхідно було вирішити наступні **задачі:**

1. Вивчити особливості перебігу вагітності, пологів, стану плода і новонароджених у жінок, хворих на туберкульоз легень.
2. Визначити соціально-медичні аспекти виникнення акушерських і перинатальних ускладнень у жінок, хворих на туберкульоз легень.
3. Дослідити характер порушень функції фетоплацентарного комплексу у жінок, хворих на туберкульоз легень, і дати оцінку клінічним, ехографічним, доплерометричним порушенням, які сприяють виникненню передчасних пологів.
4. З'ясувати особливості клінічного перебігу передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень, визначити імунно-гормональні, біохімічні та мікробіологічні зміни організму у даної категорії жінок.
5. Встановити патоморфологічні маркери плацентарної дисфункції та компенсаторні механізми матково-плацентарних структур при передчасних пологах у жінок, хворих на туберкульоз легень.
6. Розробити і впровадити в акушерську практику комплекс лікувально-профілактичних заходів, спрямованих на зниження частоти передчасних пологів і репродуктивних втрат у жінок, хворих на туберкульоз легень.

Об'єкт дослідження: передчасні пологи у жінок, хворих на туберкульоз легень.

Предмет дослідження: частота, структура, причини, ускладнення передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень, чинники ризику, стан матково-плацентарного комплексу, стан новонароджених.

Методи дослідження: загальноклінічні, біохімічні, спеціальні акушерські, інструментальні, імунологічні, морфогістохімічні (органометричні, гістологічні, бактеріоскопічні, гістохімічні, імуногістохімічні) та статистичні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчено механізми патогенезу та основні чинники ризику розвитку ПП у вагітних, хворих на ТБ легень. Встановлено порівняльні аспекти клінічного перебігу вагітності та пологів, а також стану новонароджених у жінок з ПП, хворих на ТБ легень. Досліджено взаємозв'язок клінічних, ехографічних, доплерометричних, гормональних та імунологічних показників при ПП у даного контингенту жінок. Визначено прогностично несприятливі критерії ультразвукового та морфологічного дослідження плацент у патогенезі виникнення ПП у жінок, хворих на ТБ легень. Доведена ефективність прегравідарної підготовки, планування сім'ї у зниженні частоти ПП у жінок, хворих на ТБ легень. Доповнено наукові дані щодо структурно - функціонального стану матково-плацентарної ділянки у виникненні ПП у жінок, хворих на ТБ легень, за різних форм і активності специфічного процесу. Науково обгрунтовано комплекс лікувально-профілактичних заходів та акушерського супроводу, спрямованого на зниження частоти ПП у вагітних, хворих на ТБ, і доведена ефективність запропонованої комплексної терапії. Дані положення мають важливе наукове значення для прогнозування і профілактики ПП у вагітних, хворих на ТБ легень.

Практичне значення одержаних результатів. Розроблено і впроваджено в практичну медицину нові підходи для прогнозування, ранньої діагностики і відтермінування ПП у вагітних, хворих на ТБ легень, шляхом застосування мікробіологічних, імунологічних, гормональних та морфогістохімічних методів дослідження. Встановлено соціально-медичні чинники ризику виникнення ПП за умов ураження матково-плацентарної ділянки і хоріональних ворсин плаценти.

Визначені критерії групи високого ризику щодо виникнення ПП у хворих на ТБ легень, розроблено та впроваджено в практичну медицину комплекс клінічно-лабораторного обстеження жінок з даною патологією на етапах планування сім'ї, прегравідарної підготовки, диспансерного нагляду впродовж вагітності та післяпологового періоду.

Теоретичні положення дисертації та практичні рекомендації. За результатами досліджень теоретичні положення дисертації впроваджені і використовуються у навчальному процесі Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Одеського національного медичного університету, ВНДЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського», ДУ «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України», Ковельського медичного коледжу. Практичні рекомендації застосовуються у лікувальній практиці Хмельницького обласного і міського перинатальних Центрів, Одеського пологового будинку №2 і перинатального Центру Одеської обласної лікарні, Чернівецького МКПБ №1 та Чернівецького обласного онкологічного диспансеру, ОКУ «Лікарня швидкої медичної допомоги м. Чернівці», Луцького клінічного пологового будинку, Ковельського пологового будинку, пологових відділень Сторожинецької, Хмельницької, Теофіпольської і Старокостянтинівської ЦРЛ.

Особистий внесок здобувача. Дисертантом самостійно сформульовано ідею та мету дисертаційної роботи. Автором особисто здійснено розробку основних наукових положень, висновків і практичних рекомендацій роботи, клінічні, акушерські, спеціальні інструментальні дослідження, проведено підбір та аналіз літературних джерел. Аспірант самостійно виконав набір і обробку фактичного матеріалу, написав усі розділи дисертації, сформулював основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації. У наукових працях, опублікованих із співавторами, дисертант самостійно зібрав матеріал, здійснив огляд літератури за тематикою, узагальнив і сформулював висновки. При підготовці наукових праць, які опубліковані у співавторстві, використано клінічний матеріал, статистичні дані та огляд літератури автора.

Апробація результатів дисертації. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації дисертації оприлюднені та обговорені на науково-практичних конференціях: Міжнародній науково-практичній конференції «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації», (Одеса, 2015); Міжнародній науково-

практичній конференції «Природничі читання», (Чернівці, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики», (Дніпропетровськ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук», (Київ, 2015); Міжнародній науково-практичній конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у XXI ст.», (Одеса, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів», (Львів, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Перспективні напрями розвитку сучасних медичних і фармацевтичних наук», (Дніпропетровськ, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Сучасні проблеми світової медицини та її роль у забезпеченні здоров'я світового співтовариства», (Одеса, 2016); Міжнародній науково-практичній конференції «Забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави», (Одеса.-2016); на 1-му Буковинському хірургічному форумі (Чернівці, 2017).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 16 наукових праць, з них - 8 статей (2 одноосібні) у фахових виданнях і 8 тез конференцій.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 204 сторінках і складається зі вступу, семи розділів власних досліджень, аналізу і узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, містить 9 рисунків, ілюстрована 41 таблицею, які займають 4 сторінки і списку використаної літератури, який налічує 251 джерело обсягом 24 сторінки та додатків, що викладені на 20 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ

Матеріали та методи дослідження. Проведено клінічно-статистичний аналіз перебігу вагітності і пологів у 116 вагітних, серед яких основну групу склали 76 вагітних, хворих на ТБ легень, що знаходилися на обліку в жіночих консультаціях Хмельницького міського і обласного перинатальних Центрів та Одеської ОКЛ і розродженні у пологових відділеннях вказаних закладів. За перебігом та клінічними формами ТБ процесу вагітних основної групи розподілено на дві підгрупи: І-А підгрупа - 46 вагітних, хворих на вперше діагностований ТБ легень (ВДТБ) і І-Б підгрупа – 30 вагітних, що хворіли на ТБ легень до вагітності та мали залишкові зміни після перенесеного ТБ легень (ЗЗПТБ). Контрольну групу склали 40 здорових вагітних. Обстеження вагітних проводили відповідно до наказів МОЗ України та локальних протоколів надання акушерсько-гінекологічної допомоги. Використані методи комплексного динамічного обстеження вагітних були не інвазивними, нешкідливими і відповідали біотичним принципам Гельсінської декларації. Усі вагітні підписали інформовану карту-згоду відповідного зразка щодо участі у даній НДР.

Відповідно до розробки ефективних методів профілактики ускладнень вагітності і ППІ вагітним І-А підгрупи проводили профілактику ускладнень ППІ запропонованим нами комплексним лікуванням з одночасним лікуванням

ТБ протитуберкульозними препаратами. Групи вагітних були репрезентативними за основними характеристиками. Запропоноване нами комплексне лікування вагітних основної групи включало базисну терапію (ПТТ, протизапальна, десенсибілізуюча, метаболічна і вітамінотерапія), використовували препарат L-аргінін по 100 мл внутрішньовенно, 20–30 крапель/ хв впродовж 14 днів, рекомбінантний інтерферон альфа-2b людини по 1 мл (50 мкг) підшкірно один раз через дві доби, курс лікування - 10 ін'єкцій, інгібітори простагландинів, санаціюпологових шляхів препаратом із вмістом кліндаміцину і клотримазолу. За необхідності проводили повторні курси лікування через два тижні. ПТТ включала препарати першого ряду (ізоніазид по 0,6 г на добу, рифампіцин по 0,45 г на добу та етамбутол по 0,8 г на добу та вітамін В₆ по 1,0 внутрішньом'язово один раз на добу). Ефективність комплексної терапії оцінювали шляхом клінічно-лабораторних досліджень.

Загальний аналіз крові вагітних досліджували на гематологічному аналізаторі «Celtrak-11» фірми «Baer» (Австрія), біохімічні дослідження крові проводили на аналізаторі «Vitra» фірми «Копе» (Фінляндія) за стандартними реактивами. Біохімічний та електролітний склад крові досліджували на аналізаторі «System» фірми «Bectan» (США).

Для імунологічних досліджень використовували цільну кров вагітних, сироватку, формені елементи крові. Фагоцитарну активність нейтрофілів крові досліджували у фагоцитарній реакції у декілька етапів. Вміст циркулюючих імунних комплексів у сироватці крові реєстрували спектрофотометрично після інкубації зразків у боратному буфері і поліетиленгліколі. Оптичну щільність визначали на спектрометрі «СФ-46» при довжині хвилі $\lambda=450$ нм, активність комплементу оцінювали в реакції за споживанням комплементу. Вираховували ефекторний індекс (А.М.Земсков, 1989) для співвідношення субпопуляцій CD лімфоцитів, імунорегуляторний індекс (Р.В.Петров, 1984) – для оцінки впливу субпопуляцій Т-лімфоцитів на формування імунної відповіді (CD⁴⁺/CD⁸⁺).

Субпопуляції Т- і В-лімфоцитів визначали у реакції непрямой поверхневої імуофлуоресценції з моноклональними антитілами (фірми «Сорбент-ЛТД», Москва) до поверхневих диференційованих антигенів клітин (CD³⁺-маркер загальної популяції Т-клітин; CD⁴⁺ – маркер Т-хелперів; CD⁸⁺ – маркер Т-супресорів; CD²⁰⁺-маркер загальної популяції В-лімфоцитів).

Імуноглобуліни основних класів (M,G,A) визначали у сироватці крові прямим методом радіальної імунодифузії в агарі (реакція преципітації за Манчіні). Використовували дослідну сироватку, агар «Difco», медіналовий буфер і стандартні моноспецифічні антисироватки проти вказаних імуноглобулінів. Цитокиновий статус визначали за концентрацією ІЛ-4, ФНП- α та ІФН- α і ІФН- γ у периферичній крові з використанням імуоферментного аналізу (ІФА).

Білкові фракції сироватки крові визначали після електрофоретичного розділення білків на ацетат-целюлозній мембрані при напрузі 200V впродовж 20 хв. Фіксували білкові фракції з наступним фарбуванням і детекцією на аналізаторі електрофореграм АФ-1. Титр комплементу у сироватці крові визначали за 100% гемолізом.

Рівень естрадіолу (Е) визначали шляхом використання наборів реагентів DSL-10-3700 (BCM Diagnostics, USA); прогестерону (Пг) - «Стероїд ІФА-прогестерон», Санкт-Петербург; кортизолу (Кр) – DSL-10-3700 (BCM Diagnostics, USA), плацентарного лактогену (Пл) – ELISA KIT (виробник DRG, USA).

Мікробіологічне обстеження включало мікроскопію, бактеріологічне та мікологічне дослідження вмісту піхви. Препарати фарбували за методами Грам-Синьова, Романовського-Гімзе та метиленовим синім і мікроскопували при імерсії. Для бактеріоскопії готували нативний матеріал з вологих препаратів ретельним перемішуванням виділень з фізіологічним розчином (1-й вологий мазок) і таку ж кількість виділень з 10% розчином КОН (2-й вологий мазок).

Бактеріологічним методом виділяли та ідентифікували бактеріальні форми мікроорганізмів. Для виділення аеробних бактерій (*Staphylococcus*, *Neisseria*, *Enterobacteriaceae*, *Corynebacterium*), матеріал засівали на оптимальні селективні живильні середовища та інкубували при t 37°C в термостаті протягом 1-2 діб, отримували ізольовані колонії, а з них – чисті культури, які ідентифікували за морфологічними, тинкторіальними, культуральними та біохімічними властивостями (Берджи). Анаеробні бактерії вирощували на відповідних оптимальних середовищах. Ідентифікацію здійснювали за методом (Берджи), показник рН піхвового середовища вимірювали за допомогою індикатора рН фірми Merk Sharp and Dohme (США), індикаторну смужку порівнювали з кольоровою шкалою і визначали рН середовища.

Генотипування мікроорганізмів проводили методом полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР) за локусом HLA DRB1 із застосуванням комплексу «ЭФ»-300 для вилучення ДНК мікроорганізмів вмісту піхви. Ген HLA DRB1 типували за 14-ма специфічностями із використанням ПЛР-тест-системи ДНК-сорб-В (ДНК-технологія, Москва).

Ультразвукове дослідження (УЗД) проводили з використанням УЗД – апарату «АЛОКА-1400» із застосуванням датчика з частотами 5,0 та 7,5 МГц. Обстеження виконували у різні гестаційні періоди. У ранньому ембріональному періоді визначали локалізацію хоріона і плідного яйця, куприко-тім'яний розмір плода, оцінювали розміри та внутрішньоутробний стан плода, ступінь зрілості плаценти і кількість амніотичної рідини.

Макроскопічну характеристику плацент здійснювали описовим методом за органометричними параметрами: маса (г), об'єм (см³), середня товщина (см), периметр (см), форма (за показниками «площинно-товщинний індекс» та «ексцентриситет еліпса») і площа найбільшого перетину (см²). Для

морфологічних досліджень використовували зразки тканини плаценти з центральної та парацентральної частин. Поглиблений аналіз структурних змін у плаценті визначали в елементах базальної пластинки плаценти.

Для гістологічного та бактеріоскопічного дослідження матеріал фіксували у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну 48 год, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафін при t 64°C і отримували гістологічні зрізи товщиною 5 мкм. З оглядовою метою зрізи фарбували гематоксилином і еозином, для оцінки стану сполучно-тканинних волокон, базальних мембран та відкладань фібрину – хромотропом 2Б - водним блакитним за методикою Н.З. Слінченка. Імуногістохімічні дослідження проводили з моноклональними антитілами виробників DakoCytomation (Denmark-USA) та R&D Systems Incorporation (USA): на Пд, протеїни -Вах і Вc1-2.

Зміни в клінічних дослідженнях визначали статистично за допомогою параметричних критеріїв Стьюдента і Фішера і непараметричних критеріїв (Odds Ratio, OR) та його 95% довірчого інтервалу (95 % Confidential Interval, 95 % CI). Проводили розрахунки середньої арифметичної, стандартного відхилення, коефіцієнта вірогідності за загальноприйнятими формулами і таблицями. При визначенні ступеня імовірності припускали точність $< 0,05$, $P=95,0\%$. Кількісні результати у вибірках оцінювали за допомогою двовибіркового t-тесту Стьюдента для різнодисперсних вибірок. Порівняння часток вибірок у % здійснювали за допомогою методики Лакина Г.Ф.(1990). Для статистичної обробки даних використовували IBM-PC-сумісна ЕОМ (Intel Pentium 4 Celeron 1,7 GHz) з програмним забезпеченням: Microsoft Excel із стандартного пакету Microsoft Office XP. Похибку у вибірках обчислювали на програмному мікрокалькуляторі МК-61 за методикою Ю.И. Иванова, О.Н. Погорелюка (1990). Модель множинної логістичної регресії обраховано з визначенням коефіцієнтів кореляції та відношення шансів за допомогою програмного забезпечення SigmaPlot 12.5.

Результати дослідження та їх обговорення. Нами проведено клінічно-лабораторне та інструментальне обстеження 76 вагітних, хворих на ТБ легень. Основну групу пацієнток розділено на дві підгрупи, залежно від активності ТБ процесу: І-А підгрупа - 46 вагітних, хворих на ВДТБ і І-Б підгрупа – 30 вагітних із ЗЗПТБ легень. Контрольну групу дослідження склали 40 здорових вагітних.

На *першому етапі* дослідження проведено аналіз результатів клінічно-лабораторного обстеження і лікування ТБ легень у жінок основної групи на підставі даних ПТД, які передували вагітності і власних клінічно-інструментальних досліджень: визначено форму, локалізацію, фазу і активність ТБ ураження легень, наявність або відсутність *МБТ* у мокротинні, встановлено групу диспансерного нагляду вагітної, структуру акушерсько-гінекологічної патології на тлі ТБ процесу та особливості соціальної дезадаптації вагітних за наявності ТБ легень.

На *другому етапі* дослідження проведено аналіз акушерсько-гінекологічного анамнезу вагітних, визначено особливості клінічного перебігу перинатальних ускладнень на момент обстеження, встановлено чинники ризику виникнення ПП, ступінь інфікування пологових шляхів за ВДТБ і ЗЗПТБ легень, показники гормонального та імунного гомеостазу, проведено генотипування мікроорганізмів МБТ.

Дисемінована форма ТБ легень спостерігалася - у 35 (46,0%) вагітних, вогнищева - у 26 (32,8%), фіброзно-кавернозна - у 11 (14,4%) осіб. Крім того траплявся туберкульозний плеврит – у 3 (3,9 %) вагітних і туберкулома – у 1(1,3%) випадку.

У більшості (90,7%) вагітних, хворих на ТБ легень, вагітність ускладнилася кількома чинниками ризику: два чинники ризику встановлено – у 28,9 % осіб, три - у 26,3 %, більше 4-х - у 22,4 % осіб. Аналіз лікування ТБ легень у вагітних показав, що 46 (60,5%) осіб (I-A підгрупа), отримували специфічне лікування тривалістю від чотирьох до 12-ти місяців. ВДТБ у вагітних I-A підгрупи лікували препаратами за схемою: ізоніазид + рифампіцин + піразинамід + етамбутол у відповідних дозах щодо клінічної форми ТБ, переносимості препаратів та чутливості до них МБТ.

Загалом у жінок основної групи вагітність перебігала із загрозою ПП у різні терміни гестації. ПП у 22-24 тижні відбулися - у 9 (11,8%) вагітних, а у 3 (3,9 %) жінок - у 26-28 тиж. вагітності. У інших 36 (47,3%) вагітних основної групи пологи відбулися у терміни гестації 32-36 тижнів. У контрольній групі жінок пологи наступили в 38-40 тижнів вагітності.

Скарги вагітних основної групи на біль внизу живота відмічали - у 36 вагітних (47,3±5,01)%, кров'яністі виділення зі статевих шляхів – у 21 (27,6±3,29)%, на поєднані скарги вказували 16 вагітних (21,0±2,91)%. Аналіз клінічного перебігу вагітності на фоні ТБ дав можливість виділити низку медичних чинників ризику, які сприяли підвищенню частоти загрози ПП у даної категорії жінок. Встановлено, що інфекції уrogenітального тракту займали вагоме місце серед чинників, які сприяли ПП у даного контингенту жінок. У пологових шляхах вагітних виявлено кокову флору - у 55,7%, стрептококи - у 28,8%, гарднерели - у 25,7%, трихомонади - у 20%. Гриби роду *Candida* виявлено у кожній другій вагітній, яка отримувала під час гестації ПТТ. Бактеріальний вагіноз з вагінальним кандидозом діагностовано у 44,2% вагітних, хворих на ТБ легень.

Дані клінічної характеристики жінок, хворих на ТБ легень, показали, що основним методом планування сім'ї у жінок, хворих на ТБ легень, було використання перерваного статевого акту (I-A підгрупа – 26,0%; I-B – підгрупа - 20%, порівняно з контролем - 12,5%), біологічного календаря – відповідно - у 13,0%, 6,6% та 25,0% у контролі). Переважно жінки, хворі на ТБ легень, запобігали вагітності механічними і внутрішньоматковими засобами у 11,8%, порівняно з групою контролю - у 55,0% випадків, які віддали перевагу КОКам.

Аналіз соціальної зайнятості вагітних показав, що більшість вагітних основної групи були робітницями - 26 (34,2%) жінок, або домогосподарками - 28 (36,8%), соціально-незабезпечені жінки склали 56 (73,6%) осіб, без постійного місця проживання - 9 (11,8%). У контрольній групі переважали: службовці - 18 (45,0%) і робітниці – 11 (27,5%), домогосподарки - 7 (17,5%) вагітних, студенти – 4 (10%) осіб. Вагітні основної групи у 81,5% випадках були мешканками сільської місцевості, у 18,5% - мешканками міста. У контрольній групі 75,0% вагітних проживали у містах і 25,0% - у сільській місцевості.

Визначення ризику соціальних чинників щодо виникнення перинатальних ускладнень, які призводять до ПП у жінок основної групи, вказували на переживання і стреси (ВШ=2,2), низьку фізичну активність (ВШ=2,4), ризикові моделі поведінки: зловживання тютюнопалінням (ВШ=2,5) і алкоголем (ВШ=2,7).

Перебіг вагітності основної групи жінок ускладнився анемією вагітних - у 54 (71,0%) осіб, загрозою переривання вагітності і ПП відповідно - у 50,0%, ранніми гестозами – 31 (40,6%), прееклампсією – у 23 (30,2%) випадків. Часто спостерігалися ускладнення з боку плода: дистрес плода діагностовано у 27 (35,5%) проти 5 (12,5%) у контрольній групі, СЗРП – у 14 (18,4%) вагітних основної групи. Серед маркерів ЗПВ найчастіше спостерігали фрагментарне потовщення міометрія – у 29 (38,1 %) вагітних І-А підгрупи, відшарування хоріону – у 13 (17,1%) і зниження показників БПП. Ареактивний НСТ траплявся у (44,7±1,6)% і був нижчим у 1,8 раза, реактивний НСТ - у 1,3 раза порівняно з контрольною групою. Хронічна ФПД переважно виникала у жінок основної групи – у 43 (56,5%) вагітних проти 6 (15,0%) у контролі.

Аналіз клінічного перебігу пологів вагітних основної групи показав, що у 28 (36,8%) жінок останні завершилися в термін. Інші 48 (63,1%) ПП відбулися у різні терміни гестації: 9 (11,8%) - у 22-24 тиж., 3 (3,9%) - у 26-27 тиж. і 36 (47,3%) - у 32-36 тиж. вагітності. Відповідно, у контрольній групі пологи були термінові у 40(100%) осіб, ($p>0,05$).

Ускладнення післяпологового періоду у породілей, хворих на ТБ легень, у 7,4 рази перевищили показники контрольної групи: відповідно субінволюція матки траплялася у 37(48,6%) і 5(12,5%) жінок, післяпологовий ендометрит зареєстровано - у 9 (11,8%) породілей основної групи. Розходження швів на промежині та післяпологові виразки в основній групі склали 8(10,8%), у контрольній спостерігали 2(5,0%) випадки розходження швів на промежині.

Результати дослідження показали, що загроза ПП на тлі ТБ у 38 (50,0%) жінок основної групи виникала внаслідок дисфункції плаценти. Частота аномалій пологової діяльності в основній групі жінок в декілька разів перевищувала таку в групі контролю – 31 (40,7%) проти 7(17,5%) ($p=0,007$). ПРПО траплялося значно частіше у вагітних, хворих на ТБ легень, у порівнянні із здоровими вагітними - у 37 (48,6%) та шість (15,0%), відповідно

($p=0,005$). Пологорозрішення шляхом операції кесаревого розтину у вагітних, хворих на ТБ, суттєво перевищило таке у групі контролю: в основній групі - у 15 (19,7%) жінок, у групі контролю - одна вагітна (2,5%).

Встановлено, що БПР в основній групі жінок становив ($63,1\pm 4,5$) мм, у контрольній - ($92,3\pm 5,1$)мм. Вимірювання довжини стегнової кістки, середнього діаметра грудної клітки та живота плода показали, що в основній групі жінок вказані показники відповідно становили: ($65,3\pm 0,51$), ($96,8\pm 1,1$) та ($93,0\pm 1,6$) мм проти у контролі відповідно ($69,5\pm 1,5$), ($101,2\pm 1,7$) та ($98,0\pm 3,4$) мм. Середня передбачувана маса плодів основної групи жінок становила ($2600,2\pm 41,8$) г, у контрольної – ($3595,3\pm 44,2$)г. Достовірна різниця між БПП та передбачуваною масою плода зумовлена народженням у основній групі дітей, маса яких не перевищувала 2550,0 г, що склало 37 (48,6%) дітей основної групи жінок, у контрольній групі даний показник становив лише 3 (7,5%) осіб. Виявлено відмінності стану здоров'я новонароджених. Оцінку за шкалою Апгар: 9 – 10 балів спостерігали лише у 8 (10,5%) немовлят основної групи, 6-8 балів – у 46 (60,5%), менше 6-ти балів у – 22 (28,9%). Новонароджені матерів основної групи характеризувалися зниженням показників маси тіла, середня величина яких становила 2200,0-2553,0 г, проти середніх вагових показників дітей, що народжені від матерів контрольної групи – 3600,0 – 3950,0 г.

За ВДТБ легень у вагітних найнижчими виявилися показники ступеня зрілості плаценти. Інші показники УЗД у вагітних, хворих на ТБ легень, на тлі ДП були достовірно ($p<0,05$) нижчими у порівнянні з показниками у вагітних І-Б підгрупи і в контрольній групі. У більшості вагітних основної групи доплерометрично виявлено патологічні криві кровотоку в маткових і спіральних артеріях, які на 28-30% перевищували фізіологічні величини, індекси судинного опору переважали такі у здорових вагітних. Лише в 21 (27,6%) вагітної не спостерігали гемодинамічних порушень кровотоку.

Визначення вмісту плацентарних гормонів у сироватці крові підтвердило наявність ПД у вагітних основної групи (табл.).

Таблиця - Рівень плацентарних гормонів у сироватці крові вагітних обстежених груп, ($M\pm m$)

Показники	Основна група		Контрольна група, (n=25)
	І-А підгрупа, (n=34)	І-Б підгрупа, (n=30)	
Естрадіол, нмоль/ л (Е)	1269,0 \pm 79,4* [^]	986,7 \pm 65,6	953,2 \pm 63,4
Прогестерон, нг/ мл (Пг)	119,2 \pm 11,2* [^]	159,4 \pm 18,4	161,1 \pm 19,3
Плацентарний лактоген, мкг/ мл (Пл)	4,7 \pm 1,6*	6,8 \pm 1,1	7,3 \pm 1,4
Кортизол, нмоль/ л (Кр)	965,4 \pm 71,1	853,5 \pm 79,8	842,5 \pm 70,3

Примітка: * ($p<0,05$) значення достовірні відносно до контрольної групи

[^] - ($p<0,05$) значення достовірні відносно до І-Б підгрупи

Зниження рівня плацентарних гормонів у сироватці крові вагітних I-A підгрупи мало прогностичну значимість щодо виникнення ПП і в комплексі з іншими методами діагностики підтвердило наявність ФПД. Концентрація плацентарних гормонів Пг і Пл виявилася нижчою, порівняно з вагітними I-B підгрупи і контрольною групою, відповідно становила – (119,2±11,2) нг/мл і (4,7±0,6) мкг/мл. Проте рівень Е у крові вагітних, хворих на ВДТБ, в середньому становив (1269,0±79,4) проти (986,7±65,6) нмоль/л і у 1,33 раза перевищував контрольні показники ($p<0,05$). Зміни гормональної функції ФПК: зниження рівнів Пг і підвищення рівня Е, а також порушення співвідношення Пг/Е і гемодинаміки матково-плацентарного кровотоку (підвищення резистентності в артеріях пуповини) є важливим фактором розвитку ПП у вагітних, хворих на ТБ легень.

Серед вагітних I-B підгрупи не спостерігали достовірних змін БЧСС, ($p>0,05$), проте у 41,0 % випадків даний показник коливався у межах від 100-110 пошт./хв до 165-170 пошт./хв. Виражену брадикардію діагностували переважно серед вагітних I-A підгрупі 5(7,8%) осіб. При цьому амплітуда миттєвих осциляцій (АМО) зменшувалася порівняно зі здоровими вагітними, а КТГ мала сплющений характер. АМО знижувалася до (6,8±0,36) пошт./хв ($p<0,01$) у підгрупі вагітних, хворих на ТБ, без ознак ДП і до (4,9±0,30) пошт./хв ($p<0,001$) у I-A підгрупі вагітних з ознаками ДП, що вказувало на гіпоксію внутрішньоутробного стану плода.

Оцінку імунного гомеостазу у вагітних проведено з позиції активності ТБ, ступеня імунних порушень і клінічного перебігу ПП. Результати досліджень показали, що у вагітних I-B підгрупи зміни імунних порушень не виходили за межі I ступеня (Р.В.Петров, 1984), на відміну від вагітних I-A підгрупи, у яких встановлені зміни показників неспецифічної ефекторної системи протиінфекційного захисту переважно II-III ступеня, які негативно впливали на перебіг вагітності. Спостерігалось зниження фагоцитарної і зростання бактерицидної активності поліморфноядерних лейкоцитів, знижувалася здатність клітин до бактерицидної активності, що призводило до незавершеного фагоцитозу, при якому показник фагоцитарного резерву знизився у 2,5 рази ($p<0,05$). Супресорний стан імунної системи на тлі ВДТБ у вагітних засвідчив зростання імунологічного коефіцієнта на 88,9%.

Нами встановлена тенденція до зниження відносної кількості Т-лімфоцитів (CD^{3+}), ($p<0,05$), проліферативної здатності на неспецифічний стимулятор (ФГА) на 18,5% ($p<0,05$) і CD^{4+} лімфоцитів на 33,4% у вагітних основної групи. Відносна кількість CD^{8+} лімфоцитів зростала на 19,2%, а проліферативна здатність Т-лімфоцитів зросла у 3,19 раза. Лейко-Т-клітинний індекс підвищився на 35,3%, що засвідчило дефіцит Т-лімфоцитів. Виявлені зміни засвідчили формування набутого імунодефіцитного стану за клітинним типом. Зниження імунорегуляторного індексу на 62,6% у вагітних, хворих на ТБ, призвело до порушень процесів автономної саморегуляції у системі імунітету.

У більшості обстежених жінок основної групи кількість лейкоцитів зростала на 80% (ВДТБ) і 62,2% (ЗЗПТБ), відповідно, проте у вагітних І-Б підгрупи вона зростала помірно. У третини пацієток, хворих на ВДТБ легень, кількість лейкоцитів зростала до 40 у полі зору. Отримані результати дозволили дійти висновку, що рівні ФНПа і γ -ІФН визначали локальну реакцію імунної системи вагітних, хворих на ТБ легень, на специфічний процес. Зниження вмісту ФНПа, γ -ІФН і підвищення ІЛ-4 у поєднанні з моноцитопенією і еозинофілією, вимагало призначення імунокоригуючої терапії вагітним.

Мікробіологічні дослідження виділень з пологових шляхів у пацієток основної та контрольної груп показали, що контамінація піхви у жінок, хворих на ТБ легень, була на 73,3% інтенсивнішою, що засвідчило високу контамінацію мікроорганізмів на слизовій оболонці піхви у жінок основної групи. У виділеннях жінок, хворих на ТБ легень, сформувався виражений дефіцит лактобактерій і епідермального стафілокока, відповідно на 61,4 і 44,0%. Зростав рівень патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів: умовно патогенних бактероїдів, пептострептококів, пептококів, піогенних стрептококів, золотавих стафілококів, ентеробактерій, дріжджоподібних грибів роду *Candida* та ін. За таких умов наявність вагінальної інфекції у вагітних, хворих на ТБ легень, сприяла підвищенню частоти ПРПО.

Мікрофлора піхви у вагітних контрольної групи була представлена автохтонними лактобацилами, певне значення мав епідермальний стафілокок. Інші мікроорганізми суттєвого впливу на мікробіоценоз не чинили через низький рівень, а їх показники не виходили за межі фізіологічних величин.

Морфологічні дослідження плацент дозволили визначити порушення мікроциркуляції плацентарного комплексу у вагітних, хворих на ТБ легень: порушення дозрівання ХВ, потовщення плацентарного бар'єру, посилене відкладання інтервільозного фібриноїду, зниження концентрації Пл у трофобласті ХВ, відповідно у І-А і І-Б підгрупах ($0,098 \pm 0,0027$ і $0,142 \pm 0,0024$ проти $0,341 \pm 0,0018$ од., ($p < 0,001$) у контролі; активацію процесів апоптозу- підвищення концентрації протеїну Вах ($0,489 \pm 0,015$ проти $0,107 \pm 0,009$ од. $p < 0,001$) у контролі, зниження проліферативного індексу у 4 рази (OR=3.961; 95% CI:(1.060-14.728, $p < 0.05$) із виключенням функціонально активних структур із процесів плодово-материнського метаболізму, що сприяло виникненню загрози ПП. У всіх спостереженнях породілей І-А підгрупи відмічали ознаки порушення дозрівання ХВ, які у 28,6% випадків були оцінені, як патологічна незрілість, а у 71,4% – як дисоційований розвиток котиледонів плаценти.

Обґрунтована закономірність активації ВАХ-залежних апоптотичних процесів у децидуоцитах плаценти за наявності ТБ легень. У жінок І-А підгрупи частіше спостерігали децидуоцити зі зміненими ядрами: менших розмірів, з більш конденсованим хроматином, який відповідав каріопікнозу (рис.).

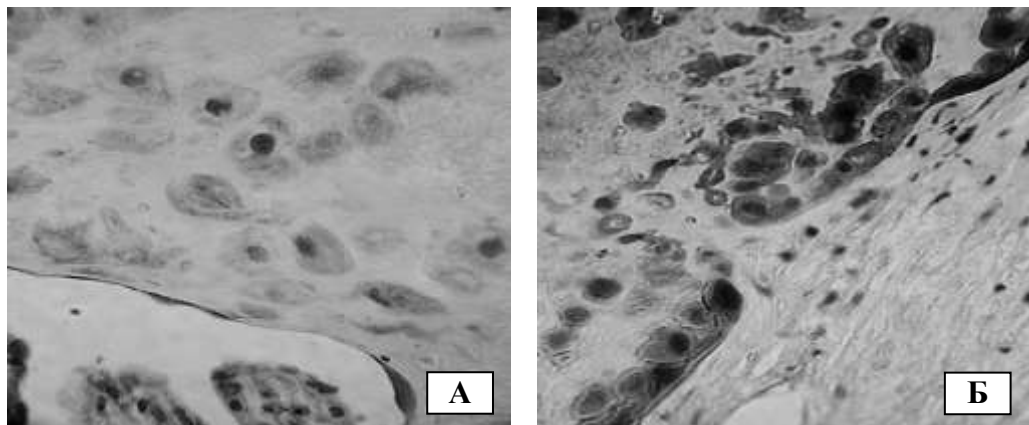


Рисунок – А) Базальна пластинка плаценти вагітної Н. контрольної групи. Термін гестації 38 тижнів. Б) Базальна пластинка плаценти вагітної Т. I-A підгрупи. Термін гестації 35-36 тижнів. Імуногістохімічна методика з первинними антитілами проти протеїну ВАХ та візуалізацією первинних антитіл стрептавідин-біотинним методом з використанням діамінобензидину. Дофарбовування клітинних ядер гематоксиліном Майєра. Мікрофотографія. Об.40^x. Ок.10^x.

Запропонований комплекс лікувальних заходів у вагітних групи високого ризику, хворих на ТБ легень, позитивно впливав на всі ланки розвитку перинатальних ускладнень, які призводили до ПП у даного контингенту жінок: нормалізувався гормональний баланс: зростав рівень Пг у сироватці крові на $8,3 \pm 3,5\%$ і $17,5\%$ ($p < 0,05$) відповідно у I-A і I-B підгрупі вагітних; концентрація Пл - на $8,7 \pm 3,5\%$ і $16,7 \pm 11,2\%$, ($p < 0,05$), знизився рівень Е на $6,5 \pm 2,5\%$ і $11,9 \pm 2,1\%$, ($p < 0,05$). Зростала концентрація Пл у ХВ у підгрупах відповідно ($0,125 \pm 0,002$ і $0,165 \pm 0,005$, $p < 0,001$). Комплексна терапія сприяла зростанню відносної кількості (CD^{3+}) і (CD^{4+}) лімфоцитів, зниженню лейко-Т-клітинного індексу і зниженню відносної кількості (CD^{8+}) на $22,4 \pm 7,7\%$, при тому частота плацентарної дисфункції знизилася у 2,3 рази у III триместрі (OR=2.301; 95% CI:(0.892-7.036, $p < 0,05$), інші перинатальні ускладнення - у 1,8 разів (OR=1.783; 95% CI:(0.401-7.881, $p < 0,05$), що дало підстави для широкого впровадження його у медичну практику.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування та запропоновано нове наукове вирішення завдання щодо зниження частоти акушерських ускладнень, які призводять до передчасних пологів у вагітних, хворих на туберкульоз легень, на основі вивчення особливостей клінічного перебігу вагітності, імуно-гормональних змін гомеостазу, стану плаценти та розробки лікувально-профілактичних заходів.

1. Частота передчасних пологів у вагітних, хворих на ТБ легень, досягає 63,1% і визначається активністю і формою ТБ ураження (60,5%), зумовлених соціально-медичними чинниками: репродуктивним віком 20-38

років (71,7%); низьким матеріальним (73,6%) і освітнім рівнем (89,0%) і високою частотою акушерських ускладнень: анемією вагітних (71,0±5,1)%, ранніми гестозами (40,7±1,7)%, преєклампсією (27,6±1,5)%, загрозою переривання вагітності (50,0±2,2)%, ПРПО (48,6±2,1)%, дистресом плода (35,5±1,6)%, низькими показниками біофізичного профіля плода (44,7±1,9)%. За дисемінованого туберкульозу шанси розвитку загрози ПП зростають у 12,4 разів (OR=12,43; 95% CI:(0.41-374.16, p<0.05); за фіброзно-кавернозного - у 7.2 разів (OR=7.28; 95% CI:(0.47-111.37, p<0.05); за вогнищевого – у 4 рази (OR=3.95; 95% CI:(1.06-14.76, p<0.05);

2. Групу підвищеного ризику щодо передчасних пологів у вагітних, хворих на ТБ легень, складають жінки зі зниженою масою тіла (40,7±1,6)%, мешканки сільської місцевості (81,5±4,3)%, соціально дезадаптовані (56,5±3,6)% особи з порушеннями менструального циклу (38,1±1,9)%, гінекологічними захворюваннями (55,2±2,3)%, інфекціями уrogenітального тракту (44,2±1,6)%, тютюнопалінням і зловживання алкоголем (27,6±1,4)%, високим рівнем абортів (80,2± 3,9)% і більше чотирьох пологів (77,6±4,1)%.

3. Вагомим фактором розвитку передчасних пологів є зміни гормональної функції фетоплацентарного комплексу: зниження рівня Пг (119,2±11,2) нг/ мл і підвищення рівня Е (1269±79,4) нмоль/л у вагітних основної групи. Порушення співвідношення Пг / Е і гемодинаміки матково-плацентарного кровотоку (підвищення резистентності в артеріях пуповини, відповідно 2,2±0,59 і 2,3±0,15) служить одним із механізмів розвитку передчасних пологів у даного контингенту осіб.

4. Розвитку передчасних пологів у вагітних, хворих на ТБ легень, сприяла персистенція патогенних та умовно патогенних мікроорганізмів пологових шляхів: бактероїдів, превотел, фузобактерій, пептострептококів, ешеріхій та дріжджоподібних грибів роду *Candida*, шанси виникнення якої підвищилися майже у 35 разів (OR=34.89; 95% CI:(3.007-621.27, p<0.05) на фоні зростання імунодефіцитного стану: достовірного пригнічення Т-клітинної активності, зниження синтезу IgG, підвищення синтезу і активності прозапальних цитокінів, (p<0,05). Додатковим фактором підвищення рівня передчасних пологів у вагітних, хворих на ТБ легень, є знижена стійкість до стресів і підвищена тривога.

5. Морфологічне дослідження плацент дозволило встановити порушення деструкції паренхіматозних елементів і мікроциркуляції плацентарного комплексу: порушення дозрівання хоріального дерева, затримку дозрівання ХВ (9,8±0,21, p<0,001); потовщення плацентарного бар'єру (10,8±0,41; p=0,011) мкм, посилене відкладання інтервільозного фібриноїду. Визначено зниження концентрації Пл у ХВ (0,098±0,0027, p<0,001); активацію апоптозу-протеїну Вах (0,489±0,015, p<0,001), зниження проліферативного індексу у 4 рази (OR=3.961; 95% CI:(1.060-14.728, p<0.05).

6. Запропонований комплекс діагностики та диференційованого лікування вагітних, хворих на ТБ легень, групи високого ризику впливав на

всі ланки розвитку акушерських ускладнень: зниження у 2,3 рази частоти плацентарної дисфункції (OR=2.301; 95% CI:(0.892-7.036, $p<0.05$), інших ускладнень вагітності - у 1,8 разів (OR=1.783; 95% CI:(0.401-7.881, $p<0.05$): загрози передчасних пологів до - 37,7 %, прееклампсії - до 18,5%, анемії вагітних - до 28,1 %, ПРПО до - 36,2%, гіпотрофії, дистресу і пневмопатії плода, відповідно - до 27,6; 26,3 і 23,6%, ($p<0.05$), що дало підстави для широкого впровадження його у медичну практику.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Вагітні, хворі на туберкульоз, відносяться до групи високого ризику щодо підвищення частоти передчасних пологів, що вимагає створення програми планування сім'ї у даного контингенту пацієнток, ранньої діагностики терміну гестації, форми і активності туберкульозного процесу, ретельного диспансерного нагляду і моніторингового спостереження лікаря-перинатолога.

2. Планування сім'ї жінкам репродуктивного віку, хворим на вперше діагностований туберкульоз легень, рекомендувати не раніше одного року після лікування специфічного процесу із використанням внутрішньоматкових контрацептивів, оскільки протитуберкульозні препарати знижують ефективність пероральних протизаплідних засобів.

3. Стандартом обстеження і перинатального супроводу вагітних, хворих на ТБ легень, групи ризику розвитку передчасних пологів є комплексне клінічне УЗ обстеження у терміні гестації 8-12 тижнів для виявлення прогностично несприятливих клінічно-лабораторних маркерів щодо ускладнень вагітності: за наявності загрози викидня, ускладненого анамнезу, зниженого об'єму плідного яйця і амніотичної порожнини показана гормональна терапія препаратами гестагенів до 16 тижнів вагітності під контролем ехографії. Розширене доплерометричне дослідження матково-плацентарного і плодово-плацентарного кровообігів проводиться у 16-18 тижні вагітності з корекцією ускладнень і виключення аномалій і вад розвитку плода. У 30-32 тижні вагітності показано проведення ехографії, доплерометричне і кардіотокографічне обстеження плода для оцінки відтермінування ПП з призначенням токолітичної терапії.

4. Госпіталізацію жінок із загрозою ПП проводять у критичні терміни вагітності та у періоди загострення туберкульозного процесу з призначенням комплексу заходів, направлених на ретельну санацію пологових шляхів, проведення імунокорекції, застосування комплексної терапії, направленої на зниження рівня загрози переривання вагітності, плацентарної дисфункції і корекції стану ФПК.

5. Профілактика акушерських ускладнень у жінок, хворих на туберкульоз легень, включає: мікродозований прогестерон 200 мг/день вагінально до завершення періоду плацентації, магnezіальну терапію 30 мг/кг маси на добу, застосування L- аргініну по 100 мл внутрішньовенно, 20–30

крапель/хв впродовж 10 днів, рекомбінантного інтерферону альфа-2b людини по 1 мл (50 мкг) підшкірно один раз через дві доби, курс лікування – 10 ін'єкцій, вагінальні суппозиторії з вмістом 100 мг кліндаміцину і 100 мг клотримазолу. За необхідності проводити повторні курси лікування через два тижні.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гарбузюк ВВ, Польова СП, Гарбузюк ВП. Проблема передчасних пологів у пацієнток, хворих на туберкульоз легень. Буковинський медичний вісник. 2013; Т. 17, 4 (68): 184-187. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз і узагальнення. Особистий внесок – 75%.*
2. Польова СП, Гарбузюк ВВ. Структура матково- плацентарної ділянки при передчасних пологах у вагітних, хворих на туберкульоз легень. Клінічна та експериментальна патологія. 2013; Т.12, 4(46): 103-105. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*
3. Гарбузюк ВВ, Польова СП. Діагностика інфекцій статевих шляхів у вагітних, хворих на туберкульоз легень. Буковинський медичний вісник. 2014; Т. 18, 1 (69): 23-26. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*
4. Гарбузюк ВВ, Польова СП, Гарбузюк ВП. Причини і наслідки передчасних пологів у пацієнток, хворих на туберкульоз легень. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2014; 1 (461): 58-60. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*
5. Гарбузюк ВВ, Польова СП. Патоморфологічна діагностика передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень. Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2014; 2 (462): 69-71. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*
6. Гарбузюк ВВ, Польова СП, Корандо НВ. Порушення репродуктивної функції у жінок, хворих на туберкульоз легень. Лікарська справа. Врачебное дело. 2014; 7-8 (1129): 73-75. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*
7. Гарбузюк ВВ, Польова СП, Коптева ЛМ. Вагітність і туберкульоз: перспективи наукового пошуку. Врачебное дело. 2016; 3-4: 39-44. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*
8. Гарбузюк ВВ, Полевая СП, Полевой ВП. Оценка перинатального риска преждевременных родов у женщин, больных туберкулезом легких.

Проблемы биологии и медицины. 2017; 3 (91); 121-124. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз і узагальнення. Особистий внесок – 75%.*

9. Гарбузюк ВВ, Польова СП, Базюта ЛЗ. Передчасні пологи у пацієнток, хворих на туберкульоз легень. Матер. Міжнародної науково-практичної конференції «Актуальні проблеми клінічної, теоретичної, профілактичної медицини, стоматології та фармації» (Одеса, 10-11 квітня 2015р.). Одеса, 2015; 37-40. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

10. Гарбузюк ВВ. Чинники ризику передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень. Збірник матер. міжнародної науково-практичної конференції «Сучасний вимір медичної науки та практики»(Дніпропетровськ, 15-16 травня 2015 р.). Дніпропетровськ, 2015; С.41- 46. *Здобувачем набрано клінічний матеріал та виконано статистичну обробку отриманих даних, проведений їх аналіз і узагальнення. Особистий внесок – 75%.*

11. Гарбузюк ВВ, Польова СП. Морфологічні зміни структури матково-плацентарної ділянки при передчасних пологах у пацієнток, хворих на туберкульоз. Мат. міжнародної науково - практичної конференції «Особливості модернізації предмету досліджень представників медичних наук»- (Київ, 5-6 червня 2015 р.). Київ, 2015; 35-38. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

12. Гарбузюк ВВ, Польова СП. Імуногістохімічні дослідження плацент при передчасних пологах у вагітних, хворих на туберкульоз. Матеріали міжнародної науково - практичної конференції «Ключові питання наукових досліджень у сфері медицини у ХХІ ст.» (Одеса, 15-16 квітня 2016 р.).Одеса, 2016; 39-42. *Здобувач провела літературний пошук, проаналізувала більшу частину клінічного матеріалу, зробила узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

13. Гарбузюк ВВ, Польова СП. Акушерські ускладнення передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз. Збірник тез наукових робіт учасників міжнародної науково- практичної конференції «Медична наука та практика в умовах сучасних трансформаційних процесів», (Львів, 22-23 квітня 2016). Львів, 2016; 14-17. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

14. Гарбузюк ВВ. Соціально-медичні аспекти профілактики передчасних пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень Збірник матер. міжнародної науково-практичної конференції«Актуальні питання розвитку медичних наук у ХХІ ст.» (Львів, 29-30 травня 2015 р.). Львів, 2015; 42-44. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

15. Романюк ОВ, Польова СП, Гарбузюк ВВ. Соціальні аспекти порушень репродуктивної функції у жінок, що хворіють на туберкульоз. Матеріали міжнародної науково-практичної конференції «забезпечення здоров'я нації та здоров'я особистості як пріоритетна функція держави» (Одеса, 22-23 січня 2016 р.). Одеса. 2016; 58-61. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

16. Гарбузюк ВВ, Польова СП, Гарбузюк ВП. Профілактика кровотечі та оптимізація тактики ведення пологів у жінок, хворих на туберкульоз легень. Матеріали I-го Буковинського хірургічного форуму «Попередження ускладнень в абдомінальній хірургії». (Чернівці, 28-29 вересня 2017). Чернівці, 2017; 97-98. *Здобувачем проведений забір матеріалу, статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення. Особистий внесок – 70%.*

АНОТАЦІЯ

Гарбузюк В.В. Обґрунтування профілактики та лікувальної тактики при передчасних пологах у жінок, хворих на туберкульоз легень.- Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.01.01- акушерство та гінекологія. – Державна установа «Інститут педіатрії, акушерства і гінекології імені академіка О.М. Лук'янової НАМН України».- Київ, 2019.

Робота присвячена системному аналізу і комплексному дослідженню вагітних, хворих на туберкульоз, які відносяться до групи високого ризику щодо підвищення частоти передчасних пологів.

Встановлено, що фактором розвитку передчасних пологів є зміни гормональної функції фетоплацентарного комплексу: зниження рівня прогестерону та підвищення рівня естрадіолу. Порушення співвідношення Пг/Е і гемодинаміки матково-плацентарного кровотоку (підвищення резистентності в артеріях пуповини) служать одним із механізмів розвитку передчасних пологів у даного контингенту осіб.

Стандартом перинатального супроводу вагітних, хворих на туберкульоз легень, є комплексне клінічне ультразвукове обстеження у терміни гестації 8-12 тижнів, виявлення прогностично несприятливих клінічно-лабораторних маркерів перинатальних ускладнень. У 30-32 тижні вагітності показано проведення ехографії, доплерометричне і кардіотокографічне обстеження плода для оцінки відтермінування передчасних пологів.

Доведено, що розвитку передчасних пологів у вагітних, хворих на туберкульоз легень, сприяє персистенція патогенних та умовно патогенних мікроорганізмівпологових шляхів, які досягли високого рівня на фоні зростання імунодефіцитного стану за клітинним типом: пригнічення Т-клітинної активності, зниження синтезу IgG, підвищення рівнів Ig M і Ig A і синтезу прозапальних цитокінів. Додатковим фактором підвищення рівня

передчасних пологів у вагітних, хворих на ТБ легень, є знижена стійкість до стресів і підвищена тривога.

Розроблений алгоритм комплексного лікування вагітних, хворих на ТБ, впливав на всі ланки розвитку акушерських ускладнень і сприяв зниженню частоти перинатальних ускладнень: дисфункції плаценти, СЗРП, гіпоплазії плаценти, що призводило до зниження передчасних пологів у даного контингенту жінок.

Ключові слова: передчасні пологи, туберкульоз легень, ускладнення вагітності, передчасний розрив плідних оболонок, синдром затримки розвитку плода.

АННОТАЦИЯ

Гарбузюк В.В. Обоснование профилактики и лечебной тактики при преждевременных родах у женщин, больных туберкулезом легких.- Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.01.01- акушерство и гинекология. – Государственное учреждение «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии имени Е.М.Лукияновой НАМН Украины».- Киев, 2019.

Работа посвящена системному анализу и комплексному исследованию беременных, больных туберкулезом, которые относятся к группе высокого риска по увеличению частоты преждевременных родов.

Установлено, что фактором риска преждевременных родов служат изменения гормональной функции фетоплацентарного комплекса: снижение уровня прогестерона и повышение уровня эстрадиола. Нарушение соотношения Пг/Э и гемодинамики маточно-плацентарного кровотока служат пусковым механизмом развития преждевременных родов у данного контингента женщин.

Стандартом перинатального сопровождения беременных, больных туберкулезом легких, группы высокого риска развития преждевременных родов, является комплексное клиническое УЗИ в сроки гестации 8-12 недель для диагностики прогностически неблагоприятных клинико-лабораторных маркеров осложнений беременности. Допплерометрическое исследование нарушений маточно-плацентарного и плодово-плацентарного кровообращений необходимо проводить в 16-18 недель беременности с коррекцией осложнений и исключения пороков развития плода. В 30-32 недели беременности показано проведение эхографии, доплерометрическое и кардиотокографическое обследование плода для клинической оценки и отсрочивания преждевременных родов.

Доведено, что развитию преждевременных родов у беременных, больных туберкулезом легких, способствует персистенция патогенных и условно патогенных микроорганизмов родовых путей: бактероидами, превотелами, фузобактериями, пептострептококами, эшерихиями и дрожжеподобными грибами рода *Candida* в популяции 3,78 - 4,79 lgКУО/мл

на фоне динамического иммунодефицитного состояния за клеточным типом: угнетение Т-клеточной активности (62,8 против 73,9%), снижения синтеза IgG (10,1 против 13,5 г/л), повышения уровней Ig M (2,8 против 1,3 г/л) и Ig A (2,5 против 1,5 г/л), нарушения синтеза и активности провоспалительных цитокинов.

Использование разработанного алгоритма лечебной тактики для беременных, больных ТБ, влияло на все звенья перинатальных осложнений, что способствовало снижению уровня дисфункции плаценты, гипотрофии плода, СЗРП, гипоплазии плаценты, что в конечном итоге, способствовало снижению частоты преждевременных родов у данной категории больных.

Ключевые слова: преждевременные роды, туберкулез легких, осложнения беременности, преждевременный разрыв плодных оболочек, синдром задержки развития плода.

ANNOTATION

Harbuzyuk V.V. Justification of prophylaxis and treatment tactics during preterm labor in women suffering from pulmonary tuberculosis. – Manuscript.

Dissertation for the degree of a candidate of medical sciences (doctor of philosophy) in specialty 14.01.01 – obstetrics and gynecology. – State Establishment «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology named after academician O.Lukyanova of the Medical-Sciences-of Ukraine». -Kyiv, 2019.

The work is devoted to the systemic analysis and multimodal study of the pregnant women with pulmonary tuberculosis who belong to high-risk group in terms of premature labor.

It was established that the standard of examination and perinatal care of pregnant women with pulmonary tuberculosis of risk group for preterm labor is a comprehensive clinical ultrasound examination in the gestation period of 8-12 weeks for the detection of prognostic adverse clinical and laboratory markers for complications of pregnancy. Further expanded Dopplerometric examination of utero-placental and fetal-placental circulatory disorders must be carried out in 16-18 weeks of pregnancy with correction of complications and the exclusion of associated anomalies and fetal malformations. In 30-32 weeks of pregnancy, conduction of Echography, Dopplerometric and cardiotocographic examination of the fetus is indicated for evaluation of postponement of preterm labor with the appointment of tocolytic drugs.

The algorithm of therapeutic tactics for such patients was developed, as a result of which the frequency of fetal hypotrophy in the subgroup I-B decreased by 7,1%, the fetal development retardation syndrome index by 1,4%, placenta hypoplasia was less commonly observed by 1,4%, placental dysfunction features by 5,7%.

Key words: preterm labor, pulmonary tuberculosis, complications of pregnancy, premature rupture of fetal membranes, fetal development delay syndrome.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

БПП	– біофізичний профіль плода
БЧСС	– базальна частота серцевих скорочень
ВДТБ	– вперше діагностований туберкульоз
ЗЗПТБ	– залишкові зміни перенесеного туберкульозу
ЗПВ	– загроза переривання вагітності
ІФА	– імуноферментний аналіз
Кр	– кортизол
КТГ	– кардіотокограма
МБТ	– мікобактерії туберкульозу
МПД	– матково-плацентарна ділянка
Пг	– прогестерон
ПД	– плацентарна дисфункція
Пл	– плацентарний лактоген
ПП	– передчасні пологи
ПРПО	– передчасний розрив плідних оболонок
ПТТ	– протитуберкульозна терапія
СЗРП	– синдром затримки розвитку плода
ТБ	– туберкульоз
УЗД	– ультразвукове дослідження
ФПК	– фетоплацентарний комплекс
ФПД	– фетоплацентарна дисфункція
ХВ	– хоріальні ворсини
CD	– маркери популяції Т- клітин