

6. Живоглазова, Л.Н. Течение беременности у женщин и состояние новорожденных в зависимости от обеспеченности микронутриентами: автореф. ... дис. канд. мед. наук: 14.01.01 / Л.Н. Живоглазова; Волгоград. гос. мед. ун-т. — Волгоград, 2010. — 19 с.

7. Рекомендуемые уровни потребления пищевых и биологически активных веществ: метод. рекомендации МР 2.3.1.1915-04 / В.А. Тутельян [и др.]. — М., 2004. — 36 с.

THE RISK OF MICRONUTRIENT DEFICIENCIES DEVELOPMENT IN REPRODUCTIVE AGE WOMEN AND POSTPARTUM

Moiseenok E.A.

Grodno State Medical University,

Institute of Biochemistry of Biologically Active Compounds NAS of Belarus, Grodno, Belarus

Ranges of the biomarker levels of tocopherol, β -carotene, vitamin D, folacin and cobalamin in the blood plasma of women of reproductive age, which characterize the risk of pronounced deficiency, insufficiency and suboptimal status, were justified. Insufficient α -tocopherol status of was identified in 75% of patients from the group of nonpregnant women and in 35% of women in childbirth. Vitamin D-deficient status was found in 53% of the women, including the risk of deep deficit in 33% of women in childbirth, and insufficiency — in all women in childbirth. Risk of pronounced deficiency and insufficiency of cobalamin in parturients reaches 17–41%, and folacin — 26–33% of the surveyed women in childbirth.

Keywords: micronutrients, biomarkers, vitamins E and D, postpartum.

Поступила 22.10.2014

ИНДУКЦИЯ СОЗРЕВАНИЯ ЛЕГКИХ ПЛОДА ПРИ ГЕНЕТИЧЕСКИ ДЕТЕРМИНИРОВАННОМ ДЕФИЦИТЕ ИНТЕРЛЕЙКИНА-6

Недосейкина М.С.¹, Барановская Е.И.², Аксенова Е.А.³, Даниленко Н.Г.³

¹*Гомельский государственный медицинский университет, Гомель;*

²*Белорусский государственный медицинский университет, Минск;*

³*Институт цитологии и генетики НАН Беларуси, Минск, Беларусь*

Реферат. В данной статье представлен анализ влияния индукции созревания легких плода на течение беременности при наследственно обусловленном дефиците интерлейкина-6. Низкие концентрации данного цитокина наблюдаются у женщин, которым проводили индукцию созревания легких плода ($p = 0,01$). Стойкая в токолитической терапии родовая деятельность выявлена при антенатальной профилактике респираторного дистресс-синдрома на фоне инфекционного плацентита ($P = 0,01$); при этом отмечено снижение интерлейкина-6 ($p = 0,02$). Высокая частота аллеля IL-6(-174C) отмечена среди беременных, у которых токолиз не был эффективен (81,8%; $P = 0,03$).

Ключевые слова: цитокины, антенатальная профилактика респираторного дистресс-синдрома, токолиз.

Введение. Продукция цитокинов регулируется различными механизмами, основным среди которых является генетическая детерминированность синтеза. Выявлены полиморфные локусы в промоторной области генов цитокинов, влияющие на их количественное содержание [1]. Кроме того, фактором транскрипции для IL-6

являются глюкокортикостероиды, связывающиеся с промоторной областью IL-6 [2, 3], подавляя его выработку как *in vitro*, так и *in vivo* [4, 5]. IL-6 также обладает иммунорегулирующим действием — подавляет секрецию фактора некроза опухолей α (TNF α) [6], способствуя регуляции воспалительного процесса.

TNF α является активатором синтеза матриксных металлопротеиназ и катепсина S, которые разрушают коллагеновые и эластиновые волокна шейки матки. TNF α активируют фагоцитарную активность клеток Гофбауера–Кашенко, которые при восходящем инфицировании плаценты могут оказывать прямое повреждающее действие, приводя к активации сократительной деятельности матки [7]. Perni S.C. с соавторами (2004) выявили, что при внутриматочной колонизацией *Ur. urealyticum* у пациенток развивалась преждевременная родовая деятельность, стойкая к терапии токолитиками [8].

Цель работы — оценка влияния антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) дексаметазоном на течение беременности при генетически детерминированном дефиците IL-6.

Материал и методы. Обследовано 100 женщин в III триместре беременности, среди которых было 50 пациенток на сроке беременности от 27 до 36 недель, госпитализированных по поводу преждевременной родовой деятельности или преждевременного излития околоплодных вод, и 50 женщин со срочными родами с самостоятельно начавшейся родовой деятельностью. В группах исследования оценивали состояние пациенток после госпитализации по поводу угрожающих и начинающихся преждевременных родов, медикаментозное лечение (индукция созревания легких плода, токолиз) и его эффективность. Критерием эффективности токолиза считали пролонгирование беременности на время антенатальной профилактики РДС и в течение 2 сут после нее.

Определение цитокинового статуса проводилось методом иммуноферментного анализа. Кровь для исследования брали из локтевой вены пациенток за 1–3 ч до родоразрешения. Уровни провоспалительных цитокинов IL-6 и TNF α в венозной крови рожениц исследованы с помощью тест-систем «Альфа-ФНО-ИФА-БЕСТ» и «Интерлейкин-6-ИФА-БЕСТ» («ЗАО Вектор-БЕСТ», РФ). Рассчитан коэффициент IL-6/TNF α .

Взятие крови для типирования полиморфных аллелей -174 G/C в промоторной области гена IL-6 производили после госпитализации пациенток и постановки диагноза и до начала антибактериальной терапии. ДНК из крови выделяли при помощи тест-системы «АмплиСенс®ДНК-сорб-В» (РФ). Амплификацию проводили по стандартной методике. После амплификации продукты реакции подвергали действию специфической эндонуклеазы NlaIII (Hin1II) для гена IL-6, после чего проводили электрофоретическое разделение продуктов рестрикции с помощью прибора для вертикального гель-электрофореза в 6%-м полиакриламидном геле. Выявление одного фрагмента 166 пар оснований (п.о.) оценивали как гомозиготный генотип IL-6(-174GG), а при одновременном выявлении фрагментов 166 и 122 п.о. — гетерозиготный генотип IL-6(-174GC). Гомозиготы IL-6(-174CC) определялись по наличию фрагмента длиной 122 п.о.

Гистологическое исследование плацент проводили по стандартной методике.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью программы MedCalc 10.2.0.0 («MariaKerke», Бельгия). Для описания качественных признаков использовали долю (р) и 95% доверительный интервал (95% CI), рассчитанный по методу

Клоппер–Пирсона. Общее межгрупповое различие качественных признаков определяли с помощью критерия χ^2 с поправкой Йейтса на непрерывность, для малых выборок — с помощью точного критерия Фишера (P). Шансы возникновения изучаемого события в группах оценивали по отношению шансов (OR) и 95% CI.

Парное межгрупповое сравнение количественных признаков рассчитывали по критерию Манна–Уитни с поправкой Йейтса (Z). Клиническую значимость показателей цитокинового статуса оценивали с помощью ROC-анализа, данные представляли в виде AUC (площадь под кривой) и ее CI, p-уровень статистической значимости, чувствительность (Se%) и специфичность (Sp%) теста.

Статистически значимыми были результаты с значением $p < 0,05$.

Результаты и их обсуждение. Антенатальная профилактика РДС дексаметазоном была проведена 29 (58%; 43,2–71,8) пациенткам в основной группе и 1 (2%; 0,1–10,7) женщине группы сравнения. Суммарная доза дексаметазона колебалась от 8 до 48 мг. Большинству женщин (70%) индукция созревания легких плода была проведена в суммарной дозе 24 мг ($P = 0,002$). В течение 24 ч после последнего введения дексаметазона были родоразрешены 15 (30%; 17,9–44,6) пациенток с преждевременными родами, у остальных 15 (30%; 17,9–44,6) женщин после полного курса дексаметазона прошло более 24 ч.

При антенатальной профилактике РДС на фоне клинических проявлений вагинита мембранит и омфаловаскулит были выявлены в 12 (50%; 29,1–70,9) последов женщины с преждевременными родами; у пациенток, которым индукция созревания легких плода была проведена при отсутствии вагинита, не отмечено случаев развития данных воспалительных изменений последа ($P = 0,03$). Не было получено различий в частоте мембранита и омфаловаскулита в зависимости от времени родоразрешения после последнего введения дексаметазона.

Токолиз гексапреналином был проведен 38 (76%; 61,8–86,9) беременным по поводу угрожающих и начинающихся преждевременных родов. У 23 (60,5%; 43,4–75,9) пациенток наблюдали на фоне введения гексапреналина увеличение интенсивности схваткообразных болей в животе, из них у 16 (69,6%; 47,1–86,8) женщин проводили индукцию созревания легких плода ($P = 0,01$). При родоразрешении пациенток на фоне антенатальной профилактики РДС пневмонию диагностировали у 12 (80%; 51,9–95,7) новорожденных по сравнению с 4 (26,7%; 7,8–55,1) детьми, которые были рождены через 24 ч после полного курса дексаметазона ($\chi^2 = 8,6$; $p = 0,003$).

Инфекционный плацентит, как последовая стадия внутриутробной инфекции [9], диагностирован у 20 (40%; 26,4–54,8) пациенток с преждевременными родами и у 9 (18%; 8,6–31,4) женщины со срочными родами ($\chi^2 = 4,9$; $p = 0,03$). При проведении индукции созревания легких плода на фоне перехода инфекционного процесса от матери к последа родовую деятельность, рефрактерную к ведению токолитиков, наблюдали у 12 (75%; 47,6–92,7) пациенток с преждевременными родами по сравнению с 4 (14,3%; 1,8–42,8) женщинами, у которых проводили антенатальную профилактику РДС и не выявили признаков плацентита ($P = 0,01$).

Существенную роль в развитии преждевременных родов инфекционного генеза играют провоспалительные цитокины и их взаимоотношения. На фоне индукции созревания легких плода диагностированы низкие концентрации IL-6 у женщин 3,79 (0,18; 15,27) пг/мл по сравнению с уровнем 13,79 (4,90; 32,49) пг/мл у пациенток, которым не проводили антенатальную профилактику РДС ($Z = -2,54$; $p = 0,01$).

концентрация цитокина в венозной крови была обратно пропорциональна суммарной дозе дексаметазона ($r_s = -0,27$; $p = 0,008$).

При выявлении признаков мембранита отмечено увеличение доли пациенток (71,4%) с низкими значениями IL-6 над парамедианными и высокими ($\chi^2 = 7,7$; $p = 0,006$), а также по сравнению с 25 (32,5%; 22,2–44,1) женщинами без мембранита с концентрацией IL-6, отнесенной к 1-му квартилю ($\chi^2 = 10,4$; $p = 0,001$). Для женщин, родивших детей с врожденной аспирационной пневмонией, было характерно уменьшение коэффициента IL-6/TNF α менее 12,75 (Se = 68%, Sp = 59,2%, AUC = 0,63; 95% CI 0,52–0,72; $p = 0,043$).

У женщин, у которых наблюдали рефрактерность к проводимой токолитической терапии, был выявлен значимо низкий сывороточный уровень IL-6 8,84 (0,18; 18,73) пг/мл против 16,62 (11,85; 49,32) пг/мл у беременных, у которых токолиз гексапренилином был эффективен ($Z = 2,36$; $p = 0,02$). При отсутствии эффекта от введения токолитика коэффициент IL-6/TNF α также снижался 3,37 (0,78; 36,92) в сравнении с 86,29 (4,97; 453,59) у пациенток, которым беременность была пролонгирована ($Z = 2,43$; $p = 0,02$), следовательно, низкое значение данного коэффициента и наличие преждевременной родовой деятельности, устойчивой к введению гексапренилина, свидетельствует об уменьшении ингибирующего влияния IL-6 на TNF α .

Сывороточный уровень IL-6 у матери определялся носительством определенного генотипа. Нормальная продукция IL-6 отмечена при носительстве генотипа IL-6(-174GG), при носительстве аллеля С наблюдали значимое снижение концентраций цитокина в крови (таблица).

Таблица — Сывороточные уровни IL-6 у матери в зависимости от носительства генотипа IL-6(-174G/C), Me (25;75), пг/мл

Генотип	IL-6(-174GG)	IL-6(-174GC)	IL-6(-174CC)
Концентрация IL-6	24,59 (6,53; 71,08)	12,59 (7,09; 20,24)#	0,20 (0,13; 7,06)*

Примечания:

1 — *Статистически значимое различие с генотипами IL-6(-174GC) и IL-6(-174GG) (ZCC,GC = -3,01; $p = 0,006$ и ZCC,GG = -3,26; $p = 0,002$).

2 — #Статистически значимое различие с генотипом IL-6(-174GG) (ZGC,GG = 2,06; $p = 0,04$).

При наличии рефрактерной родовой деятельностью выявлено увеличение доли женщин-носительниц аллеля С (81,8%) по сравнению с 7 (46,7%; 21,3–73,4) женщинами с пролонгированной токолизом беременностью ($P = 0,03$).

Заключение. Антенатальная профилактика РДС на фоне клинических проявлений вагинита увеличивает частоту мембранита и омфаловаскулита в последе (50%; $P = 0,03$), а родоразрешение пациенток на фоне проведения индукции созревания легких — пневмонии у новорожденного (80%; $p = 0,003$). При реализации внутриутробного инфицирования у матери снижается IL-6 (при мембраните, $p = 0,006$) и коэффициент IL-6/TNF α (при пневмонии у ребенка, $p = 0,043$), низкие концентрации IL-6 у пациенток также выявлены при индукции созревания легких плода дексаметазоном ($p = 0,01$), уровень цитокина в сыровотке крови пациенток обратно зависел от его суммарной дозы ($p = 0,008$).

Рефрактерная к введению гексапренилина родовая деятельность наблюдается у беременных при антенатальной профилактике РДС на фоне инфекционного плацентита (75%; $P = 0,01$); при отсутствии эффекта от токолитической терапии у пациен-

ток определяются низкие сывороточный уровни IL-6 ($p = 0,02$) и значения коэффициента IL-6/TNF α , что указывает на уменьшение регулирующего влияния IL-6 на TNF α ($p = 0,02$), который способствует созреванию шейки матки и увеличению маточной активности. Среди пациенток, у которых токолиз гексапреналином не был эффективен, отмечена высокая частота аллеля IL-6(-174C/), при котором наблюдается сниженная продукция IL-6 (81,8%, $P = 0,03$)

Таким образом, у беременных с генотипами IL-6(-174CC) и IL-6(-174GC) на сроке от 26 до 34 недель при неуверенности в полноценном проведении антенатальной профилактики РДС лекарственными средствами глюкокортикостероидов (угрожающие преждевременные роды при отсутствии эффекта от токолитической терапии, высокий риск реализации внутриутробного инфицирования) предпочтительнее проведение постнатальной профилактики лекарственными средствами сурфактанта. При решении о проведении антенатальной профилактики РДС рекомендуется однократный курс лекарственными средствами глюкокортикостероидов с суммарной дозой 24 мг.

Литература

1. Sehgal, P.B. Regulation of IL6 gene expression / P.B. Sehgal // *Res Immunol.* — 1992. — Vol. 143. — P. 724–734.
2. A nuclear factor for the IL-6 gene (NF-IL6) / S. Akira [et al.] // *Chem Immunol.* — 1992. — Vol. 51. — P. 299–322.
3. Transcription factors NF-IL6 and NF-kappa B synergistically activate transcription of the inflammatory cytokines, interleukin-6 and interleukin 8 / T. Matsusaka [et al.] // *Proc Natl Acad Sci USA.* — 1993. — Vol. 90. — P. 10193–10197.
4. Hydrocortisone regulation of interleukin-6 protein production by a purified population of human peripheral blood monocytes / L.M. Breuninger [et al.] // *Clin Immunol Immunopathol.* — 1993. — Vol. 69. — P. 205–214.
5. Influence of hypercortisolemia on the acute-phase protein response to endotoxin in humans. C.S. Rock [et al.] // *Surgery.* — 1992. — Vol. 112. — P. 467–474.
6. Correlations and interactions in the production of interleukin-6 (IL-6), IL-1, and tumor necrosis factor (TNF) in human blood mononuclear cells: IL-6 suppresses IL-1 and TNF / R. Schindler [et al.] // *Blood.* — 1990. — Vol. 75. — P. 40–47.
7. Сидельникова, В.М. Невынашивание беременности / В.М. Сидельникова, Г.Т. Сухих. — М.: МНА, 2010. — 536 с.
8. Mycoplasma hominis and Ureaplasma urealyticum in midtrimester amniotic fluid: Association with amniotic fluid cytokine levels and pregnancy outcome / S.C. Perni [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* — 2004. — Vol. 191. — P. 1382–1386.
9. Мельникова, В.Ф. Инфекционные плацентиты, особенности плаценты как иммунного барьера / В.Ф. Мельникова, О.А. Аксенов // *Арх. патологии.* — 1993. — Т. 55, № 5. — С. 78–81.

INDUCTION OF FETAL LUNG MATURITY IN WOMEN WITH DETERMINED DEFICIENCY INTERLEUKIN-6

Nedoseikina M.S.¹, Baranovskaya E.I.², Aksyonova E.A.³, Danilenko N.G.³

¹Gomel State Medical University, Gomel;

²Belorussian State Medical University, Minsk;

³Laboratory of Cytoplasmic Inheritance, Institute of Genetics and Cytology, National Academy of Sciences of Belarus, Minsk, Belarus

The aim of this article is analysis of the effect of induction of fetal lung maturity for a pregnancy in women with determined deficiency interleukin-6. Low concentrations

of this cytokine observed in women who underwent induction of fetal lung maturation ($p = 0.1$). The resistance to the tocolytic therapy in patients we have identified during antenatal prevention of respiratory distress syndrome on the background of infectious placentitis ($P = 0.01$); wherein decreased interleukin-6 ($p = 0.02$). High frequency of allele of IL-6 (-174 C/) has occurred among pregnant women in whom tocolysis was not effective (81.8%; $P = 0.03$).

Keywords: cytokine, induction of fetal lung maturity, tocolysis.

Поступила 22.10.2014

РОЛЬ ФУНКЦИОНАЛЬНО-МЕТАБОЛИЧЕСКИХ НАРУШЕНИЙ КЛЕТОК КРОВИ В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОСЛЕРОДОВОГО ЭНДОМЕТРИТА И ВОЗМОЖНОСТИ ИХ КОРРЕКЦИИ

Пересада О.А.¹, Пешняк Ж.В.², Юрлевич А.С.¹, Бондарук О.Н.², Соколовская М.Н.³

¹Белорусская медицинская академия последипломного образования, Минск;

²РНПЦ трансфузиологии и медицинских биотехнологий, Минск;

³3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова, Минск, Беларусь

Реферат. С целью изучения функционально-метаболического состояния эритроцитов и тромбоцитов было обследовано 57 женщин с диагнозом «послеродовой эндометрит». В результате исследований выявлены изменения агрегационных характеристик эритроцитов и тромбоцитов. Установлено, что важнейшую роль в патогенезе послеродового эндометрита играет нарушение механизмов регуляции окислительно-восстановительного статуса эритроцитов, обусловленное активацией процессов перекисного окисления липидов.

Ключевые слова: эндометрит, эритроциты, тромбоциты, агрегационная активность, перекисное окисление липидов.

Введение. Послеродовые гнойно-воспалительные заболевания остаются одной из актуальных проблем современного акушерства [1]. Лидирующее место в их структуре занимает послеродовой эндометрит [2]. Его частота после самопроизвольных родов составляет 8–15%, после кесарева сечения — 10–20%.

Послеродовой эндометрит — это динамический процесс, включающий инвазию патогенной флоры в организм и реакцию тканей на внедрившиеся микроорганизмы и их токсины.

Послеродовой эндометрит является одной из наиболее трудно прогнозируемых форм гнойно-воспалительных заболеваний в послеродовом периоде [3–5]. Ввиду этого очевидна актуальность своевременной диагностики и рационализации лечения послеродовых эндометритов, основанных на исследовании закономерностей взаимодействия клеток крови-участников развивающегося воспалительного процесса.

Цель работы — оценка роли функционально-метаболических нарушений эритроцитов и тромбоцитов в патогенезе послеродовых эндометритов и возможности их коррекции.

Материал и методы. Объект исследования — женщины с послеродовым эндометритом после самопроизвольных родов, поступившие на лечение в отделение послеродовых осложнений УЗ «3-я городская клиническая больница им. Е.В. Клумова».