

# Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологової діяльності в різні гестаційні періоди

І.Б. Венцківська, С.Ст. Леуш, Я.М. Вітовський, В.В. Біла, О.С. Загородня

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, м.Київ  
Перинатальний центр м. Києва

У статті наведені результати аналізу цитокінового балансу в сироватці, амніотичній рідині та цервікальному слизові роділей із передчасною пологовою діяльністю в різні гестаційні терміни. Показані принципові відмінності між умістом прозапальних цитокінів при передчасних пологах до 28 тиж та між 28 та 34 тиж. На підставі отриманих даних обґрунтовано роль системних чинників запального характеру в генезі передчасної пологової діяльності після 28 тиж та провідну роль внутрішньоматкового запального процесу при занадто передчасних пологах.

**Ключові слова:** передчасні пологи, інтерлейкін-1, інтерлейкін-6, інтерлейкін-8.

Проблема передчасних пологів (ПП) посідає особливе місце в акушерстві, оскільки маючи свої витoki в материнському організмі, головні наслідки її реалізуються саме у новонародженого. Питання походження ПП та можливостей їхнього попередження розглядалися в межах акушерства з часів його заснування як науки.

У даній статті без претензії на повноцінне пояснення походження передчасної пологової діяльності надано аналіз концентрацій прозапальних цитокінів в сироватці, амніотичній рідині та цервікальному слизові в різні гестаційні терміни.

Підвищену концентрацію прозапальних цитокінів давно традиційно вважають компонентом патогенезу передчасної пологової діяльності та водночас можливим прогностичним її чинником. Так, І.Б. Венцківська та В.В. Біла (2011) у своїх дослідженнях показали діагностичне значення підвищеної концентрації прозапальних цитокінів в сироватці для визначення інфекційного механізму передчасної пологової діяльності на відміну від тромбофілічного, якому притаманний знижений уміст протизапальних цитокінів.

З моменту перегляду критеріїв живонародженості 2007 року в медичній практиці українських лікарів виникла нова проблема – занадто передчасні пологи (ЗПП). Пологи в гестаційний термін 22–27 тиж супроводжуються високим показником неонатальної смертності, в якій за рахунок досягнень неонатології значно зменшилась частка ранньої неонатальної смертності. Крім того, діти, народжені в терміни екстремально недоношеної вагітності, мають серйозні розлади в моторному та інтелектуальному розвитку, порушення зору та слуху, серед віддалених наслідків – порушення успішності в навчанні, програмування захворювань серця, судин, обміну речовин.

Ураховуючи велике соціально-економічне значення ЗПП, необхідним є пошук патогенетичних відмінностей таких пологів з метою вдосконалення попередження та ведення таких пологів.

Фрагментом присвяченого даній темі дослідження є викладений аналіз цитокінового балансу при ПП в різні гестаційні терміни.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 206 вагітних в I період ПП, із них 86 мали гестаційний термін 22–27 тиж (I група) та 120 – 28–34 тиж (II група). Контрольну групу утворили 53 вагітні, що перебували на обліку в жіночій консультації та мали необтяжений перебіг вагітності. До дослідження включено лише тих роділей, що на початок пологової діяльності мали цілий плодовий міхур.

У всіх вагітних визначено сироваткову концентрацію інтерлейкінів (ІЛ): ІЛ-1 та ІЛ-6 методом імуноферментного аналізу (ІФА). Для ІЛ-1 нормальними сироватковими значеннями лабораторними даними визначено від 10 до 50 пг/мл, для ІЛ-6 – 5,0–50,0 пг/мл. Тим самим методом визначено вміст перерахованих ІЛ та ІЛ-8 в цервікальному слизові, а також в амніотичній рідині, яку отримували після розриву плодових оболонок.

## РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Цитокіни, як відомо, відіграють важливу роль в процесах кооперації та спеціалізації імунокомпетентних клітин та відповідно в реалізації адекватної імунної відповіді. На сьогодні уявлення про цитокіни не обмежується лише їхню 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 трофобласта та децидуальних клітин, що забезпечує толерантність між організмом матері та плоду.

ІЛ є підкласом цитокінів, що в першу чергу здійснюють взаємодію між лейкоцитами. Згідно з сучасною номенклатурою, ІЛ поділяються на групу прозапальних та протизапальних, залежно від їхньої ролі в реалізації механізмів запалення. До перших належать ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, до других – ІЛ-4 та ІЛ-10. При дослідженні вмісту прозапальних цитокінів в різних середовищах вагітної виявлено істотні відмінності між групами залежно від гестаційного терміну.

Так, вагітним із передчасною пологовою діяльністю після 28 тиж притаманний підвищений вміст ІЛ-1 та ІЛ-6 в сироватці (табл. 1).

Прозапальний ІЛ-1 є центральним медіатором локальних та системних запальних реакцій. Його транскрипцію стимулюють ліпо-

Таблиця 1

Циркуляція ІЛ-1 у обстежених вагітних

Середовище	Група I (n=86)	Група II (n=120)	Група III (n=53)
Сироватка, пг/мл	34,38±0,34 <sup>↓</sup>	180,83±0,23* <sup>↓</sup>	49,93±1,39
Цервікальний слиз, пг/мл	156,34±2,44*	103,3±1,34*	35,7±0,24
Амніотична рідина, пг/мл	687,3±24,6 <sup>↓</sup>	98,7±12,4 <sup>↓</sup>	–

Примітки: \* – відмінності вірогідні (p≤0,05) при порівнянні із контрольною групою; <sup>↓</sup> – відмінності вірогідні (p≤0,05) при порівнянні I та II груп.

Циркуляція ІЛ-6 у обстежених вагітних

Середовище	Група I (n=86)	Група II (n=120)	Група III (n=53)
Сироватка, пг/мл	63,42±0,28 <sup>д</sup>	232,62±0,23 <sup>*д</sup>	52,52±0,99
Цервікальний слиз, пг/мл	209,89±1,87 <sup>*</sup>	203,45±1,94 <sup>*</sup>	65,69±0,124
Амніотична рідина, пг/мл	687,3±24,6 <sup>д</sup>	128,6±11,6 <sup>д</sup>	–

Примітки: \* – відмінності вірогідні (p≤0,05) при порівнянні з контрольною групою; <sup>д</sup> – відмінності вірогідні (p≤0,05) при порівнянні I та II груп.

Таблиця 3

Розподіл вагітних за вмістом прозапальних цитокінів

Вміст ІЛ	Група I (n=86)		Група II (n=120)		Група III (n=53)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
<i>ІЛ-1</i>						
Знижений	45	52,3	20	16,7 <sup>*</sup>	34	64,2
Нормальний	33	38,4	25	20,8	16	30,2
Підвищений	8	14,3	75	62,5 <sup>*</sup>	3	5,7
<i>ІЛ-6</i>						
Знижений	56	65,1	16	13,3 <sup>*</sup>	29	54,7
Нормальний	20	23,3	26	21,7	20	37,7
Підвищений	10	11,6	78	65,0 <sup>*</sup>	4	7,5

Примітка: \* – відмінності є вірогідними при порівнянні з контрольною групою.

Таблиця 4

Уміст ІЛ-8 в цервікальному слизові обстежених вагітних

	Група I (n=86)	Група II (n=120)	Група III (n=53)
Уміст ІЛ-8, пг/мл	167,12±0,15 <sup>д</sup>	878,14±0,19 <sup>*д</sup>	152,44±0,14

Примітка: <sup>д</sup> – відмінності вірогідні (p≤0,05) при порівнянні I та II груп.

сахариди клітинної стінки бактерій, компоненти комплементу, інші цитокіни. На ранніх термінах вагітності висока концентрація ІЛ-1 є необхідною умовою нормальної імплантації, оскільки він посилює адгезивні властивості трофобласта. Проте після завершення процесу імплантації в фізіологічних умовах відбувається зниження концентрації ІЛ-1, що й підтверджено при дослідженні сироватки вагітних контрольної групи – середній уміст ІЛ-1 в сироватці не перевищує нормальні референтні значення. Провідним стимулятором утворення ІЛ-1 є ліпосахариди клітинної стінки бактерій, тому хронічний запальний процес будь-якої локалізації може бути причиною такого цитокінового дисбалансу, а головним результатом дії ІЛ-1 є ініціація та посилення синтезу простагландинів та як наслідок – розвиток пологової діяльності.

Вагітні II групи мають статистично більшу середню концентрацію ІЛ-1 в сироватці, що свідчить про системне походження передчасної пологової діяльності. Підтвердити такий системний характер процесу можна і на підставі середніх значень циркуляції ІЛ-6 (табл. 2).

ІЛ-6 є потужним цитокіном із прозапальною дією, що генерується різними клітинами організму, включаючи хоріон. Особливістю ІЛ-6, крім його здатності активувати циклооксигеназу та утворення простагландинів, є властивість збільшувати кількість рецепторів окситоцину в міометрії, тобто цитокін має подвійний механізм стимуляції пологової діяльності. Дія ІЛ-6 є багатогранною, крім запальних реакцій, цитокін бере участь у регуляції процесів метаболізму, регенерації та навіть передачі нервового імпульсу. Показана роль ІЛ-6 в ланках патогенезу системних захворювань сполучної тканини. Цікаве дослідження С. Benedict (2009) свідчить про здатність спрею із ІЛ, введеного інтраназально, посилювати здатність мозку зберігати емоційні спогади під час сну.

Ураховуючи істотний діапазон референтних значень, що є нормальними для клітинних месенджерів, проведено аналіз розподілу пацієнток за зниженим, нормальним та підвищеним вмістом відповідного ІЛ (табл. 3).

II групу вагітних від решти груп статистично вірогідно вирізняє переважання жінок із підвищеним вмістом обох прозапальних цитокінів, що не спостерігається в групі вагітних із передчасною пологовою діяльністю до 28 гестаційних тижнів – абсолютна більшість із них має знижений вміст цитокінів прозапальної спрямованості, що є притаманним неускладненому перебігові гестаційного процесу. Вагітні із передчасною пологовою діяльністю до 28 тиж (ЗПП) не мають ознак системного запального процесу, проте в амніотичній рідині пацієнток цієї групи виявлено високі концентрації прозапальних ІЛ-1 та ІЛ-6. Відмінності за вмістом прозапальних цитокінів в сироватці та навколоплодовій рідині пацієнток II групи є статистично вірогідними, що дозволяє передбачити провідну роль плода та хоріона в генезі передчасної пологової діяльності в екстремально недоношені терміни, що й пояснює низьку ефективність токолітичної терапії при хибних переїмах в ці терміни, навіть коли ця терапія є патогенетично обґрунтованою та включає в себе антибактеріальну терапію та інгібітори синтезу простагландинів, антагоністи рецепторів окситоцину.

Надзвичайно велику роль в прогресуванні пологів як своєчасних, так і передчасних, відіграє баланс біологічно активних речовин в шийці матки. Найбільш повно та практично обґрунтовано описано роль ІЛ-8, що має переважно локальне походження, продукується клітинами ендощеєксу. S. Gandevani та співавтори (2011) вивчали прогностичну роль виявленого у клінічно здорових вагітних підвищеного вмісту ІЛ-8 та ІЛ-6 в цервікальному слизові в якості чинника ризику передчасних пологів. Ними було виявлено, що зростання вмісту ІЛ-6 має більшу цінність стосовно ЗПП, в той час як ІЛ-8 – стосовно ПП після 28 тиж. Маючи подвійне походження (джерелом утворення ІЛ-6 може бути як материнський організм, так і хоріон), цей цитокін розглядався як перспективний прогностичний чинник передчасної пологової діяльності у вагітних без клінічної картини загрози ПП. Р. Greig (1993) виявив чітку кореляцію між концентрацією ІЛ в амніотичній рідині та мікробіологічно та лабораторно

підтвердженням хоріоамніонітом (навколоплідні води набирали шляхом амніоцентезу у вагітних із симптоматикою загрози ПП та цілим плодовим міхуром). Результати наших досліджень свідчать, що концентрація ІЛ-6 в амніотичній рідині є вищою за ПП до 28 гестаційних тижнів. Концентрація цього цитокіну в цервікальному слизові не відрізняється при ПП в різні гестаційні терміни, проте є вищою втретє, ніж при неускладненому перебігу вагітності.

Глибоке дослідження J. Sheller (2011), присвячене молекулярним особливостям дії ІЛ-6 на процеси запалення та регенерації, показало, що дія цитокіну може бути реалізованою через 2 типи рецепторів – нерозчинні gp130 та розчинну форму рецептора. Дія на нерозчинні рецептори стимулює утворення нових їхніх форм та запускає або підтримує каскад запальної реакції, взаємодія ж ІЛ-6 із розчинними рецепторами чинить регенеративну та певним чином протизапальну дію. Перспективним питанням є вивчення взаємодії даних типів рецепторів в плаценті, що могло б пояснити деякі механізми передчасної пологової діяльності в різні гестаційні терміни.

Надзвичайно показовим виявилися дані щодо вмісту ІЛ-8 в цервікальному слизові вагітних із передчасною пологовою діяльністю в різні гестаційні терміни (табл. 4). R. Holst і співавтори (2005) встановили, що ІЛ-8 не потрапляє до амніотичної рідини та має материнське походження. Цитокін стимулює різноморфноядерні лейкоцити до хемотаксису, виділення ними різних класів колагеназ, результатом чого стає вкорочення та розм'якшення шийки матки. О. Гизингер (2006) установив потужність локального синтезу ІЛ-8 на прикладі вивчення цитокінового ба-

лансу при урогенітальних інфекціях, коли концентрація прозапальних ІЛ у вагінальних виділеннях та цервікальному секреті є набагато вищою, ніж у решті біологічних середовищ.

Вагітні II групи мають різко підвищений вміст ІЛ-8 в цервікальному слизі, що й пояснює швидке розкриття шийки матки, якому передують тривалий період безболісного та безсимптомного розм'якшення її та вкорочення. Увагу привертає вміст даного цитокіну прозапальної спрямованості в цервікальному слизі вагітних із передчасною пологовою діяльністю в екстремально недоношені терміни – він не відрізняється (навіть не має тенденції до збільшення) від вмісту ІЛ-8 в цервікальному слизі вагітних III групи. До III групи входили вагітні з фізіологічним перебігом вагітності, без передчасної пологової діяльності. Тобто цервікальному слизові вагітних із ЗПП не властива дія локальних прозапальних цитокінів. Отримані дані підтверджують, що в передчасній пологовій діяльності після 28 тиж провідну роль відіграє материнська запальна відповідь. Водночас, прогрес пологової діяльності до 28 тиж, що відбувається на тлі «незрілої» шийки матки, може пояснити клінічні особливості перебігу ЗПП – тривала латентна фаза, а також висока частота внутрішньочерепних крововиливів у екстремально недоношених плодів. Отримані дані дозволяють також по-іншому розглядати проблему істміко-цервікальної недостатності, удосконалювати надання медичної допомоги, приділивши більшу увагу не зміцненню затулочної функції шийки матки (накладання шва на шийку матки) або м'язів тазового дна (застосування акушерського пессарію), а попередженню інфекційно-запального процесу як місцевого, так і системного характеру.

**Провоспалительные цитокины и их место в патогенезе преждевременной родовой деятельности в разные гестационные периоды**  
**И.Б. Венцковская, С.Ст. Леуш, Я.М. Витовский, В.В. Белая, А.С. Загородняя**

В статье приведены результаты анализа цитокинового баланса в сыворотке, амниотической жидкости и цервикальной слизи рожениц с преждевременной родовой деятельностью в разные гестационные сроки. Показаны принципиальные различия между содержанием провоспалительных цитокинов при преждевременных родах в 28 нед и между 28 и 34 нед. На основании полученных данных обоснована роль системных факторов воспалительного характера в генезе преждевременной родовой деятельности после 28 нед и ведущая роль внутриматочного воспалительного процесса при слишком преждевременных родах.  
**Ключевые слова:** преждевременные роды, интерлейкин-1, интерлейкин-6, интерлейкин-8.

**Proinflammatory cytokines and their role in different gestational age preterm labour**  
**I.B. Venckiv's'ka, S.St. Leush, J.M. Vitov's'kiy, V.V. Bila, O.S. Zagorodnya**

An analysis of the cytokine balance in the serum, amniotic fluid and cervical mucus of patients with premature labor in different gestational periods is considered. Principal differences between the concentration of proinflammatory cytokines in preterm labor before 28 weeks and between 28 and 34 weeks are described. Based on these data, the great role of systemic inflammatory factors in the genesis of premature labor after 28 weeks and the main part of intrauterine inflammation by very preterm labor is proposed to be considered. A special role of interleukine-6 in local and general inflammation is discussed, according to new data about its proinflammatory and anti-inflammatory action.  
**Key words:** preterm labour, interleukine 1, interleukine 6, interleukine 8.

**Сведения об авторах**

- Венцковская Ирина Борисовна** – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Леуш Сергей Станиславович** – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Витовский Ярослав Мирославович** – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Била Виктория Владимировна** – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9  
**Загородняя Александра Сергеевна** – Кафедра акушерства и гинекологии №1 Национального медицинского университета им. А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (050) 687-32-68

**СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ**

1. Венцківська І.Б. Ефективність інгібиторів циклооксигенази при загрозі передчасних пологів на тлі інфекційного процесу /І.Б. Венцківська, В.В. Біла, О.С. Загородня//Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3. – 34–36.
2. Holst R. Interleukin-6 and interleukin-8 in cervical fluid in a population of Swedish women in preterm labor: relationship to microbial invasion of the amniotic fluid, intra-amniotic inflammation, and preterm delivery /R. Holst, I. Mattsby-Baltzer, U. Wennerholm et al. //Acta Obstet Gynecol Scand. – 2005. – N 84 (6). – P. 551–7.
3. Gandevani S. The Value of Interleukin-8 and Interleukin-6 in Cervical Secretions as Predictors of Preterm Delivery /S. Gandevani, A. Garshashi, S. Faghini-Zadeh, T. Ghazantari //Iranian Journal of Pathology. – 2011. – N 6. – P. 20–26.
4. Sheller J. The pro- and anti-inflammatory properties of the cytokine interleukin-6 /J. Sheller, A. Chalaris, D. Schmidt-Arras, S. Rose-John//Biochim Biophys Acta. – 2011. – N 1813 (5). – P. 878–88. doi: 10.1016/j.bbamcr.2011.01.034.
5. Benedict C. Enhancing influence of intranasal interleukin-6 on slow-wave activity and memory consolidation during sleep /C. Benedict, J. Scheller, S. Rose-John, J. Born, L. Marshall //FASEB J. – 2009. – N 23 (10). – P. 3629–36. DOI:10.1096/fj.08-122853.

Статья поступила в редакцию 04.12.2014