

ДИНАМІКА ІНТЕРЛЕЙКІНУ 8 В ЦЕРВІКАЛЬНОМУ СЛИЗОВІ ПРИ ВКРАЙ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ – КРИТЕРІЙ ВИБОРУ ТАКТИКИ

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця (м. Київ)

Перинатальний центр (м. Київ)

gyner2007@gmail.com

Робота є фрагментом наукової роботи кафедри акушерства та гінекології №1 Національного медичного університету ім. О.О. Богомольця МОЗ України «Відновлення та збереження репродуктивного здоров'я жінки в сучасних умовах при акушерській та гінекологічній патології», № державної реєстрації 0113U007336.

Вступ. Передчасні пологи є поширеною проблемою не лише акушерства, адже для акушера-гінеколога основна частина питання завершується в пологовому залі, а нозологічна одиниця завершує свої існування через 6 тижнів після пологів. Втім для педіатрів, реабілітологів, дитячих психоневрологів проблема лише розпочинається. Сучасні наукові дані переконують – попри існування численних прогностичних чинників, токолітичних засобів, методів механічного запобігання дилатації шийки матки, реальної можливості попередити передчасні пологи не існує.

Передчасні пологи є серйозним акушерським ускладненням, в основі якого лежить порушення балансу біологічно активних речовин. Згідно сьогоденних поглядів, головними патогенетичними механізмами передчасної пологової діяльності є децидуальна кровотеча, інфекційно-запальний процес, тромбофілія вродженого або набутого походження та істміко-цервікальна недостатність [3]. Особливу, хоч і незначну, частку передчасних пологів складають вкрай передчасні пологи (very preterm labour) – пологи в гестаційні терміни 22-28 тижнів. В такому екстремально недоношеному терміні відбуваються близько 5% всіх передчасних пологів, втім понад 90% матеріальних витрат на лікування недоношених новонароджених асоційовані саме із ними. Маса новонароджених, менша 1000 г, тяжка незрілість життєво важливих органів та систем ставить під питання виживання таких дітей [9]. Пологи із гестаційним терміном 28-34 тижнів пов'язані із меншим ризиком для життя новонародженого, втім морфо-функціональна незрілість та пов'язана із нею терапія (тривала штучна вентиляція легень, що призводить до бронхолегеневої дисплазії, оксигенотерапія, тяжким наслідком якої є порушення зору) несуть серйозну загрозу для майбутнього здоров'я дитини. Як показали дослідження останніх років, така небезпека може проявити себе навіть у підлітковому періоді розвитку або в дорослому віці – серед іншого, мова йде про підвищений ризик розвитку

серцево-судинних захворювань у осіб, що мали при народженні вагу меншу за 2000г [4].

Мета дослідження. Вивчення динаміки концентрації інтерлейкіну -8 в цервікальному слизові при передчасних пологах в гестаційні терміни 24-34 тижнів для визначення оптимального часу розродження.

Об'єкт і методи дослідження. Визначено цервікальну концентрацію ІЛ-8 у роділь із передчасними пологами в гестаційні терміни 24-27 тижнів (I група – 86 роділь), 28-34 тижнів (II група – 88 роділь) та 56 вагітних без пологової діяльності (контрольна група – КГ). До I та II груп дослідження включено лише роділь із передчасною пологовою діяльністю на тлі цілого плодового міхура.

З дотриманням стерильності до проведення пальпаторного дослідження у всіх вагітних щіточкою було набрано цервікальний слиз, розчинено у буферному середовищі. Визначення концентрації ІЛ-8 здійснювали методом імуноферментного аналізу.

У роділь із передчасною пологовою діяльністю дослідження повторювали щодоби до розриву плодових оболонок на тлі застосованої токолітичної терапії.

Статистичну оцінку наявності тренда в динамічному ряду цервікальних концентрацій ІЛ-8 здійснювали за допомогою критерію Фостера-Стюарта. В основі методу лежить розбиття динамічного ряду на 2 частини, обчислення середнього значення показника (концентрації ІЛ-8) для кожної частини та порівняння отриманих середніх значень із застосуванням критерію Стюдента. Отримане значення $p \leq 0,05$ свідчить про істотну зміну показника в динаміці.

Результати досліджень та їх обговорення. Цитокіни, як відомо, відіграють важливу роль в процесах кооперації та спеціалізації імунокомпетентних клітин та відповідно, в реалізації адекватної імунної відповіді [2]. На сьогодні уявлення про цитокіни не обмежується лише їх участю у прозапальних та імунних реакціях. Цитокіни розглядають як трансмітери, що беруть участь в об'єднанні та формуванні функціональної єдності основних регуляторних систем організму – імунної, нервової та ендокринної. Особливого значення система цитокінів набуває під час вагітності, оскільки саме завдяки їй відбувається взаємодія трофобласту та децидуальних клітин, що забезпечує толерантність між організмом матері та плода [5].

Важливу роль відіграють цитокіни прозапальної дії в ініціації та регуляції пологової діяльності. Наростання

Динаміка цервікальних концентрацій ІЛ-8

Час від початку лікування	Група I		Група II		Група III (n=56)
	N	Середня концентрація ІЛ-8 [§]	n	Середня концентрація ІЛ-8	Середня концентрація ІЛ-8
При госпіталізації	86	35,3±13,5 [†]	88	120,4±34,5 [†]	34,2±12,7
24 години	74	70,9±29,7	74	150,0±24,7	-
48 годин	64	124,9±33,4	70	170,0±26,1	-
72 години	20	188,7±27,9	30	185,7±14,7	-
96 годин	6	187,2±26,8	7	189,6±21,4	-

Примітка: [†] відмінності вірогідні при порівнянні I та II груп; [§] тренд динаміки має статистичну вірогідність

концентрації таких класів цитокінів стимулює синтез простагландинів, що є причиною скоротливої активності матки, продукції та активації гідролітичних ферментів, які в свою чергу, лежать в основі «дозрівання» шийки матки.

В першу чергу звертає на себе увагу підвищена концентрація ІЛ-8 в цервікальному слизі вже на початку передчасних пологів в гестаційні терміни 28-34 тижнів (табл.). З часом пролонгування вагітності на тлі токолітичної терапії спостерігається незначне підвищення цієї концентрації, проте без статистичної значимості такого зростання.

Підвищену концентрацію прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизові S. Gandevani et al. (2011) описали як один із доступних і чутливих маркерів ризику передчасних пологів, підкресливши низьку його інформативність до 28 гестаційних тижнів. E. Fronseca et al. (2007) на високому доказовому рівні показали залежність між вкороченням шийки матки та ризиком передчасних пологів та ефективність вагінальних форм натурального прогестерону стосовно попередження передчасних пологів в таких випадках. Одним із механізмів позитивного впливу препаратів натурального прогестерону є пригнічення утворення цервікальним слизом прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-8.

Високі значення цервікального ІЛ-8 у роділь із передчасними пологами після 28 тижнів науково обґрунтовує доцільність застосування препаратів – інгібіторів циклооксигенази в комплексній токолітичній терапії в ці терміни.

Абсолютно іншою є ситуація до 28 гестаційних тижнів - концентрація ІЛ-8 – у разі занадто передчасних пологів вміст прозапального цитокіну з локальною активністю є в рази меншим, не відрізняючись від притаманних здоровим вагітним показників. Венцківська І.Б. та співав (2104) описали істотні відмінності в генезі передчасної пологової діяльності в різні гестаційні терміни на цитокіновому рівні. Занадто передчасним пологам властивими є нормальні сироваткові концентрації прозапальних інтерлейкінів, у тому числі ІЛ-8,

Таблиця

на відміну від передчасних пологів після 28 гестаційних тижнів, що перебігають на тлі високих сироваткових концентрації цитокінів прозапальної дії. Дане дослідження демонструє, що на початкових стадіях передчасної пологової діяльності в терміни 24-27 тижнів прозапальна стимуляція відсутня і на рівні цервікального каналу, отже процеси розм'якшення шийки матки не узгоджено із скороченнями матки. Безперечно, такий розподіл не є сприятливим для плода та збільшує ризик пологової травми, внутрішньочерепних кроволивів.

Загальновідомо, що пролонгування вагітності при передчасних пологах покращує перинатальні наслідки [8]. Крім показаної на високому доказовому рівні ефективності

стероїдної профілактики пневмопатії, для повної реалізації якої необхідно щонайменше 48 годин, пригнічення пологової діяльності створює час для дозрівання шийки матки, адаптації до переходу та народження головки екстремально недоношеного новонародженого. Пологова діяльність, незалежно від причин, що ініціювали її розвиток, набуває каскадоподібного характеру, з залученням всіх систем організму. В дослідженні показано, що вже через 48 годин від часу встановлення діагнозу цервікальна концентрація ІЛ-8 не має статистичних відмінностей між групами передчасних пологів в різні гестаційні терміни, а через 72 години цей показник набував максимального значення.

Таким чином, концентрація ІЛ-8 в цервікальному слизі є маркером готовності шийки матки до пологів. Збільшення цього показника втричі, що найчастіше відбувається протягом 72 годин, може виступати критерієм припинення токолітичної терапії.

Висновки.

1. Концентрація прозапального ІЛ-8 в цервікальному слизі роділь із передчасними пологами в терміни 28- 34 тижні є в кілька разів вищою, ніж у здорових вагітних без пологової діяльності, що свідчить про потужну роль запального процесу в походженні передчасної пологової діяльності

2. Цервікальні концентрації ІЛ-8 у роділь із дуже передчасними пологам (від 24 до 28 тижнів) не відрізняються від значень, виявлених у вагітних із фізіологічним перебігом вагітності.

3. З прогресуванням передчасної пологової діяльності в терміни 24-28 тижнів виявлено поступове зростання цервікальної концентрації ІЛ-8 та досягнення максимального значення на 4-5 добу від госпіталізації.

Перспективи подальших досліджень. Подальше вивчення динаміки цервікальної концентрації ІЛ-8 та залежності стану новонародженого та перебігу неонатального періоду дозволить визначити оптимальний час для розродження з огляду на зрілість пологових шляхів.

Література

1. Венцківська І.Б. Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологової діяльності в різні гестаційні терміни / І.Б. Венцківська, С.Ст. Леуш, Я.М. Вітовський [та ін.] // Здоровье женщины. – 2014. - № 10 (96). – С. 82-84.
2. Сельков С.А. Цитокиновая сеть и макрофаги плаценты в регуляции родовой деятельности / С.А. Сельков // Бюл. экспер. биологии и медицины. - 2000. - Т. 129, № 6. – С. 604-610.
3. Beverly A. Preterm labor: Diagnosis and treatment / A. Beverly // American Family Physician. – 2004. – № 2. – P. 14-34.
4. Barker D.F. Fetal programming of coronary heart disease / Barker D.F. // TRENDS in Endocrinology&Metabolism. – 2002. – Vol. 13, № 9. - P. 364-368.
5. Farina L. A review of the role of proinflammatory cytokines in labor and noninfectious preterm labor / L. Farina, C. Winkelman // Biol. Res. Nurs. – 2005. – Vol. 6, № 3. – P. 230-238.
6. Fronseca E. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix / E. Fonseca, E. Celik, M. Parra [et al.] // N. Engl. J. Med. – 2007. – № 357. - P. 462-469. DOI: 10.1056/NEJMoa067815.
7. Gandevani S. The value of interleukin – 8 and interleukin -6 in cervical secretion as predictors of preterm delivery / S. Gandevani, A. Garshisbi, S. Faghih-Zadeh, T. Ghanzenfari // Iranian Journal of Pathology – 2011. - № 6. – P. 20-26.
8. Kath M. Survival rates in very preterm babies in England and Wales / M. Kath, M. Alison, N. Dattani // Lancet. – 2008. – Vol. 371. – P. 897-898.
9. Saigal S. An overview of mortality and sequelae of preterm birth from infancy to adulthood / S. Saigal, L.W. Doyle // Lancet - 2008. - № 371 (9608). - P. 261-269.

УДК 618.396:618.146-003.218:612.017.1

ДИНАМІКА ІНТЕРЛЕЙКІНУ-8 В ЦЕРВІКАЛЬНОМУ СЛИЗОВІ ПРИ ВКРАЙ ПЕРЕДЧАСНИХ ПОЛОГАХ – КРИТЕРІЙ ВИБОРУ ТАКТИКИ

Загородня О.С., Леуш С.Ст., Колесник Н.М.

Резюме. В статті наведено результати вивчення цервікальної концентрації інтерлейкіну -8 у роділь із різним гестаційним терміном передчасних пологів. Показано, що роділлі із передчасними пологами в терміні 28-34 тижнів мають високі концентрації ІЛ-8, що є елементом патогенезу передчасної скоротливої активності матки та розкриття шийки матки. На противагу їм, роділлі із передчасною пологовою діяльністю до 28 гестаційних тижнів мають нормальні значення ІЛ-8 в цервікальному слизі, а із пролонгуванням вагітності на тлі токолітичної терапії спостерігають збільшення цієї концентрації із досягненням через 72 годин значень, притаманних роділлям в 28-34 тижнів. Враховуючи роль інтерлейкіну -8 в процесах дозрівання шийки матки, запропоновано використовувати концентрацію цитокіну як маркер готовності шийки матки до пологів.

Ключові слова: передчасні пологи, інтерлейкін -8.

УДК 618.396:618.146-003.218:612.017.1

ДИНАМИКА ИНТЕРЛЕЙКИНА-8 В ЦЕРВИКАЛЬНОЙ СЛИЗИ ПРИ КРАЙНЕ ПРЕЖДЕВРЕМЕННЫХ РОДАХ- КРИТЕРИЙ ВЫБОРА ТАКТИКИ.

Загородня А.С., Леуш С.Ст., Колесник Н.Н.

Резюме. В статье представлены результаты изучения цервикальной концентрации интерлейкина-8 у рожениц с разным гестационным сроком преждевременных родов. Показано, что роженицы с преждевременными родами в сроке 28-34 недели имеют высокие концентрации ИЛ-8, что выступает элементом патогенеза преждевременной сократительной активности матки и раскрытия шейки матки. В отличие от них, родильницы с преждевременной родовой деятельностью до 28 гестационных недель имеют нормальные значения ИЛ-8 цервикальной слизи, а с пролонгированием беременности на фоне токолитической терапии наблюдают увеличение этой концентрации с достижением через 72 часа значений, свойственных роженицам в сроке 28-34 недель. Учитывая роль интерлейкина -8 в процессах созревания шейки матки, предложено использовать концентрацию цитокина как маркер готовности шейки матки к родам.

Ключевые слова: преждевременные роды, интерлейкин-8.

UDC 618.396:618.146-003.218:612.017.1

Interleukin 8 in Cervical Mucus Dynamic by Very Preterm Labour As Criterium of Tactic Choice

Zagorodnya O.S., Leush S.S., Kolesnic N.

Abstract. Preterm birth is a common problem not only of obstetrics, but for obstetrician-gynecologist the problem completed in the delivery room, and nosological unit completes its existence 6 weeks after birth. However for pediatricians, rehabilitators, children's neuropsychiatrist problem is only beginning. Modern scientific evidence convinced - despite the existence of numerous prognostic factors, tocolytic drugs, mechanical methods of preventing cervical dilation, a real opportunity to prevent premature birth does not exist.

Special, though small, part of premature births account for extremely premature births (very preterm labour) - delivery in 22-28 weeks of gestation. In this period of extremely preterm terms about 5% of all premature births happens, however, over 90% of material costs for the treatment of preterm infants is associated with them. The weight of newborns less than 1000 g, severe immaturity of vital organs and systems are main questions the survival of these children. Births gestational period of 28-34 weeks is associated with lower risk for the life of the newborn, however morpho-functional immaturity and related therapy (prolonged artificial respiration, leading to bronchopulmonary dysplasia, oxygen therapy, which has serious consequences impairment) are a serious threat to the future health of the

child. As shown by recent studies, this danger can manifest itself even in adolescence or of adulthood - among other things, it is the increased risk of cardiovascular disease in individuals who had birth weight less than 2000 g.

Cytokines are very important participants of biological reactions, including inducing and regulation of labour activity. Today the idea of cytokines is not limited only by their participation in inflammatory and immune reactions. Cytokines are regarded as transmitters involved in the merger and the formation of functional unity of the main regulatory body systems - the immune, nervous and endocrine. A particular importance cytokine system takes during pregnancy, because it is through interaction between decidua and trophoblast cells, which provides tolerance between the mother and the fetus.

Cervical concentration of IL-8 in patients with premature birth in terms of 24-27 weeks gestational (I group - 86 women), 28-34 weeks (group II - 88 women) and 56 pregnant women without labor activity (control group - CG) was identified. Only patients with unruptured amniotic membranes were included to basic groups I and II. According to the sterility rules before palpation of all pregnant women were recruited brush cervical mucus dissolved in buffered medium. Determination of IL- 8 was performed by ELISA.

Cervical mucous has a special property of local interleukins synthesis, that plays role in cyclooxygenase activity regulation, a group of collagenase enzymes activation. The increased cervical mucous IL-8 concentration is considered to be an independent risk factor of preterm labour, because of dramatically changing cervix properties – ripening and shorting without significant contraction activity. It common to understand, that any treating on the stage of regular uterus contraction will not be enough effective for labour prevention. High level of IL-8 by preterm labour in 28-34 weeks is a result of common inflammatory reaction as a reason of uterus contraction activity. In spite of role of prognostic factor, this lab sign is considered to be a science acknowledgment of cyclooxygenase inhibitors use by preterm uterus activity. Thinking about immunological differences of preterm labour before and after 28 weeks, cervical concentration of IL-8 could explain perinatal outcomes. Low concentration of this proinflammatory interleukin by very preterm labor can prove the domination of local immunological changes in this gestational terms. Nevertheless, progressing of preterm labour in despite of tokolytic treatment is associated with progressively increasing of IL-8 local concentration. Average meaning of IL -8 level are increasing, reaching proper to 28-34 weeks concentrations in 5 days of pregnancy prolongation. These data from new point view prove necessity of not less than 5 day pregnancy prolongation, not only because of distress syndrome full course prophylactic, but also for getting cervix maturity, that would help to prevent perinatal trauma of extra small gestational age infants.

Keywords: preterm labour, interleukin 8.

Рецензент – проф. Громова А.М.

Стаття надійшла 05.06.2015 р.