

УДК: 618.146-008.64 -003.218:612.017.1

В.В. Камінський, Н.М. Колесник*

Національна медична академія
післядипломної освіти ім.П.Л.Шупика
Перинатальний центр м.Києва*
(м.Київ, Україна)

ОСОБЛИВОСТІ ЦЕРВІКАЛЬНОГО ЦИТОКІНОВОГО БАЛАНСУ ПРИ ІСТМІКО-ЦЕРВІКАЛЬНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Резюме. Істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) наразі є однією з основних причин переривання вагітності в II та III триместрах. Сучасні погляди на її патогенез свідчать, що не менше половини всіх випадків недостатності затульної функції шийки матки не пов'язані з механічним ушкодженням цервікального каналу, а спричинені порушенням морфології сполучної тканини. У системі цитокінової регуляції цервікального матриксу інтерлейкіни прозапальної спрямованості відіграють одну із провідних ролей.

Метою дослідження стало порівняння цервікальних концентрацій прозапальних ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 у вагітних з істміко-цервікальною недостатністю органічного та функціонального походження, а також здорових вагітних. Методом імуноферментного аналізу вивчено вміст вказаних цитокінів в цервікальному слизі.

Результати дослідження. У пацієток із ІЦН функціонального походження виявлено в десятки разів підвищені концентрації всіх вивчених цитокінів прозапальної спрямованості у цервікальному слизі, що є свідченням активного запального процесу, який на цьому етапі обмежено лише активацією колагеназ шийкового матриксу, простагландинів класу E, а пізніше матиме наслідком ініціацію пологової діяльності міометрію. На відміну, пацієтки з ІЦН органічного походження мають нормальний вміст прозапальних цитокінів у цервікальному слизі, що не відрізняються від показників здорових вагітних.

Висновки. Таким чином, вагітні з ІЦН органічного та функціонального походження мають різні концентрації прозапальних цитокінів у цервікальному слизі, а саме надто високі значення властиві пацієткам із функціональною ІЦН. Такі дані варто враховувати при виборі методу лікування шийкової недостатності.

Ключові слова: прозапальні інтерлейкіни; істміко-цервікальна недостатність.

Вступ

Серед етіологічних факторів передчасних пологів (ПП) особливе місце займає істміко-цервікальна недостатність (ІЦН) як одна з частих причин переривання вагітності у другому та третьому триместрах [1]. ІЦН є причиною 15-40% пізніх мимовільних викиднів та 15% ПП [3,4]. Частота ІЦН у популяції коливається в межах 5-10%, в когорті вагітних із звичним невиношуванням в анамнезу сягає 18,7-34% [4].

В основі структурних змін шийки матки, що обумовлюють її дозрівання, лежить активний метаболічний процес, який стосується компонентів позаклітинного матриксу шийки і характеризується зниженням загальної кількості колагену, збільшенням швидкості його деградації і підвищенням активності колагенолітичних ферментів в шийці матки [5].

Дослідженнями Василенка В.А. та співав. (2008) було показано, що функціональна ІЦН є наслідком порушення співвідношення між м'язовою та сполучною тканинами шийки матки, а також виникає в результаті патологічної реакції її структурних елементів на нейрогуморальні подразники. Під час гістологічного дослідження тканини шийки матки при функціональній ІЦН виявляють збільшення кількості м'язової тканини (до 50% проти 15% в нормі), що є одним із факторів передчасного розм'якшення, вкорочення та розкриття шийки матки.

Протягом останніх років, поряд із визначенням сироваткової концентрації про- та протизапальних цитокінів, увагу приділяють вмісту чинників у складі цервікального слизу. Так, зростання рівня ІЛ-8 – одного з провідних прозапальних субкласів ІЛ локальної дії – у складі цервікального слизу є прогностичним чинником ПП. S.Liong et al. (2013), вивчивши чутливість різних прогностичних методів, які базуються на визначенні мо-

лекулярних маркерів у складі цервікального слизу, відмічають, що найбільш перспективні з точки зору прогнозування ПП є зниження рівня антагоністу рецептора ІЛ1 (чутливість 96,4%) та тиреодоксину (чутливість 95,7%), а також підвищення концентрації інтерлейкіну -8 (ІЛ-8) (чутливість 91,7%) [3].

Сучасні методи лікування ІЦН включають накладання циркулярного шва на шийку матки, застосування акушерського пессарію в різних модифікаціях, а також призначення вагінальних форм натурального прогестерону. Дослідженнями Conde – Agudelo A. (2013) було показано відсутність статистично вірогідних відмінностей в ефективності між ізолюваним використанням акушерського пессарію та застосуванням вагінальних форм натурального прогестерону. При цьому одним із патогенетичних впливів натурального прогестерону є саме блокада утворення локальних форм прозапального ІЛ-8 - потужного активатора колагенолізу, синтезу простагландинів, серед біологічних ефектів яких є деградація сполучнотканинного матриксу шийки матки.

Мета та завдання дослідження

Метою дослідження було вивчити особливості локального цитокінового балансу при істміко-цервікальній недостатності. Завданням дослідження - дослідити концентрацію прозапальних цитокінів ІЛ-1, 6 та 8 у цервікальному слизі вагітних із встановленим діагнозом ІЦН.

Матеріал та методи

Вивчено акушерсько – гінекологічний анамнез 78 вагітних, госпіталізованих до Перинатального центру м.Києва з діагнозом ІЦН протягом 2014-2015 рр. Залежно від етіологічних чинників ІЦН - мимовільні викидні та аборти, що не відбулися,

передчасні пологи, пологи великим плодом, інструментальні вагінальні пологи, а також втручання у порожнину матки, не асоційовані з вагітністю, - вагітних розподілено на дві групи. I групу (45 вагітних) склали пацієнтки з органічною ІЦН, II група включала 33 вагітних із функціональною ІЦН. До III (контрольної) групи увійшли 35 вагітних із необтяженим перебігом вагітності, що перебували на обліку в жіночій консультації Голосіївського району.

У всіх вагітних визначено цервікальну концентрацію ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8. Для цього до проведення пальпаторного дослідження шийки матки стерильною шпателькою набирали цервікальний слиз, розчиняли його у буферному розчині, за необхідності зберігали в замороженому за температури -40°C стані, та визначали вміст ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8 за допомогою методу імуноферментного аналізу.

Статистичну обробку результатів виконано із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера.

Результати досліджень та їх обговорення

ІЦН ускладнює до 20% всіх вагітностей, виступаючи причиною 15% всіх передчасних пологів [Сидельникова, 2007]. Незважаючи на доступний на сучасному етапі розвитку ультразвуковий метод діагностики, що дозволяє виявляти ІЦН вже з терміну 14-15 тижнів, до 30% всіх госпіталізованих до відділень невиношування вагітності пацієнток з гестаційним терміном 24-34 тижні мали клінічні та ультразвукові прояви ІЦН. Понад половини таких пацієнток не мали в анамнезі обтяжуючих чинників, що могли б спричинити порушення нормальної анатомії цервікального каналу (штучне переривання вагітності, оперативні втручання в матку, передчасні пологи тощо).

Вивчення концентрації прозапальних ІЛ у складі цервікального слизову в таких вагітних показало, що вона є більш високою, ніж у вагітних при такому ж терміні гестації, але без ІЦН (табл.1).

Таблиця 1

Концентрація прозапальних інтерлейкінів у складі цервікального слизу

Підклас ІЛ	Група I	Група II	ГК
ІЛ 1, пг\мл	45,3±23,5	120,4±34,5*	34,2±12,7
ІЛ6, пг\мл	48,9±19,7	150,0±24,7**	38,9±13,6
ІЛ8, пг\мл	24,9±3,4	220,0±32,1*	67,9±17,8

Примітка: * - $p \leq 0,05$ при порівнянні із контрольною групою

Пацієнтки групи II мали високі цервікальні концентрації прозапальних ІЛ. У першу чергу це стосується ІЛ -1, що є провідним маркером цитокінової регуляції. Експресуючись у перші хвилини запальної стимуляції, цей цитокін стимулює інші ланки імунної системи до виділення решти класів біологічних месенджерів. Підвищення концентрації ІЛ-1 у складі цервікального слизу вагітних із ІЦН функціонального походження є свідченням активного запального процесу, який на цьому етапі обмежено лише активацією колагеназ шийкового матриксу, простагландинів класу E, що впливають на переважно на процеси дозрівання шийки матки [4].

Подальший перебіг системного запального процесу призводить до експресії ІЛ- 6, який в свою чергу має одним з ефектів активне утворення інших класів простагландинів, у тому числі – класу F, представник якого простагландин F2 є потужним стимулятором скоротливої активності тіла матки [12]. Варто підкреслити, що якщо ІЛ-1 є одним із перших клітинних месенджерів, що з'являються в системному кровоплинні, та період його напіввиведення обчислюється 1-2 годинами, то ІЛ- 6, пік експресії якого спостерігають пізніше, циркулює значно довше. Високий вміст ІЛ-6 свідчить за давність процесів, що відбуваються в шийці матки та провокують формування її функціональної недостатності.

ІЛ-8 є специфічним прозапальним цитокіном, синтез якого має переважно локальне походження. Саме високі значення цього ІЛ, за умов функціонального характеру ІЦН, є свідченням складної взаємодії різних ланок імунної системи, що реалізується в шийці матки. Підвищену концентрацію прозапального ІЛ- 8 у складі цервікального слизу S.Gandevani et al. (2011) описали як один з доступ-

них 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 відносно попередження передчасних пологів у таких випадках. Одним із механізмів позитивного впливу препаратів натурального прогестерону є пригнічення утворення цервікальним слизом прозапальних цитокінів, насамперед ІЛ-8. Насамкінець варто підкреслити, що цервікальний слиз пацієнток із ІЦН органічного походження містить нормальні концентрації прозапальних цитокінів, які не відрізняються від даних контрольної групи. Отримані результати, з теоретичної точки зору, обґрунтовують відмінності патогенезу функціональної та органічної ІЦН та, відповідно, необхідність диференційованого підходу до їх лікування.

Висновки

Вагітні з ІЦН органічного та функціонального походження мають різні концентрації прозапальних цитокінів у складі цервікального слизу, а саме надто високі значення властиві пацієнткам із функціональною ІЦН. Такі дані варто враховувати при виборі методу лікування шийкової недостатності.

Перспективи подальших досліджень

Вивчення динаміки цитокінового дисбалансу при застосуванні різних методів лікування ІЦН, а саме – цервікального шву, акушерського пессарію та вагінального призначення натурального прогестерону, що дозволить сформулювати чіткі критерії для вибору методу корекції.

Література

1. Чайка В.К. Невынашивание беременности: Проблемы и тактика лечения / В.К. Чайка, Т.Н. Демина. – Донецк: ООО «Норд Пресс», 2006. – 321 с.
2. Сидельникова В.М. Невынашивание беременности – современный взгляд на проблему / В.М.Сидельникова // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2007. – Т. 7, №2. – С. 62.
3. Edlow A.G. Second-trimester loss and subsequent pregnancy outcomes: What is the real risk? / A.G. Edlow, S.K. Srinivas, M.A. Elovitz // Am. J. Obstet. Gynecol. – 2007. – Vol. 197, №6. – P. 581 -6.
4. Сидельникова В.М. Привычная потеря беременности / В.М. Сидельникова – М.: Триада-Х, 2005. – 304 с.
5. Bittar R.E Risk predictors for preterm birth / R.Bittar, M.Zugaib // Rev. Bras. Ginecol. Obstet. – 2009. - Vol. 31, №4. – P. 203-9.
6. Василенко В. А. Стан шийки матки у вагітних жінок з ризиком формування істміко-цервікальної недостатності і невиношування вагітності: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.01.01 “Акушерство і гінекологія” / В. А. Василенко. – К., 2008. – 21 с.
7. Prediction of spontaneous preterm labour in at-risk pregnant women [Электронный ресурс] / S.Liong, M.Di Quinzio, G.Fleming [et al.] // Reproduction . – 2013.– Vol.146. – P. 335-345.–Режим доступа: doi: 10.1016/j.ajog.2012.10.877.
8. Vaginal progesterone vs. cervical cerclage for the prevention of preterm birth in women with a sonographic short cervix, previous preterm birth, and singleton gestation: a systematic review and indirect comparison metaanalysis / A.Conde-Agudelo, R. Romero, K. Nicolaides [et al.] // Am. J. Obstet. Gynecol.– 2013. – №1. – P.42.-48.
9. Сидорова И.С. Эффективность различных методов подготовки шейки матки к родам при перенашивании беременности / И. С. Сидорова А. П. Габриелян // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2004.– №6. – С.14-18.
10. The value of interleukin – 8 and interleukin -6 in cervical secretion as predictors of preterm delivery / S.Gandevani, A.Garshisbi, S.Faghih-Zadeh [et al.] // Iranian Journal of Pathology – 2011. – №6. – P.20-26.
11. Progesterone and the Risk of Preterm Birth among Women with a Short Cervix / E.Fronseca, E.Celik, M.Parra [et al.] // New England Journal of Medicine. – 2007. – Vol.357. – P.462-469.
12. Molecular epidemiology of preterm delivery: methodology and challenges / X.Wang, B.Zuckermann, G.Kaufman [et al.] // Paediatr. Penn Epidemiol. – 2001. – Suppl.2 – P.63-77.

ОСОБЕННОСТИ ЦЕРВИКАЛЬНОГО ЦИТОКИНОВОГО БАЛАНСА ПРИ ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

*В.В. Каминский, Н.Н. Колесник**

**Национальная медицинская академия
последипломного образования
Перинатальный центр г. Киева ***
(Киев, Украина)

Резюме. Истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН) в настоящее время является одной из основных причин прерывания беременности во II и III триместрах. Современные взгляды на ее патогенез свидетельствуют, что не менее половины всех случаев недостаточности запирающей функции шейки матки не связаны с механическим повреждением цервикального канала, а вызваны нарушением морфологии соединительной ткани. В системе цитокиновой регуляции цервикального матрикса интерлейкины провоспалительной направленности играют одну из ведущих ролей.

Целью исследования стало сравнение цервикальных концентраций провоспалительных ИЛ-1, ИЛ-6 и ИЛ-8 у беременных с истмико-цервикальной недостаточностью органического и функционального происхождения, а также здоровых беременных. **Материалы и методы.** Методом иммуноферментного анализа изучено содержание указанных цитокинов в цервикальной слизи.

Результаты исследований. У пациенток с ИЦН функционального происхождения обнаружено в десятки раз более высокие концентрации всех изученных цитокинов провоспалительной направленности в цервикальной слизи, что является свидетельством активного воспалительного процесса, который на этом этапе ограничен лишь активацией коллагеназ шеечного матрикса, простагландинов класса E, что позже приведет к инициации родовой деятельности миометрия. В отличие от этого, пациентки с истмико-цервикальной недостаточностью органического происхождения имеют нормальное содержание провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи, что не отличается от показателей здоровых беременных.

Выводы. Таким образом, беременные с ИЦН органического и функционального происхождения имеют различные концентрации провоспалительных цитокинов в цервикальной слизи, а именно слишком высокие значения свойственны пациенткам с функциональной ИЦН. Такие данные следует учитывать при выборе метода лечения шейной недостаточности

Ключевые слова: провоспалительные интерлейкины; истмико-цервикальная недостаточность.

PECULIARITIES OF CERVICAL CYTOKINE BALANCE IN CASE OF ISTHMIC-CERVICAL INSUFFICIENCY

*V.V. Kaminskiy, N.N. Kolesnyk**

**Shupyk Medical Academy
of Postgraduate Education,
Kyiv Perinatal Center***
(Kyiv, Ukraine)

Summary. Isthmic-cervical incompetence (ICI) is now the major cause of pregnancy loss in the second and third trimesters. Current views on its pathogenesis suggests that at least half of all cases of failure of the cervical obturator function are not associated with cervical mechanical damage but caused by morphological disorders of the connective tissue. Pro-inflammatory interleukins play one of the leading roles in the cytokine regulation system of the cervical matrix. The objective of the study was the comparison of cervical concentrations of pro-inflammatory IL-1, IL-6 and IL-8 in pregnant women with cervical incompetence of organic and functional origin and healthy pregnant women.

Materials and methods. The method of immune-enzyme analysis studied the content of these cytokines in cervical mucus.

Results of the study. In patients with cervical incompetence of functional origin the concentrations of all the pro-inflammatory cytokines studied in the cervical mucus were found to be ten times higher, which is indicative of active inflammation, limited at this stage only by the activation of collagenase of the cervical matrix, class E prostaglandins, and later will result in initiation of labor activity of the myometrium. On the contrary, patients with cervical incompetence of organic origin have a normal content of pro-inflammatory cytokines in the cervical mucus, which does not differ from that of healthy pregnant women.

Conclusions. Thus, pregnant women with cervical incompetence of organic and functional origin have different concentrations of pro-inflammatory cytokines in the cervical mucus, that is, too high values are peculiar for the patients with functional ICI. These data should be considered while choosing the method of treatment of cervical insufficiency.

Key words: pro-inflammatory interleukins; isthmic-cervical incompetence.