

Information about the authors

A.O. Safonova* – Postgraduate student

M.M. Arutyunyan – Student

Yu.A. Dudareva – Doctor of Sciences (Medicine), Professor

*Автор, ответственный за переписку (Corresponding author):

arct-alina@mail.ru

УДК: 618.231

ОСОБЕННОСТИ ЦИТОКИНОВОГО СТАТУСА У БЕРЕМЕННЫХ С ПРЕГЕСТАЦИОННЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Сероштанова Дарья Николаевна², Дударева Юлия Алексеевна¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии с курсом ДПО

ФГБОУ ВО «Алтайский государственный медицинский университет» Минздрава России

²КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр»

Барнаул, Россия

Аннотация

Введение. Одной из актуальных проблем во всём мире является особенности ведения беременности у женщин с прегестационным сахарным диабетом. **Цель исследования** - оценить возможности определения уровня цитокинов в крови беременных женщин, как одних из предикторов прогнозирования перинатальных осложнений у женщин с прегестационным СД. **Материал и методы.** Аналитическое, контролируемое исследование, которое проводилось на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» с 2019 по 2024 гг включены 136 беременных с прегестационным СД, из них 69 женщин с СД 1 типа (1 группа), 67 женщин с СД 2 типа (2 группа), контрольную группу составили 76 женщины. Проводился сбор клинико-анамнестических данных, лабораторное обследование, гликемического профиля и определение уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-8, ИЛ-10) в сыворотке крови. **Результаты.** Предикторы перинатальных осложнений у беременных с прегестационным СД 1 типа были установлены: семейный анамнез СД, среди эхографических признаков: гепатомегалия плода, размеры окружности головы, живота, а также сывороточное содержание в крови ИЛ-10 более 3,0 пг/мл ($F=3,301$, $p=0,001$). Предикторы перинатальных осложнений у беременных с прегестационным СД 2 типа были установлены: семейный анамнез сахарного диабета, длительность течения сахарного диабета, хроническая артериальная гипертензия. С достаточно хорошей прогностической точностью 86,0%, показали влияние следующие цитокины: ИЛ-10 ($F 27,7$, $p=0,001$), уровень более 3,0 пг/мл ($RR = 10.1$; $p=0,001$), далее ИЛ-8 ($F 12,3$, $p=0,001$), при этом уровень ИЛ-8 $\geq 7,0$ пг/мл: ($RR = 2.32$; $p=0,014$), ИЛ-6 ($F 7,1$, $p=0,011$), уровень выше 1,8 пг/мл ($RR = 5.04$; $p=0,017$). **Выводы.** определение цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с прегестационным сахарным диабетом, можно рассматривать как предикторы перинатальных осложнений.

Ключевые слова: прегестационный сахарный диабет, ИЛ-10, перинатальные осложнения, беременность.

FEATURES OF CYTOKINE STATUS IN PREGNANT WOMEN WITH PREGESTATIONAL DIABETES MELLITUS, THEIR ROLE IN PREDICTING PERINATAL COMPLICATIONS

Yulia Alekseevna Dudareva¹, Darya Nikolaevna Seroshtanova²

¹Department of Obstetrics and Gynecology with a course of additional professional education

Altai State Medical University, Barnaul, Russia;

²Altai Regional Clinical Perinatal Center, Barnaul, Russia;

Abstract

Introduction. One of the pressing problems all over the world is the peculiarities of pregnancy management in women with pregestational diabetes mellitus. **The aim** of the study was to evaluate the possibilities of determining the level of cytokines in the blood of pregnant women, as one of the predictors of predicting perinatal complications in women with pregestational diabetes. **Material and methods.** An analytical, controlled study, which was conducted on the basis of the Altai Regional Clinical Perinatal Center from 2019 to 2024, included 136 pregnant women with pregestational diabetes, including 69 women with type 1 diabetes (group 1), 67 women with type 2 diabetes (group 2), the control group consisted of 76 women. The collection of clinical and anamnestic data, laboratory examination, glycemic profile and determination of the level of cytokines (IL-6, IL-8, IL-10) in the blood serum were carried out. **Results.** Predictors of perinatal complications in pregnant women with pregestational type 1 diabetes were established: family history of diabetes, among the echographic signs: fetal hepatomegaly, head and abdominal circumference, as well as serum IL-10 content in the blood over 3.0 pg/ml ($F=3.301$, $p=0.001$). Predictors of perinatal complications in pregnant women with pregestational type 2 diabetes were established: family history of diabetes mellitus, duration of diabetes mellitus, chronic arterial hypertension. With a fairly good prognostic accuracy of 86.0%, the following cytokines showed an effect: IL-10 ($F 27.7$, $p = 0.001$), level more than 3.0 pg / ml ($RR = 10.1$; $p = 0.001$), then IL-8 ($F 12.3$, $p = 0.001$), while the level of IL-8 ≥ 7.0

pg / ml: (RR = 2.32; p = 0.014), IL-6 (F 7.1, p = 0.011), level above 1.8 pg / ml (RR = 5.04; p = 0.017). **Conclusions.** determination of cytokines in the blood serum of pregnant women with pregestational diabetes mellitus can be considered as predictors of perinatal complications.

Key words: pregestational diabetes mellitus, IL-10, perinatal complications, pregnancy.

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день одной из актуальных проблем междисциплинарного характера является особенности ведения беременности у женщин с прегестационным сахарным диабетом, поиск возможных предикторов осложнений беременности, родов, неблагоприятных перинатальных исходов. Актуальность данной проблемы с каждым годом увеличивается, так как растет частота сахарного диабета не только в России, но и во всем мире [1], растет частота акушерских и перинатальных осложнений у женщин с прегестационными формами СД [2]. Не прекращается поиск возможных факторов риска и эффективных предикторов, позволяющих стратифицировать категорию риска и осуществить персонифицированное ведение беременности у женщин с одной из экстрагенитальных патологий, как правило имеющее полиморбидность [3]. Наличие диабетической васкулопатии, вследствие эндотелиальной дисфункции и асептического воспаления, также может влиять на функцию плаценты, повышая, таким образом, риск задержки роста плода, преэклампсии и преждевременных родов [4].

Одним из параметров, который, в том числе характеризует эндотелиальную дисфункцию является баланс про- и противовоспалительных цитокинов, так как цитокины во время физиологической и патологической беременности играют роль регуляторов происходящих процессов, прежде всего, за счет влияния «окислительного стресса», TNF- α и IL 6, являются характерными биологическими маркерами «асептического воспаления», которое лежит в основе плацентарной дисфункции [5].

Цель исследования – оценить возможности определения уровня цитокинов в крови беременных женщин с прегестационным сахарным диабетом, как одних из предикторов прогнозирования перинатальных осложнений у женщин с прегестационным СД.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В аналитическое, контролируемое исследование, которое проводилось на базе КГБУЗ «Алтайский краевой клинический перинатальный центр» с 2019 по 2024гг включены 136 беременных с прегестационным СД, из них 69 женщин с СД 1 типа (1 группа), 67 женщин с СД 2 типа (2 группа), контрольную группу составили 76 женщины. Всего в исследовании приняли участие 212 женщин. Критерием исключения из сопоставляемых групп были: несовместимые с жизнью врожденные аномалии развития плода, отказ пациентки от участия в исследовании, возраст пациенток младше 18 лет и старше 46 лет; декомпенсированная экстрагенитальная патология, беременность, наступившая в результате вспомогательных репродуктивных технологий.

Проводился сбор клинико-анамнестических данных, выкопировка данных из медицинской документации, лабораторное обследование включало, как общеклинические методы обследования, с оценкой гликемического профиля, так и определение уровня цитокинов (ИЛ-6, ИЛ- 8, ИЛ-10) в сыворотке крови. Проводилось ультразвуковое исследование с оценкой фетометрических параметров, анатомии плода, плацентарного комплекса, цервикометрия проводилась на аппарате экспертного класса уровень Voluson E10 (Австрия), проводилась оценка состояния плода методом кардиотокографии.

Статистический анализ проводился с использованием статистических программ: Microsoft Exell 2016 и IBM SPSS, Statistics 26. Для оценки значимости полученных показателей применялся U-критерий Манна-Уитни, а также критерии χ^2 Пирсона, точный критерий Фишера, дисперсионный анализ (ANOVA) с определением F-статистики Фишера-Снедекора. Значимым считался уровень значимости $p < 0,05$. значимости переменной.

С целью прогнозирования перинатальных осложнений, в которые были включены дистресс-плода, диабетическая фетопатия, гипоксически ишемическая энцефалопатия новорожденных, с помощью логистического регрессионного анализа проведен расчет

коэффициентов (b) для каждого предиктора, имеющего наиболее значимое влияние на формирование осложнений. В начальную модель включались более 25 факторов риска, среди которых определены наиболее «весомые» предикторы для каждого типа СД. Полученные регрессионные коэффициент $\exp|b|$, значения которых приведены ниже, показывают во сколько раз изменяется риск при наличии тех или иных факторов риска (предикторов). Определялось отношение шансов, больше единицы говорит о положительной связи предиктора и возможности реализацией риска.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Сравнительный анализ возрастных характеристик пациенток изучаемых групп показал, что пациентки с сахарным диабетом второго типа были закономерно старше, чем женщины с сахарным диабетом 1 типа (соответственно $34,7 \pm 4,7$ и $26,2 \pm 4,3$; $p=0,001$). Закономерно, что длительность течения заболевания больше у женщин с первым типом СД (соответственно $12,6 \pm 3,2$ и $4,6 \pm 2,6$, $p=0,001$), при этом наследственность практически в равной мере отягощена с СД 1 и СД 2-го типа (соответственно 58,0 и 50,9 %, $p=0,838$).

Среди коморбидных экстрагенитальных заболеваний в группе женщин с СД 2 типа хроническая артериальная гипертензия встречалась в 40,3 % (ОШ 9,92; ДИ 2,06; 43.16), избыточная масса тела 19,4 % (ОШ 1.25, ДИ 0.55; 0.96, $p=0.059$), ожирение 65,7% ($p=0,01$).

У женщин с СД 1-го типа, хроническая артериальная гипертензия встречалась лишь у каждой пятой женщины, впрочем, как и избыточная масса тела.

Акушерский анамнез пациенток показал, что среди женщин с СД 2 типа значимо чаще встречались повторнобеременные женщины ($p=0,035$), в отличие от женщин с СД 1 типа ($p=0,05$) и контрольной группы.

Преждевременные роды, которые встречались практически с одинаковой частотой, у каждой пятой женщины с прегестационным СД, при этом значимо чаще, чем в контрольной группе, в которой случаев преждевременных родов не было (соответственно 23,2 и 26,9%, $p=0,010$). Впрочем, как и самопроизвольный выкидыш, практически с одинаковой частотой выявлен у женщин с СД 1 и 2 типа, в отличие от контрольной группы ($p=0,001$).

Уровень гликированного гемоглобина и глюкозы венозной плазмы натощак при первом визите, позволяют предположить отсутствие компенсации сахарного диабета, как следствие, нарушение формирования плаценты с ранних сроков беременности. Так, уровень гликированного гемоглобина в первой группе - 6,9 ммоль/л ($p=0.001$) во второй группе - 5,5 ммоль/л ($p=0,001$), в группе контроля 4,3 ммоль/л ($p=0.029$). Глюкоза венозной плазмы крови натощак в первой группе 6,7 ммоль/л ($p=0.001$), во второй группе - 5,8 ммоль/л ($p=0.001$), в контрольной группе 4,5 ммоль/л ($p=0.001$).

Среди осложнений перинатального периода обращает на себя внимание диабетическая фетопатия, которая выявлена практически у каждой третьей женщины, но несколько чаще у женщин с СД 1 типа, по сравнению со 2 типом СД ($p=0,036$).

Дистресс плода в родах и гипоксически ишемическая энцефалопатия чаще встречалась у женщин с СД, по сравнению с контрольной группой, но в большей степени преобладала у женщин с СД 2 типа (ОШ 46,6; $p=0,0001$), что можно объяснить сочетанием сахарного диабета с другими экстрагенитальными заболеваниями, более частым родоразрешением через естественные родовые пути.

Проведено определение уровня сывороточных цитокинов ИЛ-6 и ИЛ-8 и противовоспалительного цитокина ИЛ-10 у пациенток с прегестационным сахарным диабетом. Установлено, что ИЛ-6 был выше у женщин с СД 2 типа, медиана составила 3,5 [2.1; 49.0] пг/мл по сравнению с СД 1 типа 2,1 [1,5; 33] ($p=0,017$) и контрольной группой 1.75 [1.1; 3.8] ($p=0,002$), а ИЛ-10 значимо выше у женщин с СД 1 и 2 типа, в отличие от контрольной группы, и был равен 4,3 пг/мл ($p_{1-3}=0.0009$) и 4,4 пг/мл ($p_{2-3}=0.0003$) соответственно, в контрольной группе ИЛ-10 равен 2,5 пг/мл ($p_{1-2}=0.764$), но практически сопоставим у женщин с первым и вторым типом. Сывороточное содержание цитокинов у беременных, при дистрессе плода и гипоксически-ишемической энцефалопатии, новорожденных показывает преимущественно

увеличение ИЛ-8 и ИЛ-10, причем ИЛ-8 при СД 2 типа был значимо выше (13,9 пг/мл), чем у женщин с СД 1 типа (5,3 пг/мл), а ИЛ-10 сопоставим между типами диабета ($p_{1-2}=0,764$).

ОБСУЖДЕНИЕ

На первом этапе прогнозирования из всех показателей, выявленных путем оценки клинико-анамнестических, эхографических, стандартных лабораторных данных на основании метода логистической регрессии установлены несколько показателей, имеющих значимый вклад в формирование риска перинатальных осложнений у женщин с СД. Далее с помощью регрессионного и дисперсионного анализов определялась степень влияния каждого из предикторов значимостью коэффициентов в прогностической функции. В работе проводилось прогнозирование основных перинатальных осложнений, характерных для женщин с прегестационным сахарным диабетом и отдельно диабетической фетопатии.

При сахарном диабете первого типа наибольший вклад в прогнозирование диабетической фетопатии имеет ИЛ-10 ($>3,0$ пг/мл) в сыворотке крови женщин, с общей точностью прогноза 86,1 % ($p=0,001$).

Среди предикторов диабетической фетопатии у беременных с прегестационным СД 2 типа были, согласно однофакторного дисперсионного анализа с достаточно хорошей прогностической точностью 86,0%, показали влияние следующие цитокины: ИЛ-6 ($F 7,32$, $p=0,01$), при этом уровень ИЛ-6 $\geq 13,5$ пг/мл ($RR = 6.43$; $p=0,0004$), ИЛ-8 ($F 15,1$, $p=0,001$), уровень выше 13,5 пг/мл ($RR = 4.61$; $p=0,0143$), ИЛ-10 ($F 7,7$, $p=0,001$), при этом уровень более 3,8 пг/мл ($RR = 6.53$; $p=0,011$). Повышение провоспалительных цитокинов, вероятнее всего отражает наличия плацентарных нарушениях, с соответствующими плаценто-ассоциированными клиническими проявлениями, связанными с эндотелиальной дисфункцией у женщин с СД.

Среди предикторов перинатальных осложнений у беременных с прегестационным СД 1 типа были установлены: семейный анамнез СД, среди эхографических признаков: гепатомегалия плода, размеры окружности головы, живота, а также сывороточное содержание в крови ИЛ-10 более 3,0 пг/мл ($F=3,301$, $p=0,001$).

Закономерно, что у женщин с сахарным диабетом 2 типа, в связи с коморбидностью, выраженностью плацентарных нарушений таких предикторов больше. Так, среди предикторов перинатальных осложнений выявлены следующие:

Среди предикторов перинатальных осложнений у беременных с прегестационным СД 2 типа были установлены: семейный анамнез сахарного диабета, длительность течения сахарного диабета, хроническая артериальная гипертензия. С достаточно хорошей прогностической точностью 86,0%, показали влияние следующие цитокины: ИЛ-10 ($F 27,7$, $p=0,001$), при этом уровень более 3,0 пг/мл ($RR = 10.1$; $p=0,001$), далее по силе влияния ИЛ-8 ($F 12,3$, $p=0,001$), при этом уровень ИЛ-8 $\geq 7,0$ пг/мл: ($RR = 2.32$; $p=0,014$), далее ИЛ-6 ($F 7,1$, $p=0,011$), уровень выше 1,8 пг/мл ($RR = 5.04$; $p=0,017$).

ВЫВОДЫ

1. Таким образом, определение содержания цитокинов в сыворотке крови беременных женщин с прегестационным сахарным диабетом, позволяет рассматривать их в качестве предикторов перинатальных осложнений, в совокупности с клинико-анамнестическими, эхографическими признаками, определяет возможности персонализированного мультидисциплинарного ведения беременных, маршрутизацию пациенток, обосновать подходы к родоразрешению.

2. Наиболее перспективным среди предикторов можно рассматривать ИЛ 10, при повышении более $>3,0$ пг/мл, является неблагоприятным прогностическим признаком перинатальных осложнений и неблагоприятных перинатальных исходов, с общей прогностической точностью 86,0% у женщин с прегестационным сахарным диабетом.

СПИСОК ИСТОЧНИКОВ

1. Maternal-foetal complications in pregnancy: a retrospective comparison between type 1 and type 2 diabetes mellitus / Guarnotta V, Mineo MI, Giacchetto E, [et al.] // BMC Pregnancy Childbirth. 2021 Mar 22;21(1):243. doi: 10.1186/s12884-021-03702-y.

2. Дударева, Ю.А. Осложненное течение беременности и перинатальные исходы у женщин с сахарным диабетом 1-го и 2-го типа / Ю.А. Дударева, Д.Н. Сероштанова // Медицинский совет. – 2024. – №18(5). – С.144–149. <https://doi.org/10.21518/ms2024-091>.
3. Распространенность экстрагенитальных факторов риска и их влияние на неблагоприятные исходы беременности / Р.Б. Курбанисмаилов, А.Н. Наркевич, К.А. Виноградов, А.А. Миронова // Siberian Journal of Life Sciences and Agriculture. 2019. – Т. 11, № 3, – С. 12-25.
4. Анализ факторов риска и структуры перинатальных потерь у беременных с сахарным диабетом / Р.В. Капустин, Е. В. Коптеева, Е.Н. Алексеенкова, [и др.]. // Доктор.Ру. – 2021. №20(6). – С. 46–52. DOI: 10.31550/1727-2378-2021-20-6-46-52)
5. Цитокины сыворотки крови и околоплодных вод при некоторых осложнениях беременности / И.И. Крукиер, В.В. Авруцкая, А.А. Григорьянц, [и др.]. // Медицинский вестник Северного Кавказа. – 2019. №14(2). – С. 380-382. DOI – <http://dx.doi.org/10.14300/mnnc.2019.14095>

Сведения об авторах

Д.Н. Сероштанова* - аспирант

Ю.А. Дударева – доктор медицинских наук, профессор

Information about the authors

D.N. Seroshtanova* - Postgraduate student

Yu.A. Dudareva - Doctor of Sciences (Medicine), Professor

*Автор ответственный за переписку (Corresponding author):

follycat@rambler.ru

УДК: 618.173

ПАТОХИМИЯ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА В ПЕРИОД МЕНОПАУЗЫ И ЕГО КОРРЕКЦИЯ

Скрябина Карина Сергеевна, Дымочка Анастасия Алексеевна

Кафедра биохимии

ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет» Минздрава России

Екатеринбург, Россия

Аннотация

Введение. В статье рассматриваются патохимические механизмы формирования менопаузального метаболического синдрома. **Цель исследования** - анализ биохимических механизмов развития метаболического синдрома в менопаузе и оценка эффективности методов его коррекции. **Материал и методы.** Были изучены различные научные источники. **Выводы.** Менопаузальный метаболический синдром — комплекс патологических состояний, обусловленных гормональными изменениями менопаузы.

Ключевые слова: менопаузальный метаболический синдром, инсулинорезистентность, дислипидемия, абдоминальное ожирение, гиперандрогения, гормональная терапия, диетотерапия.

PATHOCHEMISTRY OF METABOLIC SYNDROME DURING MENOPAUSE AND ITS CORRECTION

Skryabina Karina Sergeevna, Dymochka Anastasia Alekseevna

Department of Biochemistry

Ural State Medical University

Yekaterinburg, Russia

Abstract

Introduction. The article deals with the petrochemical mechanisms of menopausal metabolic syndrome formation. **The aim of the study** is to analyze the biochemical mechanisms of metabolic syndrome development in menopause and to evaluate the effectiveness of methods of its correction. **Material and methods.** Various scientific sources were studied. **Conclusions.** Menopausal metabolic syndrome is a complex of pathological conditions caused by menopausal hormonal changes.

Keywords: menopausal metabolic syndrome, insulin resistance, dyslipidemia, abdominal obesity, hyperandrogenism, hormone therapy, diet therapy.

ВВЕДЕНИЕ

Менопаузальный метаболический синдром (ММС) становится все более значимой проблемой в современной медицине, что обусловлено увеличением продолжительности жизни женщин и, соответственно, длительности периода постменопаузы. В развитых странах женщины проводят в этом периоде до трети своей жизни, подчеркивая важность сохранения здоровья и качества жизни в это время [1]. По статистике, распространенность ММС среди