

ИНФОРМАТИВНЫЙ ПОТЕНЦИАЛ ОЦЕНКИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА В ПРОГНОЗИРОВАНИИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ ОТСЛОЙКИ ПЛАЦЕНТЫ

© О.С. Гребнева^{1,2}, М.Ю. Зильбер³, Х.Г. Агаян⁴, А.А. Волкова²

¹ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет», Екатеринбург, Россия;

²МБУ ЦГКБ № 24, Екатеринбург, Россия;

³Медицинский центр сети «Медикал Консалтинг Групп», Москва, Россия;

⁴Женская консультация МАУ ЦГБ № 20, Екатеринбург, Россия

■ **Цель** — определить прогностическую роль содержания в сыворотке крови беременных фактора некроза опухоли — альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в развитии преждевременной отслойки плаценты. **Методика.** Основная группа ($n=14$) — пациентки с преждевременной отслойкой плаценты в сроки гестации 22–41 неделя. Группа сравнения ($n=30$) — пациентки, вошедшие в группу риска по развитию преждевременной отслойки плаценты, но беременность и роды которых протекали без данной патологии. **Выводы:** 1. У пациенток, беременность которых закончилась преждевременной отслойкой плаценты, преобладает содержание ФНО-альфа как в сроки гестации 21–22 недели, так и в 27–28 недель. Различия в содержании ИЛ-10 в сравниваемых группах статистически недостоверно. 2. Оценка прогностической значимости определения цитокинов в сроки гестации 21–22 недели выявила, что для ФНО-альфа площадь, ограниченная ROC-кривой (AUC), составила 0,77, что свидетельствует о хорошем качестве данного диагностического показателя как предиктора преждевременной отслойки плаценты. Для ИЛ-10 AUC равна 0,65 — среднее качество диагностического теста. При анализе прогностической ценности цитокинов в сроке гестации 27–28 недель определено, что AUC для ФНО-альфа равна 0,79 — хорошее качество диагностического теста. AUC для ИЛ-10 составила 0,54 — это неудовлетворительное качество диагностического теста.

■ **Ключевые слова:** отслойка плаценты; цитокины; ФНО-альфа; ИЛ-10.

INFORMATIVE CAPACITY TO ASSESS CYTOKINE STATUS IN PREDICTING PLACENTAL ABRUPTION

© O.S. Grebneva^{1,2}, M.Y. Zilber³, H.G. Agayan⁴, A.A. Volkova²

¹Ural State Medical University, Yekaterinburg, Russia;

²Central city hospital No 24, Yekaterinburg, Russia;

³Medical center network «Medical Consulting Group», Moscow, Russia;

⁴Women's clinic of central city hospital No 20, Russia

For citation: Journal of Obstetrics and Women's Diseases, 2016, vol. 65, No. 1, pp. 17-25

Accepted: 21.03.2016

■ **The purpose** — to define a predictive role of the content in serum of blood of pregnant women of factor of a necrosis of a tumor — an alpha and interleykin-10 in development of a premature abruption of placenta. **Technique.** The main group ($n=14$) — patients from a premature abruption of placenta in terms of gestation of 22–41 week. Group of comparison ($n=30$) — the patients who entered into group of risk on development of a premature abruption of placenta, but pregnancy and which childbirth proceeded without this pathology. **Conclusions:** 1. At patients from a premature abruption of placenta the contents the FNO-alpha in terms of pregnancy of 21–22 weeks and in 27–28 weeks prevails. Distinction in the contents IL-10 in the compared groups statistically isn't reliable. 2. The assessment of the predictive importance of definition of cytokin in terms of gestation of 21–22 weeks revealed that for AUC 0,77 FNO-alpha that testifies to high quality of this diagnostic indicator as a predictor of a premature abruption of a placenta. For IL-10 AUC 0,65 — average quality of diagnostic test. In the analysis of predictive value of cytokin in the term of a gestation of 27–28 weeks it is defined that AUC for the FNO-alpha is equal 0,79 — high quality of diagnostic test. AUC for IL-10 0,54, is an unsatisfactory quality of diagnostic test.

■ **Keywords:** placental abruption; cytokines; TNF-alpha; IL-10.

Введение

Важную клиническую проблему в акушерстве представляет острая плацентарная недостаточность, которая развивается в результате преждевременной отслойки плаценты. Несмотря на то что это осложнение беременности и родов, по данным ряда авторов, встречается примерно в 1–3% всех беременностей, оно всегда рассматривается как состояние витальной угрозы [2, 5, 10, 14]. Анализ различных аспектов современного уровня понимания этой проблемы позволяет полагать, что «многофакторность» патогенеза преждевременной отслойки плаценты необычайно выражена. Отсутствие четких представлений о патогенетических механизмах развития данного осложнения беременности не позволяет прогнозировать риск и проводить профилактические мероприятия, поэтому изучение патогенеза преждевременной отслойки плаценты продолжает оставаться одним из актуальных направлений современного акушерства.

В последние годы все большее признание получает факт, что работа иммунной системы является неотъемлемой частью успешной беременности. Физиологическое течение беременности ассоциировано с формированием иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. Защита плода от повреждающего материнского иммунного ответа основана на сложном механизме с участием цитокинов. Нарушение адекватной перестройки цитокинового баланса может служить причиной осложненного течения беременности. Раннее выявление таких изменений может способствовать предупреждению неблагоприятных исходов [15].

Цель — определить прогностическую роль содержания в сыворотке крови беременных фактора некроза опухоли — альфа (ФНО-альфа) и интерлейкина-10 (ИЛ-10) в развитии преждевременной отслойки плаценты.

Методика

Для достижения поставленной цели было проведено проспективное исследование 357 беременных женщин, вошедших в группу риска по развитию преждевременной отслойки плаценты (данные ретроспективного исследования, доложенные на научно-практической конференции «Дитя и мама, Екатеринбург — 2014»). Критериями исключения из основной группы явились: 1) пациентки с предлежанием плаценты; 2) пациентки после вспомогательных

репродуктивных технологий; 3) пациентки с многоплодной беременностью. В результате проспективного исследования 357 беременных женщин у 14 (3,9%) пациенток беременность закончилась преждевременной отслойкой плаценты в сроке гестации 22–41 неделя, они составили основную группу. Методом рандомизации была сформирована группа сравнения, в которую вошли 30 женщин, представляющих группу риска по развитию преждевременной отслойки плаценты, но беременность и роды которых протекали без данной патологии.

Обследование женщин проводилось согласно приказу Министерства здравоохранения РФ от 1 ноября 2012 г. № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю „акушерство и гинекология“». В сроки гестации 21–22 недели и 27–28 недель был произведен забор периферической крови для определения содержания в сыворотке крови ФНО-альфа и ИЛ-10. Для исследования использовали наборы реагентов для иммуноферментного определения концентрации фактора некроза опухолей — альфа в биологических жидкостях человека и культуральных средах Вектор Бест А-8756 альфа-ФНО. Диапазон измерения — 0–250 пг/мл. Чувствительность набора — 2 пг/мл. Для определения концентрации ИЛ-10 использовались наборы реагентов для иммуноферментного анализа Вектор Бест А-8774 ИЛ-10. Диапазон измерений — 0–500 пг/мл. Чувствительность — 1 пг/мл. Все пациентки перед проведением процедуры подписывали информированное добровольное согласие на участие в исследовании.

Полученные данные заносились в таблицу формата Microsoft Excel, Version 2003 (Microsoft Software, USA). Для статистического анализа использовалась демоверсия MedCalc. Нормальность распределения количественных показателей определялась с помощью теста Шапиро–Уилка, а также визуальным методом с помощью построения диаграмм распределения. Наличие выпадающих переменных исследовалось с помощью коробчатого графика (box-plot). Размер анализируемой популяции представлен как n . За уровень статистической значимой разницы было принято значение $p < 0,05$ (вероятность случайной ошибки менее 5%), при условии, что 95% доверительный интервал (ДИ) не включал 0 (нулевое значение). Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частота встречаемости. Сравнительный анализ параметрических данных между груп-

пами проводился критерием Стьюдента для непараметрических данных Манна-Уитни. Относительную силу взаимосвязи между предикторами (факторами риска) определяли как отношение шансов (ОШ). $ОШ > 1$ с 95 % ДИ > 1 означало важную роль фактора; при $ОШ = 1$ фактор не оказывал воздействия. Корреляционный анализ использовался для определения наличия взаимосвязи между двумя признаками в группе, а также для определения силы связей между признаками в группах, т. е. осуществлялся межгрупповой корреляционный анализ. Для определения прогностического значения диагностического теста строились ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) с последующим определением чувствительности и специфичности в точке разделения.

Результаты

По срокам возникновения преждевременной отслойки плаценты структура основной группы представлена следующим образом: у 4 (28,6 %) пациенток преждевременная отслойка плаценты произошла в сроке гестации 22–27 недель, у 5 (35,7 %) пациенток — 28–36 недель беременности, у 2 (14,3 %) — в сроке гестации 37–41 неделя, у 1 (7,1 %) пациентки преждевременная отслойка плаценты осложнила роды при проведении родовозбуждения и у 2 (14,3 %) женщин ретроплацентарная гематома была находкой при проведении операции кесарева сечения.

В зависимости от площади поражения у всех 14 (100 %) женщин преждевременная отслойка плаценты была частичной, из которых

5 (35,7 %) пациенток имели непрогрессирующую, 9 (64,3 %) — прогрессирующую отслойку плаценты.

Для оценки степени тяжести преждевременной отслойки плаценты использовалась отечественная классификация, в которой различают четыре степени тяжести. С 0 степенью («немая» отслойка) 3 (21,4 %) женщины, у которых не было клинических проявлений, и данное осложнение выявлено как «находка» при ультразвуковом исследовании или при осмотре плаценты. С I степенью (легкая) 9 (64,3 %) женщин, у которых отслойка плаценты составила до 1/3 ее площади с не резко выраженной клиникой и признаками острой внутриутробной гипоксии плода. Со II степенью (среднетяжелая) 2 (14,3 %) пациентки с отслойкой плаценты до 1/2 ее площади, выраженными клиническими признаками патологии, острой внутриутробной гипоксией плода и его гибелью. С III степенью (тяжелой) отслойки плаценты, которая сопровождается отделением более 1/2 ее площади, резкими, выраженными клиническими симптомами, внутриутробной гибелью плода и прогрессированием ДВС-синдрома, пациенток не было. Особенности клинической картины возникновения преждевременной отслойки плаценты в зависимости от срока гестации представлены на рисунке 1. Доминирующим в любом сроке беременности является кровотечение.

Течение первого триместра беременности у пациенток сравниваемых групп имело следующие особенности. Так, повышенное артериальное давление регистрировалась в 21,4 % (3/14)

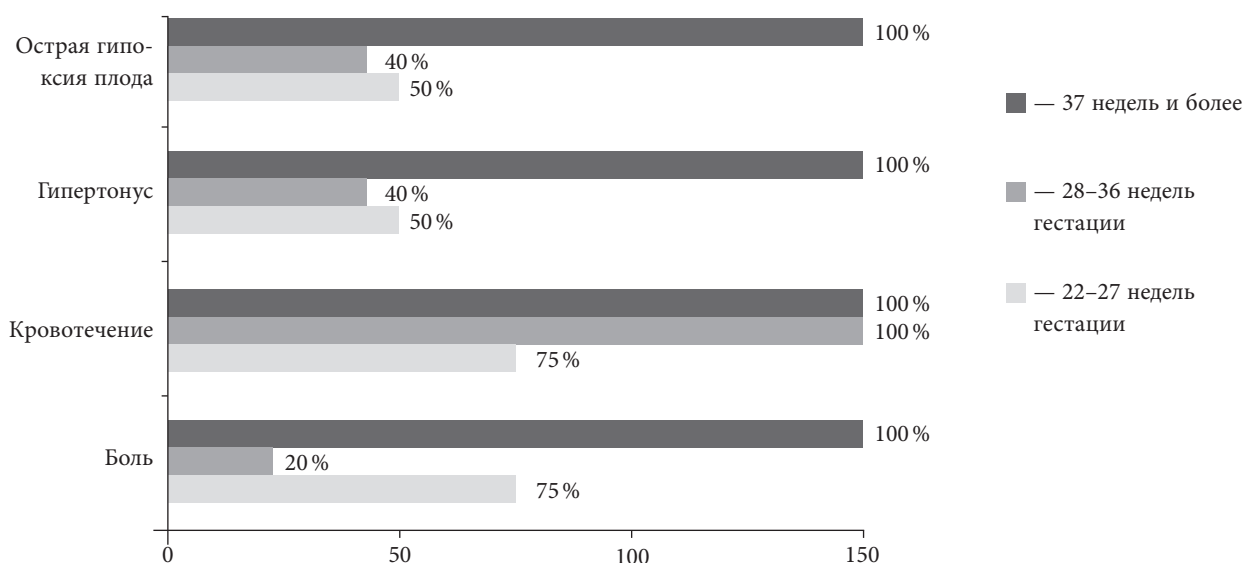


Рис. 1. Структура клинической картины возникновения преждевременной отслойки плаценты в зависимости от срока гестации

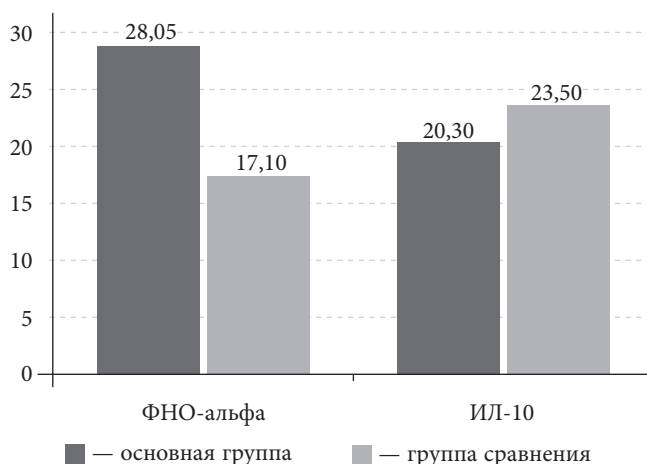


Рис. 2. Содержание ФНО-альфа и ИЛ-10 в сыворотке крови беременных (пг/мл) в сроки гестации 21–22 недели

случаев, в группе сравнения у 10 % (3/30) ($p=0,008$), обострение хронического гастрита — 7,1 % (1/14) и 3,3 % (1/30) в основной группе и группе сравнения соответственно ($p=0,058$). Гипотония беременных также осложняла течение беременности достоверно чаще у женщин основной группы: 21,4 % (3/14) vs 6,6 % (2/30) в группе сравнения ($p<0,0001$). Анемия регистрировалась у 21,4 % (3/14) и 6,6 % (2/30) ($p<0,0001$) в основной группе и группе сравнения соответственно. Также у женщин основной группы в первом триместре достоверно чаще регистрировался вульвовагинит — в 42,8 % (6/14), тогда как в группе сравнения этот показатель составил 20 % (6/30) ($p=0,014$). Угрожающий выкидыш, требующий госпитализации в стационар, в основной группе встречался у 5 женщин из 14 (35,7 %), в группе сравнения — у 7 из 30 женщин (23,3 %), что также представляет собой статистически достоверную разницу ($p=0,047$). Гиперандрогения осложняла течение первого триместра только в основной группе — 14,3 % (2/14).

Во втором триместре пациентки с диагнозом «угрожающий выкидыш» в основной группе встречались в 28,6 % (4/14) случаев vs 3,3 % (1/30) в группе сравнения ($p<0,0001$). Угрожающие преждевременные роды были у 3 (21,4 %) пациенток в группе женщин с последующей преждевременной отслойкой плаценты, тогда как в группе сравнения таких случаев не зарегистрировано. Во втором триместре в основной группе чаще встречается анемия — у 57,1 % (8/14) женщин, в группе сравнения этот показатель равен 23,3 % (7/30) ($p=0,008$). Вульвовагинит — 21,4 % (3/14) и 13,4 % (4/30) ($p=0,048$) в основной и группе сравнения соответственно, гестационный пиелонефрит — 28,6 % (4/14) в основной группе vs

10 % (3/30) в группе сравнения ($p=0,038$). ОРВИ перенесли 21,4 % (3/14) пациенток, беременность которых закончилась преждевременной отслойкой плаценты, vs 13,3 % (4/30) в группе сравнения ($p=0,048$). Одна из основных особенностей данного периода гестации в основной группе — это появление ранее не регистрируемого повышенного артериального давления у 2 из 14 женщин, что составляет 14,3 %.

При исследовании концентрации цитокинов беременных в сроки гестации 21–22 недели мы получили следующие результаты. Содержание ФНО-альфа в сроке гестации 21–22 недели в основной группе составило 28,05 пг/мл (95 % ДИ 21,4–29,3), в группе сравнения — 17,1 пг/мл (95 % ДИ 14,2–18,6) ($p=0,016$). Концентрация ИЛ-10 у женщин основной группы составила 20,3 пг/мл (95 % ДИ 18,1–26,53), в группе сравнения — 23,5 пг/мл (95 % ДИ 21,75–26,3) ($p=0,079$). Полученные данные представлены на рисунке 2.

Учитывая, что нам важно разобраться в путях патогенеза преждевременной отслойки плаценты в различные сроки гестации, мы провели стратификацию данных показателей в зависимости от срока реализации преждевременной отслойки плаценты и проверили, существует ли какая-либо связь изучаемых показателей друг с другом. В результате мы обнаружили, что достоверных отличий в содержании уровня ИЛ-10 нет, тогда как концентрация ФНО-альфа явно преобладает в группе женщин с преждевременной отслойкой плаценты в сроки гестации 22–27 недель. Так, медиана уровня ИЛ-10 у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты (ПОП) в сроки гестации 22–27 недель составила 24,2 пг/мл, в сроки гестации 28–36 недель — 19,9 пг/мл, в 37–41 недели — 20,1 пг/мл. Уровень ФНО-альфа

Таблица 1

Корреляция содержания цитокинов в сыворотке беременных в 21–22 недели и 27–28 недель гестации в различные сроки реализации преждевременной отслойки плаценты (r)

| Сроки проведения анализа | 22–27 недель (n = 4) | 28–36 недель (n = 5) | 37 недель и более (n = 4) |
|--------------------------|----------------------|----------------------|---------------------------|
| 21–22 недели гестации | 0,57 (p = 0,021) | 0,53 (p = 0,014) | 0,41 (p = 0,017) |
| 27–28 недель гестации | – | 0,17 (p = 0,37) | 0,52 (p = 0,006) |

в группах распределился следующим образом: у пациенток с ПОП в сроки гестации 22–27 недель он составил 29,08 пг/мл, в сроки гестации 28–36 недель — 21,6 пг/мл, в 37–41 неделя — 22,04 пг/мл. Положительная корреляционная связь определяется во всех подгруппах. Полученные данные представлены в таблице 1.

Для выявления чувствительности и специфичности данного теста была построена ROC-кривая. В точке разделения для ФНО-альфа 19,1 пг/мл чувствительность составила 88,6 % (95 % ДИ 49,2–95,3), специфичность — 76,7 % (95 % ДИ 64–86,6). Площадь, ограниченная ROC-кривой (AUC), составила 0,77, что свидетельствует о хорошем качестве данного диагностического показателя в качестве предиктора преждевременной отслойки плаценты. В точке разделения для ИЛ-10 21,6 пг/мл чувствительность равна 72,7 % (95 % ДИ 66–99,8), специфичность — 66,7 % (95 % ДИ 53,3–78,3). AUC 0,65 — среднее качество диагностического теста.

Далее проанализировано течение третьего триместра беременности. В основной группе из соматической патологии достоверно чаще встречаются: гестационный пиелонефрит 14,2 % (2/14) случаев vs 6,6 % (2/30) в группе сравнения (p = 0,031), анемия 42,8 % (6/14) случаев vs

20 % (6/30) (p < 0,0001), нарушение толерантности к глюкозе 21,4 % (3/14) случаев в основной группе, тогда как в группе сравнения пациенток с таким диагнозом не было. Угрожающие преждевременные роды в 21,4 % (3/14) случаев vs 10 % (3/30) в основной группе и группе сравнения соответственно (p = 0,026). Артериальная гипертензия, ассоциированная с беременностью, в 28,6 % (4/14) vs 6,6 % (2/30) в основной и группе сравнения соответственно (p < 0,0001).

При определении уровня цитокинов в сыворотке крови беременных в сроки гестации 27–28 недель тенденции, сформировавшиеся во втором триместре, сохранялись. В сроки гестации 27–28 недель ФНО-альфа также преобладает в основной группе, где медиана составила 33,9 пг/мл (95 % ДИ 26,1–43,1) vs 21,8 пг/мл (95 % ДИ 13,6–25,9) в группе сравнения (p = 0,023). Мы не получили статистически достоверных отличий в сравниваемых группах по содержанию ИЛ-10 в данном сроке беременности. Уровень ИЛ-10 в основной группе равен 24,5 пг/мл (95 % ДИ 23,9–28,1), в группе сравнения — 28,9 пг/мл (95 % ДИ 21,6–31,6) (p = 0,093). Содержание ФНО-альфа и ИЛ-10 в сыворотке крови беременных в сроки гестации 27–28 недель представлено на рисунке 3. При стратификации показателей уровня ци-

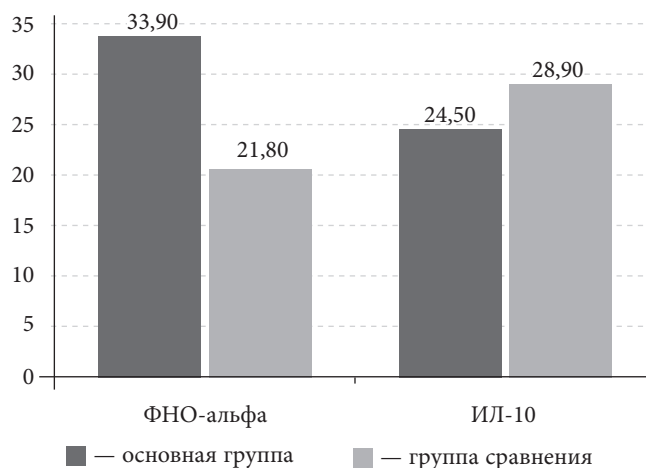


Рис. 3. Содержание ФНО-альфа и ИЛ-10 в сыворотке крови беременных (пг/мл) в сроки гестации 27–28 недель

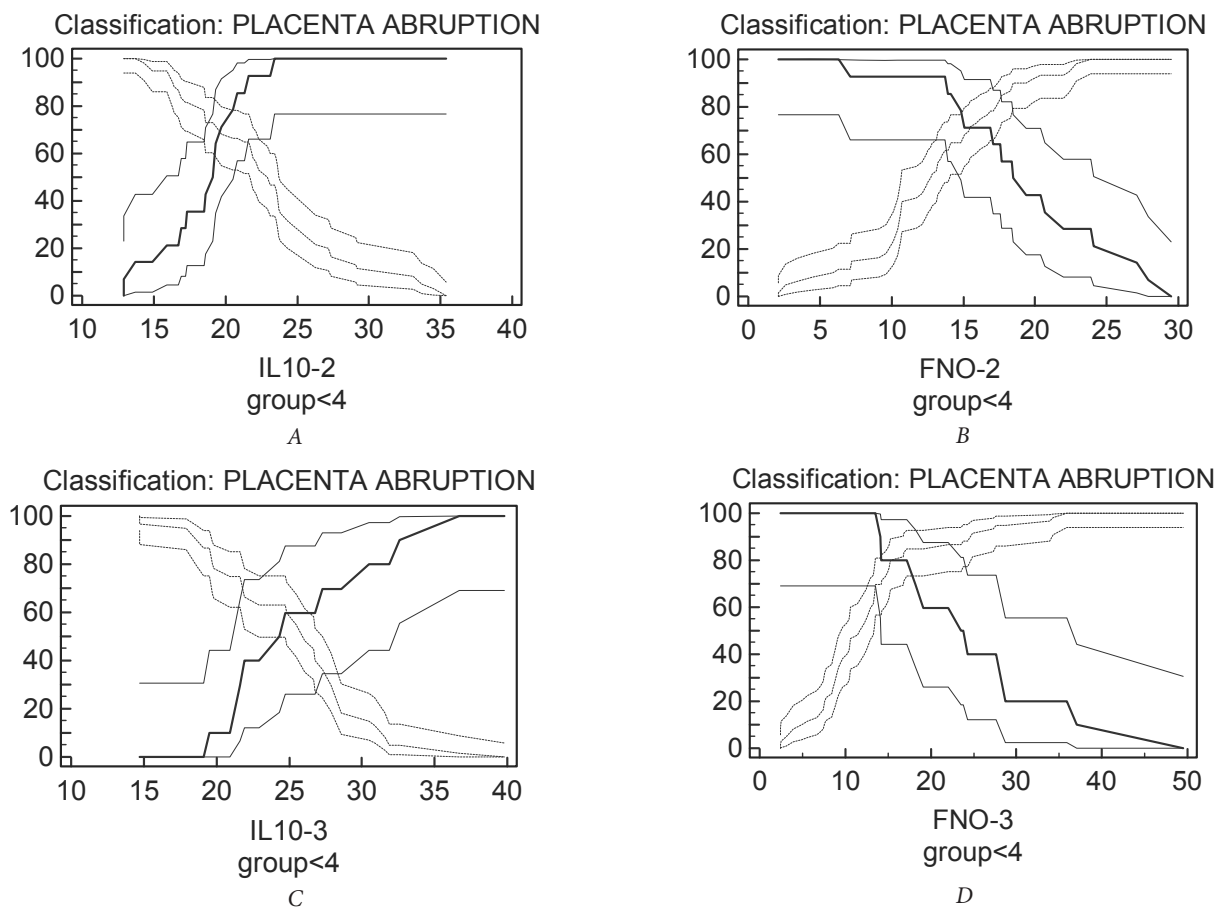


Рис. 4. ROC-кривые для цитокинов в сроки беременности 21–22 недели и 27–28 недель: А — ROC-кривая для ИЛ-10 в сроки беременности 21–22 недели; В — ROC-кривая для ФНО-альфа в сроки беременности 21–22 недели; С — ROC-кривая для ИЛ-10 в сроки беременности 27–28 недель; D — ROC-кривая для ФНО-альфа в сроки беременности 27–28 недель

токинов по группам в зависимости от срока возникновения преждевременной отслойки плаценты мы не получили статистически достоверных отличий. Медиана для ФНО-альфа у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты в сроки гестации 28–36 недель составила 34 пг/мл, в сроки гестации 37–41 неделя — 33,6 пг/мл ($p=0,27$), для ИЛ-10 — 24,1 и 25,3 пг/мл соответственно ($p=0,13$).

Корреляция содержания биологически активных веществ в сыворотке крови беременных в сроки гестации 27–28 недель в различные сроки реализации преждевременной отслойки плаценты представлена в таблице 1. Обращает внимание отсутствие корреляционной связи между исследуемыми цитокинами у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты в сроки гестации 28–36 недель ($r=0,17$) ($p=0,37$).

При анализе прогностической ценности цитокинов в сроки гестации 27–28 недель определено, что AUC для ФНО-альфа равен 0,79 (95 % ДИ 0,68–0,89), чувствительность

в точке 26,1 пг/мл составила 100 %, специфичность — 60 % — это хорошее качество диагностического теста. AUC для ИЛ-10 составил 0,54 (95 % ДИ 0,41–0,66), чувствительность в точке 24,7 пг/мл — 60 %, специфичность — 66,7 % — это неудовлетворительное качество диагностического теста. ROC-кривые для цитокинов в сроки беременности 21–22 недели и 27–28 недель представлены на рисунке 4.

Обсуждение результатов

В нашем исследовании мы видим, что течение беременности у женщин с преждевременной отслойкой плаценты сочетается с различной экстрагенитальной патологией: гестационным пиелонефритом, анемией, гиперандрогенией, артериальной гипертензией. Согласно литературным данным при исследовании параметров клеточного и гуморального иммунитета у пациентов с данными соматическими патологиями выявлено повышение иммунологической реактивности и дискоординация выработки

иммунокомпетентными клетками интерлейкинов разнонаправленного действия [1, 4, 6]. Установлено, что в основе патогенеза анемии беременных лежат снижение иммунологической толерантности и активация иммунного ответа на антигены плода, гиперпродукция провоспалительных цитокинов с генерализацией процессов тканевой деструкции, высоким титром антиплацентарных антител и фиксацией иммунных комплексов на мембранах клеток хориона [2].

При определении уровня цитокинов у пациенток в различные периоды гестации мы видим преобладание ФНО-альфа у беременных основной группы. Гиперсекреция ФНО-альфа приводит к активизации системы свертывания крови, возникновению локальных микротромбозов сосудов плаценты, стимулирует высвобождение арахидоновой кислоты, усиливает продукцию простагландинов миометрием [11, 13], может повышать выработку матриксных металлопротеиназ [18, 20], вызывать активацию НК-клеток [17]. Эти патологические процессы приводят к нарушению микроциркуляции и тканевой гипоксии, что может негативно сказываться на развитии беременности. В результате происходит прогрессивное снижение маточно-плацентарного кровотока и нарушение метаболической, трофической, гормональной функции плаценты. Избыточную продукцию ФНО-альфа связывают с ишемией плаценты и дисфункцией материнского сосудистого эндотелия [3]. Согласно современным представлениям успешность пролонгирования беременности зависит от баланса про- и противовоспалительных цитокинов [8]. Ряд исследований демонстрирует ключевую роль иммуносупрессивного действия ИЛ-10. ИЛ-10 ингибирует синтез провоспалительных цитокинов, снижает продукцию гамма-интерферона, усиливает пролиферацию В-клеток, стимулируя продукцию антител, включая синтез иммуноглобулинов [12, 16]. Различия в содержании ИЛ-10 в сравниваемых группах статистически не достоверно. Однако наблюдается тенденция к более низкому содержанию ИЛ-10 у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты. Длительная иммунологическая агрессия при отсутствии достаточного противодействия физиологических иммуносупрессоров приводит к дисфункции структур плацентарного барьера: эндотелия капилляров терминальных ворсин, стромы ворсин, эпителиального покрова ворсин [1, 7, 9, 11, 16, 19]. Иммунные клетки играют ключевую роль

в инициации каскада коагуляции, а протеазы коагуляции обладают существенным иммуномодулирующим действием. Гиперкоагуляция, тромбозы и воспаление — эти понятия взаимосвязаны и формируют порочный круг в реализации патологических процессов [10]. Особенность пациенток, беременность которых закончилась преждевременной отслойкой плаценты в сроки гестации 28–36 недель, — это отсутствие корреляции между ФНО-альфа и ИЛ-10. К неадекватному ответу иммунологически активных клеток плаценты на действие физиологических иммуносупрессоров приводит нарушение барьерной функции плаценты, возникающее в результате повреждения гистологических структур. Таким образом, нарушение адекватной перестройки цитокинового баланса может служить причиной осложненного течения беременности [7, 14].

Однако баланс про- и противовоспалительных элементов находится под влиянием инфекционно-воспалительных процессов, зависит от структурной целостности плаценты на микроскопическом уровне, состояния коагуляционной системы и регулируется физиологическими иммуносупрессорами, например прогестероном. В связи с этим, несмотря на прогностическую значимость определения уровня ФНО-альфа, важным для прогноза исхода беременности является оценка совокупности показателей, которая включает другие лабораторно-инструментальные методы обследования, в том числе обследование состояния гемостаза, гормонального фона беременных и данные ультразвуковой диагностики.

Выводы

1. У пациенток, беременность которых закончилась преждевременной отслойкой плаценты, преобладает содержание ФНО-альфа как в сроки гестации 21–22 недели (28,05 пг/мл в основной группе, 17,1 пг/мл в группе сравнения), так и в сроки 27–28 недель (33,9 пг/мл в основной группе vs 21,8 пг/мл в группе сравнения). Различия в содержании ИЛ-10 в сравниваемых группах статистически не достоверно, однако наблюдается тенденция к более низкому содержанию ИЛ-10 у пациенток с преждевременной отслойкой плаценты (20,3 пг/мл в основной группе, 23,5 пг/мл в группе сравнения в сроки гестации 21–22 недели, в сроки гестации 27–28 недель — 24,5 пг/мл и 28,9 пг/мл в группах соответственно).

2. Оценка прогностической значимости определения цитокинов в сроки гестации 21–22 недели выявила, что в точке разделения для ФНО-альфа 19,1 пг/мл чувствительность составили 88,6%, специфичность — 76,7%. AUC 0,77 свидетельствует о хорошем качестве данного диагностического показателя как предиктора преждевременной отслойки плаценты. В точке разделения для ИЛ-10 21,6 пг/мл чувствительность — 72,7%, специфичность — 66,7%. AUC 0,65 — среднее качество диагностического теста. При анализе прогностической ценности цитокинов в сроки гестации 27–28 недель определено, что AUC для ФНО-альфа равен 0,79, чувствительность в точке 26,1 пг/мл составила 100 %, специфичность — 60 % — это хорошее качество диагностического теста. AUC для ИЛ-10 составил 0,54, чувствительность в точке 24,7 пг/мл — 60 %, специфичность — 66,7 % — это неудовлетворительное качество диагностического теста.

Литература

1. Авруцкая В.В. Динамика продукции интерлейкинов у женщин с осложненным течением беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2008. – № 3. – С. 45–48. [Avruckaja VV. Dinamika produkci interlejinov u zhenshin s oslozhnennym techeniem beremennosti. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2008;3:45-48. (In Russ).]
2. Айламазян Э.К., Кулаков В.И., Радзинский В.В., Савельева Г.М. Акушерство. Национальное руководство. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013. [Aylamazyan EK, Kulakov VI, Radzinskiy VE, Savel'eva GM. Akusherstvo. Natsional'noe rukovodstvo. Moscow: GEOTAR-Media; 2010. (In Russ).]
3. Антошина Н.Л., Михалевич С.И. Современные представления об этиологии и патогенезе гестоза // Медицинские новости. – 2005. – № 3. – С. 23–28. [Antoshina NL, Mihalevich SI. Sovremennye predstavleniya ob jetiologii i patogeneze gestoza. *Medicinskie novosti*. 2005;3:23-28. (In Russ).]
4. Антошина Н.Л., Михалевич С.И. Хронический пиелонефрит и беременность: этиология, патогенез, клиника, диагностика, лечение // Медицинские новости. – 2006. – № 2. – С. 24–33. [Antoshina NL, Mihalevich SI. Hronicheskij pielonefrit i beremennost': jetiologiya, patogeneze, klinika, diagnostika, lechenie. *Medicinskie novosti*. 2006;2:24-33. (In Russ).]
5. Букатина С.В., Замалева Р.С., Черепанова Н.А., и др. Возможности исследования регуляторных аутоантител для прогнозирования акушерских кровотечений // Казанский медицинский журнал. – 2011. – Т. 92. – № 2. – С. 224–227. [Bukatina SV, Zamaleeva RS, Cherepanova NA, et al. Vozmozhnosti issledovaniya reguljatornyh autoantitel dlja prognozirovaniya akusherskih krvotecenij. *Kazanskij medicinskij zhurnal*. 2011;92(2):224-227. (In Russ).]
6. Власюк М.Е., Рыжков С.В., Пакус О.И., и др. Тактика и клиническая эффективность ведения беременных с осложненным острым пиелонефритом // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2011. – № 1. – С. 26–30. [Vlasjuk ME, Ryzhkov SV, Pakus OI, et al. Taktika i klinicheskaja jeffektivnost' vedenija beremennyh s oslozhnennym ostrym pielonefritom. *Rossijskij vestnik akushera-ginekologa*. 2011;1:26-30. (In Russ).]
7. Донгузова Е.В. Влияние плацентита на течение и исход беременности // Бюллетень медицинских интернет-конференций. – 2014. – Т. 4. – № 4. – С. 262–263. [Donguzova EV. Vlijanie placentita na techenie i ishod beremennosti. *Bjulleten' medicinskih internet-konferencij*. 2014;4 (4):262-263. (In Russ).]
8. Акушерство и гинекология: теория и практика: Сборник материалов международного научного симпозиума / Под ред. Е.Н. Кравченко. – Киров: МЦНИП, 2013. [Akusherstvo i ginekologija: teorija i praktika. Sbornik materialov mezhdunarodnogo nauchnogo simpoziuma. Pod red. E.N. Kravchenko. Kirov: MCNIP; 2013. (In Russ).]
9. Кузьмина И.Ю. Роль показателей иммунитета беременных для прогноза развития фетоплацентарной недостаточности // Международный медицинский журнал. – 2012. – № 3. – С. 48–50. [Kuz'mina I. J. Rol' pokazatelej immuniteta beremennyh dlja prognoza razvitija fetoplacentarnoj nedostatochnosti. *Mezhdunarodnyj medicinskij zhurnal*. 2012;3:48-50. (In Russ).]
10. Макацария А.Д. Тромбогеморрагические осложнения в акушерско-гинекологической практике. – М.: МИА, 2011. [Makacarija AD. Trombogemorragicheskie oslozhnenija v akushersko-ginekologicheskoj praktike. Moscow: MIA; 2011. (In Russ).]
11. Мишутина А.В., Кравченко Е.Н. Роль цитокинов в формировании угрозы прерывания беременности: Сборник научных статей по теме «Актуальные проблемы охраны репродуктивного здоровья семьи». – Иваново, 2012. – С. 149–156. [Mishutina AV, Kravchenko EN. Rol' citokinov v formirovanii ugrozy preryvaniya beremennosti. *Ivanovo*; 2012. P. 149-156. (In Russ).]
12. Питиримова Л.Н., Загороднева Е.А., Гумилевский Б.Ю. Особенности аллельного полиморфизма генов интерлейкинов и цитокиновый баланс женщин с невынашиванием беременности // Аку-

- шерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 33–38. [Pitirimova LN, Zagorodnaya EA, Gumilevskij B J. Osobennosti allelnogo polimorfizma genov interlejkinov i citokinovyj balans zhenshin s nevnashivaniem beremennosti. *Akusherstvo i ginekologija*. 2014;3:33-38. (In Russ).]
13. Потемина Т.Е., Ляляев В.А., Кузнецова С.В. Воспаление (Системные изменения в организме при воспалении. Хроническое воспаление): метод. разработка для самост. работы студентов медицинских вузов. – Н. Новгород: изд-во НижГМА, 2010. [Potemina TE, Ljaljaev VA, Kuznecova SV. Vospalenie (Sistemnye izmeneniya v organizme pri vospalenii. Hronicheskoe vospalenie): metod. razrabotka dlja samost. raboty studentov medicinskih vuzov. N. Novgorod: Izdatel'stvo NizhGMA; 2010. (In Russ).]
14. Ananth CV, Peltier MR, Chavez MR, et al. Recurrence of Ischemic Placental Disease. *Obstet Gynecol*. 2007;1(110):128-133. doi: 10.1097/01.AOG.0000266983.77458.71.
15. Burt TD. Fetal Regulatory T Cells and Peripheral Immune Tolerance *in utero*: Implications for Development and Disease. *Am J Reprod Immunol*. 2013;69(4):346-358. doi: 10.1111/aji.12083.
16. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*. 2014;5:253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253.
17. Eastabrook G, Hu Y, von Dadelszen P. The role of decidual natural killer cells in normal placentation and in the pathogenesis of preeclampsia. *J Obstet Gynaecol Can*. 2008;30(6):467-76. doi: 10.1016/S1701-2163(16)32862-6.
18. Chatterjee P, Chiasson VL, Bounds KR, Mitchell BM, Chatterjee P. Regulation of the Anti-Inflammatory Cytokines Interleukin-4 and Interleukin-10 during Pregnancy. *Front Immunol*. 2014;27(5):253. doi: 10.3389/fimmu.2014.00253.
19. Peltier MR. Immunology of term and preterm labor. *Reproductive Biology and Endocrinology*. 2003;1:122. doi: 10.1186/1477-7827-1-122.
20. Thaxton JE, Sharma S. Interleukin-10: a multi-faceted agent of pregnancy. *Am J of Reproductive Immunology*. 2010;63(6):482-491. doi: 10.1111/j.1600-0897.2010.00810.x.
21. Zhu JY, Zh-J Pang YY. Regulation of Trophoblast Invasion: The Role of Matrix Metalloproteinases. *Rev Obstet Gynecol*. 2012;5(3-4):137-143.

■ Адреса авторов для переписки

Ольга Сергеевна Гребнева — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет». Врач акушер-гинеколог неотложного гинекологического отделения МБУ ЦГКБ № 24. E-mail: aspirant-gkb24@mail.ru.

Марина Юрьевна Зильбер — д-р мед. наук, профессор. Руководитель медицинского центра сети «Медикал Консалтинг Групп». E-mail: aza7777777@gmail.com.

Хаджак Гамлетович Агаян — аспирант кафедры акушерства и гинекологии. ГБОУ ВПО «Уральский государственный медицинский университет». Заведующий женской консультацией МАУ ЦГБ 20. E-mail: hajak78@mail.ru.

Алиса Алексеевна Волкова — канд. мед. наук, врач акушер-гинеколог женской консультации МБУ ЦГКБ № 24. E-mail: alisakro@yandex.ru.

Olga S. Grebneva — Post-graduate, Department of Obstetrics and Gynecology. Ural State Medical University. Obstetrician-gynecologist urgent gynecological department of the central city hospital №24. E-mail: aspirant-gkb24@mail.ru.

Marina Ju. Zilber — Ph.D., professor, Head of the medical center network “Medical Consulting Group”. E-mail: aza7777777@gmail.com.

Hadzhak G. Agajan — Post-graduate, Department of Obstetrics and Gynecology. Ural State Medical University. Head women's clinic of central city hospital No 20. E-mail: hajak78@mail.ru.

Alisa A. Volkova — Candidates of Medical Science. Obstetrician-gynecologist women's clinic central city hospital No 24. E-mail: alisakro@yandex.ru.