

**Е.В. Спиридонова,  
Е.В. Ковалёв**

## **ФАКТОРЫ РИСКА ПЕРИНАТАЛЬНОЙ И АКУШЕРСКОЙ ПАТОЛОГИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ЦИТОКИНОВОГО И ОКСИДАТИВНОГО СТАТУСА БЕРЕМЕННОЙ**

*УО «Витебский государственный медицинский университет»*

*кафедра акушерства и гинекологии*

*Витебск, 210023, Республика Беларусь*

*Vitebsk State Medical University*

*Department of Obstetrics and Gynecology*

*Vitebsk, 210023, Republic of Belarus*

*e-mail: kovalev.vitebsk@synlab-eml.by*

**Ключевые слова:** амниотическая жидкость, факторы риска, цитокины, воспаление

**Key words:** amniotic fluid, risk factors, inflammation, cytokines

**Реферат.** Факторы риска перинатальной и акушерской патологии зависят от цитокинового и оксидативного статуса вагитной. Спиридонова О.В., Ковальов С.В. Методом дослідження було встановити фактори ризику перинатальних пошкоджень у новонароджених залежно від рівня секреції в навколоплідному середовищі цитокинів і нітратів / нітритів. Всього було обстежено 464 пацієнтки. Вміст ІЛ-1 $\beta$ , ІЛ-2, ІЛ-4, ІЛ-10, інтерферону- $\gamma$ , ФНП- $\alpha$  в амніотичній рідині визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу, визначення нітратів і нітритів у навколоплідних водах проводили за методом Грісса в модифікації І.С. Веремій та ін. Вивчено результати пологів, стан новонароджених і морфологічну будову послідів. З метою визначення факторів ризику були розраховані відношення шансів (ВШ) для результатів пологів, перинатальної патології та пошкоджень плаценти. Встановлено, що загострення хронічного пієлонефриту під час вагітності збільшує ВШ розвитку перинатальної патології нервової системи в 9,6 разів ([95% ДІ 3,8; 17,0],  $p=0,008$ ) і народження маловагої дитини – у 13,2 ([95% ДІ 4,3; 25,3];  $p=0,03$ ). При формуванні синдрому «короткої» шийки матки під час вагітності збільшується ВШ розвитку респіраторного дистрес-синдрому у 8,0 разів ([95% ДІ 2,2; 16,7],  $p=0,019$ ), перинатальної патології нервової системи – в 11,4 ([95% ДІ 2,8; 17,3],  $p=0,005$ ). Гострі респіраторні інфекції до 18 тижнів збільшують ВШ розвитку респіраторного дистрес-синдрому в 27,6 ([95% ДІ 11,7; 46,2],  $p=0,021$ ), затримки росту плода в 11,0 разів ([95% ДІ 2,0; 21,6],  $p=0,006$ ). Передчасні пологи і реалізація ВУІ супроводжуються зниженням у навколоплідному середовищі концентрації ІЛ-4, ІЛ-10 і посиленням активності ІЛ-2, інтерферону- $\gamma$  при синергічному збільшенні концентрації NO $_2$ - / NO $_3$ -. Перинатальному пошкодженню нервової системи при наявності загострення хронічного пієлонефриту, ГРІ в терміні до 18 тижнів, синдрому «короткої» шийки матки, ПРПО передують зниження вмісту в амніотичній рідині ІЛ-4 та ІЛ-10, зменшення концентрації NO $_2$ - / NO $_3$ - і збільшення прозапальної активності за рахунок ФНО- $\alpha$ .

**Abstract.** Risk factors of perinatal and obstetric pathology depending on cytokines and oxidative status of a pregnant. Spiridonova Ye.V., Kovalyov Ye.V. The aim of the study was to determine risk factors for perinatal damage in newborns depending on the level of cytokines secretion and nitrate/nitrite amount in the amniotic fluid. A total of 464 patients were examined. The content of IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-4, IL-10, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  in the amniotic fluid were determined by ELISA, evaluation of nitrate and nitrite amount was performed by Griess reaction in Veremey et al. modification. Outcomes of labor, neonatal status and morphological structure of placentas were studied. To determine the risk factors odds ratios (OR) for delivery outcomes, perinatal pathology and damage the placenta were calculated. It was found that the exacerbation of chronic pyelonephritis during pregnancy increases the odds of perinatal pathology of the nervous system by 9.6 times ([95% CI 3.8, 17.0],  $p=0.008$ ) and low birth weight – by 13.2 ([95% CI 4.3, 25.3];  $p=0.03$ ). The syndrome of "short" cervix during pregnancy increases the odds of respiratory distress syndrome by 8.0 times ([95% CI 2.2, 16.7],  $p=0.019$ ), perinatal pathology of the nervous system by 11.4 ([95% CI 2.8, 17.3],  $p=0.005$ ). Acute respiratory infections up to 18 weeks increase the or of respiratory distress syndrome by 27.6 ([95% CI 11.7, 46.2],  $p=0.021$ ), fetal growth retardation by 11.0 times ([95% CI 2.0, 21.6],  $p=0.006$ ). Preterm delivery and implementation of intrauterine infection is followed by a decrease of IL-4, IL-10 concentration and enhancement of IL-2, IFN- $\gamma$  in the amniotic fluid with synergistic increase in the concentration of NO $_2$ /NO $_3$ -. Perinatal damage of the nervous system in the presence of acute pyelonephritis, acute respiratory infections in the term of up to 18 weeks, syndrome of "short" cervix, PROM is preceded by reduction of IL-4 and IL-10, decrease of NO $_2$ - / NO $_3$ - and increased activity of TNF- $\alpha$  in the amniotic fluid.

Беременность – сложный мультифакторный биологический процесс, для физиологического течения которого требуется слаженная работа многих функциональных систем. Продукция оксида азота (NO) является ключевым механизмом, обеспечивающим вазодилатацию в фетоплацентарном комплексе [4]. Рядом исследований показано, что нарушение синтеза NO и окислительный стресс приводит к формированию ряда таких осложнений беременности, как гестоз, задержка роста плода (ЗРП) и другим [1, 5, 7]. Другую важную характеристику физиологической беременности представляет собой баланс про- и противовоспалительных цитокинов в организме беременной женщины в целом, и в амниотической среде в частности. Именно нарушение данного равновесия представляется основным патогенетическим механизмом возникновения преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) [2].

Для изучения адекватности продукции NO во время беременности как нельзя лучше подходят околоплодные воды. Представляя собой непосредственную околоплодную среду, амниотическая жидкость содержит в себе биологические соединения не только плодового происхождения, но и вещества плацентарного комплекса. Содержание продуктов деградации NO – нитратов и нитритов растёт с увеличением срока беременности, при этом концентрация данных соединений при осложнённой беременности статистически значимо выше, чем при неосложнённой [8]. Воспалительный процесс оказывает влияние на продукцию NO, однако и оксид азота, в свою очередь, модулирует ответ макроорганизма на инфекционный процесс [6]. Предположительно, установление характера данных взаимодействий может иметь предиктивное значение для прогнозирования формирования осложнений гестации.

Целью настоящего исследования было установить факторы риска перинатальных повреждений у новорожденных в зависимости от уровня секреции в околоплодной среде цитокинов и продуктов деградации оксида азота.

### МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

В исследование было включено 464 пациентки, которым в сроке 18 недель беременности был произведен диагностический амниоцентез по генетическим показаниям. Содержание ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  в амниотической жидкости определяли методом твердофазного иммуноферментного анализа, используя наборы Вектор-Бест (РФ) в соответствии с протоколами исследования фирм-разработчиков. Определение нитратов и нитритов в

околоплодных водах проводили по методу Грисса в модификации И.С. Веремей и др. [3]. Были изучены исходы родов, состояние новорожденных и морфологическое строение последов. С целью определения факторов риска были рассчитаны отношения шансов (ОШ) для исходов родов, перинатальной патологии и повреждений плаценты.

### РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

В течение всей беременности фиксировались все осложнения гестационного процесса, связанные с воздействием инфекционного фактора. Также отслеживались проявления фетоплацентарной недостаточности и хронической гипоксии плода. Данные о наблюдаемых состояниях представлены в таблице 1.

Следует отметить, что преобладающая частота патологических состояний, фиксируемых во время беременности, по-прежнему приходится на ФПН и ХГП либо на их сочетание, при этом общая частота этой патологии составила 78,9% [95%ДИ 73,3; 83,7], что соответствует литературным данным. Однако нет четких критериев диагноза ФПН или ХГП при их рутинном выставлении.

Частота возникновения перинатальной патологии составила 14,6% [95% ДИ 10,6; 19,7], здоровыми родилось 199 детей. В 11 случаях (2,4% [95% ДИ 1,3; 4,3] выявлено сочетание воспалительных изменений последа и перинатальной патологии у новорожденного. При этом в 6 случаях из 11 женщины во время беременности перенесли инфекционно-воспалительное заболевание и были пролечены, а у 5 не было проявлений инфекционно-воспалительной патологии во время беременности. Недоношенными родились 14 детей, что составило 14% случаев [95% ДИ 8; 22] от зарегистрированной перинатальной патологии. При этом с респираторным дистресс-синдромом родилось 6 новорожденных (6,1% случаев [95% ДИ 3,2; 12,1%]). Асфиксия новорожденных встречалась у 8 новорожденных (7,9% случаев [95% ДИ 3,9; 15,1]). Перинатальная патология нервной системы осложнила течение неонатального периода у 22 новорожденных (21,8% случаев [95% ДИ 14,8-30,9]), внутриутробные инфекции у 7 новорожденных (6,9% случаев [95% ДИ 3,2; 13,9]), при этом инфекция, специфичная для перинатального периода, выявлена у 5 новорожденных, врожденная пневмония у 2. Гипотрофия новорожденных была диагностирована у 11 новорожденных, что составило 10,9% [95% ДИ 6,0; 18,6] случаев.

**Частота встречаемости во время беременности воспалительных заболеваний различной этиологии, фетоплацентарной недостаточности, хронической гипоксии плода**

Исследуемые состояния матери, плода и околоплодной среды	Общее количество случаев заболеваний (N=233)		
	n	%	95% ДИ
Гестационный пиелонефрит	7	3,0	1,3; 6,2
Обострение хронического пиелонефрита	12	5,2	2,9; 8,9
Острые респираторные инфекции до 18 недель беременности	19	8,2	5,2; 12,5
Синдром «короткой» шейки матки	16	6,9	4,2; 10,9
Многоводие	31	13,3	9,5; 18,3
Маловодие	48	20,6	15,9; 26,3
Задержка роста плода	14	6,0	3,5; 9,9
Фетоплацентарная недостаточность	69	29,6	24,1; 35,8
Хроническая гипоксия плода	61	26,2	20,9; 32,2
Фетоплацентарная недостаточность и хроническая гипоксия плода	54	23,2	18,2; 29,0
Преждевременный разрыв плодных оболочек	14	6,0	3,5; 9,9
Угрожающие преждевременные роды	52	22,3	17,4; 28,1

При расчете шансов было установлено, что обострение хронического пиелонефрита во время беременности увеличивает ОШ развития перинатальной патологии нервной системы в 9,6 раза ([95% ДИ 3,8; 17,0],  $p=0,008$ ) и рождения маловесного ребенка – в 13,2 ([95% ДИ 4,3; 25,3];  $p=0,03$ ).

При формировании синдрома «короткой» шейки матки во время беременности увеличивается ОШ развития респираторного дистресс-синдрома в 8,0 раз ([95% ДИ 2,2; 16,7],  $p=0,019$ ), перинатальной патологии нервной системы – в 11,4 ([95% ДИ 2,8; 17,3],  $p=0,005$ ). ПРПО увеличивает ОШ развития перинатальной патологии нервной системы в 6,3 раза ([95% ДИ 1,3; 31,7],  $p=0,038$ ). Также установлено, что заболевание беременной женщиной острыми респираторными инфекциями до 18 недель увеличивает ОШ развития респираторного дистресс-синдрома в 27,6 ([95% ДИ 11,7; 46,2],  $p=0,021$ ), задержки роста плода в 11,0 раз ([95% ДИ 2,0; 21,6],  $p=0,006$ ). Также следует отметить увеличение шансов появления осложнений беременности и/или неблагоприятных перинатальных исходов при появлении симптомов угрожающих преждевременных родов в 6,5 раз ([95% ДИ 4,1; 15,7],  $p=0,049$ ) у никотинзависимых матерей. Для

частоты возникновения ФПН и ХГП не было получено достоверного увеличения значений ОШ, что косвенно может свидетельствовать о гипердиагностике данных состояний вследствие размытости диагностических критериев и переоценке данных ультразвукового сканирования.

При изучении 464 последов изолированные морфологические признаки воспалительной реакции выявлены в 83 случаях (17,9% [95% ДИ 14,7; 21,6]), сочетание нескольких признаков – в 28 (33,7% [95% ДИ 24,5; 44,5]), патологии не было выявлено в 381 случае (82,1% [95% ДИ 78,4; 85,3]). Мембранит, как единственная реакция плаценты воспалительного характера, встречается в 24 случаях (28,9% [95% ДИ 20,2; 39,5]), хорионит – в 14 случаях (16,9% [95% ДИ 10,2; 26,5]), децидуит – в 17 случаях (20,5% [95% ДИ 13,1; 30,5]). При выявлении нескольких морфологических признаков воспаления в последе было установлено, что преобладающим сочетанием был мембранит и хорионит, которые встречались в 22 случаях (26,5% [95% ДИ 18,2; 36,9]).

Для расчета шансов формирования воспалительных изменений в последе в зависимости от патологических состояний, возникших во время беременности, было выделено три группы пациентов. Первую группу составили 56 беременных

женщин (12,1% случаев [95% ДИ 9,4; 15,4]), у которых по данным морфологического исследования был один признак инфицирования, во вторую группу вошли 29 беременных женщин (6,3% случаев [95% ДИ 4,4; 8,9]) с двумя и более сочетанными морфологическими признаками инфицирования последа, а третья группа состояла из 379 пациенток (81,7% случаев [95% ДИ 77,9; 85,0]), не имеющих воспалительных изменений в последе.

Установлено, что при многоводии увеличиваются в 4,2 раза [95% ДИ 3,3; 12,8]  $p=0,004$  шансы повреждения последа в виде сочетания децидуита и хорионита. При маловодии увеличивается в 8,9 раза ([95% ДИ 2,3; 14,9],  $p=0,011$ ) ОШ развития сочетанного повреждения последа в виде децидуита, хорионита и мембранита. При наличии у женщины во время беременности симптомов прерывания беременности и синдрома «короткой» шейки матки увеличиваются ОШ развития децидуита в 8,4 раза ([95% ДИ 2,3; 23,7],  $p=0,038$ ). Наличие явлений цервицита во время беременности увеличивает ОШ развития хорионита в 13,5 раз ([95% ДИ 3,2; 15,3],  $p=0,031$ ).

При ЗРП возрастают шансы развития в последе сочетанного поражения воспалительного характера в виде хорионита и мембранита – ОШ=9,1 [95% ДИ 2,8; 15,8],  $p=0,003$ .

Наличие повреждений последа воспалительного характера в виде мембранита сочетается с увеличением ОШ нарушения адаптации по церебральному типу в неонатальном периоде и составляет 5,3 ([95% ДИ 3,1; 10,8],  $p=0,004$ ), врожденных пороков сердца – 17,7 ([95% ДИ 1,1; 29,3],  $p=0,049$ ), инфекций, специфичных для перинатального периода – 11,8 ([95% ДИ 3,9; 37,9],  $p=0,009$ ). При наличии децидуита в последе наблюдается увеличение шансов рождения недоношенного ребенка в 10,5 ([95% ДИ 4,0; 15,7],  $p=0,006$ ), маловесного – в 10,5 ([95% ДИ 3,1; 14,3],  $p=0,04$ ). ОШ формирования врожденной пневмонии при наличии хорионита составляют 19,2 ([95% ДИ 5,2; 21,8],  $p=0,043$ ); инфекций, специфичных для перинатального периода – 12,8 ([95% ДИ 2,0; 14,9],  $p=0,007$ ); врожденных пороков сердца – 19,2 ([95% ДИ 1,2; 31,4],  $p=0,048$ ).

Исходя из установленных факторов риска развития перинатальной патологии, было проанализировано состояние противовоспалительного и провоспалительного звена цитокинов, секретируемых в околоплодной среде, и продуктов деградации оксида азота в амниотической жидкости. С учётом особенностей течения настоящей беременности, а также в зависимости от наличия перинатальной патологии у ново-

рожденных были выделены следующие группы пациенток. В I группу вошли 12 беременных с обострением хронического пиелонефрита, во II группу вошло 19 женщин с перенесенной острой респираторной инфекцией в сроке до 18 недель беременности, в III группу вошли 16 пациенток с синдромом «короткой» шейки матки, в IV группу вошло 14 беременных женщин, родивших преждевременно, в V группу вошли 8 пациенток, родивших детей с асфиксией; VI группу составили 22 беременные женщины, родившие детей, неонатальный период у которых осложнился патологией нервной системы; в VII группу вошло 9 женщин с проявлением внутриутробной инфекции у новорожденных. Контрольную группу составили 54 пациентки, новорожденные у которых не имели перинатальной патологии.

Данные о концентрации ИЛ-1 $\beta$ , ИЛ-2, ИЛ-4, ИЛ-10, интерферона- $\gamma$ , ФНО- $\alpha$  и NO<sup>2</sup>/NO<sup>3</sup> представлены в таблице 2.

Анализ полученных данных позволяет судить о том, что околоплодная среда реагирует на перенесенную беременной женщиной ОРИ увеличением концентрации интерферона- $\gamma$  в сравнении с контрольной группой и составляет 106,3 нмоль/л [95% ДИ 64,2; 137,1] и 56,8 нмоль/л [95% ДИ 11,8; 72,8] соответственно ( $p < 0,05$ ). При этом следует отметить содружественное снижение концентрации нитратов/нитритов в сравнении с контрольной группой – 27,6 мкмоль/л [95% ДИ 22,4; 33,1] и 52,1 мкмоль/л [95% ДИ 48,1; 58,7] соответственно ( $p < 0,05$ ).

Наличие синдрома «короткой» шейки матки проявляется увеличением концентрации ФНО- $\alpha$ , в сравнении с контрольной группой, что составляет соответственно 38,9 нмоль/л [95% ДИ 26,7; 97,3] и 9,7 нмоль/л [95% ДИ 1,2; 24,9] ( $p < 0,05$ ).

При анализе цитокиновых реакций в околоплодной среде в 18 недель у беременных женщин с наличием установленных факторов риска и преждевременными родами наблюдается активация провоспалительного звена за счет увеличения медианных значений концентрации ИЛ-2 в 978 раз, и снижение активности противовоспалительного звена за счет снижения медианных концентраций ИЛ-4 в 3,2, ИЛ-10 в 4,1 раза ( $p < 0,05$ ). Такую интенсивную реакцию со стороны ИЛ-2 может объяснить тот факт, что в эту группу вошло 6 новорожденных в сроки 24-26 недель, 2 с врожденной пневмонией и 4 с респираторным дистресс-синдромом. В группе беременных женщин, родивших детей с перинатальным повреждением нервной системы, в околоплодной среде в 18 недель наблюдалось снижение активности противовоспалительного

звена за счет снижения медианных концентраций ИЛ-4 в 2,4 раза, ИЛ-10 в 3,0 раза, при сочетанном увеличении провоспалительной активности за счет увеличения медианных концентраций ФНО- $\alpha$  в 4,8 раза ( $p < 0,05$ ). Аналогичная картина сложилась и при реализации внутриутробной инфекции, однако увеличение активности провоспалительной составляющей происходило за счет роста медианных значений концентрации интерферона- $\gamma$  в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). Обращает на себя внимание тот факт, что концентрация  $\text{NO}^2/\text{NO}^3$

в околоплодной среде в 18 недель беременности у женщин, родивших преждевременно, и у женщин, новорожденные у которых родились с внутриутробным инфицированием, выше, чем в контрольной группе, и составляет 89,2 мкМ [95% ДИ 60,1; 96,2] и 86,8 мкМ [95% ДИ 76,2; 100,6] против 52,1 мкМ [95% ДИ 48,1; 58,7] соответственно ( $p < 0,05$ ). Данный факт может быть объяснен тем, что увеличение продукции оксида азота в условиях воспаления идет еще и при активации индуцибельной NO-синтазы.

Таблица 2

**Содержание цитокинов и продуктов деградации оксида азота в околоплодной среде в 18 недель беременности (Ме (25%; 75%))**

Исследуемые группы	Показатели						
	ИЛ-1 $\beta$ , нмоль/л	ИЛ-2, нмоль/л	ИЛ-4, нмоль/л	ИЛ-10, нмоль/л	Интерферон- $\gamma$ , нмоль/л	ФНО- $\alpha$ , нмоль/л	$\text{NO}^2/\text{NO}^3$ , мкмоль/л
I группа (n=12)	0,61 (0,21; 1,29)	2,31 (0,00; 11,8)	118,7 (72,1; 180,2)	252,3 (116,2; 301,8)	59,7 (9,2; 84,1)	17,8 (5,6; 41,4)	36,7* (31,0; 44,3)
II группа (n=19)	0,36 (0,02; 1,12)	0,16 (0,00; 6,52)	123,4 (68,2; 168,7)	199,8 (171,4; 296,2)	106,3* (64,2; 137,1)	11,3 (2,9; 60,2)	27,6* (22,4; 33,1)
III группа (n=16)	0,27 (0,00; 0,98)	0,11 (0,00; 3,98)	112,3 (87,6; 170,1)	243,1 (200,3; 284,5)	49,1 (24,5; 66,3)	38,9* (26,7; 97,3)	44,2 (38,6; 54,2)
IV группа (n=14)	0,51 (0,27; 1,13)	78,24* (29,31; 128,35)	44,7* (19,2; 106,4)	68,1* (43,4; 138,1)	68,3 (26,4; 90,5)	27,8 (13,2; 47,8)	89,2* (60,1; 96,2)
V группа (n=8)	0,32 (0,00; 0,46)	0,08 (0,00; 3,11)	164,1 (102,6; 179,2)	248,9 (207,3; 291,5)	38,2 (8,1; 63,7)	18,3 (4,9; 36,2)	56,1 (50,1; 60,9)
VI группа (n=22)	0,41 (0,00; 0,86)	0,12 (0,00; 0,37)	60,8* (24,5; 110,7)	92,1* (57,3; 178,6)	63,7 (21,2; 85,5)	46,2* (28,1; 75,6)	26,4* (21,3; 34,7)
VII группа (n=9)	0,67 (0,00; 1,79)	30,76 (0,00; 41,86)	61,8* (53,8; 108,1)	42,2* (29,8; 58,3)	71,4* (62,0; 83,2)	39,3 (11,9; 43,3)	86,8* (76,2; 100,6)
Контрольная группа (n=54)	0,38 (0,00; 0,52)	0,08 (0,00; 4,28)	142,3 (113,7; 158,4)	276,6 (232,1; 300,2)	56,8 (11,8; 72,8)	9,7 (1,2; 24,9)	52,1 (48,1; 58,7)

Примечания: \* - статистически значимые различия в сравнении с контрольной группой,  $p < 0,05$ .

При анализе околоплодных вод у беременных женщин, перенесших ОРИ до 18 недель беременности, и в группе женщин с наличием хронического пиелонефрита установлено, что концентрации  $\text{NO}^2/\text{NO}^3$  в обоих случаях ниже, чем в контрольной группе, и составили 36,7 мкМ [95% ДИ 31,0; 44,3] и 27,6 мкМ [95% ДИ 22,4; 33,1] против 52,1 мкМ [95% ДИ 48,1; 58,7] соответственно ( $p < 0,05$ ).

Также следует отметить низкую в сравнении с контрольной группой концентрацию  $\text{NO}^2/\text{NO}^3$  (26,4 мкМ [95% ДИ 21,3; 34,7] и 52,1 мкМ [95% ДИ 48,1; 58,7], соответственно,  $p < 0,05$ ) в околоплодных водах у беременных женщин, не-

онатальный период новорожденных которых осложнился патологией нервной системы.

**ВЫВОДЫ**

1. Фактором риска перинатальной патологии нервной системы и ЗРП является обострение хронического пиелонефрита, ОРИ в первые 18 недель беременности, синдром «короткой» шейки матки, ПРПО.

2. Факторами риска для развития респираторного дистресс-синдрома плода являются синдром «короткой» шейки матки и ОРИ, перенесённая женщиной в первые 18 недель беременности.

3. Реализация такого осложнения гестационного процесса, как преждевременные роды, и

реализация ВУИ сопровождаются снижением противовоспалительной активности в околоплодной среде за счет ИЛ-4, ИЛ-10 и усилением активности противовоспалительной составляющей за счёт ИЛ-2, интерферона- $\gamma$  при синергичном увеличении концентрации NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>.

4. Реализации перинатального повреждения нервной системы при наличии таких факторов

риска, как обострение хронического пиелонефрита, ОРИ в сроке до 18 недель, синдрома «короткой» шейки матки, ПРПО, предшествует снижению противовоспалительной активности амниотической жидкости (ИЛ-4, ИЛ-10), уменьшение концентрации NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub>- и увеличение провоспалительной активности за счет ФНО- $\alpha$ .

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Ковалёв, Е.В. Оценка показателей перекисного окисления липидов, антиоксидантной системы крови и состояния эндотелия у пациентов при формировании задержки роста плода / Е.В. Ковалёв, Ю.В. Занько, Н.Н. Яроцкая // Вестник Витебск. гос. мед. ун-та. – 2014. – Т. 13, № 5. – С. 74-80.

2. Патогенетическая значимость нарушений метаболического и цитокинового гомеостаза околоплодных вод в развитии несостоятельности околоплодных оболочек / Л.И. Дятлова [и др.] // Цитокины и воспаление. – 2014. – Т. 13, № 1. – С. 16-22.

3. Фотометрический метод определения нитратов и нитритов в биологических жидкостях № 91-0008: утв. М-вом Здравоохранения Респ. Беларусь 19.03.2001 / А.П. Солодков [и др.]; разработчик Витебский гос. мед. ун-т. – Витебск: ВГМУ, 2001. – 7 с.

4. Krause, B.J. Role of nitric oxide in placental vascular development and function / B.J. Krause,

M.A. Hanson, P. Casanello // Placenta. – 2011. – Vol. 32, N 11. – P. 797-805.

5. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants / T. Hata [et. al.] // Hum. Reprod. – 1998. – Vol. 13, N 4. – P. 1070-1073.

6. Nitric Oxide Sustains IL-1 $\beta$  Expression in Human Dendritic Cells Enhancing Their Capacity to Induce IL-17-Producing T-Cells [Electronic resource] / C. Obregon [et.al.] // PLoS One. – 2015. – Mode of access : <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120134>. – Date of access : 15.04.2015.

7. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia / T. Johal [et. al.] // Br. J. Clin. Pharmacol. – 2014. – Vol. 78, N 2. – P. 244-257.

8. Von Mandach U. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy / U. von Mandach, D. Lauth, R. Huch // J. Matern. Fetal. Neonatal. Med. – 2003. – Vol. 13, N 1. – P. 22-27.

## REFERENCES

1. Kovalev EV, Zanko YuV, Yarotskaya NN. [Evaluation indicators of lipid peroxidation, antioxidant system of the blood and endothelial patients in the formation of fetal growth retardation]. Vestnik Vitebskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2014;13(5):74-80. Russian.

2. Dyatlova LI, Mikhaylov AV, Chesnokova NP, Ponukalina EV, Glukhova TN. [The pathogenic significance of metabolic disturbances and cytokine homeostasis of amniotic fluid in the development of insolvency of membranes]. Tsitokiny i vospalenie. 2014;13(1):16-22. Russian.

3. Solodkov AP. [Photometric method for the determination of nitrate and nitrite in biological fluids N 91-0008: approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 19.03.2001]. Vitebsk: VSMU 2001;7. Russian.

4. Krause BJ, Hanson MA, Casanello P. Role of nitric oxide in placental vascular development and function. Placenta. 2011;32(11):797-805.

5. Hata T, Hashimoto M, Manabe A, Aoki S, Iida K, Masumura S [et.al.]. Maternal and fetal nitric oxide synthesis is decreased in pregnancies with small for gestational age infants. Hum Reprod. 1998;13(4):1070-3.

6. Obregon C, Graf L, Chung KF, Cesson V, Nicod LP. Nitric Oxide Sustains IL-1 $\beta$  Expression in Human Dendritic Cells Enhancing Their Capacity to Induce IL-17-Producing T-Cells. PLoS One. 2015;10(4):e0120134. Available from: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0120134>.

7. Johal T, Lees CC, Everett TR, Wilkinson IB. The nitric oxide pathway and possible therapeutic options in pre-eclampsia. Br J Clin Pharmacol. 2014;78(2):244-57.

8. Von Mandach U, Lauth D, Huch R. Maternal and fetal nitric oxide production in normal and abnormal pregnancy. JMatern Fetal Neonatal Med. 2003;13(1):22-27.

Стаття надійшла до редакції  
06.10.2016