

Динаміка цервікальних концентрацій прозапального інтерлейкіну-8 на тлі застосування акушерського песарію

Н.М. Колесник

Перинатальний центр м. Києва

У статті наведено результати вивчення цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю у 30 тиж.

Мета дослідження: визначення динаміки змін вмісту даного прозапального цитокіну у цервікальному слизі на тлі застосування акушерського песарію при лікуванні істміко-цервікальної недостатності.

Матеріали та методи. За імуноферментним аналізом вивчали концентрацію інтерлейкіну-8 у цервікальному слизі 72 вагітних із діагностованою істміко-цервікальною недостатністю. Вагітних було поділено на дві групи залежно від концентрації інтерлейкіну-8 на початку дослідження. Щотижня визначали цервікальну концентрацію інтерлейкіну-8.

Результати. Установлено стрімке зростання вмісту прозапального цитокіну в групі, де його висхідна концентрація була більше 50 мг/мл. У групі вагітних з низьким вмістом інтерлейкіну-8 на тлі акушерського песарію також виявлено збільшення концентрації цитокіну, проте воно було більш поступовим. Окреслено тенденцію до зростання частоти передчасного розродження у разі підвищеної цервікальної концентрації інтерлейкіну-8 при застосуванні акушерського песарію для лікування істміко-цервікальної недостатності.

Заключення. Отримані дані свідчать про зниження ефективності лікування істміко-цервікальної недостатності за допомогою акушерського песарію на тлі запальної реакції цервікального слизу.

Ключові слова: істміко-цервікальна недостатність, інтерлейкін-8, акушерський песарій.

Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) ускладнює до 30% всіх вагітностей, у 20% випадків стаючи причиною передчасних пологів. Привертає увагу все більше зростання частки ІЦН у структурі передчасних пологів після 28 тиж.

Основа функціональної ІЦН закладається у гестаційні терміни до 18–22 тиж, про що свідчить дослідження R. Romero (2102) – у жінок без симптомів, які мають ультразвукографічне вкорочення шийки матки в ці терміни, властиве збільшення частоти передчасних пологів. Для лікування ІЦН в такі терміни традиційно застосовують накладання циркулярного шва на шийку матки, ефективність якого не має високого рівня доказовості. 2012–2013 роки стали роками повернення до масового застосування натурального прогестерону завдяки доведенню його можливостей у запобіганні подальшому вкороченню та розкриттю шийки матки у вже згаданих жінок, які не мають симптомів [4]. Проте зберігається актуальність питання лікування ІЦН в терміни після 22 тиж у разі значних змін шийки матки, коли істотно її вкорочення, часом згладжування, не залишають можливостей для накладання циркулярного шва. Популярним в таких випадках є застосування різних модифікацій акушерських песаріїв, що, зменшуючи тиск голівки плода на вкорочену шийку матки, запобігає її подальшому розкриттю

[1]. Науковий світ по-різному оцінює ефективність застосування акушерського песарію, що не може не залежати від причин, які призвели до ІЦН. Активізація прозапальної ланки імунного гомеостазу в шийці матки призводить до активації групи ферментів металопротеаз, що зменшують щільність зв'язків у структурі колагену, і, таким чином, лише зумовлює подальше вкорочення та згладжування шийки матки. Тому за наявності ІЦН на тлі підвищеної локальної концентрації прозапальних цитокінів ефективність застосування акушерського песарію викликає певні запитання [5].

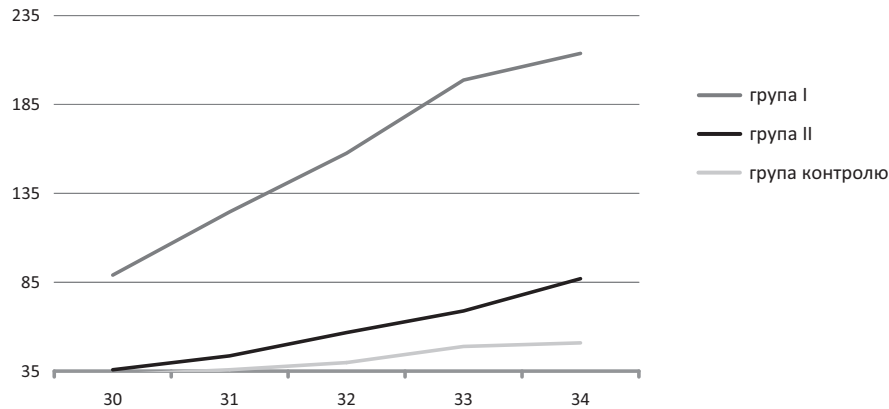
Мета дослідження: вивчення динаміки змін цервікальних концентрацій прозапальних інтерлейкінів (ІЛ) при застосуванні акушерського песарію з метою корекції ІЦН.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 72 вагітні із ІЦН, яку було діагностовано в 28 гестаційних тижнів, госпіталізованих до Перинатального центру м. Києва протягом 2013–2014 рр. До дослідження було включено лише пацієнок із одноплідною вагітністю, цілим плодовим міхуром та підтвердженим діагнозом ІЦН згідно з критеріями Клінічного протоколу «Передчасні пологи» МОЗ України. Контрольну групу склали 30 вагітних із гестаційним терміном 28 тиж з неускладненим перебігом вагітності, що перебували на обліку в жіночій консультації Голосіївського району. У всіх вагітних було визначено концентрацію прозапального цитокіну – інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) у цервікальному слизі. Для цього щіточкою набирали цервікальний слиз, розчиняли у буферному розчині, в якому в подальшому методом імуноферментного аналізу визначали вміст прозапальних цитокінів. Вагітних із ІЦН було розподілено залежно від концентрації прозапальних цитокінів у цервікальному слизі – 40 вагітних з вмістом ІЛ-8 менше 50 пг/мл включено до I групи обстеження, 32 пацієнтки із вмістом ІЛ-8 у цервікальному слизі більше 50 пг/мл – до II групи. Усім пацієнткам із підтвердженим діагнозом ІЦН було встановлено акушерський песарій. Усі вагітні з ІЦН отримали курс токолітичної терапії згідно з Клінічним протоколом «Передчасні пологи». У всіх вагітних щотижня визначали цервікальну концентрацію прозапальних цитокінів до настання 34 тиж. Вивчено ефективність пролонгування вагітності за допомогою акушерського песарію – проаналізовано частоту настання пологів у кожний гестаційний період між 30-м і 34-м тижнями.

Оцінювання статистичної вірогідності отриманих результатів здійснено за допомогою критерію Стьюдента.

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



Динаміка вмісту інтерлейкіну-8 у цервікальному слизі у вагітних з ІЦН

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Підвищення концентрації ІЛ-8 – цитокину із потужною прозапальною дією – є одним із провідних патогенетичних чинників ІЦН. Під впливом прозапальних біологічно активних речовин активізується каскад реакцій: під впливом простагландинів ініціюється скоротлива діяльність міометрія, численні ферменти – колагенази, металопротеази – порушують нормальну структуру сполучної тканини шийки матки. Результатом є вкорочення та згладжування шийки матки, поступове розкриття маткового зіву.

Як засвідчили результати дослідження, понад половину вагітних із ІЦН мають підвищені концентрації прозапального ІЛ-8, що підтверджує роль локального запального процесу в генезі ІЦН. Такі результати, що відповідають даним рандомізованих міжнародних досліджень, лежать в основі наукового обґрунтування призначення вагінальних форм натурального прогестерону для лікування ІЦН функціонального походження. Одним із біологічних ефектів натурального прогестерону є пригнічення утворення ІЛ-8.

Привертає увагу динаміка концентрації прозапального ІЛ-8 у цервікальному слизі зі збільшенням терміну гестації на тлі застосування акушерського песарію (малюнок). Так, у вагітних в процесі фізіологічного перебігу вагітності відбувається поступове, але незначне зростання цервікальної концентрації ІЛ-8 до 34 тиж.

У вагітних з ІЦН та вихідними низькими концентраціями ІЛ-8 також спостерігається зростання їх у процесі вагітності в середньому до 87,0 пг/мл в 34 тиж. Проте в групі вагітних, що до встановлення акушерського песарію мали цервікальну концентрацію ІЛ-8 більше 50 пг/мл, зростання цього показника відбувається більш стрімко, вже в 32 тиж він збільшується вдвічі відносно початкового, а в

34 тиж сягає значення 213,7 пг/мл. Зростання концентрації прозапального цитокину не може не мати негативного впливу на прогресування ІЦН. Розташування песарію у піхві спричинює розмноження умовно-патогенних мікроорганізмів, прогресування запального процесу, поширення його на канал шийки матки та сполучнотканинну основу шийки матки. Варто зазначити, що прогресування запального процесу в I групі вагітних відбувалось незважаючи на вагінальне використання комплексного протизапального протимікробного препарату.

Отримані лабораторні дані мали клінічне підтвердження – аналіз ефективності пролонгування вагітності, наведений у таблиці, засвідчив більшу частоту передчасних пологів у вагітних I групи: лише кожна третя вагітна, що з метою лікування ІЦН використовувала акушерський песарій, доносила вагітність до терміну 35 та більше тижнів, у II групі – 50%.

Таким чином, використання акушерського песарію з метою лікування ІЦН на тлі запального процесу має недостатню ефективність – зумовлює продукцію прозапальних цитокинів, посилюючи деструктивні зміни сполучної тканини шийки матки. Отримані дані відкривають перспективи для подальшого вивчення патогенезу ІЦН та розробки диференційованого підходу до її лікування.

ВИСНОВКИ

1. Понад половина вагітних із істміко-цервікальною недостатністю (ІЦН) мають підвищену концентрацію інтерлейкіну-8 у цервікальному слизі, що відіграє роль у патогенезі вкорочення та розкриття шийки матки при недоношеній вагітності.
2. Застосування акушерського песарію з метою лікування ІЦН є менш ефективним на тлі підвищеної концентрації прозапальних цитокинів.

Пролонгування вагітності в обстежених пацієнток

Термін пологів	I група, n=42		II група, n=30	
	Абс. число	%	Абс. число	%
31 тиж	6	14,3*	2	6,7
32 тиж	8	19,0*	3	10,0
33 тиж	8	19,0*	3	10,0
34 тиж	7	16,7*	7	23,3
35 та більше тижнів	13	31,0*	15	50,0

Примітка: * p≤0,05 при порівнянні між групами.

Динамика цервикальных концентраций провоспалительного интерлейкина-8 на фоне применения акушерского пессария

Н.Н. Колесник

В статье приведены результаты изучения цервикальной концентрации интерлейкина-8 у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью в 30 нед.

Цель исследования: определение динамики изменений содержания данного провоспалительного цитокина в цервикальной слизи на фоне применения акушерского пессария для лечения истмико-цервикальной недостаточности.

Материалы и методы. По иммуноферментному анализу изучали концентрацию интерлейкина-8 в цервикальной слизи 72 беременных с диагностированной истмико-цервикальной недостаточностью. Беременные были разделены на две группы в зависимости от концентрации интерлейкина-8 в начале исследования. Еженедельно определяли цервикальную концентрацию интерлейкина-8.

Результаты. Установлен стремительный рост содержания провоспалительных цитокинов в группе, где его исходная концентрация была больше 50 мг/мл. В группе низкого содержания интерлейкина-8 на фоне акушерского пессария также отмечен рост концентрации цитокина, однако он был более постепенным. Определена тенденция к росту частоты преждевременного родоразрешения при повышенной цервикальной концентрации интерлейкина-8 при применении акушерского пессария для лечения истмико-цервикальной недостаточности.

Заключение. Полученные данные свидетельствуют о снижении эффективности лечения истмико-цервикальной недостаточности с помощью акушерского пессария на фоне воспалительной реакции цервикальной слизи.

Ключевые слова: истмико-цервикальная недостаточность, интерлейкин-8, акушерский пессарий.

Dynamics of cervical concentrations of proinflammatory interleukin - 8 by obstetric pessarium

N.N. Kolesnik

The article presents the results of a study on cervical concentrations of interleukin-8 in pregnant women with isthmic-cervical insufficiency in 30 weeks.

The purpose of this study is to determine the dynamics of changes of the contents of this proinflammatory cytokine in cervical mucus with the use obstetric pessary for the treatment of isthmic-cervical insufficiency.

Materials and methods. By immunoassay analysis was studied the concentration of interleukin-8 in cervical mucus of 72 pregnant women with diagnosed cervical insufficiency. Pregnant women were divided into two groups depending on the concentration of interleukin-8 in the beginning of the study. Weekly determined cervical concentrations of interleukin-8.

Results. Was installed the rapid growth of the content of proinflammatory cytokines in the group, where the initial concentration was 50 mg/ml. In the group with low content of interleukin-8 in the background obstetric pessary is also increased concentrations of the cytokine, however, it was more gradual. Defined trend to increased rate of preterm delivery increased if cervical concentrations of interleukin-8 in the application of obstetric pessary for the treatment of isthmic-cervical insufficiency.

Conclusion. The data obtained indicate the decrease in the effectiveness of treatment of isthmic-cervical insufficiency by using obstetric pessary on the background of inflammation reaction of cervical mucus.

Key words: isthmic-cervical insufficiency, interleukin-8, obstetric pessary.

Сведения об авторе

Колесник Наталья Николаевна – Перинатальный центр г. Киева, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (067) 753-78-88. E-mail: dr.n.kolesnik@gmail.com

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Журавлев А.Ю. Течение беременности и родов при коррекции ИЦН с помощью акушерского пессария/А.Ю. Журавлев, Ю.В. Журавлев, В.Г. Дородейко, С.А. Дроздов, В.В. Кичигина// Репродуктивная функция женщин Беларуси в современных экологических условиях (Сборник научных работ IV съезда акушеров-гинекологов и неонатологов Беларуси). – Минск, 1997. – С. 146–150.
2. Ковпий Ю.В. Дифференцированная тактика ведения беременных с функциональной истмико-цервикальной недостаточностью / Ю.В. Ковпий, К.Ю. Сагамонова, И.Г. Шевко и др. // Рос. вестн. акушера-гинеколога. – 2004. – № 4. – С. 121–126.
3. Наказ МОЗ України № 624 від 03.11.2008 р. «Про затвердження клінічних протоколів з акушерства та гінекології «Передчасні пологи».
4. DeFranco E. Vaginal progesterone is associated with a decrease in risk for early preterm birth and improved neonatal outcome in women with a

- short cervix: a secondary analysis from a randomized, double-blind, placebo-controlled trial / E. DeFranco, J. O'Brien, C. Adair et al. // Ultrasound Obstet Gynecol. – 2007. – № 30 (5). – P. 697–705.
5. 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.
6. Liong S. Prediction of spontaneous

- preterm labour in at-risk pregnant women /S. Liong, M. Di Quinzio, G. Fleming, M. Permezeli, G. Rice, H. Georgiou// Reproduction. – 2013. – № 3. – P. 146335–34.
7. Romero R. Vaginal progesterone in women with an asymptomatic sonographic short cervix in the midtrimester decreases preterm delivery and neonatal morbidity: a systematic review and metaanalysis of individual patient data //R. Romero, K. Nicolaidis, A. Conde-Agudelo et al. //Am.J.Obstet Gynecol. – 2012. – № 206 (2). – P. 1–9.

Статья поступила в редакцию 05.02.2016