

# Роль прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій

**Б.М. Венцківський, І.В. Поладич, С.О. Авраменко**

Національний медичний університет імені О.О. Богомольця, м. Київ

За останні роки спостерігається збільшення частоти багатоплідної вагітності та пов'язаних з нею перинатальних втрат. Сама багатоплідна вагітність, яка настала внаслідок застосування допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ), належить до гестації високого ступеня ризику, при якій передчасні пологи виявляють у 2 рази частіше, ніж при одноплідній вагітності.

**Мета дослідження:** визначення ролі прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ. **Матеріали та методи.** З метою визначення прозапальних цитокінів всім вагітним з багатоплідністю був проведений імуноферментний аналіз, встановлено концентрацію інтерлейкінів (ІЛ) у сироватці крові та цервікальному слизі.

**Результати.** Аналізуючи рівні прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8) в досліджуваних середовищах, виявлено підвищену їх концентрацію у обстежуваних жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, у порівнянні зі спонтанною багатоплідною та одноплідною вагітністю. Підвищена концентрація прозапальних цитокінів у пацієнок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, пов'язана з їхнім синтезом на системному рівні, що стимулюється вогнищами запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу, оскільки пацієнтки з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, мали обтяжений інфекційно-запальний анамнез.

**Заключення.** У дослідженні виявлено, що підвищений рівень прозапальних цитокінів на системному та локальному рівні у пацієнок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, є характерним для жінок з невиношуванням, оскільки для фізіологічного перебігу вагітності властиве переважання протизапальних цитокінів, які перешкоджають відторгненню плода як чужорідного фактора. На підставі отриманих даних обґрунтовано роль системних запальних чинників у генезі передчасної пологової діяльності у жінок з багатоплідною вагітністю, яка настала внаслідок застосування ДРТ.

**Ключові слова:** багатоплідна вагітність, допоміжні репродуктивні технології, передчасні пологи, інтерлейкін-1, інтерлейкін-8.

На сьогоднішній день спостерігається тенденція до зростання частоти багатоплідної вагітності, що пов'язано зі стрімким розвитком репродуктивної медицини і більш доступним використанням допоміжних репродуктивних технологій (ДРТ) у лікуванні безплідності.

Питання багатоплідної вагітності продовжують зберігати свою актуальність і статус найбільш пріоритетних напрямків сучасного акушерства у зв'язку зі стабільно висо-

кою частотою у світовій популяції і значною поширеністю несприятливих результатів вагітності для матері та новонароджених.

Проблема передчасних пологів посідає провідне місце у генезі перинатальних втрат при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ. Високий показник перинатальної захворюваності та смертності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ, є результатом ускладненого її перебігу, на фоні якого скорочуються та обмежуються адаптаційні можливості розвитку фізіологічної вагітності.

За даними вітчизняної та зарубіжної літератури, одним із компонентів передчасної пологової діяльності та можливим її прогностичним чинником є рівень прозапальних цитокінів.

Ураховуючи велике соціально-економічне значення передчасних пологів при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ, необхідним є пошук патогенетичних відмінностей розвитку передчасної пологової діяльності з метою вдосконалення тактики ведення таких пацієнок.

**Мета дослідження:** визначення ролі прозапальних цитокінів у патогенезі передчасної пологової діяльності при багатоплідній вагітності, яка настала внаслідок застосування ДРТ.

## МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Обстежено 106 вагітних, що перебували на обліку в жіночих консультаціях Голосіївського та Шевченківського районів м. Києва. Шістдесят вісім пацієнок мали багатоплідну вагітність, серед них 36 (І група) мали багатоплідну вагітність, зумовлену застосуванням ДРТ, 32 (ІІ група) – спонтанну багатоплідну вагітність. Контрольну групу (КГ) склали 38 вагітних із спонтанною одноплідною вагітністю. До дослідження включено лише вагітних з біхоріальною, біамніотичною двійнею в термін 21–22 тиж вагітності.

У всіх вагітних визначено концентрацію інтерлейкінів (ІЛ) у сироватці крові та цервікальному слизі. Для вивчення сироватки в просиліковані пробірки набирали 5 мл венозної крові, після 2-годинного відстоювання при кімнатній (20–24 °С) температурі кров піддавали центрифугуванню. В отриманій сироватці методом імуноферментного аналізу визначали вміст прозапальних ІЛ-1 та ІЛ-8. Для дослідження використано систему реактивів виробництва Aviscera Bioscience, USA. З метою визначення концентрації ІЛ у цервікальному слизі щіточкою набирали зразок цервікального слизу під час огляду шийки матки в дзеркала до проведення внутрішнього акушерського дослідження та розчиняли у буферному розчині, заморожували при температурі -40 °С. Методом імуноферментного аналізу проводили подальше дослідження.

Статистичне оброблення отриманих результатів здійснено із застосуванням критерію кутового перетворення Фішера та визначення коефіцієнта Стьюдента.

Таблиця 1

**Концентрація ІЛ-1 у сироватці крові обстежених вагітних, пг/мл**

| Термін гестації | I група, n=36 | II група, n=32 | Контрольна група, n=38 |
|-----------------|---------------|----------------|------------------------|
| 21 тиж          | 127,2±1,11*   | 49,2±2,02      | 48,6±2,02              |
| 24 тиж          | 129,9±0,61*   | 49,9±0,81      | 49,4±0,83              |
| 27 тиж          | 132,4±1,22*   | 50,4±1,21      | 50,1±0,45              |
| 30 тиж          | 133,5±1,12*   | 50,9±1,41      | 50,5±0,15              |
| 33 тиж          | 134,5±0,84*   | 51,8±1,08      | 51,2±1,22              |
| 36 тиж          | 135,1±1,04*   | 52,6±1,12      | 52,3±1,42              |

Примітка. \* – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 2

**Концентрація ІЛ-1 у цервікальному слизі обстежених вагітних, пг/мл**

| Термін гестації | I група, n=36 | II група, n=32 | Контрольна група, n=38 |
|-----------------|---------------|----------------|------------------------|
| 21 тиж          | 103,1±1,21*   | 90,3±0,31      | 90,1±0,24              |
| 24 тиж          | 103,8±0,36*   | 91,1±1,03      | 91,2±1,21              |
| 27 тиж          | 104,2±1,11*   | 91,5±0,37      | 92,1±0,64              |
| 30 тиж          | 104,7±1,08*   | 91,9±0,37      | 92,9±0,34              |
| 33 тиж          | 104,9±0,64*   | 92,2±0,42      | 93,7±0,32              |
| 36 тиж          | 105,1±2,01*   | 92,3±1,13      | 94,2±1,23              |

Примітка. \* – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 3

**Концентрація ІЛ-8 у сироватці крові обстежених вагітних, пг/мл**

| Термін гестації | I група, n=36 | II група, n=32 | Контрольна група, n=38 |
|-----------------|---------------|----------------|------------------------|
| 21 тиж          | 176,5±1,04*   | 40,3±0,12      | 39,1±0,22              |
| 24 тиж          | 183,6±0,21*   | 41,1±1,23      | 40,2±1,24              |
| 27 тиж          | 187,1±1,13*   | 42,3±0,34      | 41,4±0,64              |
| 30 тиж          | 189,3±1,07*   | 42,9±0,14      | 41,7±0,24              |
| 33 тиж          | 191,2±0,24*   | 43,2±0,21      | 42,7±0,42              |
| 36 тиж          | 194,6±0,64*   | 44,3±1,03      | 43,2±1,04              |

Примітка. \* – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

Таблиця 4

**Концентрація ІЛ-8 у цервікальному слизі обстежених вагітних, пг/мл**

| Термін гестації | I група, n=36 | II група, n=32 | Контрольна група, n=38 |
|-----------------|---------------|----------------|------------------------|
| 21 тиж          | 4145,4±1,12*  | 77,5±0,11      | 74,1±1,04              |
| 24 тиж          | 4162,8±0,16*  | 78,1±1,23      | 75,8±0,36              |
| 27 тиж          | 4184,2±1,15*  | 79,5±0,37      | 76,2±1,12              |
| 30 тиж          | 4198,3±1,06*  | 79,9±0,26      | 76,8±1,22              |
| 33 тиж          | 4245,7±0,64*  | 80,4±0,12      | 77,4±0,24              |
| 36 тиж          | 4314,2±1,12*  | 81,1±1,04      | 78,8±0,64              |

Примітка. \* – p<0,05 при порівнянні із контрольною групою.

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ  
ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ**

Серед відомих причин невиношування вагітності та передчасних пологів провідне місце посідають ендокринний та імунологічний фактори. Інтерлейкіни є підкласом цитокінів, що, в першу чергу, здійснюють взаємодію між лейкоцитами. Згідно із сучасною номенклатурою ІЛ поділяються на групу прозапальних та протизапальних залежно від їхньої ролі в реалізації механізмів запалення. До прозапальних цитокінів належать ІЛ-1, ІЛ-6 та ІЛ-8, до протизапальних – ІЛ-4 та ІЛ-10.

Важливу роль відіграють цитокіни прозапальної дії в

ініціації та регуляції пологової діяльності. Наростання 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.

Було проведено визначення концентрації лише прозапальних цитокінів (ІЛ-1 та ІЛ-8) у сироватці крові та цервікальному слизі у всіх обстежуваних групах, які саме забезпечують взаємодію ендокринної та імунної систем, беручи участь у вивільненні низки гормонів.

У результаті проведених досліджень рівнів прозапальних цитокінів (ІЛ-1, ІЛ-8) виявлено підвищену їхню концен-

трацію в обстежуваних жінок I групи в порівнянні з II групою та контролем ( $p < 0,05$ ).

IL-1 є медіатором локальних та системних запальних реакцій. Транскрипцію IL-1 стимулюють ліпосахариди клітинної стінки бактерій, компоненти комплементу та інші цитокіни. У ранні терміни вагітності підвищена концентрація IL-1 є необхідною умовою нормальної імплантації, посилюючи адгезивні властивості трофобласта. Після завершення процесу імплантації у фізіологічних умовах відбувається зниження концентрації IL-1, що й підтверджено під час обстеження вагітних групи контролю. Головним стимулятором утворення IL-1 є ліпосахариди клітинної стінки, саме тому хронічний запальний процес будь-якої локалізації може бути причиною такого цитокінового дисбалансу з подальшою ініціацією та посиленням синтезом простагландинів та розвитком пологової діяльності.

Концентрація IL-1 у сироватці крові та цервікальному слизі обстежених вагітних представлена в табл. 1 та 2.

Підвищений рівень прозапальних інтерлейкінів внаслідок постійної неспецифічної бактеріальної стимуляції імунної системи призводить до активації синтезу простагландинів, з чим і пов'язана передчасна скоротлива діяльність матки.

IL-8 належить до факторів нейтрофілзалежного вкорочення шийки матки, оскільки місцем синтезу його є слизова оболонка каналу шийки матки. Прозапальний IL-8 стимулює поліморфноядерні лейкоцити до хемотаксису з подальшим виділенням різних класів колагеназ, в результаті чого відбувається вкорочення та розм'якшення шийки матки.

У табл. 3 та 4 представлено середні концентрації цього цитокіну відповідно до середовищ, у яких їх було досліджено.

Підвищені рівні прозапальних IL у I групі обстежуваних є свідченням ролі системного запального процесу як інфекційного, так і неінфекційного походження в активації пологової діяльності. Вагітні II групи мали показники цитокінового балансу, наближеного до групи контролю. Це пояснюється застосуванням препаратів прогестерону, які нормалізують імунологічний гомеостаз у групі жінок з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ.

Контрольна група обстежуваних жінок має нормальні середні значення прозапальних цитокінів у досліджуваних середовищах.

Синтез прозапальних цитокінів на системному рівні може стимулюватись вогнищем запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу, оскільки вагітні I групи частіше, ніж решта пацієнток, мали вогнища запального процесу різної локалізації. Отже, підтверджується роль системного запального процесу у розвитку передчасної пологової діяльності.

Дисбаланс прозапальних цитокінів на локальному, внутрішньоматковому рівнях може бути результатом внутрішньоутробного інфікування, ризик висхідного шляху якого у вагітних I групи є вищим за рахунок поширеності запальних процесів статевих органів, виявлених на рівні клініко-статистичного аналізу та даних клініко-лабораторного обстеження. Така локальність запального процесу підтверджується даними гістологічного дослідження послідів – хоріоамніоніт є більш поширеним саме у плацентах роділея I групи.

У дослідженні виявлено, що підвищений рівень прозапальних цитокінів на системному та локальному рівнях у пацієнток з багатоплідною вагітністю, зумовленою застосуванням ДРТ, що є характерним для жінок з невинюшуваним, оскільки для фізіологічного перебігу вагітності харак-

терне переважання протизапальних цитокінів, які перешкоджають відторгненню плода як чужорідного фактора.

## ВИСНОВКИ

Отже, аналізуючи особливості балансу прозапальних цитокінів у вагітних, можна зробити висновок про вкрай різнонаправлений характер його порушень. Підвищена концентрація прозапальних цитокінів у обстежуваних I групи пов'язана з їхнім синтезом на системному рівні, що стимулюється вогнищами запального процесу як в жіночих статевих органах, так і екстрагенітальної локалізації. Це корелює з даними клініко-статистичного аналізу, оскільки вагітні I групи мали обтяжений інфекційно-запальний анамнез.

Отримані дані стосовно особливостей цитокінового балансу при загрозі передчасних пологів дають науково обґрунтовані підстави для подальшого вивчення патогенетичних механізмів та можливостей терапевтичного впливу на них з метою удосконалення ведення жінок з багатоплідною вагітністю, яка настала внаслідок застосування ДРТ.

## Роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременной родовой деятельности при многоплодной беременности, наступившей в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий

**Б.М. Венцовский, И.В. Поладич, С.А. Авраменко**

За последние годы наблюдается увеличение частоты многоплодной беременности и связанных с ней перинатальных потерь. Именно многоплодная беременность, наступившая в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ), относится к гестации высокой степени риска, при которой преждевременные роды встречаются в 2 раза чаще, чем при одноплодной беременности.

**Цель исследования:** определить роль провоспалительных цитокинов в патогенезе преждевременной родовой деятельности при многоплодной беременности, наступившей в результате применения ВРТ.

**Материалы и методы.** С целью определения провоспалительных цитокинов всем беременным с многоплодием был проведен иммуноферментный анализ, определены концентрации интерлейкинов (ИЛ) в сыворотке крови и цервикальной слизи.

**Результаты.** Анализируя уровни провоспалительных цитокинов (ИЛ-1, ИЛ-8) в исследуемых средах, обнаружено повышенную их концентрацию у обследуемых женщин с многоплодной беременностью, обусловленной применением ВРТ, по сравнению со спонтанной многоплодной и одноплодной беременностью. Повышенная концентрация провоспалительных цитокинов у пациенток с многоплодной беременностью, наступившей в результате применения ВРТ, связанная с их синтезом на системном уровне, стимулируется очагами воспалительного процесса как в женских половых органах, так и экстрагенитальной локализации. Это коррелирует с данными клинико-статистического анализа, поскольку пациентки с многоплодной беременностью, обусловленной применением ВРТ, имели отягощенный инфекционно-воспалительный анамнез.

**Заключение.** В исследовании выявлено, что повышенный уровень провоспалительных цитокинов на системном и локальном уровне у пациенток с многоплодной беременностью, обусловленной применением ВРТ, характерен для женщин с невынашиванием, поскольку для физиологического течения беременности присуще преобладание противовоспалительных цитокинов, которые препятствуют отторжению плода как чужеродного фактора. На основании полученных данных обоснована роль системных воспалительных факторов в генезисе преждевременной родовой деятельности у женщин с многоплодной беременностью, наступившей в результате применения ВРТ.

**Ключевые слова:** многоплодная беременность, вспомогательные репродуктивные технологии, преждевременные роды, интерлейкин-1, интерлейкин-8.

**The role of inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancy as a result of ART**  
**B.M. Ventskiy, I.V. Poladych, S.O. Avramenko**

In recent years there has been an increase in the frequency of multiple pregnancies and the associated perinatal losses. It is a result of multiple pregnancy in ART refers to a high-risk gestation, at which premature births occur in 2 times more often than in singleton pregnancies.

**The objective:** to determine the role of pro-inflammatory cytokines in the pathogenesis of premature labor in multiple pregnancy, as a result of assisted reproductive technology.

**Patients and methods.** to determine the pro-inflammatory cytokines that all pregnant with bagtoplidyam held immunosorbent assay, defined concentrations of interleukin (IL) in serum and cervical mucus.

**Results.** The analysis of the levels of pro-inflammatory cytokines (IL-1, IL-8) in the test environment, found high concentrations in the surveyed women with multiple pregnancy, due to the use of ART, com-

pared with spontaneous multiple and singleton pregnancy. Increased concentration of proinflammatory cytokines in patients with multiple pregnancy by ART is associated with their synthesis at the system level, it stimulated foci of inflammation in the female genitals and extragenital localization. This correlates with the clinical data and statistical analysis, patients with multiple pregnancy as a result of ART had weighed infectious-inflammatory history.

**Conclusion.** The study showed that elevated levels of proinflammatory cytokines in the systemic and local level in patients with multiple pregnancy due to ART, typical for women with miscarriage, because of the physiological course of pregnancy characterized by the predominance of anti-inflammatory cytokines that prevent rejection of the fetus as a foreign factor. Based on the data obtained proved the role of systemic inflammatory factors in the genesis of preterm labor in women with a multiple pregnancy, as a result of assisted reproductive technology.

**Key words:** multiple pregnancy, assisted reproductive technology, premature birth, interleukine-1, interleukine-8.

### Сведения об авторах

**Венцовский Борис Михайлович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

**Поладич Ирина Владимировна** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9; тел.: (097) 466-88-72

**Авраменко Сергей Александрович** – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Национального медицинского университета имени А.А. Богомольца, 03150, г. Киев, ул. Предславинская, 9

### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вдовиченко Ю.П., Гойда Н.Г., Юзько О.М. та ін.. Багатоплідна вагітність. Посібник, створений у рамках впровадження Україно-Швейцарської Програми «Здоров'я матері та дитини». – 2011. – Частина II. – С. 360.
2. Венцівська І.Б. Інтерлейкін-8 та його роль у передчасній пологовій діяльності / І.Б. Венцівська, О.С. Загородня, В.О. Ткаліч // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2015. – № 2. – С. 81–83.
3. Венцівська І.Б. Прозапальні цитокіни та їхнє місце в патогенезі передчасної пологовій діяльності в різні гестаційні терміни / І.Б. Венцівська, С.Ст. Леуш, Я.М. Вітовський [та ін.] // Здоров'я жінки. – 2014. – № 10 (96). – С. 82–84.
4. Вільям Пауерс. Багатоплідні поло-
5. ги. Посібник з неонатології: Пер. з англ./ Джон Клоерті, Енн Старк. – К.:Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. – С. 77–80.
6. Джон Клоерті, Енн Старк. Багатоплідні пологи. Посібник з неонатології: Пер. з англ./ Джон Клоерті, Енн Старк. – К.: Фонд допомоги дітям Чорнобиля, 2002. – С. 77–80.
7. Жук С.И. Проблемы невынашивания беременности после экстракорпорального оплодотворения / С.И. Жук // Здоровье женщины. – 2006. – № 2. – С. 40–43.
8. Коломнина Е.А. Особенности течения беременности после экстракорпорального оплодотворения // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2002. – Т. 1, № 1. – С. 8–11.
9. Коньков Д.Г. Сучасні аспекти дослідження предикторів передчасних пологів з точки зору доказової медицини / Д.Г. Коньков, А.В. Чернов, Н.Г. Буртяк // Вісник морфології. Вінницький національний медичний університет ім. І.М. Пирогова. – Вінниця : ВНМУ ім. М.І. Пирогова, 2012. – Т. 18, № 1. – С. 193–197.
10. Левкович М.А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 23–25.
11. Романенко Т.Г., Завадская О.Ю. Особенности течения беременности и родов при многоплодной беременности // Репродуктивное здоровье женщины. – 2004. – № 1 (17). – С. 67–69.
12. Соколов Д.И. Роль цитокинов в контроле развития плаценты в норме и при гестозе / Д.И. Соколов, М.В. Лесничная, А.В. Селютин [и др.] // Иммунология. – 2009. – № 1. – С. 22–27.
13. Kataranovski M. Presence of interleukin-8 and the IL-1 receptor antagonist in the cervical mucus of fertile and infertile women / M. Kataranovski, L. Radojic, V. Prokic, D. Vojvodic // Vojnosanit Pregl. – 2004. – Vol. 61 (4). – P. 359–364.
14. Keith L.G. Twins and other multiples: progress with a price //Int. J. Gynaecol. – 1995. – V. 51, № 2. – P. 105–108.

Статья поступила в редакцию 30.05.2016