

therapy on the high-dose arm of the Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 0126 prostate cancer trial. *Cancer*. 2015; 121 (14): 2422–2430. DOI: 10.1002/cncr.29362.

18. Wortel R., Inrocchi L., Pos F. et al. Acute toxicity after image-guided intensity modulated radiation therapy compared to 3D conformal radiation therapy in prostate cancer patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2015; 91 (4): 737–744. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2014.12.017.

19. Girelli G., Franco P., Sciacero P. et al. Image-guided intensity-modulated radiotherapy for prostate

cancer employing hypofractionation and simultaneous integrated boost: Results of a consecutive case series with focus on erectile function. *Anticancer Res.* 2015; 35 (7): 4177–4182. PMID: 26124375.

20. Cakir A., Akgun Z., Fayda M. Comparison of three dimensional conformal radiation therapy, intensity modulated radiation therapy and volumetric modulated arc therapy for low radiation exposure of normal tissue in patients with prostate cancer. *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (8): 3365–3370. DOI: 10.7314/APJCP.2015.16.8.3365.

УДК 616.33-002.44: 616.33-005.1: 577.152.9

© 2017 Гаджиев Д.Н. и соавторы

ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ В СИСТЕМЕ ЦИТОКИНОВ И ПЕРЕКИСНОГО ОКИСЛЕНИЯ ЛИПИДОВ ПРИ ОСТРЫХ ГАСТРОДУОДЕНАЛЬНЫХ ЯЗВЕННЫХ КРОВОТЕЧЕНИЯХ

Джаббар Ниятулла оглы Гаджиев, Видади Агабаба оглы Аллахвердиев,
Новруз Джаббар оглы Гаджиев*

Азербайджанский медицинский университет, г. Баку, Азербайджан

Поступила 04.06.2017; принята в печать 14.07.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-686

Цель. Исследование локального и системного уровня некоторых про- и противовоспалительных цитокинов, а также системы перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты организма при острых гастроудоденальных язвенных кровотечениях с учётом тяжести кровопотери.

Методы. Проведено исследование цитокинов (фактора некроза опухоли α , интерферона γ , интерлейкинов-1, -2, -4, -6, -8, -10) и показателей липопероксидации (в плазме — диеновых конъюгатов, малонового диальдегида, каталазы; в эритроцитах — восстановленного глутатиона, глутатионпероксидазы, общей антиоксидантной активности) в крови, интерлейкина-6 в желудочном содержимом и моче, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в биоптатах, взятых из краёв язвы у больных острыми язвенными гастроудоденальными кровотечениями. Исследована сыворотка крови 156 больных с кровотечением лёгкой (54), средней (51) и тяжёлой (51) степени. Содержание интерлейкина-6 в желудочном содержимом определено у 37 больных, диеновых конъюгатов и малонового диальдегида в биоптатах, взятых из перилуцерозной зоны, — у 20 человек.

Результаты. У больных зарегистрировано статистически значимое повышение в сыворотке крови уровня фактора некроза опухоли α , интерферона γ , интерлейкинов-1, -2, -4, -6, -8 и снижение концентрации интерлейкина-10 по сравнению с контролем. Уровень интерлейкина-6 в желудочном соке был на 37,5% ниже, а в моче — 8,2 раза больше контрольного значения. В плазме и биоптатах содержание диеновых конъюгатов и малонового диальдегида было статистически значимо больше, в эритроцитах уровень восстановленного глутатиона — меньше показателя контроля. Глубина дисбаланса в системе цитокинов и перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты нарастала с увеличением степени кровопотери.

Вывод. Установлена взаимосвязь между синтезом цитокинов и показателями липопероксидации, что подтверждает роль местных и системных нарушений в цитокиновом и антиоксидантном статусе в возникновении язвенного кровотечения.

Ключевые слова: язва желудка и двенадцатиперстной кишки, острые гастроудоденальные кровотечения, цитокины, перекисное окисление липидов.

FEATURES OF DISORDERS OF THE SYSTEM OF CYTOKINES AND LIPID PEROXIDATION IN ACUTE ULCERATIVE GASTRODUODENAL HEMORRHAGES

D.N. Gadzhiev, V.A. Allahverdiyev, N.D. Gadzhiev

Azerbaijan Medical University, Baku, Azerbaijan

Aim. Investigation of the local and systemic levels of some pro- and anti-inflammatory cytokines as well as the system of lipid peroxidation – antioxidant defense of the organism in acute ulcerative gastroduodenal hemorrhages, taking into account the severity of the blood loss.

Methods. We performed the investigation of cytokines in the blood (tumor necrosis factor α , interferon γ , interleukin-1, -2, -4, -6, -8, -10) and parameters of lipoperoxidation (in plasma — diene conjugates, malonic dialdehyde, catalase; in erythrocytes — reduced glutathione, glutathione peroxidase, total antioxidant activity), interleukin-6 in gastric content and urine, diene conjugates and malonic dialdehyde in biopsy samples from the ulcer edges from patients with acute ulcerative gastroduodenal bleeding. The blood serum of 156 patients with mild (54), moderate (51) and severe (51) bleeding was studied. Interleukin-6 in gastric contents was determined in 37 patients, diene conjugates and malonic dialdehyde in biopsy samples taken from periluceros zone — in 20 patients.

Results. Patients had a statistically significant increase of serum levels of tumor necrosis factor α , interferon γ , interleukins-1, -2, -4, -6, -8, and decrease of interleukin-10 concentration in comparison with the control group. The level of interleukin-6 in gastric juice was 37.5% lower, and in urine — 8.2 times higher than the control value. In plasma

and biopsy samples, the content of diene conjugates and malonic dialdehyde was statistically significantly higher, in erythrocytes the level of reduced glutathione was lower than the control value. The depth of imbalance in the system of cytokines and lipid peroxidation — antioxidant defense increased with increasing of blood loss severity.

Conclusion. The relationship between cytokine production and lipid peroxidation indices is established, which confirms the role of local and systemic disorders of cytokine and antioxidant status in the occurrence of ulcer bleeding.

Keywords: gastric and duodenal ulcer, acute ulcerative gastroduodenal bleeding, cytokines, lipoperoxidation.

Острые гастродуоденальные язвенные кровотечения (ОГДЯК) и в наши дни являются одной из актуальных проблем гастроэнтерологии, представляя собой чрезвычайно сложную научно-практическую задачу. Сегодня на фоне успехов в лечении язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки язвенное кровотечение встречается у 20–30% больных [1]. Продолжает оставаться высокой летальность, достигая 5–15% [2], а при рецидиве кровотечения — 35–75% [3].

По современным представлениям в развитии ОГДЯК значительная роль принадлежит нарушениям в иммунной и антиоксидантной системах [4–6]. Известно, что секретируемые иммунными клетками многочисленные растворимые медиаторы-цитокины как индукторы и регуляторы иммунного ответа обладают многообразными биологическими эффектами, определяют характер иммунных реакций, активируют все типы лейкоцитов, клеток эндотелия, иммунокомпетентные и другие клетки формируют сети коммуникационных сигналов между клетками иммунной системы и клетками других органов и тканей, запускают иммунный ответ, а также стимулируют образование и высвобождение вторичных медиаторов, в том числе молекул свободных радикалов.

В связи с отсутствием в литературе сведений о локальном и системном уровне показателей цитокинового профиля и системы перекисного окисления липидов (ПОЛ) — антиоксидантной защиты организма (АОЗ) в зависимости от степени кровопотери проведение исследований в этом аспекте сохраняет свою актуальность [4–6].

Цель работы — исследование локального и системного уровня некоторых про- и противовоспалительных цитокинов, а также системы ПОЛ-АОЗ при ОГДЯК с учётом тяжести кровопотери.

Была исследована кровь 156 больных с ОГДЯК в возрасте от 16 до 75 лет: 118 (75,6%) мужчин и 38 (24,4%) женщин. Язвенная болезнь желудка была диагностирована у 37 (23,7%) пациентов, двенадцатиперстной кишки — у 112 (71,8%), сочетанная язва — у 7 (4,5%) больных.

Активность кровотечения при поступлении по J. Forrest (1974): F1a выявлена у 8 (5,1%), F1b — у 20 (12,8%), F1a — у 23 (14,7%), F1b — у 27 (17,3%), F1c — у 31 (19,9%) и F1d — у 47 (30,1%) человек. В случаях продолжающегося кровотечения, неустойчивого гемостаза, а также высокого риска возобновления кровотечения применяли эндоскопический гемостаз.

Степень тяжести кровопотери была оценена по А.А. Шалимову (1972): кровопотеря лёгкой степени установлена у 54 (34,6%), средней степени — у 51 (32,7%), тяжёлой степени — также у 51 (32,7%) пациента.

Контрольную группу составляли 15 практически здоровых человек.

H. pylori выявлен в значительном количестве (+++) у 52 пациентов, в умеренном (++) — у 31, в незначительном (+) у 19, не определялся у 54 больных.

В сыворотке крови определяли концентрацию провоспалительных цитокинов — фактора некроза опухоли α (ФНО α), интерферона γ (ИФН γ), интерлейкинов (ИЛ): ИЛ-1, -2, -6, -8. Из противовоспалительных цитокинов исследовали уровень ИЛ-4 и -10 с помощью иммуноферментного анализа с использованием «Bender MedSystems» (США). Также рассчитывали индекс соотношения про- и противовоспалительных цитокинов — ФНО α /ИЛ-10 и ИЛ-2/ИЛ-4. У 37 больных в аспирированном слизистом содержимом желудка определяли содержание ИЛ-6. Уровень ИЛ-6 также был определён в моче.

У больных были исследованы показатели ПОЛ-АОЗ: содержание диеновых конъюгатов (ДК) по методу В.Б. Гаврилова и соавт. (1987), малонового диальдегида (МДА) по методу Л.И. Андреевой и соавт. (1988) и активность каталазы по методу С. Чевари и соавт. (1991), глутатионпероксидазы по методу В.М. Моин (1986), восстановленного глутатиона, общей антиоксидантной активности по методу А.М. Горячковского (1998) в эритроцитах. Локальный уровень ДК и МДА изучен у 20 больных в биоптатах, взятых из перипиллорозной зоны.

Изученные аналогичные локальные и системные показатели у 15 здоровых человек приняли в качестве контроля.

Содержание цитокинов в сыворотке крови больных с острым гастродуоденальным язвенным кровотечением в зависимости от степени тяжести кровопотери

Цитокин, пг/мл	Степень кровопотери			Контрольная группа
	Лёгкая	Средняя	Тяжёлая	
Фактор некроза опухоли α	20,2±1,2*	32,9±2,0* ^{^^}	37,9±2,0* ^{^^}	5,3±0,5
Интерферон γ	20,8±1,1*	36,0±2,3* ^{^^}	43,8±3,3* ^{^^}	6,2±0,4
ИЛ-1	65,9±2,2*	86,7±4,9* ^{^^}	96,4±4,7* ^{^^}	8,4±0,9
ИЛ-2	30,8±1,6*	39,5±1,9* ^{^^}	43,6±2,0* ^{^^}	4,3±0,5
ИЛ-6	53,0±3,0*	30,7±2,1* ^{^^}	25,3±1,6* ^{^^#}	2,8±0,7
ИЛ-8	22,4±1,1*	30,9±1,9* ^{^^}	37,1±2,5* ^{^^#}	12,1±1,1
ИЛ-4	15,3±1,1*	21,2±1,3* ^{^^}	24,8±1,6* ^{^^}	3,3±0,4
ИЛ-10	9,4±0,5*	7,6±0,4* ^{^^}	6,3±0,4* ^{^^#}	14,2±1,2

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой * $p < 0,001$; с группой с лёгкой степенью кровопотери — ^{^^} $p_1 < 0,01$, ^{^^} $p_1 < 0,001$; с группой со средней степенью кровопотери — [#] $p_2 < 0,05$, ^{##} $p_2 < 0,01$; ИЛ — интерлейкин.

Статистическую обработку полученных данных проводили с использованием метода вариационной статистики, а для сравнения различий между контролем и группами больных использовали U-критерий Манна-Уитни. Значения $p < 0,05$ принимали за статистически значимые.

В целом у больных при поступлении выявлен дисбаланс в цитокиновом профиле по сравнению с показателями контрольной группы. Так, концентрация в сыворотке крови ФНО α была выше в 5,7 раза, ИФН γ — в 5,4 раза, ИЛ-1 — в 9,9 раза, ИЛ-2 — в 8,7 раза, ИЛ-6 — в 12,8 раза, ИЛ-8 — в 2,5 раза, ИЛ-4 — в 6,2 раза относительно показателей контроля, а содержание ИЛ-10 — на 45,2% ($p < 0,001$) ниже, чем у здоровых людей. Глубокий цитокиновый дисбаланс на системном уровне привёл к превышению индекса соотношения ФНО α /ИЛ-10 в 11,7 раза ($p < 0,001$), ИЛ-2/ИЛ-4 — на 53,3% ($p < 0,001$) по сравнению контролем. Концентрация ИЛ-6 в желудочном содержимом в среднем была на 37,5% ($p < 0,001$) меньше контрольного значения, а уровень данного провоспалительного цитокина в моче статистически был выше контрольного показателя в 8,2 раза.

Как видно из табл. 1, изменения содержания изученных цитокинов в сыворотке крови зависели от степени тяжести кровопотери: чем больше была тяжесть кровопотери, тем глубже был цитокиновый дисбаланс. В то же время у больных с тяжёлой степенью кровопотери уровень ИЛ-6 в желудочном содержимом был самым низким — на 40,6% ($p < 0,001$) меньше показателя контроля. Наоборот, у этих больных выявлено статистически значимое 11-кратное повышение концентрации данного цитоки-

на в моче по сравнению контролем.

Индекс соотношения ФНО α /ИЛ-10 также повышался параллельно с увеличением тяжести кровопотери, но самое высокое значение его зафиксировано при тяжёлой степени кровопотери — в 16,7 раза больше контроля ($p < 0,001$). Следует отметить, что кровопотеря любой тяжести сопровождалась значительным повышением соотношения ИЛ-2/ИЛ-4. Однако максимальная величина данного индекса была при лёгкой степени кровопотери — на 64,9% больше показателя контрольной группы ($p < 0,001$).

В целом у всех больных при поступлении выявлено повышение в плазме содержания ДК — в 2,8 раза ($p < 0,001$), МДА — в 2,0 раза ($p < 0,001$), активности каталазы — на 17,8%, в эритроцитах глутатионпероксидазы — на 8,4%, общей антиоксидантной активности — на 17,1%. И наоборот, зарегистрировано снижение восстановленного глутатиона на 25,0% ($p < 0,001$) по сравнению с контролем. В биоптатах, взятых из периульцерозной зоны кровоточащей язвы желудка, уровень ДК в 2,2 раза и МДА в 3,1 раза статистически достоверно был больше, чем у контроля. Локальное содержание ДК и МДА в биоптатах кровоточащей язвы двенадцатиперстной кишки соответственно на 89,3% и в 2,9 раза превышал показатели контроля ($p < 0,05$).

Как показано в табл. 2, с увеличением тяжести кровопотери происходила интенсификация процессов ПОЛ с нарушением АОЗ.

Проведёнными исследованиями последних лет установлено, что провоспалительные цитокины играют ведущую роль в иммунном ответе. При внедрении патогенов и повреждении тканей сначала продуциру-

Показатели перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты организма больных при разных степенях кровопотери

Показатель	Степень кровопотери			Контрольная группа
	Лёгкая	Средняя	Тяжёлая	
Диеновые конъюгаты, D ₂₃₃ /мл	0,72±0,02*	1,30±0,03* ^{^^}	1,72±0,04* ^{^^,###}	0,45±0,01
Малоновый диальдегид, нмоль/мл	4,8±0,1*	7,7±0,2* ^{^^}	10,5±0,3* ^{^^,###}	3,8±0,1
Каталаза, мкат/л	2,9±0,8*	28,4±0,8* ^{^^}	9,0±0,3* ^{^^,###}	16,5±0,5
Восстановленный глутатион, мкмоль/л	1,7±0,0*	1,7±0,0*	1,4±0,0* ^{^^,###}	2,1±0,1
Глутатионпероксидаза, мкмоль/л	382,1±8,6*	419,0±9,7* ^{^^}	241,7±5,3* ^{^^,###}	321,0±12,3
Общая антиоксидантная активность, %	53,8±0,8*	59,0±0,7* ^{^^}	29,5±0,5* ^{^^,###}	40,5±0,7

Примечание: статистическая значимость различий с контрольной группой * $p < 0,001$; с группой с лёгкой степенью кровопотери — ^{^^} $p_1 < 0,01$, ^{^^} $p_1 < 0,001$; с группой со средней степенью кровопотери — ^{###} $p_2 < 0,001$.

ются ФНО α , ИЛ-1 и ИЛ-6. В свою очередь ФНО α , синтезируемый в основном клетками врожденного иммунитета как главный эффекторный медиатор и индуктор ИЛ-8 (центрального медиатора неспецифической защиты и мощного стимулятора нейтрофилов), увеличивает синтез ИЛ-6, который служит сильным аттрактантом нейтрофилов [7].

С повышением инфицированности слизистой оболочки *H. pylori* значительно увеличиваются уровень цитокинемии и объём кровопотери.

Отмечено повышение относительно показателей контроля уровней ФНО α , ИФН γ , ИЛ-1, -2, -8, а также противовоспалительного ИЛ-4 при всех степенях кровопотери, что было наиболее выражено у больных с тяжёлой степенью кровопотери. И наоборот, самая высокая концентрация ИЛ-6 отмечена у больных с лёгкой степенью кровопотери.

По нашему мнению, наиболее высокое содержание ФНО α , ИФН γ , ИЛ-1, -2, -4, а также наименьший уровень ИЛ-6 и -10 у больных при тяжёлой степени кровопотери — результат объёмного кровотоечения, а острая ишемия в свою очередь резко усиливает синтез цитокинов.

Показатели ИЛ-1 при всех степенях тяжести кровопотери были повышены относительно контроля, наиболее выражено — у больных с тяжёлой степенью кровопотери. Известно, что ИЛ-1 служит одним из ключевых цитокинов в развитии иммунного ответа [8] и стимулирует синтез ФНО α , ИФН γ , ИЛ-6 и ИЛ-8. ИЛ-1, стимулируя функции всех типов клеток, участвующих в защитных реакциях, действует на местном и системном уровнях. Следует отметить, что он играет важную роль в

поддержании гомеостаза желудочного эпителия, стимулирует выработку факторов роста, а также снижает синтез кислоты париетальными клетками. Кроме того, установлено, что ишемия вызывает массивную продукцию ИЛ-1 β и ИЛ-1 α , а ИЛ-1 играет ведущую роль в развитии острого воспаления после ишемии [9].

Работами ряда авторов [10–12] доказано, что ИЛ-6, выделяемый моноцитами, макрофагами, фибробластами, эпителиоцитами, эндотелиоцитами, нейтрофилами, Т- и В-лимфоцитами, является ингибитором синтеза ИЛ-1 и ФНО α , а оба этих цитокина — основные индукторы синтеза ИЛ-6. Наши исследования также подтвердили антагонистическое действие ИЛ-6 в отношении ФНО α и ИЛ-1: на фоне снижения содержания ИЛ-6 повышается концентрация ФНО α и ИЛ-1.

Повышение уровня противовоспалительного ИЛ-4 при всех степенях тяжести кровопотери, который синтезируется активированными CD4⁺- и CD8⁺-лимфоцитами, эозинофилами, указывает на активацию В-звена иммунитета.

Уровень противовоспалительного ИЛ-10 снижался параллельно повышению объёма кровопотери. ИЛ-10, ингибируя синтез ФНО α и ИЛ-6, оказывает сдерживающее действие на развитие деструктивно-воспалительных процессов в пищеварительном тракте [9, 13].

Повышение уровня ИЛ-2 — одного из ключевых цитокинов — и ИФН γ , которые продуцируются в основном Th1-клетками, указывает на направленную дивергенцию Th0-клеток в сторону преобладания функции Th1.

Как известно, защитная реакция цито-

кинов на местном уровне обеспечена участием лимфоцитов, клетками макрофагально-моноцитарного звена, а также клетками эпителия, эндотелия и соединительной ткани. У пациентов с язвенной болезнью на фоне воспалительного процесса слизистой оболочки повышается содержание различных цитокинов не только на локальном, но и на системном уровне. Таким образом, у больных на фоне ОГДЯК и увеличения уровня цитокинов ещё сильнее развивается цитокиновый дисбаланс.

Наши исследования выявили высокую степень корреляционной взаимосвязи как между про- и противовоспалительными, так и самими провоспалительными цитокинами между собой, а также в подобном же аспекте между противовоспалительными цитокинами. Так, обнаружена прямая корреляционная зависимость между ФНО α и ИЛ-2 ($r=0,91$; $p < 0,001$), ФНО α и ИЛ-4 ($r=0,93$; $p < 0,001$), ИФН γ и ИЛ-8 ($r=0,36$; $p < 0,001$), ИЛ-1 и ИЛ-8 ($r=0,44$; $p < 0,001$). В то же время нами выявлены обратные корреляционные взаимосвязи между ФНО α и ИЛ-10 ($r=-0,88$; $p < 0,001$), ИЛ-2 и ИЛ-10 ($r=-0,91$; $p < 0,001$), ИЛ-4 и ИЛ-10 ($r=-0,92$; $p < 0,001$).

Полученные результаты показали тесную связь процессов ПОЛ-АОЗ с цитокиновым профилем, поскольку все иммунные реакции кислородозависимы. Это подтверждается сильными статистически значимыми положительными корреляционными взаимосвязями между уровнем ФНО α , ИФН γ , ИЛ-1, -2, -4, -8 и ДК. Сильная положительная связь выявлена между содержанием вышеуказанных цитокинов и МДА.

Следует отметить, что уровень ИЛ-6 и ИЛ-10 отрицательно коррелировал с уровнем ДК и МДА ($p < 0,001$). Также выявлена отрицательная корреляционная зависимость между ФНО α , ИФН γ и показателями АОЗ (общей антиоксидантной активностью, восстановленным глутатионом; $p < 0,001$). Продукция ИЛ-6 сильно положительно коррелировала с содержанием восстановленного глутатиона и активностью глутатионпероксидазы ($p < 0,001$).

Работами ряда авторов [4, 6] доказано, что язвенное кровотечение имеет тесную связь с иммунными и антиоксидантными нарушениями. Глубокий местный и системный дисбаланс в системе цитокинов и ПОЛ-АОЗ может играть определяющую роль в возникновении язвенного кровотечения и рецидива геморрагии. В условиях гипоксии в язвенном кратере на фоне недо-

статочности тканевых редуктаз развивается окислительный стресс [3]. На системном уровне нарушается сбалансированность функционального состояния межклеточных иммуномодуляторов ИЛ-1 β , ФНО α и их антагониста ИЛ-4, который играет ведущую роль в формировании регенеративно-восстановительных реакций [14]. В результате дисбаланса в системе цитокинов и ПОЛ-АОЗ развиваются глубокие патофизиологические сдвиги, следствием которых становятся ишемический некробиоз в перилульцерозной зоне, усиление апоптогенных эффектов, нарушения эпителизации дефектов и тканевого ремоделирования [3, 15].

ВЫВОДЫ

1. При острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях развивается местный и системный дисбаланс цитокинового статуса, глубина которого напрямую зависит от степени кровопотери.

2. Острые язвенные гастродуоденальные кровотечения сопровождаются дисбалансом в системе перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты, который нарастает с повышением объема кровопотери.

3. Выявлены взаимосвязи между показателями цитокинов и процессами перекисного окисления липидов.

4. Полученные результаты подтверждают роль дисбаланса в системе цитокинов и перекисного окисления липидов — антиоксидантной защиты в возникновении язвенного кровотечения.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов по данной статье.

ЛИТЕРАТУРА

1. Избицкий В.В., Гулевский С.Н. Комплексное эндоскопическое лечение острых желудочно-кишечных кровотечений язвенной этиологии. *Запорожский мед. ж.* 2013; 3 (78): 25–27. [Izbitskiy V.V., Gulevskiy S.N. Complex endoscopic treatment of acute gastrointestinal bleeding of ulcer etiology. *Zaporozhskiy meditsinskiy zhurnal.* 2013; 3 (78): 25–27. (In Russ.)]
2. Королёв М.П. Гастродуоденальные кровотечения как проблема urgentной хирургии. *Вестн. хир.* 2011; 2: 52–54. [Korolev M.P. Gastroduodenal hemorrhage as a problem of urgent surgery. *Vestnik khirurgii.* 2011; 2: 52–55. (In Russ.)]
3. Гостищев В.К., Евсеев М.А. Гастродуоденальные кровотечения язвенной этиологии (патогенез, диагностика, лечение). М.: ГЭОТАР-Медиа. 2008; 384 с. [Gostishchev V.K., Evseev M.A. *Gastroduodenal'nye krvotecheniya yazvennoy etiologii (patogenez, diagnostika, lechenie).* (Gastroduodenal bleeding ulcer

etiology (pathogenesis, diagnosis, treatment.) Moscow: GEOTAR-Media. 2008; 384 p. (In Russ.)

4. Гаджиев Дж.Н., Сушков С.В., Аллаhverдиев В.А. и др. Иммуные нарушения при острых язвенных гастродуоденальных кровотечениях. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2015; 6: 32–34. [Gadzhiev D.N., Sushkov S.V., Allahverdiyev V.A. et al. State of immune and cytokine status in acute ulcerative gastroduodenal bleeding. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2015; 6: 32–34. (In Russ.)] DOI: 10.17116/hirurgia2015632-34.

5. Allahverdiyev V.A. Xora mənşəli kəskin gastroduodenal qanaxma zamanı itirilən qanın həcmi ilə lipoperoksidləşmə prosesləri arasında əlaqə. *Azərbaycan Tibb Jurnalı*. 2014; 1: 9–12. [Allahverdiyev V.A. Between the volume of blood loss and lipid peroxidation at gastroduodenal bleeding ulcer genesis. *Azerbaijan Medical Journal*. 2014; 1: 9–12. (In Azerb.)]

6. Шапкин Ю.Г., Чалык Ю.В., Калужный А.И. Перспективность аутоиммунных тестов для прогнозирования течения и оценки эффективности проводимого лечения язв желудка и двенадцатиперстной кишки, сопровождающихся кровотечением. *Анн. хир.* 2011; 4: 55–58. [Shapkin Y.G., Chalyyk Y.V., Kalyuzhniy A.I. Prospectivity of autoimmune tests for prediction of course and efficiency of treatment for peptic ulcers combined with bleeding. *Annaly khirurgii*. 2011; 4: 55–58. (In Russ.)]

7. Макаров А.И., Воробьева Н.А., Добродеева Л.К., Макарова В.И. Лабораторные критерии системной воспалительной реакции при абдоминальных хирургических инфекциях. *Хирургия. Ж. им. Н.И. Пирогова*. 2009; 5: 40–45. [Makarov A.I., Vorob'eva N.A., Dobrodeeva L.K., Makarova V.I. Laboratory criteria of systemic inflammatory syndrome by surgical abdominal infections. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2009; 5: 40–45. (In Russ.)]

8. Lukens J.R., Gross J.M., Kanneganti T.D. IL-1 family cytokines trigger sterile inflammatory disease. *Front. Immunol.* 2012; 3: 315. DOI: 10.3389/fimmu.2012.00315.

9. Головкин А.С., Матвеева В.Г., Хуторная М.В. и др. Роль сывороточных цитокинов в патогенезе системного воспалительного ответа после аортокоронарного шунтирования в условиях искусственного кровообращения. *Цитокины и воспаление*. 2015; 14 (2): 58–64. [Golovkin A.S., Matveeva V.G., Khutornaya M.V. et al. The role of serum cytokines in the pathogenesis of systemic inflammatory response syndrome after on-pump coronary artery bypass grafting. *Tsitokiny i vospalenie*. 2015; 14 (2): 58–64. (In Russ.)]

10. Хаитов Р.М., Ярилин А.А., Пинегин Б.В. *Иммунология*. Атлас. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2011; 624 с. [Khaitov R.M., Yarilin A.A., Pinegin B.V. *Immunologiya*. Atlas. (Immunology. Atlas.) Moscow: GEOTAR-Media. 2011; 624 p. (In Russ.)]

11. Barnes N.C., Anderson M.E., Moots R.J. The many faces of interleukin-6: The role of IL-6 in inflammation, vasculopathy, and fibrosis in systemic sclerosis. *Intern. J. Rheum.* 2011; 2011: 721608. DOI: 10.1155/2011/721608.

12. Rosello-Lleti E., Rivera M., Bertomeu V. et al. Interleukin-4 and cardiac fibrosis in patients with heart failure. *Rev. Esp. Cardiol.* 2007; 60 (7): 777–780. DOI: 10.1016/S1885-5857(08)60014-6.

13. Родионова О.Н., Бабаева А.Р. Патогенетическая роль сывороточных цитокинов при синдроме раздражённого кишечника. *Цитокины и воспаление*. 2011; 10 (2): 38–41. [Rodionova O.N., Babaeva A.R. Pathogenetic role of serum cytokines in irritable bowel syndrome. *Tsitokiny i vospalenie*. 2011; 10 (2): 38–41. (In Russ.)]

14. Бережная Н.М. Цитокиновая регуляция при патологии: стремительное развитие и неизбежные вопросы. *Цитокины и воспаление*. 2007; 6 (2): 26–35. [Berezhnaya N.M. Cytokine network regulation in pathology: rapid progress in knowledge and inevitable questions. *Tsitokiny i vospalenie*. 2007; 6 (2): 26–35. (In Russ.)]

15. D'Elis M.M., Benagiano M., Bella C.D. et al. T-cell response to bacterial agents. *J. Infect. Dev. Countries*. 2011; 5 (9): 640–645. DOI: 10.3855/jidc.2019.

УДК 618.2: 616.391: 616.8-009.24-02: 618.3: 618.33

© 2017 Васильева Э.Н. и соавторы

ОСОБЕННОСТИ СОСТОЯНИЯ ЗДОРОВЬЯ НОВОРОЖДЁННЫХ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ОБЕСПЕЧЕННОСТИ ИХ МАТЕРЕЙ ВИТАМИНОМ D ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ

Эльвира Николаевна Васильева¹, Лариса Ивановна Мальцева²,
Тамара Геннадьевна Денисова^{1,3*}, Людмила Ивановна Герасимова³

¹Чувашский государственный университет им. И.Н. Ульянова, г. Чебоксары, Россия;

²Казанская государственная медицинская академия, г. Казань, Россия;

³Институт усовершенствования врачей, г. Чебоксары, Россия

Поступила 30.01.2017; принята в печать 04.06.2017.

Реферат

DOI: 10.17750/KMJ2017-691

Цель. Оценка состояния здоровья новорождённых, чьи матери входили в группу риска по развитию преэклампсии, в зависимости от обеспеченности витамином D.

Методы. Материалом для исследования служила периферическая кровь беременных и пуповинная кровь новорождённых. Обеспеченность витамином D определяли методом иммуноферментного анализа наборами фирмы BIOMEDICAGRUPPE (Германия). Внутриутробное состояние плода изучали с помощью ультразвукового исследования.

Результаты. Анализ собственных исследований показал, что уровень витамина D в пуповинной крови тесно коррелирует с его концентрацией в крови матери. У женщин с риском развития преэклампсии выявлены снижение уровня кальция и дефицит витамина D в крови. Назначение 2000 МЕ витамина D и 1,5 г кальция с начала II триместра беременности привело к снижению частоты и тяжести преэклампсии и её осложнений, включая задержку внутриутробного развития плода. Было установлено, что применение витамина D совместно с пре-