

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГОМЕЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ»

УДК 618.39:575(043.3)

НЕДОСЕЙКИНА
Марина Сергеевна

**ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ИНФЕКЦИОННЫЙ ФАКТОР
И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ**

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

по специальности 14.01.01 – акушерство и гинекология

Гомель, 2016

Работа выполнена в учреждении образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научный руководитель: **Барановская Елена Игоревна**, доктор медицинских наук, профессор кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Белорусский государственный медицинский университет»

Официальные оппоненты: **Семенов Дмитрий Михайлович**, доктор медицинских наук, доцент кафедры акушерства и гинекологии учреждения образования «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»

Наумчик Ирина Всеволодовна, кандидат медицинских наук, заместитель директора по медицинской генетике государственного учреждения «Республиканский научно-практический центр «Мать и дитя»

Оппонирующая организация: Учреждение образования «Гродненский государственный медицинский университет»

Защита состоится «3» мая 2016 года в 12:00 часов на заседании совета по защите диссертаций Д 03.16.03 при УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет» по адресу: 210023, г. Витебск, пр-т Фрунзе, 27, тел. (80212) 23-01-07.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Автореферат разослан « » марта 2016 года.

Ученый секретарь совета
по защите диссертаций,
доктор медицинских наук, профессор



Н.И. Киселева

ВВЕДЕНИЕ

Частота преждевременных родов составляет от 4 до 12% [M. Keller, 2010; Н.Н. Chang, 2013; N. Morisaki, 2014]. Преждевременные роды – главная причина неонатальной смертности и заболеваемости, ранних и отдаленных последствий для здоровья ребенка [M. Rüdiger, 2013].

Без профилактических мероприятий прогнозируется рост числа преждевременных родов вследствие увеличения доли женщин при наступлении первой беременности в возрасте старше 30 лет и с экстрагенитальной патологией, широкого распространения инфекций, передаваемых половым путем (ИППП) [M. Voigt, 2010; S. Lisonkova, 2012].

Чем меньше гестационный возраст ребенка, тем больший процент осложнений [M. Rüdiger, 2013], требующих длительной реабилитации и социальной адаптации, финансовых затрат в сфере здравоохранения и образования [J. Reichert, 2013], т.к. более половины таких детей имеют ограниченные физические возможности и более низкий уровень интеллекта по сравнению с родившимися в срок [A. Struck, 2013; S.L. den Boer, 2013].

Таким образом, значение приобретают превентивные мероприятия, базирующиеся на точных прогностических критериях, и дифференцированный подход к ведению пациентки с оценкой степени риска невынашивания беременности.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Связь работы с крупными научными программами и темами

Диссертационное исследование выполнено в 2010-2015 годах в соответствии с утвержденным планом научно-исследовательской работы учреждения образования «Гомельский государственный медицинский университет».

Научно-исследовательская работа соответствует Национальной программе демографической безопасности на 2011-2015 гг. (Указ Президента №357 от 11.08.2011), приоритетным направлениям научно-технической деятельности в Республике Беларусь на 2011-2015 годы (Указ Президента Республики Беларусь №378 от 22.07.2010 г).

Работа выполнена по заданию 01.09. «Разработать и внедрить в клиническую практику способ лечения микоплазменной и сочетанной инфекции у беременных с обоснованием показаний, сроков начала и

продолжительности терапии, оценки ее эффективности» отраслевой научно-технической программы «Разработать и внедрить комплексную интегрированную систему медицинских технологий, обеспечивающих здоровье матери и ребенка» («Мать и дитя»), номер госрегистрации №20103238 от 23.12.2010, сроки выполнения работы – 01.10.2010 – 30.09.2013.

Цель исследования: разработать профилактические мероприятия на основании определения риска преждевременных родов, ассоциированных с генитальной инфекцией микоплазменной и хламидийной этиологии при генетически детерминированном дефиците провоспалительных цитокинов.

Задачи исследования:

1. Исследовать особенности соматического и акушерско-гинекологического анамнеза, течения беременности, родов, послеродового периода при недонашивании беременности; особенности течения неонатального периода у недоношенных детей.

2. Установить клиническое значение генитальной инфекции, ассоциированной с *Chlamydia trachomatis* и урогенитальными микоплазмами, в генезе преждевременных родов, определить факторы внутриутробного инфицирования при недонашивании беременности.

3. Выявить закономерности изменений провоспалительных цитокинов интерлейкина (ИЛ) 6, ИЛ-8 и фактора некроза опухолей α (ФНО α) при физиологической беременности и недонашивании беременности, влияние инфекционного фактора на эти изменения.

4. Исследовать роль полиморфных аллелей генов, кодирующих продукцию ИЛ-6 и ФНО α , в сочетании с инфекционным фактором при преждевременных родах.

5. Разработать метод стратификации рисков преждевременных родов на основании аллельного полиморфизма генов ИЛ-6 и ФНО α с обоснованием проведения профилактических мероприятий, направленных на санацию очагов хронической инфекции и лечение генитальной инфекции.

Объект исследования: женщины с преждевременными и срочными родами, рожденные дети.

Предмет исследования: характеристики социальной адаптации женщин и анамнеза жизни; клиническое течение беременности, родов и послеродового периода; маркеры инфекций, специфичных для перинатального периода; концентрация провоспалительных цитокинов

ИЛ-6 и ФНО α в сыворотке крови женщин и пуповинной крови новорожденных; полиморфные аллели промоторной области генов ИЛ-6 в положении 174 (IL-6(-174G/C)) и ФНО α в положении 308 (TNF α (-308A/G)).

Научная новизна

Соискателем установлено клиническое значение генитальной микоплазменной и хламидийной инфекции в генезе преждевременных родов и инфицирования плаценты и плода при недонашивании беременности с расчетом пороговых для инфицирования уровней ДНК-нагрузки урогенитальных микоплазм и определен основной патогенетический вариант инфицирования плаценты при недонашивании беременности.

Автором доказана связь низких концентраций ИЛ-6 и высокой концентрации ФНО α и ИЛ-8 в венозной крови пациенток с преждевременными родами и наличием генитальной микоплазменной инфекции. Выявлены новые особенности патогенеза рефрактерной к токолитикам родовой деятельности и определены пороговые значения ФНО α и коэффициента ИЛ-6/ФНО α в пуповинной крови для прогноза различных клинических форм внутриутробной инфекции.

Соискателем получены новые данные о роли полиморфизма генов, кодирующих продукцию цитокинов, и генитальной инфекции в развитии недонашивания беременности. Автором установлено, что низкая концентрация ИЛ-6 в крови у женщин с преждевременными родами выявлена при носительстве аллеля С гена IL-6(-174G/C). Наибольшая частота преждевременных родов отмечена среди пациенток с гомозиготным носительством аллеля С в положении 174 промоторной области гена ИЛ-6. Шансы недонашивания беременности увеличиваются в 35 раз у носительниц TNF α (-308GG) при сочетании с урогенитальной инфекцией, при указанном генотипе и концентрации ФНО α ниже 75 перцентиля шанс преждевременного разрыва плодных оболочек возрастает в 19 раз. Установлены неблагоприятные для вынашивания беременности генотипы IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG), IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) и IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG), при сочетании которых с манифестной инфекцией урогенитального тракта возрастают шансы преждевременных родов, на основании чего разработаны метод стратификации риска недонашивания беременности и мероприятия, направленные на его снижение.

Положения, выносимые на защиту

1. Угрожающее прерывание беременности (71%) и преждевременный разрыв плодных оболочек (84%) ассоциированы с высокой ДНК-нагрузкой *M. hominis* (83%) и *U. parvum* (100%) в урогенитальном тракте. Инфицирование плаценты связано с выявленной в половых путях ДНК *S. trachomatis* и урогенитальных микоплазм с пороговым значением ДНК-нагрузки *M. hominis* $30 \text{ ГЭ}/10^5$ клеток и *U. urealyticum* с порогом $43 \text{ ГЭ}/10^5$ клеток и беременностью, осложненной истимико-цервикальной недостаточностью и угрожающим прерыванием во 2 триместре. Основным патогенетическим вариантом инфицирования плаценты при недонашивании беременности является смешанный (84%) с преобладанием воспаления амниотического и паренхиматозного типов (89%).

2. При внутриматочной инфекции у пациенток с преждевременными родами выявлены низкие значения ИЛ-6 в венозной крови, высокая концентрация ФНО α и ИЛ-8 связана с генитальной микоплазменной инфекцией: ФНО α ассоциирован с *M. hominis*, ИЛ-8 с *M. genitalium*. У пациенток при низкой концентрации ИЛ-6 и низких значениях коэффициента ИЛ-6^в/ФНО α ^в наблюдается рефрактерная к гексапреналину родовая деятельность. Пороговые значения концентрации в пуповинной крови при аспирационной пневмонии новорожденного составляют для ФНО α $\geq 5,86$ пг/мл, при неонатальном сепсисе ФНО α $\geq 9,18$ пг/мл и коэффициент ИЛ-6^п/ФНО α ^п $< 1,40$.

3. У носительниц аллельного варианта TNF α (-308GG) с урогенитальной микоплазменной и хламидийной инфекцией шанс преждевременных родов увеличивается в 35 раз в отличие от женщин без инфекции, при концентрации ФНО α в диапазоне 0-75 процентилей шанс преждевременного разрыва плодных оболочек возрастает в 19 раз по сравнению с высокими уровнями цитокина. Низкая концентрация ИЛ-6 в крови обусловлена наличием аллеля С гена IL-6(-174G/C): содержание ИЛ-6 ниже при генотипе IL-6(-174CC), а также у носительниц гетерозиготного типа гена IL-6(-174G/C) по сравнению с гомозиготным носительством аллеля G, у пациенток с гетерозиготным генотипом IL-6(-174GC) при преждевременных родах концентрации ИЛ-6 ниже по сравнению со срочными.

4. При наличии манифестной инфекции урогенитального тракта у беременных с генотипами IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG) шансы преждевременных родов выше в 22 раза, с IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) – в 21 раз и с генотипом IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) – в 15 раз. Диагностика

урогенитальной инфекции и генетически детерминированного дефицита цитокинов ИЛ-6 и ФНО α , участвующих в регуляции воспалительного ответа, позволяет проводить стратификацию риска преждевременных родов для своевременных лечебно-профилактических мероприятий.

Личный вклад соискателя

Под руководством научного руководителя выбрана тема диссертации, определены цель и задачи исследования, группы исследования и критерии включения в них, объемы выборок, базы и методы исследования. Самостоятельно автором диссертационного исследования проведен патентно-информационный поиск по теме исследования, разработан протокол и схема обследования пациенток обеих групп, проводилась курация и обследование женщин с преждевременными и срочными родами в родильных домах.

Соискатель непосредственно участвовала в заборе материала для исследований, проводила подготовку образцов для иммуноферментного анализа и полимеразной цепной реакции, под руководством сотрудников научно-исследовательской лаборатории УО «Гомельский государственный медицинский университет» (зав. лаб. Е.В. Воропаев) определяла уровни провоспалительных цитокинов. Совместно с сотрудниками лаборатории нехромосомной наследственности ГНУ «Институт цитологии и генетики Национальной академии наук Беларуси» (зав. лаб., профессор О.Г. Давыденко) проводила определение полиморфных аллелей промоторной области генов цитокинов.

Обработка полученных данных с помощью статистических программ, графическое представление результатов исследования, написание диссертации произведено соискателем самостоятельно, совместно с научным руководителем обсуждены и сформулированы выводы и положения, выносимые на защиту.

Основные научные результаты, представленные в диссертации, изложены в публикациях. Особенности анамнеза жизни, течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с недонашиванием беременности, течения периода младенчества их детей отражены в статьях [1,2,4], в сборниках научных статей [11,12,13,15,16]. Вклад автора – 80%. Клиническое значение генитальной инфекции в генезе преждевременных родов и ее взаимосвязь с внутриутробным инфицированием представлены в статьях [2,3,4], в сборниках научных статей [6,7,8,11,13,15,16,18]. Вклад автора – 75%. Особенности изменений

уровня провоспалительных цитокинов при недонашивании беременности, генитальной и внутриутробной инфекции изложены в публикациях [4,5], в сборниках научных статей [9,10,12,19]. Вклад автора – 75%. Клиническое значение полиморфизма генов, контролирующих продукцию цитокинов, при преждевременных родах представлено в статье [5], в сборниках научных статей [10,12,14,16,17]. Вклад автора – 80%. По теме диссертации утверждены две инструкции МЗ РБ [20,21].

Апробация результатов исследования

Полученные результаты исследования доложены и обсуждены на конференциях и семинарах:

1. Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 21-я итоговая сессия Гомельского государственного университета (Гомель, 16-17 февраля 2012 г).
2. II Республиканская научно-практическая молодежная конференция «Декабрьские чтения. Инфекции в медицине» (Гомель, 5-6 декабря 2012 г).
3. Международная научная конференция «Фундаментальные науки – медицине» (Минск, 17 мая 2013 г.).
4. 24th European Students' Conference «Exploring the Unknown» (Berlin, Germany, 4th-7th September 2013).
5. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Междисциплинарный подход в акушерско-гинекологической службе» (Минск, 17 апреля 2014 г).
6. Республиканская научно-практическая конференция «Актуальные проблемы медицины» и 23-я итоговая сессия Гомельского государственного университета (Гомель, 13-14 ноября 2014 г).
7. Республиканская научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы акушерства и гинекологии» (Минск, 19 декабря 2014 г).

Опубликованность результатов диссертационного исследования

По результатам диссертационного исследования опубликована 21 печатная работа, в том числе 7 статей (1,90 авторских листа, 76081 печатных знака) в журналах и сборниках, включенных в Перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований, утвержденный ВАК Республики Беларусь; 2 инструкции по применению (1,04 авторских листа,

41535 печатных знаков). Опубликовано 12 статей в сборниках научных работ, материалов конференций и съездов (3,04 авторских листа, 121720 печатных знаков). Без соавторства – 3 публикации (0,91 авторских листа, 36532 печатных знака). Общий объем публикаций по теме работы – 5,98 авторских листа (239336 печатных знаков).

Структура и объем диссертации

Диссертация состоит из титульного листа, оглавления, перечня условных обозначений, введения, общей характеристики работы, аналитического обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 3 глав результатов собственных исследований, заключения, библиографического списка и приложений.

Библиографический список занимает 27 страниц и содержит 75 русскоязычных и 259 работы зарубежных авторов. Список публикаций соискателя включает 21 работу.

Текст диссертации занимает 113 страниц, работа иллюстрирована 37 таблицами, 17 рисунками, которые занимают 24 страницы.

В приложениях представлены 2 инструкции по применению и 7 актов о внедрении результатов исследования, приложения занимают на 21 страницу.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ

Материалы и методы исследования

Проведено проспективное поперечное и продольное исследование, включавшее обследование 100 беременных, составивших следующие группы: **основная группа** – беременные с начавшимися преждевременными родами и преждевременным разрывом плодных оболочек (ПРПО) на сроке от 28 до 36 недель (N=50); **группа сравнения** – женщины с доношенной беременностью, госпитализированные по поводу первого периода родов (N=50).

Для диагностики уrogenитальной инфекции использованы клинико-визуальный и бактериоскопический методы. ДНК *M.genitalium*, *S. trachomatis*, *U. parvum*, *M.hominis* и *U.urealyticum* в соскобе цервикального канала и в биоптатах плацент выявлена с помощью полимеразной цепной реакции (ПЦР). Аллельный полиморфизм генов TNF α (-308A/G) и IL-6(-174G/C) исследовали методом ПЦР с последующей детекцией рестифицированных фрагментов.

Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в венозной крови женщин и пуповинной крови новорожденных определяли с помощью иммуноферментного анализа. Рассчитывали коэффициенты отношения ИЛ-6 к ИЛ-8 и ФНО α у матери и новорожденного (ИЛ-6^м/ИЛ-8^м, ИЛ-6^м/ФНО α ^м, ИЛ-6^п/ИЛ-8^п и ИЛ-6^п/ФНО α ^п).

Проводили патогистологическое исследование последов.

Статистическая обработка данных производилась при помощи программ «Statistica 6.1» (StatSoft, Tulsa, USA) и «MedCalc 10.2.0.0» (MedCalc, Mariakerke, Belgium). Статистически значимым уровнем ошибки считали $p \leq 0,05$.

Социальная адаптация, акушерско-гинекологическая и соматическая патология у женщин с преждевременными родами. Данная беременность у наибольшей части женщин основной группы (90%) была непланируемой и наступила на фоне никотиновой зависимости матери (38%; $p=0,004$), хронического цервицита (28%; $p=0,03$) и тонзиллита (24%; $p=0,003$), в анамнезе у 10% пациенток с преждевременными родами было самопроизвольное прерывание беременности после 12 недель ($p=0,03$).

Течение беременности, родов и послеродового периода у пациенток с преждевременными и срочными родами представлено в таблице 1. Для женщин основной группы характерна угроза прерывания беременности (УПБ) с рецидивирующим характером ($p=0,005$) и истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) с началом проявлений на сроке 16 недель ($p=0,03$).

Таблица 1. – Особенности течения беременности, родов и послеродового периода у пациенток с преждевременными и срочными родами, n, p%, CI_p

Патология беременности, родов, послеродового периода	Основная группа (N=50)	Группа сравнения (N=50)	Уровень значимости
УПБ	40 (80%; 66-90)	22 (44%; 30-59)	$p=0,0003$
ИЦН	21 (42%; 28-57)	5 (10%; 3-22)	$p=0,0007$
Вагинит	47 (94%; 84-99)	34 (68%; 53-81)	$p=0,003$
Задержка роста плода (ЗРП)	11 (22%; 12-36)	2 (4%; 0,5-14)	$p=0,02$
Хориоамнионит	12 (24%; 13-38)	1 (2%; 0,1-11)	$p=0,01$
Субинволюция матки	12 (24%; 13-38)	3 (6%; 1-17)	$p=0,01$
Эндометриит	8 (16%; 7-29)	8 (16%; 7-29)	$p=0,02$

Наличие ИЦН и вагинита в третьем триместре связано с несвоевременным разрывом плодных оболочек. Вероятность развития хориоамнионита увеличивается при обострении хронических инфекционных заболеваний во время данной беременности и при рецидивах вагинита.

У 70% пациенток при проведении антенатальной профилактики респираторного дистресс-синдрома (РДС) диагностирована рефрактерная к гексапренилину родовая деятельность ($p=0,01$), в результате чего их дети были рождены при незавершенной антенатальной профилактике РДС. При преждевременных родах высокая частота (54%) оперативного абдоминального родоразрешения связана с наличием тазового предлежания плода ($p=0,03$) и декомпенсацией плацентарной недостаточности ($p=0,03$).

Особенности патоморфологических изменений плацент при преждевременных родах: более высокий плацентарно-плодовый коэффициент ($Me=0,18$; $p<0,0001$), воспалительные изменения (92%; $p=0,001$) и нарушения созревания (56%; $p<0,0001$), низкая частота компенсаторно-приспособительных реакций (22%; $p=0,004$). В 80% плацент с воспалительными изменениями выявлен смешанный тип инфицирования последа ($p<0,0001$).

У трети недоношенных диагностирована асфиксия умеренной степени при рождении ($p<0,0001$) и имелась потребность в искусственной вентиляции легких (ИВЛ; $p=0,002$). Тяжелое состояние в раннем неонатальном периоде у детей основной группы обусловлено РДС (66%; $p<0,0001$), внутриутробной инфекцией (ВУИ; 66%; $p<0,0001$), анемией тяжелой степени (14%; $p=0,006$), внутрижелудочковыми кровоизлияниями (22%; $p=0,0003$).

Дети, рожденные при незавершенной антенатальной профилактике РДС, имеют низкие оценки по шкале Апгар на первой ($M=4,9$; $p=0,006$) и пятой минутах ($M=6,1$; $p=0,02$), их состояние требует проведения ИВЛ (100%; $p=0,049$) и более длительного пребывания в отделении реанимации ($p<0,0001$).

Генитальная и внутриматочная инфекция и провоспалительные цитокины при преждевременных родах. У беременных основной группы накануне родов в урогенитальном тракте выявлена ДНК *U. parvum* (78%; $p<0,0001$), *M. hominis* (46%; $p=0,003$) и *S. trachomatis* (13%; $p=0,047$). Обнаружение ДНК нескольких видов урогенитальных микоплазм диагностировано у 52% женщин с преждевременными родами ($p=0,002$),

в основной группе в третьем триместре манифестная генитальная инфекция отмечена у 88% пациенток ($p=0,0008$). Наличие в урогенитальном тракте *M.genitalium* ассоциировано с вагинитом (100%; $p<0,0001$) и послеродовыми гнойно-септическими осложнениями (67%; $p=0,046$). При генитальной инфекции, ассоциированной с *M. hominis*, возрастали шансы УПБ ($p=0,002$) и ПРПО ($p<0,0001$). У значимого большинства пациенток ПРПО наблюдали при парамедианных и высоких значениях ДНК-нагрузки *M. hominis* в половом тракте (83%; $p=0,007$). Вагиниты диагностированы у 90% беременных основной группы при выявлении в урогенитальном тракте ДНК *U. parvum* ($p<0,0001$). У 100% беременных с генитальной инфекцией, вызванной *U. parvum*, при значениях ДНК-нагрузки, отнесенных к 4-ому квартилю, наблюдали ПРПО ($p=0,02$).

У 38% женщин с преждевременными родами выявлено инфицирование плаценты возбудителями урогенитальных инфекций ($p=0,03$), шансы которого увеличивались при наличии в половом тракте, как *M.genitalium* ($p=0,02$) и *S. trachomatis* ($p=0,01$), так при выявлении условно-патогенных микоплазм – *M.hominis* ($p=0,0007$), *U.urealyticum* ($p=0,008$) и *U. parvum* ($p=0,009$). Пороговые для инфицирования плаценты значения ДНК-нагрузки в половых путях составили $30 \text{ ГЭ}/10^5$ клеток для *M.hominis* ($p=0,002$) и $43 \text{ ГЭ}/10^5$ клеток для *U.urealyticum* ($p=0,03$). Факторы риска инфицирования плаценты: генитальная микст-инфекция ($p=0,001$), вагиниты во II и III триместрах беременности ($p=0,041$ и $p=0,004$, соответственно), ИЦН ($p=0,03$) и УПБ во II триместре ($p=0,007$).

При инфицировании плаценты возбудителями инфекций, специфичных для перинатального периода, у пациенток с преждевременными родами в течение беременности диагностированы ПРПО (68%; $p=0,02$) и стойкую к введению токолитиков родовую деятельность (68%; $p=0,0003$).

При наличии ДНК микоплазм и *S. trachomatis* в ткани плаценты в 96% случаях выявлены воспаление последа ($p<0,0001$), в 89% случаях сочетание амниотического типа воспаления с паренхиматозным ($p<0,0001$).

При наличии микоплазменной инфекцией без этиотропной терапии к третьему триместру увеличилась доля беременных с УПБ (с 23% до 54%, $p=0,002$) и вагинитом (с 29% до 79%, $p<0,0001$), проведение антибактериальной терапией снижает частоту УПБ в третьем триместре (до 13%, $p=0,0002$), частоту виллузита ($p=0,02$), мембранита ($p=0,01$), омфаловаскулита ($p=0,036$), пневмонии ($p=0,01$) и сепсиса у новорожденных ($p=0,01$).

Содержание провоспалительных цитокинов ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в венозной крови у женщин с преждевременными и срочными родами представлено в таблице 2.

Таблица 2. – Концентрация ИЛ-6, ИЛ-8 и ФНО α в венозной крови у женщин с преждевременными и срочными родами, n, Me (25; 75), пг/мл

Цитокин	Основная группа	Группа сравнения	Уровень статистической значимости
ИЛ-6	47; 4,37 (0,18; 16,49)	50; 18,38 (6,53; 36,32)	U=693, p=0,0005
ИЛ-8	48; 6,57 (0,69; 14,14)	50; 4,89 (2,25; 9,35)	U=1130, p=0,6
ФНО α	48; 0,13 (0,11; 1,36)	50; 0,13 (0,08; 1,25)	U=1033, p=0,6

Более низкие концентрации ИЛ-6 наблюдали у пациенток с преждевременными родами при ПРПО (Me=0,19 пг/мл; p=0,037), рефрактерной к токолитикам родовой деятельности (Me=8,84 пг/мл; p=0,02) и антенатальной профилактике РДС (Me=3,79 пг/мл; p=0,01). У пациенток основной группы медиана концентрации ИЛ-6 была ниже при наличии базального децидуита (Me=5,38 пг/мл; p=0,01), омфаловаскулита (Me=10,45 пг/мл; p=0,04) и париетального хориодецидуита (Me=0,19 пг/мл; p=0,01) по сравнению с женщинами со срочными родами и данной воспалительной патологией последа. При сочетании ПРПО и мембранита у 80% пациенток в венозной крови отмечены значения концентрации ИЛ-6, отнесенные к 1-ому и парамедианным квартилям (p=0,03).

У беременных с генитальной инфекцией, вызванной *M. hominis*, отмечен более высокий сывороточный уровень ФНО α (0,28 пг/мл; p=0,03). Медиана концентрации ИЛ-8 была выше у беременных с генитальной инфекцией, вызванной *M. genitalium* (8,45 пг/мл; p=0,02), у родильниц с послеродовыми гнойно-септическими осложнениями (8,04 пг/мл; p=0,007) и у пациенток с признаками базального децидуита в плаценте (6,52 пг/мл; p=0,036).

В пуповинной крови при наличии мембранита и омфаловаскулита диагностированы уровни ИЛ-6 более 13,22 пг/мл. Прогностическими критериями развития пневмонии у детей является умбиликальный уровень ФНО α более 5,86 пг/мл (p=0,003) и сепсиса в раннем неонатальном периоде – более 9,18 пг/мл (p=0,0001).

Коэффициент ИЛ-6^B/ФНО α ^B был ниже при резистентной к токолитикам родовой деятельности (Me=3,37; p=0,02), наличии базального

децидуита (Me=2,41; p=0,01), париетального хориодецидуита (Me=1,74; p=0,006) и омфаловаскулита (Me=3,37; p=0,032). Низкие значения ИЛ-6^B/ИЛ-8^B выявлены при базальном децидуите (Me=0,91; p=0,02), виллузите (Me=0,89; p=0,04) и париетальном хориодецидуите (Me=0,85; p=0,034). Для развития неонатального сепсиса пороговое значение ИЛ-6^B/ФНО α ^B составляет менее 1,40 (p=0,02).

Полиморфизм генов промоторной области ИЛ-6 и ФНО α в генезе преждевременных родов. Наиболее частым генотипом, выявленным у пациенток (86%; p<0,0001), является TNF α (-308GG), ответственный за низкую продукцию ФНО α . При генотипе TNF α (-308GG) у половины женщин основной группы (54%) в венозной крови отмечены низкие значения концентрации ФНО α (p=0,02).

При значениях концентрации ФНО α в венозной крови ниже 75-ого перцентиля у пациенток с генотипом TNF α (-308GG) возрастают шансы ПРПО (p<0,0001). Шансы преждевременных родов увеличиваются при хроническом цервиците в 4 раза у пациенток с генотипом TNF α (-308GG) и значениями ФНО α ниже 75-ого перцентиля по сравнению с женщинами без цервицита (p=0,02); при микоплазменной и хламидийной генитальной инфекции в 35 раз при гомозиготном носительстве аллеля G и концентрации ФНО α ниже 25-ого перцентиля против пациенток без инфекции (p<0,0001).

IL-6(-174GC) диагностирован у 61% обследованных пациенток (p<0,0001). Наименьшие концентрации ИЛ-6 в крови обследованных отмечены при наличии аллеля C (0,20 пг/мл; p=0,002 для гомозигот и Me=12,59 пг/мл; p=0,04 для гетерозигот) по сравнению с генотипом IL-6(-174GG), при преждевременных родах у женщин с гетерозиготным генотипом медиана концентрации ИЛ-6 составила 0,78 пг/мл против 19,07 пг/мл при доношенной беременности (p=0,006).

У большинства женщин (63%) с гетерозиготным генотипом при ПРПО выявлены концентрации ИЛ-6 1-ого и 2-ого квартилей по сравнению с пациентками при значениях цитокина, отнесенных к 3-ому (p=0,003) и 4-ому (p=0,009) квартилям концентрации. Доля женщин с генотипом IL-6(-174CC) и низкими значениями ИЛ-6 при ПРПО составляет 72% (p=0,03). У половины пациенток (53%) с носительством аллеля C при проведении антенатальной профилактики РДС выявлены низкие концентрации ИЛ-6 (p=0,044). У наибольшей доли (82%) женщин с наличием аллеля C диагностирована рефрактерность к токолизу (p=0,01), в 75% случаев которой отмечено проведение антенатальной профилактики РДС и концентрации ИЛ-6 в диапазоне 0-75% (p=0,04).

Среди пациенток с генотипом IL-6(-174CC) отмечена наибольшая доля преждевременных родов (75%) по сравнению с другими аллельными вариантами гена ($p=0,03$ и $p<0,0001$). При генитальной инфекции у пациенток с наличием аллеля С возрастают шансы преждевременных родов при низких значениях концентрации ИЛ-6 в 16 раз по сравнению с женщинами без генитальной инфекции ($p=0,008$) и в 3 раза по сравнению с женщинами с парамедианными значениями концентрации цитокина ($p=0,042$).

Вероятность развития преждевременных родов увеличивалась при реализации ВУИ: у женщин с генотипом IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) в 8 раз ($p=0,002$), при носительстве генотипа IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) – в 40 раз ($p=0,005$). Шансы преждевременных родов у женщин с аллельными вариантами генов TNF α (-308A/G) и IL-6(-174G/C) при урогенитальной инфекции представлены в таблице 3.

Таблица 3. – Шансы преждевременных родов у пациенток при генотипах IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG), IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) и IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG) при наличии генитальной инфекции, n, p%, 95% CI_p

Генотип	Преждевременные роды		OR, 95% CI, p
	при генитальной инфекции	без генитальной инфекции	
IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) N=21	9 (43%; 22-66)	1 (5%; 0-24)	OR=15,0, 95% CI 1,7- 133,6, p=0,01
IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) N=53	24 (45%; 32-60)	2 (4%; 1-13)	OR=21,1, 95% CI 4,7- 95,8, p<0,0001
IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG) N=12	8 (67%; 35-90)	1 (8%; 0-39)	OR=22,0, 95% CI 2,1- 236,1, p=0,01

Для дифференцированной профилактики преждевременных родов разработаны метод определения риска преждевременных родов и мероприятия, направленные на его снижение [20, 21].

Метод стратификации риска основан на определении аллельного полиморфизма генов IL-6(-174G/C) и TNF α (-308A/G), ответственных за продукцию цитокинов. При наличии комбинации генотипов IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG), IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) и IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) нарушается регуляция воспалительной реакции.

Пациентки с IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG) имеют высокий риск преждевременных родов. У беременных с комбинацией генотипов IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) и IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) имеется

умеренный риск преждевременных родов, при наличии инфекционной патологии матери возрастают шансы ВУИ и риск преждевременных родов определяется как высокий.

При высоком риске недонашивания беременности следует выработать индивидуальный план прегравидарной подготовки, при постановке на диспансерный учет по беременности – индивидуальный план ведения беременной с профилактическими мероприятиями в отношении фетоплацентарной недостаточности, ИЦН, ВУИ. При высоком и умеренном риске развития преждевременных родов в план ведения следует включить обследование супружеской пары на ИППП, *Ureaplasma spp.*, *M. hominis*, *M. genitalium* и этиотропное лечение при положительном результате с учетом чувствительности к антибиотикам, во время беременности используют лекарственные средства группы макролидов. Обязательным является лечение полового партнера. Контроль излеченности проводится на 45-50 день от начала антибиотикотерапии методом ПЦР.

Стоимость лечебно-диагностических мероприятий во время проведения прегравидарной подготовки или при постановке на диспансерный учет по беременности составляет 2771 тысячу рублей. Стоимость лечения и диагностических процедур у женщин при наличии ПРПО и родовой деятельности на сроке от 28 до 34 недель, а также лечение недоношенного новорожденного в условиях реанимации – 100 000 тысяч рублей, таким образом, сокращение затрат общества при предотвращении одного случая преждевременных родов и ВУИ новорожденного составляет 97 229 тысяч рублей. «Стоимость болезни» подсчитана в ценах на декабрь 2015 года.

Заключение

Основные научные результаты диссертации

1. Преждевременные роды ассоциированы с поздним самопроизвольным выкидышем в анамнезе ($p=0,03$), отсутствием планирования настоящей беременности ($p<0,0001$), наступившей при наличии цервицита ($p=0,03$), хронического тонзиллита ($p=0,003$), никотиновой зависимости ($p=0,006$). Течение данной беременности, закончившейся преждевременными родами, осложнилось рецидивирующей УПБ (32%, $p=0,005$), ИЦН (42%) с началом проявлений на сроке 16 недель ($p=0,03$), неспецифической инфекцией половых путей (94%, $p=0,003$), ЗРП (22%, $p=0,02$), хориоамнионитом (24%, $p=0,01$). Риск

ПРПО возрастал в 3 раза у беременных с ИЦН ($p=0,006$) и воспалением половых путей ($p=0,01$) в III триместре, хориоамнионит ассоциирован с обострением сопутствующих хронических инфекций ($p=0,03$), рецидивирующим течением вагинита ($p=0,049$) в период гестации. При недонашивании беременности клиника послеродового эндометрита наблюдается у 16% пациенток ($p=0,02$), а при наличии вагинита и УПБ – у 100% ($p=0,0001$). При преждевременных родах доля кесарева сечения составляет 54% ($p<0,0001$), дети рождаются с низкой оценкой по шкале Апгар, независимо от проведения антенатальной профилактики РДС (70%), нуждаются в ИВЛ (100%; $p=0,049$), ВУИ диагностирована у 66% детей ($p<0,0001$) [1, 4, 6, 13, 15, 16].

2. В третьем триместре у пациенток с преждевременными родами в урогенитальном тракте методом ПЦР выявлены ДНК *U. parvum* (78%, $p<0,0001$), *M. hominis* (46%; $p=0,003$) и *S. trachomatis* (13%, $p=0,047$), у 52% обнаружены ДНК нескольких видов урогенитальных микоплазм ($p=0,002$). Значение данных микроорганизмов в этиологии воспаления при недонашивании беременности подтверждается диагностированным вагинитом при наличии в половых путях ДНК *M. genitalium* (100%; $p<0,0001$) и *U. parvum* (90%; $p<0,0001$); шансы послеродовых гнойно-воспалительных осложнений в 5 раз выше при выявленной ДНК *M. genitalium* ($p=0,008$); при вагините, ассоциированном с *M. hominis*, вероятность УПБ выше 2,5 раза ($p=0,002$), а ПРПО – в 27 раз ($p<0,0001$). ПРПО наблюдали в 83% случаях ($p=0,007$) при парамедианных и высоких значениях ДНК-нагрузки *M. hominis* в урогенитальном тракте и в 100% ($p<0,0001$) случаев при ДНК-нагрузке *U. parvum*, отнесенной к 4-му квартилю [3, 6, 8, 13, 15, 16].

3. Патоморфологические особенности последов при преждевременных родах: воспаление (92%; $p=0,001$), нарушения созревания ворсин (56%; $p<0,0001$), низкая частота КПП (22%; $p=0,004$). Инфицирование плаценты происходило смешанным путем в 84% случаев ($p<0,0001$), вагинит в III триместре ассоциирован с омфаловаскулитом ($p=0,002$) и гнойным мембранитом ($p=0,02$). При преждевременных родах плацента инфицирована *S. trachomatis* и урогенитальными микоплазмами (38%, $p=0,03$) с гистологическими признаками воспаления (96%, $p<0,0001$) преимущественно амниотического и паренхиматозного типов (89%; $p<0,0001$). Вероятность инфицирования плаценты увеличивалась при выявленной в урогенитальном тракте ДНК *M. genitalium* ($p=0,02$), *S. trachomatis* ($p=0,01$), *U. parvum* ($p=0,009$), *M. hominis* ($p=0,0007$)

с пороговым значением ДНК-нагрузки 30 ГЭ/10⁵ клеток ($p=0,002$), *U. urealyticum* ($p=0,008$) с порогом 43 ГЭ/10⁵ клеток ($p=0,03$). При парамедианных и высоких концентрациях ДНК *M. hominis* и *U. parvum* в плаценте в 100% случаев диагностировано воспаление последа ($p=0,0004$). У пациенток основной группы при инфицировании плаценты урогенитальными микоплазмами и *S. trachomatis* ИЦН диагностируют в 63% случаев ($p=0,002$), в 68% случаях ПРПО ($p=0,02$) и стойкую к введению токолитиков родовую деятельность ($p=0,0003$) [2, 7, 11, 15, 16, 20].

4. У женщин с преждевременными родами установлены более низкие концентрации ИЛ-6 в сыворотке крови ($Me=4,37$ пг/мл; $p=0,0005$) со значением при ПРПО ($Me=0,19$ пг/мл; $p=0,037$), рефрактерной к токолитикам родовой деятельности ($Me=8,84$ пг/мл; $p=0,02$), антенатальной профилактике РДС ($Me=3,79$ пг/мл; $p=0,01$), наличии базального децидуита ($Me=5,38$ пг/мл; $p=0,04$), омфаловаскулита ($Me=10,45$ пг/мл; $p=0,04$), париетального хориодецидуита ($Me=0,19$ пг/мл; $p=0,01$), при сочетании мембранита с ПРПО у 80% женщин отмечены низкие и парамедианные значения концентрации ИЛ-6 ($p=0,03$). Концентрация ФНО α в венозной крови при генитальной инфекции, вызванной *M. hominis*, была значимо выше ($Me=0,28$ пг/мл; $p=0,03$). Медиана концентрации ИЛ-8 была выше у беременных с вагинитом, ассоциированным с *M. genitalium* ($Me=8,45$ пг/мл; $p=0,02$), у родильниц с послеродовыми инфекционными осложнениями ($Me=8,04$ пг/мл; $p=0,007$) и у пациенток с признаками базального децидуита в плаценте ($Me=6,52$ пг/мл; $p=0,036$).

При преждевременных родах отношение концентраций цитокинов имело низкие значения для ИЛ-6^в/ИЛ-8^в ($Me=0,92$; $p=0,004$) и ИЛ-6^в/ФНО $\alpha^в$ ($Me=2,50$; $p=0,0002$). Коэффициент ИЛ-6^в/ФНО $\alpha^в$ ниже при неэффективном токолизе ($Me=3,37$; $p=0,02$), базальном децидуите ($Me=2,41$; $p=0,01$), париетальном хориодецидуите ($Me=1,74$; $p=0,006$) и омфаловаскулите ($Me=3,37$; $p=0,032$); ИЛ-6^в/ИЛ-8^в снижен при наличии базального децидуита ($Me=0,91$; $p=0,02$), виллузита ($Me=0,89$; $p=0,04$), париетального хориодецидуита ($Me=0,85$; $p=0,034$). В пуповинной крови высокий уровень ИЛ-6 ($Me=13,22$ пг/мл) выявлен при наличии мембранита ($p=0,006$) и омфаловаскулита ($p=0,02$). Пороговые значения концентрации в пуповинной крови составили для ФНО $\alpha \geq 5,86$ пг/мл при аспирационной пневмонии новорожденного ($p=0,003$), ФНО $\alpha \geq 9,18$ пг/мл ($p=0,0001$) и ИЛ-6^п/ФНО $\alpha^п < 1,40$ ($p=0,02$) при неонатальном сепсисе [3, 9, 12, 16, 18, 19].

5. Наиболее частым аллельным вариантом гена TNF α (-308A/G) является TNF α (-308GG), выявленный у 90% ($p < 0,0001$) беременных основной группы и у 82% ($p < 0,0001$) группы сравнения. При генотипе TNF α (-308GG) концентрация ФНО α в венозной крови была в диапазоне первого квартиля ($p = 0,02$) у 54% женщин, не доносивших беременность, но при генитальной инфекции, вызванной урогенитальными микоплазмами и *S.trachomatis* ($p < 0,0001$) шанс преждевременных родов увеличивается в 35 раз. При концентрации ФНО α в диапазоне 0-75% и генотипе TNF α (-308GG) шансы ПРПО возрастают в 19 раз ($p < 0,0001$).

Генотип IL-6(-174GC) выявлен у 56% ($p = 0,0004$) пациенток с преждевременными родами и 66% ($p = 0,003$) со срочными родами. При гетерозиготном генотипе концентрация ИЛ-6 ниже по сравнению с гомозиготным носительством аллеля G ($Me = 12,59$ пг/мл; $p = 0,04$), у пациенток с преждевременными родами и генотипом IL-6(-174GC) медиана концентрации ИЛ-6 ниже, чем при доношенной беременности ($Me = 0,78$ пг/мл; $p = 0,006$). Генотип IL-6(-174CC) ассоциирован с низкой концентрацией ИЛ-6 в венозной крови беременных ($Me = 0,20$ пг/мл; $p = 0,002$). При наличии аллеля С и концентрации ИЛ-6 ниже медианы диагностирован ПРПО (для IL-6(-174GC) у 63%; $p = 0,003$ и для IL-6(-174CC) у 72%; $p = 0,03$), а при сочетании концентрации ИЛ-6 в диапазоне 0-25% с генитальной инфекцией шансы преждевременных родов возрастали в 16 раз ($p = 0,008$). У беременных с генотипами IL-6(-174CC)/TNF α (-308GG) шансы преждевременных родов выше в 22 раза ($p = 0,01$), с IL-6(-174GC)/TNF α (-308GG) – в 21 раз ($p < 0,0001$) и в 15 раз с генотипом IL-6(-174GG)/TNF α (-308GG) при наличии манифестной инфекции урогенитального тракта ($p = 0,01$). Определение степени риска преждевременных родов позволяет дифференцированно подходить к профилактическим мероприятиям. При наличии детерминированного дефицита провоспалительных цитокинов ИЛ-6 и ФНО α и нарушении регуляции воспалительного ответа комплексный подход в лечении урогенитальной инфекции у беременных предупреждает развитие ВУИ и снижает показатель преждевременных родов [5, 10, 12, 14, 17, 20, 21].

Рекомендации по практическому использованию результатов

Результаты диссертационного исследования показали закономерности количественных изменений ИЛ-6 и ФНО α при

недонашивании беременности и при физиологической беременности. Выявлена роль функционально ослабленных генов ИЛ-6 и ФНО α для реализации инфекций, специфичных для перинатального периода, и развития преждевременных родов, разработана стратификация риска преждевременных родов и комплексное обследование и лечение урогенитальных инфекций с обоснованием сроков начала терапии и выбора лекарственного средства.

На основании полученных результатов разработаны методы определения риска преждевременных родов и ведения беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией, которые предназначены для диспансерного наблюдения за беременными [20, 21].

Определение аллельного полиморфизма генов ИЛ-6(-174G/C) и TNF α (-308A/G) с целью оценки степени риска преждевременных родов необходимо провести при наличии показаний до наступления беременности для проведения прегравидарной подготовки. Беременным женщинам при наличии показаний и не прошедшим обследование до беременности генотипирование проводят при постановке на диспансерный учет по беременности. Типирование полиморфных аллелей возможно в учреждениях здравоохранения, имеющих типовую ПЦР-лабораторию.

В зависимости от результатов генотипирования до наступления беременности необходимо выработать индивидуальный план прегравидарной подготовки, при постановке на диспансерный учет по беременности – индивидуальный план ведения беременной с профилактическими мероприятиями в отношении фетоплацентарной недостаточности, ИЦН, ВУИ. При выявлении генитальной инфекции, как до беременности, так и с ее наступлением необходимо провести комплексное лечение с учетом возбудителя и состояния биоценоза влагалища.

Результаты исследования используются в учебном процессе при проведении лекций и практических занятий по акушерству и гинекологии со студентами, клиническими ординаторами, аспирантами.

Результаты исследования внедрены в клинических учреждениях: филиалы ГУЗ «Гомельская центральная городская поликлиника», «Гомельская городская клиническая больница №1», «Гомельская городская клиническая больница №2», «Гомельская городская клиническая больница №3», «Гомельская городская больница №4». Результаты исследования могут быть рекомендованы к использованию в

учреждениях третьего и четвертого перинатальных уровней, занимающихся вопросами невынашивания беременности и планирования семьи для выявления причин прерывания беременности и более эффективной прекоцептивной подготовки.

Перспективность исследования генетически детерминированного дефицита провоспалительных цитокинов заключается в изучении его роли в вопросах бесплодия и подготовки супружеской пары к вспомогательным репродуктивным технологиям, в развитии таких осложнений беременности, как гестоз и фетоплацентарная недостаточность, т.к. провоспалительные цитокины регулируют процесс инвазии трофобласта и моделирования спиральных артерий в первом и втором триместрах беременности, особенно, при создании мультилокусной панели генетического риска акушерских и перинатальных осложнений.

СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

Статьи, опубликованные в изданиях, включенных в перечень научных изданий Республики Беларусь для опубликования результатов диссертационных исследований

1. Недосейкина, М. С. Особенности анамнеза, клинического течения беременности, родов и послеродового периода у женщин с преждевременными родами / М. С. Недосейкина, Т. Н. Захаренкова, Е. И. Барановская // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 1 (31). – С. 100–104.
2. Недосейкина, М. С. Особенности морфологического строения последов у женщин с преждевременными родами / М. С. Недосейкина, А. В. Мишин, Е. И. Барановская // Проблемы здоровья и экологии. – 2012. – № 4 (34). – С. 79–83.
3. Недосейкина, М. С. Провоспалительные цитокины при преждевременных родах, ассоциированных с персистенцией урогенитальных микоплазм / М. С. Недосейкина, Т. Н. Захаренкова, Е. И. Барановская // Охрана материнства и детства. – 2013. – № 1 (20). – С. 35–38.
4. Акушерские аспекты листериоза (описание клинических случаев) / Н. Л. Громыко, Т. Н. Захаренкова, Т. И. Желобкова, М. С. Недосейкина, М. А. Кустова // Проблемы здоровья и экологии. – 2013. – № 3 (37). – С. 132–136.
5. Недосейкина, М. С. Особенности течения беременности при аллельном полиморфизме -174 G/C промоторной области гена интерлейкина 6 / М. С. Недосейкина, Е. А. Аксенова, Е. И. Барановская // Медицинский журнал. – 2014. – № 4. – С. 88–92.
6. Индукция созревания легких плода при генетически детерминированном дефиците интерлейкина 6 / М. С. Недосейкина, Е. И. Барановская, Е. А. Аксенова, Н. Г. Даниленко // Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. труд. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 86–91.
7. Захаренкова, Т. Н. Роль урогенитальных микоплазм в развитии осложнений беременности, родов, послеродового и неонатального периодов / Т. Н. Захаренкова, М. С. Недосейкина, Е. И. Барановская

// Современные перинатальные медицинские технологии в решении проблем демографической безопасности : сб. науч. труд. / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, Респ. науч.-практ. центр «Мать и дитя» ; редкол.: К. У. Вильчук [и др.]. – Минск, 2014. – Вып. 7. – С. 31–37.

Материалы конференций

8. Недосейкина, М. С. Факторы риска внутриутробного инфицирования при преждевременных родах / М. С. Недосейкина, А. В. Мишин, Н. Н. Рубаник // Актуальные проблемы медицины : сб. науч. статей Республиканской науч.-практ. конф. и 21-й итоговой сессии Гомельского государственного медицинского ун-та, Гомель, 16–17 февраля 2012 г. : 4 т. / Гомельский государственный медицинский ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2012. – Т. 3. – С. 99–102.

9. Плацентарная персистенция микоплазм и воспалительные изменения плацент у женщин с преждевременными родами / М. С. Недосейкина, Т. Н. Захаренкова, А. В. Мишин, С. Е. Мальцева, Т. И. Желобкова, В. Н. Калачев, Г. В. Воронович // Актуальные проблемы медицины Гомельской области : материалы науч.-практ. конф., Гомель, 5 октября 2012 г. / редкол.: А. А. Литвин, А. В. Черныш, С. Ю. Баранов. – Гомель, 2012. – С. 99–100.

10. Недосейкина, М. С. Спектр и частота выявления микроорганизмов в урогенитальном тракте у женщин с преждевременными родами / М. С. Недосейкина, Т. Н. Захаренкова, Н. М. Голубых // Декабрьские чтения. Инфекции в медицине : материалы II Республиканской науч.-практ. молодежной конф., Гомель, 5–6 декабря 2012 г. / УО ГомГМУ. – Гомель, 2012. – С. 131–135.

11. Недосейкина, М. С. Иммунные факторы внутриутробного инфицирования при преждевременных родах / М. С. Недосейкина, Е. В. Воропаев, Н. М. Голубых // Фундаментальные науки – медицине : материалы Межд. науч. конф., Минск, 17 мая 2013 г. : в 2 ч. / НАН Беларуси, Институт физиологии ; редкол.: И. В. Залуцкий [и др.]. – Минск, 2013. – Ч. 2. – С. 81–85.

12. Nedoseikina, M. Association between polymorphisms in human interleukin-6 (-174) gene and development of preterm labor / M. Nedoseikina, E. Aksyonova // Exploring the Unknown: Abstract Book of the 24th European Students' Conference, Berlin, Germany, 4th–7th September 2013. – Berlin, 2013. – P. 153.

13. Захаренкова, Т. Н. Урогенитальный микоплазмоз и беременность : аспекты передачи от матери к плоду / Т. Н. Захаренкова, М. С. Недосейкина // Актуальные проблемы медицины : материалы Республиканской науч.-практ. конф. и 22-ой итоговой науч. сессии Гомельского государственного медицинского ун-та, Гомель, 14–15 ноября 2013 г. : в 4 т. / Гомельский государственный медицинский ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 2. – С. 36–39.

14. Недосейкина, М.С. Патоморфологические изменения в плаценте при преждевременных родах / М. С. Недосейкина, А. В. Мишин // Актуальные проблемы медицины : материалы Республиканской науч.-практ. конф. и 23-й итоговой науч. сессии Гомельского государственного медицинского ун-та, Гомель, 13–14 ноября 2014 г. : в 4 т. / Гомельский государственный медицинский ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.]. – Гомель, 2014. – Т. 3. – С. 98–102.

15. Захаренкова, Т. Н. Медико-социальные аспекты урогенитального микоплазмоза / Т. Н. Захаренкова, М. С. Недосейкина, И. Ф. Крот // Актуальные проблемы медицины : материалы Республиканской науч.-практ. конф. и 23-й итоговой науч. сессии Гомельского государственного медицинского ун-та, Гомель, 13–14 ноября 2014 г. : в 4 т. / Гомельский государственный медицинский ун-т ; редкол.: А. Н. Лызиков [и др.] – Гомель, 2014. – Т. 2. – С. 37–40.

16. Недосейкина, М. С. Полиморфизм гена TNF α (-308A/G) и клиническое течение беременности / М. С. Недосейкина // Актуальные проблемы биологии, нанотехнологий и медицины : материалы VI Междунар. науч.-практ. конф., Ростов-на-Дону, 1–3 октября 2015 г. / Южный федеральный ун-т ; редкол.: Т. П. Шкурат, А. Е. Панич [и др.]. – Ростов-на-Дону, 2015. – С. 168–169.

17. Недосейкина, М. С. Полиморфизм генов фактора некроза опухолей α и интерлейкина 6 и генитальная инфекция при преждевременных родах [Электронный ресурс] / М. С. Недосейкина, Е. А. Аксенова // Современные проблемы инфекционной патологии человека : сб. науч. статей / М-во здравоохранения Респ. Беларусь, РНПЦ эпидемиологии и микробиологии ; под ред. Л. П. Титова. – Минск : ГУ РНМБ, 2015. – Вып. 8. – 1 электрон. опт. диск (DVD-ROM). – С. 124–128.

18. Недосейкина, М. С. Этиологическая взаимосвязь и клиническое значение генитальной инфекции и воспаления последа при недонашивании беременности / М. С. Недосейкина // Актуальные проблемы науки XXI века : материалы V Междунар. заочной науч.-практ. конф., 15 декабря

2015 г. : в 3 т. / Международная исследовательская организация «Cognitio». – СПб., 2015. – Т. 1. – С. 79–84.

19. Недосейкина, М. С. Провоспалительные цитокины при инфекционно-обусловленных осложнениях беременности и внутриутробном инфицировании / М. С. Недосейкина // Развитие науки в XXI веке : материалы IX Междунар. заочной науч.-практ. конф., 30 декабря 2015 г. : в 2 т. / Научно-информационный центр «Знание». – Харьков, 2015. – Т. 2. – С. 102–107.

Инструкции по применению

20. Ведение беременности и родов у женщин с урогенитальной микоплазменной и сочетанной инфекцией : инструкция по применению: утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 05.12.2013 / авт.-разраб. : Т. Н. Захаренкова, Е. И. Барановская, М. С. Недосейкина, О. А. Будюхина, Е. Л. Лашкевич, О. А. Теслова. – Гомель : ГомГМУ, 2013. – 18 с.

21. Метод определения риска преждевременных родов : инструкция по применению : утв. М-вом здравоохранения Респ. Беларусь, 20.01.2015 / авт.-разраб. : М. С. Недосейкина, Е. А. Аксенова, Н. Г. Даниленко, О. Г. Давыденко, Е. И. Барановская, Н. М. Голубых. – Гомель : ГомГМУ, 2015. – 19 с.

РЭЗІЮМЭ

Недасейкіна Марына Сяргееўна

Дачасныя роды: інфекцыйны фактар і палімарфізм генаў кантролю прадукцыі цытокінаў

Ключавыя словы: генітальная інфекцыя, цытокіны, цяжарнасць, дачасныя роды.

Мэта даследавання: распрацаваць прафілактычныя мерапрыемствы на падставе вызначэння рызыкі дачасных родаў, асацыіраваных з генітальнай інфекцыяй мікоплазменнай і хламідыйнай этыялогіі пры генетычна дэтэрмінаванам дэфіцыце прэапапенчых цытокінаў.

Метады даследавання: клінічны, бактэрыяскапічны, гісталагічны, імунаферментны аналіз, малекулярна-біялагічны, статыстычны.

Атрыманыя вынікі і іх навізна: вызначана клінічнае значэнне мікоплазм і іх ДНК-нагрузкі ў развіцці дачасных родаў, інфіцыравання плацэнты і плоду, канцэтрацый ІЛ-6, ФНА α , ІЛ-8 у вянознай крыві і каэфіцыента ІЛ-6/ФНА α ў пупавіннай крыві пры генітальнай і ўнутрычэраўнай інфекцыі і дачасных родах, выяўлены новыя асаблівасці патагенезу рефрактернай да токоліцікаў радавой дзейнасці. Устаноўлена роля генаў кантролю прадукцыі цытокінаў і генітальнай інфекцыі ў развіцці дачасных родаў, на падставе чаго распрацаваны метады стратыфікацыі рызыкі дачасных родаў і мерапрыемствы, накіраваныя на яго зніжэнне.

Рэкамендацыі па выкарыстанні: распрацаваны і ўкаранёны ў практычную ахову здароўя інструкцыі па ўжыванні «Метады вызначэння рызыкі дачасных родаў» і «Вядзенне цяжарнасці і родаў у жанчын з мікоплазменнай і спалучанай інфекцыяй».

Галіна прымянення: акушэрства, гінекалогія.

РЕЗЮМЕ

Недосейкина Марина Сергеевна

Преждевременные роды: инфекционный фактор и полиморфизм генов контроля продукции цитокинов

Ключевые слова: генитальная инфекция, цитокины, беременность, преждевременные роды.

Цель исследования: разработать профилактические мероприятия на основании определения риска преждевременных родов, ассоциированных с генитальной инфекцией микоплазменной и хламидийной этиологии при генетически детерминированном дефиците провоспалительных цитокинов.

Методы исследования: клинический, бактериоскопический, гистологический, иммуноферментный анализ, молекулярно-биологический, статистический.

Полученные результаты и их новизна: определено клиническое значение микоплазм и их ДНК-нагрузки в генезе преждевременных родов, инфицирования плаценты и плода, концентраций ИЛ-6, ФНО α , ИЛ-8 в венозной крови и коэффициента ИЛ-6/ФНО α в пуповинной крови при генитальной и внутриутробной инфекции и преждевременных родах, выявлены новые особенности патогенеза рефрактерной к токолитикам родовой деятельности. Установлена роль генов контроля продукции цитокинов и генитальной инфекции в развитии недонашивания беременности, на основании чего разработаны метод стратификации риска преждевременных родов и мероприятия, направленные на его снижение.

Рекомендации по использованию: разработаны и внедрены в практическое здравоохранение инструкции по применению «Метод определения риска преждевременных родов» и «Ведение беременности и родов у женщин с микоплазменной и сочетанной инфекцией».

Область применения: акушерство, гинекология.

SUMMARY

Nedoseikina Marina

**Premature birth: infectious factor and genes polymorphisms
of control of cytokine's production**

Keywords: genital infection, cytokines, pregnancy, premature birth.

The aim of the study: to develop preventive measures which based on the risk of preterm birth associated with genital mycoplasmas and chlamydial infection and genetically determined deficiency of pro-inflammatory cytokines.

Methods of study: clinical, microscopy, histological, ELISA, molecular biology, statistical.

Results and their novelty: determined of the clinical significance of mycoplasmas and their DNA load, infection of the placenta and fetus, concentrations of IL-6, TNF α and IL-8 in the venous blood and ratio IL-6/TNF α in cord blood in genesis of the genital and fetal infection, preterm labor. Revealed the new features of the pathogenesis of the resistant tocolytics uterine contractions. Clarified the role of genes of cytokine's production and of the genital infection in the development of preterm labour. Developed the method for stratification of risk of preterm labor and management, aimed at reducing this complication.

Recommendations for use: developed and implemented in practical public health method of determining of the preterm birth risk and management of pregnancy and childbirth in women with mycoplasma and co-infection.

Applications: obstetrics, gynecology.

НЕДОСЕЙКИНА Марина Сергеевна
ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫЕ РОДЫ: ИНФЕКЦИОННЫЙ ФАКТОР
И ПОЛИМОРФИЗМ ГЕНОВ КОНТРОЛЯ ПРОДУКЦИИ ЦИТОКИНОВ

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание
ученой степени кандидата медицинских наук

Специальность 14.01.01 – акушерство и гинекология

Подписано в печать 24.03.16.

Формат 60x84/16. Бумага офсетная. Гарнитура «Таймс».

Цифровая печать. Усл. печ. л. 1,63. Уч.-изд. л. 1,47.

Тираж 73 экз. Заказ 93.

Учреждение образования «Гомельский
государственный технический университет имени П. О. Сухого».
246746, г. Гомель, пр. Октября, 48.