

DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2021-25(3)-22

УДК:618.2:616.34-002-036

ІНФОРМАТИВНІСТЬ ЛАБОРАТОРНИХ МЕТОДІВ ДОСЛІДЖЕННЯ ВАГІТНИХ ЖІНОК ІЗ ХРОНІЧНИМИ ЗАПАЛЬНИМИ ЗАХВОРЮВАННЯМИ КИШЕЧНИКА

Булавенко О. В., Олексієнко І. В., Пролига І. В., Балабуєва С. В., Тарасюк С. А.

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21000)

Відповідальний за листування:
e-mail: ilonaoleksienko@gmail.com

Статтю отримано 24 травня 2021р.; прийнято до друку 30 червня 2021р.

Анотація. Мета роботи - продемонструвати значущість лабораторних показників у вагітних з хронічними запальними захворюваннями кишечника (ХЗК). Обстежені пацієнтки були розподілені на основну групу (виразковий коліт, $n=40$) та групу контролю (практично здорові жінки, $n=30$). Формування груп спостереження здійснювалося методами суцільного та вибіркового аналізу. Досліджували показники васкуло-ендотеліального фактору росту (ВЕФР), сироваткового рівня вітаміну Д, гомоцистеїну, маркери нейтрофільного інтестинального запалення (фекальний кальпротектин, сироваткові рівні фактору некрозу пухлини ? та інтерлейкіну-4). Формування бази даних і всі розрахунки проводили з використанням пакетів програм STATISTICA 6.1 (№AXXR910F374605FA) та MedCalc (version 17.7.7, MedCalcSoftware). Статистична обробка кількісних даних включала розрахунок середнього значення та стандартної похибки середнього ($\pm t$) з використанням параметричних критеріїв (у разі нормального закону розподілу) або непараметричного критерію Манна-Уїтні (у разі відмінності закону розподілу від нормального). При аналізі інформативності лабораторних методів дослідження було встановлено, що для жінок із ХЗК було притаманно: зростання рівня фекального кальпротектину, прозапальних цитокінів ФНПта та інтерлейкіну-4, гомоцистеїну. При аналізі маркерів ендотеліальної дисфункції у вагітних з ХЗК було діагностовано достовірне підвищення сироваткового рівня васкуло-ендотеліального фактору росту та зростання показника мікроальбумінурії, що дало змогу говорити про асоціативність виразкового коліту з розвитком гестаційної ендотеліопатії у таких жінок.

Ключові слова: запальні захворювання кишечника, лабораторні методи, вагітність.

Вступ

При фізіологічній вагітності функціонально-морфологічні зміни в організмі жінки покликані забезпечити нормальний ріст та розвиток плода, обумовлюють різною мірою участь інших органів і систем материнського організму, сприяють зміні процесів обміну і підтримці гомеостазу в нових умовах для збереження вагітності [2, 5, 8, 9]. На тлі цих процесів дискоординація функції якогось одного органу може стати пусковим фактором патологічного перебігу вагітності, розвитку ускладнень під час пологів і в післяпологовому періоді [7, 10].

Фекальний кальпротектин, мікроальбумінурія, васкуло-ендотеліальний фактор росту, рівень гомоцистеїну та вітаміну Д є корисними неінвазивними маркерами, що застосовуються в пацієнток із хронічними запальними захворюваннями кишечника (ХЗК) з відносно хорошою кореляцією з активністю захворювання кишечника. Хоча їхня точність та кореляція з активністю запальної хвороби кишечника під час вагітності визначені недостатньо, все ж таки більша кількість доказів свідчить про те, що ці показники можуть бути надійними біомаркерами у всі гестаційні періоди [3, 6, 11, 15].

Мета роботи - продемонструвати значущість лабораторних показників у вагітних жінок з хронічними запальними захворюваннями кишечника.

Матеріали та методи

Після детального аналізу соціального, соматичного, гінекологічного та акушерського анамнезу жінок із

запальним захворюванням кишечника [12], обстежені пацієнтки були розподілені на основну групу (вагітні з виразковим колітом) ($n=40$) та групу контролю (практично здорові вагітні) ($n=30$). Формування груп спостереження здійснювали методами суцільного та вибіркового аналізу. Вік пацієнток у середньому становив $29,5\pm 6,2$ роки у жінок основної клінічної групи та $25,3\pm 5,2$ роки у вагітних жінок із контрольної групи ($p=0,605$).

Дослідження виконували із дотриманням основних положень Конвенції Ради Європи про права людини та біомедицину, Хельсінкської декларації Всесвітньої медичної асоціації про етичні принципи проведення наукових медичних досліджень за участю людини (1964, з подальшими доповненнями, Сеул, 2008) та відповідних наказів МОЗ України (№ 281 від 01.11.2000 № 355 від 25.09.2002 № 356 від 22.05.2009 р. в редакції наказу МОЗ України № 574 від 05.08.2009 р. № 1118 від 21.12.2012 р.).

На кожен вагітний шляхом індивідуального опитування заповнювали спеціально розроблену анкету, до якої вносили результати досліджень з індивідуальної карти вагітної, історії пологів, історії розвитку новонародженого. В анкеті також зазначали наявність факторів перинатального ризику, клініко-анамнестичні дані, результати власних досліджень, особливості клінічного перебігу вагітності, терміни та методи розродження, внутрішньоутробного стану плода та клінічної характеристики новонароджених. Проводили оцінку ролі досліджених чинників у виникненні акушерських та перинатальних

ускладнень.

Перевірку критеріїв зарахування та відрахування з дослідження, а також підписання інформованої згоди на участь у дослідженні здійснювали при першому відвідуванні пацієнтки.

Критерії зарахування пацієнтки у клінічне дослідження:

- Пацієнтка із виразковим колітом у стадії стійкої ремісії, яка планує завагітніти.
- Вік від 18 до 36 років.
- Відсутність іншої соматичної патології, яка потребує додаткової терапії та може вплинути на результат вагітності.
- Бажання та можливість брати участь у дослідженні.
- Етнічна однорідність.

Серед лабораторних методів дослідження визначали: фекальний кальпротектин, сироваткові рівні фактору некрозу пухлини α , інтерлейкіну-4, вітаміну D, гомоцистеїну, васкуло-ендотеліального фактору росту (БЕФР), проводили визначення мікроальбумінурії (МАУ).

Формування бази даних і всі розрахунки проводили з використанням пакетів програм STATISTICA 6.1 (№AXXR910F374605FA) та MedCalc (version 17.7.7, MedCalcSoftware). Статистична обробка кількісних даних включала розрахунок середнього значення та стандартної похибки середнього ($\pm m$). При порівнянні кількісних ознак у двох групах використовували параметричні критерії (у разі нормального закону розподілу) або непараметричний критерій Манна-Уїтні (у разі відмінності закону розподілу від нормального).

Результати. Обговорення

Дослідження сироваткового рівня вітаміну D. Імуноферментний аналіз 25-ОН вітаміну D був заснований на принципі конкурентного зв'язування із використанням реактивів Easylyte (Medica, США) [13]. На першому етапі зразки були попередньо оброблені в окремих флаконах з денатурації буфера для екстракції аналіту. Після нейтралізації додавали біотинілований 25-ОН вітамін D та мічену пероксидазу стрептавідину. Після перемішування, розчин переносили до лунок. Ендогенний 25-ОН вітамін D пацієнтки нашого проспективного дослідження конкурував із 25-ОН вітаміном D3-біотин-кон'югату за зв'язування із субстанцією, що була імібілізована на пластини. Зв'язування 25-ОН вітаміну D-біотин виявлявся міченням пероксидазою стрептавідину. Кольорова реакція починалася з додаванням субстрату ферменту та зупинялася після закінчення певного часу. Інтенсивність забарвлення була зворотно пропорційна концентрації 25-ОН вітаміну D у зразку [1, 14].

У ході лабораторного дослідження нами діагностований статистично вірогідний дефіцит вітаміну D у пацієнток з виразковим колітом, які планували вагітність, порівняно із здоровими жінками (відповідно $32,25 \pm 0,6$ нмоль/л проти $59,75 \pm 6,08$ нмоль/л, $p=0,0085$). Крім того, була діагностована достовірна відмінність рівня 25

(ОН)D у сироватці крові між пацієнтками із виразковим колітом із рівнем 25 (ОН)D - $35-49$ нмоль/л та із рівнем $20-30$ нмоль/л (відповідно $40,28 \pm 2,93$ нмоль/л проти $25,68 \pm 4,040$ нмоль/л, $p=0,0058$).

Дослідження рівня гомоцистеїну у сироватці крові.

Проводили імуноферментним аналізом за допомогою Axis® HomocysteineEIA (Axis-ShieldDiagnosticsLtd., Великобританія). Принцип методу заснований на відновленні гомоцистеїну, пов'язаного з білками, у вільний гомоцистеїн, який ензиматично перетворюється в S-аденозил-L-гомоцистеїн. Подальший імуноферментний аналіз заснований на конкуренції між S-аденозил-L-гомоцистеїну зразка і цим же з'єднанням, імібілізованим на стінках мікропланшетів, зв'язуванням з моноклональними антитілами до S-аденозил-L-гомоцистеїну. Після видалення не пов'язаних антитіл до S-аденозил-L-гомоцистеїну додаються вторинні кролячі антимишачі антитіла, що були помічені пероксидазою хрому. Активність пероксидази вимірюється спектрофотометром після додавання субстрату. Абсорбція знаходиться в зворотній залежності від концентрації гомоцистеїну. Розрахунок концентрації гомоцистеїну проводили за калібрувальним графіком, використовуючи калібрувальні розчини, що входили до складу набору. Вимірювання проводили на стриповому імуноферментному аналізаторі "Humareadersingle" (Німеччина).

Нами було встановлено достовірне збільшення рівня гомоцистеїну у сироватці крові вагітних, хворих на виразковий коліт, порівняно із аналогічним рівнем у практично-здорових жінок ($15,2 \pm 2,4$ кмоль/л проти $8,4 \pm 1,2$ кмоль/л; $p<0,01$).

У науковій літературі є відомості щодо зростання концентрації гомоцистеїну у сироватці крові, яке пов'язане з дефіцитом фолієвої кислоти [19] та з генетичними дефектами ферментів, що беруть участь у метаболізмі гомоцистеїну [4].

Дослідження на мікроальбумінурію (МАУ). Мікроальбумінурію розраховували при допомозі альбумін-креатинін співвідношення (Albumin-to-Creatinineratio, ACR) в мг альбуміну/ммоль креатиніну. Ферментативний аналіз креатиніну включає в себе ряд поєднаних ферментативних реакцій, включаючи креатиніназне ферментативне перетворення креатиніну в продукт креатину, який сам перетворюється на саркозин креатиназу, з подальшим окисленням саркозину за допомогою саркозин оксидази (SOD), утворюючи перекис водню. При наявності пероксидази (POD) перекис водню визначають при 550 нм шляхом утворення кольорового барвника. Вміст альбуміну розраховують за формулою: $MAU_a = (Ca / Sk \times 5,65) / 1000$, де MAU_a - екскреція альбуміну (мкг на 1 мг креатиніну), Ca - концентрація альбуміну (мг / л), Sk - концентрація креатиніну (ммоль / л). Референтне ACR становить приблизно 30 мг альбуміну/грам креатиніну ($3,4$ мг альбуміну/ммоль креатиніну). Якщо результат знаходиться в межах $30-300$ мг/г ($3,4-33,9$ мг/ммоль) - діагностували мікроальбумінурію [18].

Нами виявлена достатньо виразна вірогідна відмінність показника MAU між групами клінічного і контрольного дослідження (відповідно $12,5 \pm 1,4$ мг/ммоль проти $4,8 \pm 0,8$; $p=0,00001$).

Дослідження рівня васкуло-ендотеліального фактора росту у сироватці крові (ВЕФР). У наборі "Human VEGFELISAkit" виробництва BioSource, США був використаний "сэндвич"-варіант щільнофазного імуоферментного аналізу. Для реалізації цього варіанту використані два моноклональні антитіла з різною епітопною специфічністю до ВЕФР. Одне з них імобілізовано на твердій фазі (внутрішня поверхня лунок), друге кон'югване з біотином. Протягом першої інкубації, антиген ВЕФР зв'язувався з антитілами, імобілізованими на внутрішній поверхні лунок. Після відмиття, додавалися моноклональні специфічні антитіла мічені біотином для ВЕФР. Протягом другої інкубації, антитіла зв'язувалися із ВЕФР. Додавався фермент стрептавідін-пероксидаза, який зв'язувався з антитілами мічених біотином. Після третьої інкубації проводили забарвлення. Інтенсивність кольорового забарвлення пропорційно відповідало концентрації наявності ВЕФР в оригінальному зразку. Після вимірювання оптичної щільності розчину в лунках на підставі калібрувальної кривої розраховували концентрацію ВЕФР [17].

При аналізі маркерів ендотеліальної дисфункції було діагностовано достовірне підвищення сироваткового рівня ВЕФР ($56,2 \pm 5,8$ пг/мл проти $32,6 \pm 3,8$; $p=0,001$) у вагітних з виразковим колітом.

Дослідження сироваткового рівня фактора некрозу пухлини α (ФНП α) та інтерлейкіну-4. Для проведення дослідження сироваткового рівня фактора некрозу пухлини α та інтерлейкіну-4 ми використовували набори "Human transforming growth factor α , TGF- α , ELISA Kit" та "Human Interleukin 4, IL-4 ELISA KIT", виробництва CUSABIO TECHNOLOGY LLC, США. Для набору матеріали використовували пробірку для сепарації сироватки, зразки згортали протягом двох годин при кімнатній температурі перед центрифугуванням протягом 15 хвилин при обертах 1000 g. Зберігали зразки сироватки при -80°C . Після розмороження додавали 100 мкл стандарту та зразок на лунку. Інкубували протягом 2 години при 37°C . Видаляли рідину з кожної лунки не промиваючи.

Додавали 100 мкл антитіл до біотину (1x) у кожну лунку. Покривали клішкою смужкою. Інкубували протягом 1 години при 37°C . Промили, заповнивши кожну лунку промивним буфером (200 мкл), використовуючи дозатор колектора. Додавали 100 мкл HRP-авідину (1x) у кожну лунку. Покривали пластину мікротитратора новою клішкою смужкою. Інкубували протягом 1 години при 37°C . Повторювали процес аспірації / миття п'ять разів. Додавали 90 мкл субстрату TMB в кожну лунку. Інкубували 15-30 хвилин при 37°C .

Додавали 50 мкл стоп-розчину в кожну лунку із забезпеченням ретельного перемішування. Визначали

оптичну щільність кожної лунки протягом 5 хвилин, використовуючи зчитувач мікропланшетів, встановлений на довжині хвилі 450 нм [16].

У жінок із виразковим колітом також відзначалося статистично-вірогідне підвищення сироваткового рівня прозапального цитокіну - фактора некрозу пухлини α (ФНП α) до $11,4 \pm 2,8$ нг/мл проти $1,1 \pm 0,3$ пг/мл практично-здорових вагітних жінок контрольної групи ($p=0,0005$). Додатковим фактором, який підтверджував наявність запального процесу, був достовірно більший рівень іншого прозапального цитокіну - інтерлейкіну-4 (ІЛ-4), порівняно із аналогічним результатом у жінок з контрольної групи ($2,9 \pm 0,5$ нг/мл проти $1,2 \pm 0,3$; $p=0,005$).

Дослідження фекального кальпротектину. Кількісне визначення вмісту кальпротектину в зразках калу проводили імуоферментним методом (ELISA). Моноклональні антитіла високоспецифічні до гетеродимерів та полімерних комплексів кальпротектина були сорбовані в лунках мікропланшетів. Для аналізу даного методу використовувалося від 50 до 100 мкг зразків калу для кожної екстракції. Зібрані зразки калу збиралися в порожні пробірки і могли зберігатися в охолоджену вигляді при температурі $2-8^{\circ}\text{C}$ до 6 днів. Зразки зберігалися охолодженими не більше доби. Стандартні контрольні і зразки калу були інкубовані при кімнатній температурі протягом 30 хвилин. Зразки калу збиралися без додавання будь-яких хімічних або біологічних речовин в збірниках зразків. При проведенні аналізу методом ELISA (етапи промивання) витримувалося мінімальний час інкубації буфера, для промивок використовували деіонізовану воду в лунках не менше 20 секунд. Зразки екстрактів ретельно перемішувалися і залишали на 15 хвилин при температурі $18-28^{\circ}\text{C}$. Лунки мікропланшетів промивалися 2 рази на вошері AnthosWasherFluido (Швейцарія), використовуючи не менше 300 мкл промивного буфера на лунку. Надалі вносили по 100 мкл кожного розведеного зразка в відповідну лунку мікропланшетів. Мікропланшет закривали плівкою, поміщали в мікропланшетний мікшер встановлений на 400-500 оборотів в хвилину і інкубували протягом 30 ± 5 хвилин при температурі $18-28^{\circ}\text{C}$. У кожну лунку додавали по 100 мкл стоп-розчину, що містив сірчану кислоту. Розробляли розрахунок абсорбції при 450 нм за допомогою мікропланшетного рідера. Результати скоригованої середньої калібрувальної кривої записували та розраховували концентрацію кальпротектину. Калібрувальна крива використовувалася для кожного тестованого зразка. Аналіз рівня ROC-кривої показав оптимальний рівень cut-off 50 мкг/г. Функціональна чутливість <30 мкг/г дозволяла проводити точні вимірювання у всіх діапазонах калібрувальної кривої від 30 до 1800 мкг/г. Зразки з рівнем значення нижче 50 мкг/г, вказували на неактивність запального процесу в кишечнику [6].

Нами встановлено достовірне підвищення фекального кальпротектину у жінок з виразковим колітом у порівнянні із пацієнтками з контрольної групи (відпові-

дно $220,5 \pm 35,2$ мкг/г проти $30,4 \pm 4,6$; $p=0,000001$).

Таким чином, при аналізі лабораторних методів дослідження було встановлено, що для жінок із хронічним запальним захворюванням кишечника було притаманно: зростання рівня фекального кальпротектину, прозапальних цитокінів ФНП α та інтерлейкіну-4, гомоцистеїну. При аналізі маркерів ендотеліальної дисфункції було діагностовано достовірне підвищення сироваткового рівня васкуло-ендотеліального фактору росту, зростання показника мікроальбумінурії, що дало змогу встановити, що для жінок із виразковим колітом притаманна асоціація із розвитком гестаційної ендотеліопатії.

Висновки та перспективи подальших розробок

1. Результати дослідження сироваткового рівня вітаміну Д свідчать на користь застосування цього методу дослідження жінок із виразковим колітом, оскільки він дозволяє розробити персоніфікований підхід у профілактичній терапії жінок ще на етапі планування їх вагітності.

2. Виразковий коліт у вагітних асоціюється з підвищеною концентрацією гомоцистеїну у сироватці крові.

4. Отримані нами дані вказують на предикторну цінність аналізу показника мікроальбумінурії, який, будучи маркером локального гломерулярно-капілярного ендотеліозу та володіючи високою чутливістю та специфічністю, дозволить передбачити ризик розвитку пе-

ринатальної патології (невиношування вагітності, плацентарної дисфункції, преєклампсії та ін.) у вагітних з виразковим колітом.

4. Визначення васкуло-ендотеліального фактору росту (ВЕФР), з огляду на отримані результати та те, що під час вагітності відбувається його функціональне підвищення для адекватного гемодинамічного забезпечення вагітності, зростання ВЕФР у жінок, хворих на виразковий коліт, може бути неінвазивним предиктором активності та тяжкості запального процесу.

5. Отримані результати щодо підвищення сироваткового рівня прозапального цитокіну - фактора некрозу пухлини α (ФНП α) та інтерлейкіну-4 (ІЛ-4) у жінок із виразковим колітом, можуть вказувати на більший ступінь вираженості синдрому ендогенної інтоксикації у таких пацієнток.

6. Визначення фекального кальпротектину дозволяє диференціювати хворих з синдромом подразненої товстої кишки, що може зустрічатися й при фізіологічній вагітності, від хворих з органічними причинами ураження шлунково-кишкового тракту.

Отримані дані перспективні для пошуку ефективних засобів корекції рівня фекального кальпротектину, прозапальних цитокінів ФНП α та ІЛ-4, гомоцистеїну, мікроальбумінурії, васкуло-ендотеліального фактору росту у вагітних з виразковим колітом шляхом нормалізації вказаних показників у таких пацієнток.

Список посилань - References

- [1] Bentesa, C. M., Resendea, M., Miranda, H., Netto, C. C., & Marinheiro, L. P. F. (2017). Can Vitamin D supplementation alone effective to increase a physical fitness levels in postmenopausal women with metabolic disorders? *Diabetes & Metabolic Syndrome*, 12(1), 65-68. doi: 10.1016/j.dsx.2017.08.010
- [2] Body, C., & Christie, J. A. (2016). Gastrointestinal diseases in pregnancy: nausea, vomiting, hyperemesis gravidarum, gastroesophageal reflux disease, constipation, and diarrhea. *Gastroenterology Clinics*, 45(2), 267-283. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.005
- [3] Bressler, B., Marshall, J. K., Bernstein, C. N., Bitton, A., Jones, J., Leontiadis, G. I., ... & Feagan, B. (2015). Clinical practice guidelines for the medical management of nonhospitalized ulcerative colitis: the Toronto consensus. *Gastroenterology*, 148(5), 1035-58.e3 doi: 10.1053/j.gastro.2015.03.001
- [4] Coppede, F., Stoccoro, A., Tannorella, P., & Migliore, L. (2019). Plasma Homocysteine and Polymorphisms of Genes Involved in Folate Metabolism Correlate with DNMT1 Gene Methylation Levels. *Metabolites*, 9(12), E298. doi: 10.3390/metabo9120298
- [5] Ferstl, F. S., Kitay, A. M., Trattig, R. M., Alsaihati, A., & Geibel, J. P. (2016). Secretagogue-dependent and-independent transport of zinc hydration forms in rat parietal cells. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 468(11-12), 1877-1883. doi: 10.1007/s00424-016-1889-3
- [6] Kammerlander, H., Nielsen, J., Kjeldsen, J., Knudsen, T., Gradel, K. O., Friedman, S., & Norgard, B. M. (2018). Fecal calprotectin during pregnancy in women with moderate-severe inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis.*, 24(4), 839-48. doi: 10.1093/ibd/izx055
- [7] Kiryushenkov, P. A. (2014). *Гематомы на ранних сроках беременности. Диагностика и прогнозирование [Hematomas in early pregnancy]*. Невынашивание беременности - социальная проблема, медицинское решение, Материалы IV науч.-практ. конф. [Diagnostics and forecasting. Miscarriage is a social problem, a medical solution, Materials of the IV scientific-practical conference]. Москва - Moscow.
- [8] Lin, K., Martin, C., Dassopoulos, T., Esposti, S. D. D., Wolf, D. C., Beaulieu, D. B., & Mahadevan, U. (2014). Pregnancy outcomes amongst mothers with inflammatory bowel disease exposed to systemic corticosteroids: results of the PIANO registry [abstract]. *Gastroenterology*, 146(5), 146. DOI:10.1016/S0016-5085(14)60002-0
- [9] Mahadevan, U., Vermeire, S., Lasch, K., Abhyankar, B., Bhayat, F., Blake, A., & Dubinsky, M. (2017). Vedolizumab exposure in pregnancy: outcomes from clinical studies in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.*, 45(7), 941-50. doi: 10.1111/apt.13960
- [10] McConnell, R. A., & Mahadevan, U. (2016). Pregnancy and the patient with inflammatory bowel disease: fertility, treatment, delivery, and complications. *Gastroenterol Clin North Am.*, 45(2), 285-301. doi: 10.1016/j.gtc.2016.02.006
- [11] Moens, A., van Hoeve, K., Humblet, E., Rahier, J.-F., Bossuyt, P., Dewit, S., ... & Ferrante, M. (2019). Belgian IBD Research and Development group (BIRD). Outcome of pregnancies in female patients with inflammatory bowel diseases treated with vedolizumab. *J Crohns Colitis*, 13(1), 12-8. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjy142
- [12] Oleksienko, I. V. (2021). Соціально-анамнестичний та клінічний аналіз вагітних із виразковим колітом [Socio-anamnestic and clinical analysis of pregnant women with ulcerative colitis]. *Вісник Вінницького національного ме-*

- дичного університету - *Reports of Vinnytsia National Medical University*, 1(25), 65-69. DOI: 10.31393/reports-vnmedical-2020-25(1)-12
- [13] Pereira-Santos, M., Costa, P. R., Assis, A. M., Santos, C. A. S. T., & Santos, D. B. (2015). Obesity and vitamin D deficiency: a systematic review and meta-analysis. *Obesity Reviews*, 16(4), 341-349. doi: 10.1111/obr.12239
- [14] Rahsepar, M., Mahjoub, S., Esmailzadeh, S., Kanafchian, M., & Ghasemi, M. (2017). Evaluation of vitamin D status and its correlation with oxidative stress markers in women with polycystic ovary syndrome. *Int J Reprod BioMed.*, 15(6), 345-350. PMID: 29202122
- [15] Restellini, S., Biedermann, L., Hruz P., Mottet, C., Moens, A., Ferrante, M., & Schoepfer, A. M. (2020). Update on the management of inflammatory bowel disease during pregnancy and breastfeeding. *Digestion*, 101(1), 27-42. doi: 10.1159/000502886
- [16] Saijo, Y., Sata, F., Yamada, H., Konodo, T., Kato, E. H., Kataoka, S., ... & Kishi, R. (2004). Interleukin-4 gene polymorphism is not involved in the risk of recurrent pregnancy loss. *Am J Reprod. Immunol.*, 52(2), 143-146. doi: 10.1111/j.1600-0897.2004.00193.x
- [17] Schmidinger, M. (2013). Understanding and managing toxicities of vascular endothelial growth factor (VEGF) inhibitors. *EJC Suppl.*, 11(2), 172-91. doi: 10.1016/j.ejcsup.2013.07.016
- [18] Tervaert, T. W., Mooyaart, A. L., Amann, K., Cohen, A. H., Cook, H. T., Drachenberg, C. B., ... & Bruijn, J. A. (2010). On behalf of the Renal Pathology Society. Pathologic Classification of Diabetic Nephropathy. *J Am Soc Nephrol.*, 21(4), 556-563. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010010010>
- [19] Zhang, D., Wen, X., Wu, W., Guo, Y., & Cui, W. (2015). Elevated homocysteine level and folate deficiency associated with increased overall risk of carcinogenesis: meta-analysis of 83 case-control studies involving 35,758 individuals. *PLoS One*, 10(5), e0123423. doi: 10.1371/journal.pone.0123423

INFORMATIVENESS OF LABORATORY METHODS OF RESEARCH OF PREGNANT WOMEN WITH CHRONIC INFLAMMATORY BOWEL DISEASE

Bulavenko O. V., Oleksienko I. V., Prolygina I. V., Balabueva S. V., Tarasiuk S. A.

Annotation. The aim of the work is to demonstrate the importance of laboratory parameters in pregnant with chronic inflammatory bowel disease. The examined patients were divided into the main group (ulcerative colitis, n=40) and the control group (practically healthy women, n=30). The formation of observation groups was carried out by methods of continuous and selective analysis. The indicators of vasculo-endothelial growth factor (VEGF), serum levels of vitamin D, homocysteine, markers of neutrophilic intestinal inflammation (serum levels of tumor necrosis factor α and interleukin-4 were studied). Database formation and all calculations were performed using the software packages STATISTICA 6.1 (№AXXR910F374605FA) and MedCalc (version 17.7.7, MedCalcSoftware). Statistical processing of quantitative data included the calculation of the mean and standard error of the mean ($\pm m$) using parametric criteria (in the case of a normal distribution law) or a nonparametric Mann-Whitney test (if the distribution law differs from the normal one). In the analysis of the informativeness of laboratory methods, it was found that women with chronic inflammatory bowel disease were characterized by: increased levels of fecal calprotectin, proinflammatory cytokines TNF α and interleukin-4, homocysteine. The analysis of markers of endothelial dysfunction in pregnant women with COPD was diagnosed with a significant increase in serum levels of vasculo-endothelial growth factor and an increase in microalbuminuria, which allowed to talk about the association of ulcerative colitis with the development of gestational endotheliopathy in such women.

Keywords: inflammatory bowel diseases, laboratory methods, pregnancy.