

©І. Б. Венцківська, О. С. Загородня, В. О. Ткаліч

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**ИНТЕРЛЕЙКІН-8 ТА ЙОГО РОЛЬ У ПЕРЕДЧАСНІЙ ПОЛОГОВІЙ ДІЯЛЬНОСТІ**

ИНТЕРЛЕЙКІН-8 ТА ЙОГО РОЛЬ У ПЕРЕДЧАСНІЙ ПОЛОГОВІЙ ДІЯЛЬНОСТІ. У статті наведено результати вивчення концентрації ІЛ-8 у сироватці та цервікальному слизові вагітних із неускладненим перебігом вагітності та передчасною пологовою діяльністю. Розглянуто роль цитокину в перебігу передчасних пологів у різні гестаційні терміни, показано поступове зростання його цервікальних концентрацій при передчасних пологах до 28 гестаційних тижнів.

ИНТЕРЛЕЙКИН-8 И ЕГО РОЛЬ В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОЙ РОДОВОЙ ДЕЯТЕЛЬНОСТИ. В статье представлены результаты изучения концентрации интерлейкина-8 в сыворотке и цервикальной слизи беременных с неосложненным течением беременности и преждевременной родовой деятельностью. Рассмотрена роль цитокина в течении преждевременных родов в разные гестационные сроки, показано постепенное возрастание его цервикальных концентраций при преждевременных родах до 28 недель.

INTERLEUKIN-8 AND ITS ROLE IN PRETERM LABOUR. The results of the study of the concentration of IL-8 in serum and cervical mucus of pregnant women with uncomplicated pregnancies and premature generic activity are considered in the article. The role of cytokines in the course of preterm birth in different gestational periods, shows a gradual increase in its concentration in cervical preterm birth before 28 weeks gestation.

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

**Ключевые слова:** интерлейкин-8, преждевременные роды.

**Key words:** interleukin-8, premature birth.

**ВСТУП.** Сучасні погляди на передчасну пологову діяльність схильні розглядати її як результат варіанта системної запальної відповіді, що реалізується в дисбалансі цитокинів про- та протизапальної дії. Проективним стосовно прогресування вагітності є підвищений вміст протизапальних ІЛ, до яких належать ІЛ-3, ІЛ-4, ІЛ-10 тощо. Натомість фізіологічному перебігу вагітності властиве зниження концентрації прозапальних цитокинів – ІЛ-1, ІЛ-6, ІЛ-8, фактора некрозу пухлини тощо. Поступове зростання концентрацій цих цитокинів відбувається з наближенням пологів, саме їх узгоджена дія приводить до змін тканини шийки матки – активація колагенази сприяє розм'якшенню, збільшення гідрофільності тканин – еластичності та податливості, кінцевою мішенню дії прозапальних ІЛ є циклооксигеназа, одним із продуктів активації якої є простагландини класу Е, з потужним впливом на структурні зміни шийки матки [1]. Зростання концентрації прозапальних цитокинів у сироватці, в цервікальному слизові та в амніотичній рідині тривалий час розглядали як чинник ризику передчасних пологів (ПП) до появи клінічних симптомів, проте на рівні мета-аналізів вірогідних доказів їх прогностичного значення не виявлено. Водночас, розглядаючи передчасну пологову діяльність як неоднорідний за генезом процес, варто розглянути динаміку зростання прозапальних цитокинів у роділь із передчасними пологами в різні гестаційні терміни та вплив цього показника на стан новонародженого.

Метою даного дослідження стало вивчення закономірностей змін вмісту ІЛ-8 у сироватці та в цервікальному слизові у роділь в І періоді передчасних пологів в різні гестаційні терміни.

**МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ.** Було обстежено 210 вагітних, госпіталізованих до Перинатального цент-

ру м. Києва протягом 2012–2014 років в І періоді передчасних пологів. До дослідження було включено лише тих пацієнок, що мали регулярні скорочення матки (не менше 3 скорочень за 10 хвилин) та структурні зміни шийки матки (вкорочення або згладжування її та розкриття не більше 3 см). До І групи було включено 86 вагітних, що на час госпіталізації з пологовою діяльністю мали гестаційний термін 24–27 тижнів, до ІІ групи – 124 родільні з гестаційним терміном 28–34 тижнів. Контрольну ІІІ групу утворили 56 вагітних у гестаційному терміні 24–34 тижні без передчасної пологової діяльності.

У всіх обстежених вагітних було визначено вміст ІЛ-8 у сироватці та в цервікальному слизові методом імуноферментного аналізу при госпіталізації. В подальшому визначали вміст ІЛ-8 у цервікальному слизові щоденно до настання пологів у вагітних І та ІІ груп.

Статистичну обробку результатів виконано із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ.** Традиційно вважають провідним патогенетичним механізмом передчасної пологової діяльності інфекційно-запальний процес, що, навіть маючи екстрагенітальну локалізацію, спричинює вибух біологічних реакцій прозапальної дії, кінцевим результатом яких є активне утворення простагландинів [2]. Запропонована методика профілактики передчасних пологів курсами антибактеріальної терапії в критичні терміни не показала високої ефективності [3]. Крім того, абсолютна більшість жінок протягом вагітності має епізод гострої інфекції (переважно респіраторної) або загострення хронічної (найбільш часто це є загострення хронічного запального процесу в нирках). Втім,

не більше 5 % вагітностей завершуються спонтанною пологовою діяльністю до настання гестаційного віку 37 тижнів, і не більше 1 % від загальної кількості – спонтанними пологами до 28 тижнів, тобто занадто передчасними пологами (ЗПП). Тобто, крім інфекційного чинника, важливу роль відіграє саме цитокинова реакція організму вагітної та плода, яку і було вивчено на прикладі особливостей концентрації ІЛ-8.

У першу чергу звертали на себе увагу відмінності в сироватковій концентрації ІЛ-8 у вагітних I та II груп (табл. 1). При порівнянні із контрольною групою здорових вагітних концентрація ІЛ в сироватці роділь з ПП після 28 гестаційних тижнів була вдвічі більшою, що підтверджує загальноприйнятну концепцію про місце системної запальної відповіді в ланцюжку біологічних реакцій, які призводять до передчасної пологової діяльності. Широкий діапазон референтних значень концентрації ІЛ у сироватці не дозволяє сформулювати порогову концентрацію, при якій, власне, і зростає ризик ПП. На противагу цьому, в групі ЗПП сироваткова концентрація ІЛ-8 не лише не була більшою за значення контрольної групи, але мала навіть статистично невірогідну тенденцію до зменшення. Тобто на відміну від II групи, у роділь із передчасною пологовою діяльністю до 28 гестаційних тижнів відсутня системна реакція принаймні на рівні ІЛ-8.

Більш вираженими були відмінності між групами в концентрації ІЛ-8 в цервікальному слизові. Якщо у вагітних без пологової діяльності цей показник має значення, що вимірюється сотнями пг/мл, то у роділь із передчасною пологовою діяльністю після 28 гестаційних тижнів на тлі цілого плодового міхура значення вимірюються тисячами пг/мл. Такі відмінності є досить закономірними, адже ІЛ-8 є одним із провідних біологічних чинників, що визначають розкриття шийки матки. Основним місцем утворення ІЛ-8 є клітини ендоцервікального епітелію, тому його вміст у слизові в десятки та сотні разів перевищує сироватковій концентрації. ІЛ-8 є одним із найбільш потужних із атрактантів поліморфноядерних лейкоцитів, саме нейтрофіли є основним джерелом колагенази – ферменту, що визначає структурні зміни шийки матки. S. Gandevani et al. (2011) схильні розглядати цей цитокін в якості основного контролера хемотаксису лейкоцитів у шийку матки, тобто значне зростання його концентрації є і причиною розкриття шийки матки, і наслідком потужної системної біологічної реакції, що відбувається в організмі. До слова, ІЛ-8 відіграє роль і в процесах запліднення – зміни структури шийки матки, синхронні до процесу овуляції, також включають значне її розм'якшення, що є зумовленим дією вказаного цитокіну. У жінок, що мають непліддя, асоційоване із антиспермальним імунітетом, M. Katarnovski et al. (2004) виявили вірогідне зниження цервікальних концентрацій ІЛ-8.

Неочікуваними були результати вивчення цервікальних концентрацій ІЛ-8 у групі ЗПП – вони не відрізнялись від показників контрольної групи, тобто передчасна пологова діяльність до 28 гестаційних тижнів не супроводжується типовими для більш пізніх ПП прозапальними змінами шийки матки. Втім, у разі невідворотності ПП – активної скоротливої ак-

тивності матки, значного розкриття шийки матки, така ненасиченість цервікального слизу ІЛ-8 може посилювати травматичність пологів для екстремально недоношеного плода.

До I та II груп було включено роділь у латентній фазі I періоду передчасних пологів, що, з одного боку, виключало стадію хибних перейм та пов'язані з цим діагностичні труднощі, з іншого – залишало можливість пролонгування вагітності застосуванням токолітичних засобів та вивчення пов'язаної із цим динаміки вмісту ІЛ-8.

Динаміку показників ІЛ-8 у цервікальному слизові показано в таблиці 2 – з інтервалом в 24 години її визначено у пацієнок із пролонгованою вагітністю. Варто зазначити також, що з метою токолізу в обох групах було застосовано гексопреналін за схемою, рекомендованою клінічним протоколом МОЗ України. В групі II на тлі токолітичної терапії зберігаються стабільно високі концентрації цитокіну в цервікальному слизові, натомість у групі I відмічаємо стрімке зростання його концентрації вже з II дня від моменту госпіталізації. Вирівнювання значень між 2 групами виявлено вже на 5 день токолітичної терапії, що свідчить про поступову активацію системного запального процесу (табл. 2). На думку деяких дослідників, пролонгування вагітності на один день збільшує шанси на виживання плода на 1 %, подовження на 1 тиждень – вже на 10 %. Крім банального збільшення гестаційного віку за рахунок такого пролонгування вагітності, реалізації дії застосованого курсу профілактики синдрому дихальних розладів плода. Оскільки пацієнтки I групи мали акушерську ситуацію, що визначала невідворотність ПП, про подовження вагітності до терміну фізіологічних пологів не йшлося. Втім, одним із важливих механізмів подовження вагітності щонайменше до 5 днів в екстремально недоношені терміни є досягнення зрілості шийки матки саме в розрізі локального цитокинового балансу. Досягнення шийки матки такої насиченості біологічно активними речовинами, за якої її розкриття відбуватиметься плавно, є умовою зменшення травматичності пологів для екстремально недоношеного плода.

**ВИСНОВКИ.** Вагітним із передчасною пологовою діяльністю в гестаційному терміні 28–34 тижнів властиві підвищені сироваткові та цервікальні концентрації прозапального ІЛ-8.

1. Вагітним із передчасною пологовою діяльністю до 28 гестаційних тижнів властиві сироваткова та цервікальна концентрації ІЛ-8.

2. В динаміці занадто передчасних пологів спостерігається поступове зростання цервікальної концентрації ІЛ-8, до 5 доби за умови успішного застосування токолізу цей показник досягає значень, притаманних родільям із гестаційним терміном 28–34 тижнів.

**ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ.** Подальше вивчення динаміки цервікальних концентрацій ІЛ-8 дозволить удосконалити підходи до прогнозування передчасних пологів, а також патогенетично обґрунтувати час визначення оптимального часу розродження з точки зору готовності шийки матки.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Amniotic fluid interleukin-6 levels correlate with histologic chorioamnionitis and amniotic fluid cultures in patients in premature labor with intact membranes / P. Greig, J. Ernest, L. Teot [et al.] // *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. – 1993. – No. 169 (4). – P. 1035–1044.
2. Epidemiology and causes of preterm birth / R. Goldenberg, J. Culhane, J. Lams, R. Romero // *Lancet*. – 2008. – Vol. 371. – P. 75–84.
3. Antibiotic prophylaxis during the second and third trimester to reduce adverse pregnancy outcomes and morbidity / J. Thinkhamrop, G. Hofmeyr, O. Adetoro [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2015. – Vol. 26 (1).CD002250. doi: 10.1002/14651858.CD002250.pub2.
4. Presence of interleukin-8 and the IL-1 receptor antagonist in the cervical mucus of fertile and infertile women / M. Kataranovski, L. Radojčić, V. Prokić, D. Vojvodić // *Vojnosanit Pregl.* – 2004. – Vol. 61 (4). P. 359–364.
5. Яблонь О. С. Реалії та перспективи виходження новонароджених із дуже низькою масою тіла / О. С. Яблонь // *Здоров'я України*. – 2012. – № 1. – С. 28–29.

Отримано 27.02.15