

Зильбер Марина Юрьевна, Гребнева Ольга Сергеевна, Агаян Хаджак Гамлетович
**ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ТФР-БЕТА У ПАЦИЕНТОК С ОЧЕНЬ
РАННИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ**

Цель работы - определить диагностическую значимость концентрации ТФР-бета у пациенток с очень ранними преждевременными родами. В ходе исследования выявлено, что у пациенток с очень ранними преждевременными родами концентрация ТФР-бета - достоверно выше. В качестве предиктора очень ранних преждевременных родов данный диагностический тест имеет среднее качество в связи с тем, что чувствительность составила 52%.

Адрес статьи: www.gramota.net/materials/1/2015/9/18.html

Статья опубликована в авторской редакции и отражает точку зрения автора(ов) по рассматриваемому вопросу.

Источник

Альманах современной науки и образования

Тамбов: Грамота, 2015. № 9 (99). С. 71-75. ISSN 1993-5552.

Адрес журнала: www.gramota.net/editions/1.html

Содержание данного номера журнала: www.gramota.net/materials/1/2015/9/

© Издательство "Грамота"

Информация о возможности публикации статей в журнале размещена на Интернет сайте издательства: www.gramota.net
Вопросы, связанные с публикациями научных материалов, редакция просит направлять на адрес: almanac@gramota.net

8. **Проблемы информационной безопасности банков** [Электронный ресурс]. URL: http://uchit.net/catalog/Bankovskoe_delo/81596/ (дата обращения: 06.07.2015).
9. **Путин подписал закон о создании национальной системы платежных карт** [Электронный ресурс]. URL: <http://ria.ru/ekonomu/20140505/1006613510.html> (дата обращения: 06.07.2015).
10. **Яснев В. Н.** Информационная безопасность в экономических системах [Электронный ресурс]: учебное пособие. Н. Новгород: Изд-во ННГУ, 2006. URL: http://www.iee.unn.ru/files/posobyay/ib_yasnev.pdf (дата обращения: 06.07.2015).
11. **PCI DSS – Payment Card Industry Data Security Standard** [Электронный ресурс]. URL: <http://partner.jcbcard.com/security/pcidss/index.html> (дата обращения: 06.07.2015).

PECULIARITIES OF INFORMATION SECURITY OF BANKING SYSTEMS AND MEASURES FOR PROVIDING IT

Zhuravleva Valeriya Vadimovna
Tselykh Aleksandr Nikolaevich, Doctor in Technical Sciences, Professor
Southern Federal University
baleranka@mail.ru; ant@sfnu.ru

The article examines the principles of the information security of banking systems taking into account their specific peculiarities and differences from the information systems of other organizations, and also the requirements of the latest native Bank of Russia Standard for providing the information security of the organizations of the banking system of the Russian Federation. Measures are suggested to protect banking data, which are topical after the appearance of “Statute on Information Security in Payment System” and other by-laws. The analysis of the degree of reducing risks for banks providing the necessary level of information security is conducted.

Key words and phrases: information security; banking system; national system of payment cards; unauthorized access; skimming; phishing.

УДК 618.396; 612.129

Медицинские науки

Цель работы – определить диагностическую значимость концентрации ТФР-бета у пациенток с очень ранними преждевременными родами. В ходе исследования выявлено, что у пациенток с очень ранними преждевременными родами концентрация ТФР-бета – достоверно выше. В качестве предиктора очень ранних преждевременных родов данный диагностический тест имеет среднее качество в связи с тем, что чувствительность составила 52%.

Ключевые слова и фразы: очень ранние преждевременные роды; ТФР-бета; вульвовагинит; угрожающий выкидыш; отслойка плаценты; преждевременное излитие околоплодных вод.

Зильбер Марина Юрьевна, д. мед. н., профессор
г. Москва
aza7777777@gmail.com

Гребнева Ольга Сергеевна
Агаян Хаджак Гамлетович
Уральский государственный медицинский университет, г. Екатеринбург
aspirant-gkb24@mail.ru; hajak78@mail.ru

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОНЦЕНТРАЦИИ ТФР-БЕТА У ПАЦИЕНТОК С ОЧЕНЬ РАННИМИ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫМИ РОДАМИ[©]

Частота преждевременных родов в мире в последние годы составляет 5-10% и, несмотря на появление новых технологий, не снижается. А в развитых странах она повышается, прежде всего, в результате применения новых репродуктивных технологий [7]. В связи с новыми критериями живорожденности, классификация преждевременных родов в соответствии со сроком гестации пересмотрена. Роды с 22 до 27 недель 6 дней включительно относятся к очень ранним преждевременным родам или сверхранним родам [1]. По данным различных авторов, рождается около 5% глубоко недоношенных детей, которые имеют экстремально низкую массу тела (до 1000 г). Прогноз – крайне неблагоприятный, так как преждевременные роды в данном сроке являются основным фактором, определяющим неонатальную смертность и заболеваемость, и имеют долгосрочные, неблагоприятные последствия для здоровья детей. Формирование инвалидности с детства приводит к тому, что эта проблема выходит за рамки медико-биологической и приобретает социальное значение [8; 9; 14]. В связи с этим важным является определение предикторов преждевременных родов.

[©] Зильбер М. Ю., Гребнева О. С., Агаян Х. Г., 2015

Доступной для исследования при различных патологических состояниях является система цитокинов. Изменения сывороточной концентрации цитокинов, обладающих многочисленными биологическими эффектами, могут быть индикаторами системных иммунных расстройств [2]. С иммунологическими нарушениями связывают около 80% репродуктивных потерь [10]. При нормальном течении гестационного процесса ткань трофобласта не только образует физический барьер между матерью и плодом, но и дает целый ряд иммуномодулирующих эффектов. Физиологическое течение беременности ассоциировано с формированием иммунологической толерантности к аллоантигенам плода. В этот период включается естественный механизм подавления ответа на антигены чужеродного организма, не допускающий реакции отторжения зародыша. Здоровье новорожденного во многом определяется характером течения гестационного процесса и функционированием иммунной системы матери [1; 3; 9]. Иммунологические нарушения неразрывно связаны с целым рядом синдромов, в том числе гиперкоагуляцией, что, в свою очередь, сопровождается синдромом системного воспалительного ответа, метаболический синдром, синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания крови, оксидативный стресс, эндотелиопатию [5; 6; 8; 12]. Таким образом, понимание патофизиологических механизмов, действующих в системе «мать – плацента – плод» и выявление диагностической значимости некоторых цитокинов позволят совершенствовать диагностические методы и проводить патогенетически обоснованную профилактику акушерских осложнений.

Целью исследования было выявить диагностическую значимость концентрации ТФР-бета у пациенток с очень ранними преждевременными родами.

Материал и методы

Было проведено проспективное когортное рандомизированное исследование. В исследование вошли 357 пациенток репродуктивного возраста (от 17 до 43 лет), наблюдавшихся по беременности в женской консультации МБУ ЦГКБ № 24 г. Екатеринбурга в период с 2012 по 2015 гг. Диагноз «преждевременные роды в сроке 22-27 недель» был поставлен 3,6% (13/357) пациенток, которые составили основную группу в исследовании. Для увеличения чувствительности сравнительного анализа редких событий произведена рандомизация данных (методом конвертов) и сформирована группа сравнения (n=13) – женщины с самопроизвольно наступившей беременностью, родами одним плодом в сроке 37-41 неделя беременности, которые начались спонтанно, прошли без осложнений, при которых родился здоровый ребенок.

Все женщины были обследованы в первом, втором и третьем триместрах согласно Приказу Министерства здравоохранения Российской Федерации от 01.11.2012 г. № 572н «Порядок оказания медицинской помощи по профилю “Акушерство и гинекология”» [11]. Дополнительно было проведено обследование женщин на 21-22 неделе на содержание в сыворотке крови трансформирующего фактора роста – бета (ТФР-бета). Набор реагентов для количественного определения трансформирующего фактора роста – бета (BMS249) имел диапазон измерения 9-2000 пг/мл, чувствительность – 9 пг/мл. ТФР определялся наборами *Bio-Rad Laboratories*. Диапазон измерения: 9-2000 пг/мл. Чувствительность: 9 пг/мл. Перед проведением исследования все женщины подписывали дополнительное добровольное информированное согласие. Полученные данные заносились в таблицу формата *Microsoft Excel, Version 2003 (Microsoft Software, USA)*. Для статистического анализа использовалась демо-версия *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 статистически значимой разницы было принято значение $p < 0,05$ (вероятность случайной ошибки менее 5%), при условии, что 95%-й доверительный интервал (ДИ) не включал 0 (нулевое значение). Для качественных признаков доверительный интервал рассчитывался для доли. Параметрические количественные данные представлены в виде среднего значения (M) и среднеквадратичного отклонения (m); непараметрические данные показаны в виде медианы (Me) и границ межквартильного интервала (границы межквартильного интервала – 25-й и 75-й квартили). Качественные признаки описаны как абсолютная и относительная частоты встречаемости. Сравнительный анализ параметрических данных между группами проводился критерием Стьюдента, для непараметрических данных – Манна-Уитни. При сравнении бинарных показателей использовался критерий «хи-квадрат» (χ^2). Для определения прогностического значения диагностического теста строились ROC-кривые (Receiver Operating Characteristic) с последующим определением чувствительности и специфичности в точке разделения. 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. Поскольку распределение на группы сравнения было рандомизированным, и любая разница, даже выраженная, считается случайной, статистическая значимость различий в изначальных характеристиках не вычислялась.

Результаты

По возрасту, соматическому и акушерско-гинекологическому анамнезам группы были сопоставимы.

При анализе течения беременности по триместрам мы получили следующие результаты. В первом триместре пациентки основной группы достоверно чаще госпитализировались в стационар с диагнозом «угрожающий выкидыш»: 53,8% (7/13) vs 15,4% (2/13), $p = 0,029$. По данным ряда исследователей, угроза прерывания беременности в I триместре развивается на фоне нарушения клеточной регуляции процессов инвазии трофобласта, которое выражается в нарушении регуляции роста капилляров во время инвазии трофобласта. Это приводит к нарушению процессов плацентации, что ухудшает прогноз перинатальных исходов и является риском кровотечений во время беременности в результате преждевременной отслойки плаценты в более поздние

сроки [9; 14]. Также отторжение плодного яйца связано с тромбин-усиленным синтезом продуктов окислительного стресса, сосудистой активацией и коагуляцией, приводит к инфильтрации децидуальной оболочки нейтрофилами. Длительная активация провоспалительных клеток на уровне плаценты и амниотических оболочек может явиться причиной преждевременного излития околоплодных вод в более поздние сроки гестации [12]. Среди причин, ведущих к симптомокомплексу угрожающего выкидыша, – эндокринопатии, иммунологические проблемы, инфекционно-воспалительный фактор, анатомические причины, нарушение процессов формирования плодного яйца (хромосомные, генные проблемы или «поломки» *de novo*) и другие факторы [3].

При анализе течения беременности пациенток со сверхранными преждевременными родами мы видим преобладание инфекционного фактора. Беременность у женщин основной группы чаще протекает на фоне вульвовагинальных инфекций в первом триместре: 46,1% (6/13) vs 7,7% (1/13) в группе контроля, $p=0,043$, и бактериального вагиноза во втором триместре: 53,8% (7/13) vs 7,7% (1/13) в группе контроля, $p=0,017$. Как показали исследования последних лет, при проникновении через цервикальный канал структуры клеточной стенки бактерий приводят к активации рецепторов (TLR), входящих в состав клеточной мембраны лейкоцитов. В результате происходит активация всех основных клеточных функций, связанных с развитием фагоцитоза, синтезом низкомолекулярных медиаторов воспаления и группы провоспалительных цитокинов. При восходящем инфицировании цитокины вырабатываются в клетках хориона, амниона и децидуа. Провоспалительные цитокины обладают токсическими свойствами, способствуют повышенному образованию утеротонинов в децидуа, миометрии и плаценте. Происходит выброс матриксных металлопротеиназ (ММП), способных оказывать литический эффект как на микроорганизмы, так и на окружающие ткани. Тем самым создаются условия для разрушения гистологических структур и, как результат, преждевременного прерывания беременности [8; 12; 14]. Полученные данные представлены в Таблице 1.

Для патологий, достоверно преобладающих в основной группе, подсчитано отношение шансов (ОШ). Так, для угрожающего выкидыша ОШ 6,4 [95% ДИ 0,99-41,2], $p=0,005$; для вульвовагинита ОШ 10,3 [95% ДИ 1,1-103,9], $p=0,048$; для бактериального вагиноза ОШ 14 [95% ДИ 1,4-141], $p=0,025$. Согласно полученным данным, лишь инфекционный фактор является достоверно значимой патологией, сопровождающей течение беременности у женщин с очень ранними преждевременными родами.

Таблица 1.

Особенности течения первого и второго триместров в сравниваемых группах

Особенности течения первого триместра в сравниваемых группах					
	Основная группа (n=13)		Группа контроля (n=13)		Достоверность (p)
	Абс.	%	Абс.	%	
Угрожающий выкидыш (УВ)	7	53,8	2	15,4	0,029
Рвота беременных	3	23,1	2	15,4	0,72
Вульвовагинит	6	46,1	1	7,7	0,043
Баквагиноз	3	23,1	3	23,1	1
Анемия	3	23,1	1	7,7	0,24
Обострение ХГ	2	15,4	1	7,7	0,56
Гестационный пиелонефрит	3	23,1	0	0	-
Гипотония беременных	1	7,7	2	15,4	0,56
Артериальная гипертония	1	7,7	0	0	-
Гипотиреоз	1	7,7	1	7,7	1
Гиперандрогения	2	15,4	0	0	-
Особенности течения второго триместра в сравниваемых группах					
УВ	4	30,1	1	7,7	0,064
Рвота беременных	1	7,7	0	0	-
Патологическая прибавка массы тела	1	7,7	1	7,7	1
Отеки	1	7,7	1	7,7	1
Вульвовагинит	5	38,5	2	15,4	0,073
Баквагиноз	7	53,8	1	7,7	0,017
Анемия	3	23,1	1	7,7	0,24
Гестационный пиелонефрит	3	23,1	1	7,7	0,24
Гипотония беременных	0	0	2	15,4	-
ОРВИ	3	23,1	0	0	-

Индикаторами иммунных расстройств способны быть цитокины, так как они обладают многочисленными биологическими эффектами. В данном исследовании определена диагностическая значимость трансформирующего фактора роста – бета (ТФР-бета). В настоящее время установлено, что ТФР-бета играет важную роль в развитии плаценты и плода. При действии ТФР-бета на иммунную систему преобладают ингибирующие эффекты. В отношении полиморфоядерных лейкоцитов он выступает как антагонист воспалительных цитокинов (ИЛ-2, -4 и -7, ФНО-альфа). Фактор подавляет гемопоэз, угнетает активированные лимфокинами

НК-клетки и Т-клетки. Выключение гена ТФР-бета приводит к развитию фатальной генерализованной воспалительной патологии. Таким образом, он является элементом обратной регуляции иммунного ответа и, прежде всего, воспалительной реакции. ТФР-бета усиливает синтез белков межклеточного матрикса, способствует заживлению ран, оказывает анаболическое действие [4; 5; 13]. Согласно полученным результатам, ТФР-бета в основной группе составил 77,0 пг/мл [95% ДИ 72,6-81,4], в группе контроля медиана данного показателя составила 67,8 [95% ДИ 64,7-70,9], $p=0,001$. То есть мы видим согласованность клинической картины и лабораторного обследования пациенток. Повышенный уровень ТФР-бета, в свою очередь, приводит к ингибированию синтеза ДНК клетками трофобласта, снижая его функциональную активность. Повышенное содержание ТФР-бета снижает активность NO-синтазы, что приводит к падению генерации NO и, как следствие, – повышению сократимости матки. В результате формируется цепь взаимосвязанных патологических событий, следствием которых является прерывание беременности [2].

Хотелось бы отметить, что резко повышенный уровень ТФР-бета наблюдается у женщин, беременность которых прервалась в результате преждевременной отслойки плаценты в сроки беременности 22-27 недель: 83,1 пг/мл [95% ДИ 73,1-93,2] vs 74,3 пг/мл [95% ДИ 69,6-79,2] у пациенток с очень ранними преждевременными родами без кровотечения. Полученные результаты представлены на Рисунке 1.

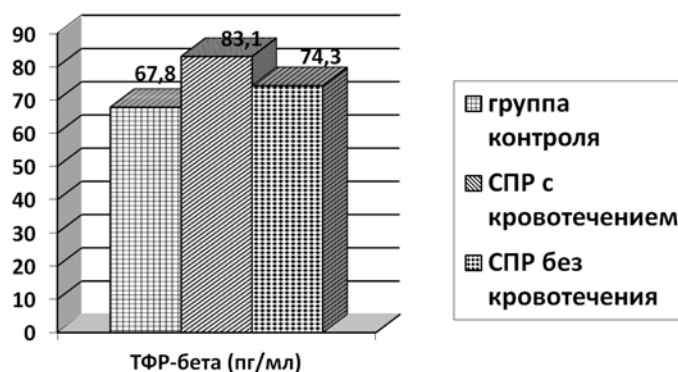


Рисунок 1. Медиана ТФР-бета в сравниваемых группах (обследование проведено в 21-22 недели гестации)

Для определения диагностической значимости данного цитокина была построена ROC-кривая. При *cut-off point* для ТФР-бета 68,7 пг/мл *AUC* равно 0,7 [95% ДИ 0,52-0,97], чувствительность – 52% [95% ДИ 32-71,3], специфичность – 100% [95% ДИ 66,4-100] – среднее качество диагностического теста. То есть данный тест полезен для включения диагноза в число возможных случаев при положительном результате. Полученные данные представлены на Рисунке 2.

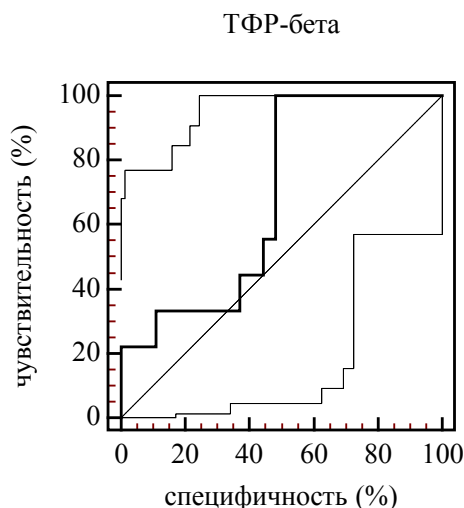


Рисунок 2. ROC-кривая для ТФР-бета

Выводы

1. Беременность женщин с очень ранними преждевременными родами достоверно чаще протекает на фоне угрожающего выкидыша (53,8% (7/13) vs 15,4% (2/13)), вульвовагинита (46,1% (6/13) vs 7,7% (1/13)) и бактериального вагиноза (53,8% (7/13) vs 7,7% (1/13)).

2. Отношение шансов возникновения очень ранних преждевременных родов увеличивают вульвовагинит (10,3 [95% ДИ 1,1-103,9]) и бактериальный вагиноз (14 [95% ДИ 1,4-141]).

3. Медиана ТФР-бета у пациенток с очень ранними преждевременными родами достоверно выше (77,0 пг/мл vs 67,8 пг/мл).

4. При *cut-off point* для ТФР-бета 68,7 пг/мл *AUC* равно 0,7 [95% ДИ 0,52-0,97], чувствительность – 52% [95% ДИ 32-71,3], специфичность – 100% [95% ДИ 66,4-100] – среднее качество диагностического теста.

Список литературы

1. Айламазян Э. К., Кулаков В. И., Радзинский В. Е., Савельева Г. М. Акушерство: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 1200 с.
2. Друккер Н. А., Волошина А. В., Лигидова А. Т., Некрасова М. Г. Дисбаланс соотношения фактора некроза опухоли-альфа и оксида азота и его роль в индукции преждевременных родов // Материалы V Регионального научного форума «Мать и дитя». Геленджик, 2011. С. 58-59.
3. Зайдиева З. С., Магомедханова Д. М. Терапия угрозы прерывания беременности в I триместре // Русский медицинский журнал. 2006. № 18. С. 1311-1314.
4. Зенкина З. В., Линде В. А., Друккер Н. А., Некрасова М. Г., Кулакова В. А., Александрова Е. М. Роль трансформирующего фактора роста бета в модификации внутриклеточных ангиогенных факторов при преждевременных родах [Электронный ресурс] // Современные проблемы науки и образования. 2013. № 1. URL: www.science-education.ru/107-8423 (дата обращения: 23.08.2015).
5. Каштальян О. А., Пристром М. С. Оценка цитокинового профиля у беременных женщин // Цитокины и воспаление. 2008. Т. 7. № 4. С. 9-15.
6. Левкович М. А., Орлов В. И., Лигидова А. Т. Сравнительная оценка показателей иммунной системы при невынашивании беременности инфекционного генеза // Международный журнал по иммунореабилитации. Дубай, 2010. Т. 12. № 2. С. 135-138.
7. Методическое письмо Министерства здравоохранения и социального развития «Преждевременные роды». М., 2011. 30 с.
8. Посисеева Л. В., Перетятко Л. П., Кулида Л. В. Сверхранные преждевременные роды: плодовые и плацентарные факторы // Российский вестник акушера-гинеколога. 2015. № 1. С. 64-67.
9. Сидельникова В. М., Сухих Г. Т. Невынашивание беременности: руководство для практикующих врачей. М.: МИА, 2010. 536 с.
10. Чочаева С. М., Модина М. А., Лифенко Р. А. Применение современных методов компьютерной цитометрии в комплексной диагностике патологической беременности // Цитометрия в медицине и биологии: фундаментальные и прикладные аспекты. М.: РИАЛТЕКС, 2008. С.71-73.
11. <http://base.garant.ru/70352632/> (дата обращения: 31.08.2015).
12. Lockwood C. J., Murk W., Kayisli U. A., Buchwalder L. F., Huang S.-T., Funai E. F., Krikun G., Schatz F. Progesterin and Thrombin Regulate Tissue Factor Expression in Human Term Decidual Cells // The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2009. Vol. 94. № 6. P. 2164-2170.
13. Pardali E., Goumans M. J., Dijke P. Signaling by Members of the TGF-beta Family in Vascular Morphogenesis and Disease // Trends in Cell Biology. 2010. Vol. 20. № 9. P. 556-567.
14. Piso B., Zechmeister-Koss I., Winkler R. Antenatal Interventions to Reduce Preterm Birth: an Overview of Cochrane Systematic Reviews [Электронный ресурс]. URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4021758/> (дата обращения: 04.04.2014).

DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE OF CONCENTRATION OF TGF-BETA IN PATIENTS WITH VERY EARLY PREMATURE BIRTH

Zil'ber Marina Yur'evna, Doctor in Medicine, Professor
Moscow
a7777777@gmail.com

Grebneva Ol'ga Sergeevna
Agayan Khadzhak Gamletovich
Ural State Medical University, Ekaterinburg
aspirant-gkb24@mail.ru; hajak78@mail.ru

The aim of the paper is to determine the diagnostic significance of the concentration of TGF-beta in patients with very early premature birth. In the course of the research it is revealed that in patients with very early premature birth the concentration of TGF-beta is authentically higher. As a predictor of very early premature birth this diagnostic test has middle quality as its sensitivity is 52%.

Key words and phrases: very early premature birth; TGF-beta; vulvovaginitis; threatened miscarriage; mazolysis; premature discharge of amniotic fluid.