

УДК 618.346.-007.251-02

© Колектив авторів, 2013.

## КОНЦЕНТРАЦІЯ ФЕТУЇНУ В НАВКОЛОПЛІДНИХ ВОДАХ ТА ЙОГО РОЛЬ В ПЕРЕДЧАСНОМУ РОЗРИВІ ПЛОДОВИХ ОБОЛОНОК

**І. Б. Венцківська, В. В. Біла, С. Ст. Леуш, О. С. Загородня**

*Кафедра акушерства та гінекології №1 (зав. – професор Б. М. Венцківський), Національний медичний університет імені О. О. Богомольця; 01601, Україна, м. Київ, бул. Шевченка, 13; E-mail: gyner2007@gmail.com  
Перинатальний центр м. Києва (гол. лікар – В. В. Біла); 03150, Україна, м. Київ, вул. Предславинська, 9.*

### FETUIN CONCENTRATION IN AMNIOTIC FLUID AND ITS ROLE IN PREMATURE RUPTURE OF BIRTH MEMBRANES

**I. B. Venciv's'ka, V. V. Bila, S. St. Leush, O. S. Zagorodnya**

#### SUMMARY

The concentration of the main classes of proinflammatory interleukins in the amniotic fluid and serum as function of the pregnancy term is discussed in the article. Local concentration changes of cytokines taking place only in the amniotic fluid at very preterm labour are combined with serum proinflammatory dysbalance at deliveries in 28-34 weeks. In contradistinction to the level of interleukins, the concentration of fetuin B is statistically decreased in both the serum and amniotic fluid at any terms of preterm labour. The role of fetuin concentration as the predictor of a preterm amniotic membrane rupture is considered in view of very negative results of this complication.

### КОНЦЕНТРАЦИЯ ФЕТУИНА В ОКОЛОПЛОДНЫХ ВОДАХ И ЕГО РОЛЬ В ПРЕЖДЕВРЕМЕННОМ РАЗРЫВЕ ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК

**И. Б. Венцовская, В. В. Белая, С. Ст. Леуш, А. С. Загородня**

#### РЕЗЮМЕ

В статье рассмотрены изменения концентрации интерлейкинов основных классов в сыворотке и околоплодных водах в зависимости от срока гестации. Локальные изменения содержания цитокинов только в околоплодных водах при крайне преждевременных родах сочетаются с сывороточным провоспалительным дисбалансом при преждевременных родах в 28-34 недель. В отличие от уровня интерлейкинов, концентрация фетуина повышена и в околоплодных водах, и в сыворотке, независимо от срока гестации. Рассмотрена роль фетуина в качестве прогностического фактора преждевременного разрыва плодных оболочек в связи с крайне неблагоприятными последствиями данного осложнения.

**Ключові слова:** інтерлейкіни, фетуїн, передчасні пологи, передчасний розрив плодових оболонок.

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) – ускладнення, що виникає в 10-15% вагітностей, призводячи до таких наслідків, як аномалії пологової діяльності, інфекційне ураження ендометрію та вроджене інфікування новонародженого. Проте особливо трагічного значення набуває передчасний розрив плодових оболонок при недоношеній вагітності, коли передчасні пологи (ПП) стають невідворотними, а кожний наступний день пролонгування вагітності загрожує ризиком системної запальної відповіді. За підрахунками А. Beverly (2005) [4], 30% всіх ПП є індукованими через тяжкі розлади з боку плода або матері, 45% – проходять стадію хибних перейм та 25% – є результатом ПРПО. Якщо на передчасну пологову активність можна впливати різного класу токолітиками, то ПРПО є лише констатацією майбутніх ПП.

З такої точки зору надзвичайно актуальним питанням є вивчення механізмів ПРПО та розробка

шляхів попередження його. Останніми роками з'явилися повідомлення про патогенетичну роль фетуїну В у порушенні нормальної будови плодових оболонок. Фетуїн В – білок, що належить до групи біологічно активних протеїнів та відповідає за регуляцію відкладання кальцію в тканинах. На концентрацію фетуїну впливають різноманітні цитокіни, в першу чергу, інтерлейкіни запальної спрямованості. Виходячи із концепції синдрому системної запальної відповіді, що лежить в основі будь-яких ПП, визначення кореляції між концентрацією фетуїну В у сироватці та навколоплідних водах могло б виступати чинником прогнозування ПРПО.

#### МАТЕРІАЛ ТА МЕТОДИ

З метою вивчення співвідношення фетуїну В та прозапальних цитокінів при ПРПО на тлі різного гестаційного терміну обстежено 92 вагітних, що поступили до Перинатального центру м. Києва зі скаргами на відходження навколоплідних вод та

відсутньоюпологовою діяльністю. Із них 32 вагітні мали термін 22-27 тижнів (І група), 30 – 28-34 тижнів (ІІ група) та 32 – доношену вагітність (ІІІ група). Контрольну групу (ІV) утворили 30 вагітних із доношеною вагітністю, активною фазою І періоду пологів та здійсненою в цей час амніотомією. У включених до І-ІІІ груп дослідження жінок розрив плодових оболонок підтверджено за допомогою спеціальних фабричних тестів та наявністю навколоплідних вод у виділеннях.

У включених до дослідження вагітних визначено концентрацію фетуїну В, інтерлейкіну – 1 (ІЛ-1) та інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) в навколоплідних водах та в сироватці. Дослідження проводили методом імуноферментного аналізу на базі лабораторії «ТЕСТ-ЛАБ» (м. Київ). Нормальними значеннями для ІЛ вважали від 10 до 50 пг/мл, для ІЛ6 – 5,0-

50,0 пг/мл, для фетуїну – 0,1-0,5 г/л. Враховуючи великі розбіжності в нормальних значеннях біологічно активних речовин, обстежених вагітних розподілено на групи із підвищеним, нормальним та зниженим показниками.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснено за допомогою критерію Стьюдента.

#### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

У вагітних із ПРПО на тлі недоношеної вагітності незалежно від терміну гестації виявлено зростання концентрації запальних ІЛ в навколоплідних водах (табл. 1). Це підтверджує концепцію про запальний характер пологової діяльності, причому джерелом запальних цитокінів є саме хоріон. В контрольній групі концентрація запальних цитокінів в водах має нормальні значення аж до активної фази І періоду пологів.

Таблиця 1

#### Концентрація прозапальних інтерлейкінів в навколоплідних водах

Вміст ІЛ	Група I (n=32)		Група II (n=30)		Група III (n=32)		Група IV (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ІЛ-1								
Нормальний	5	15,6*	5	16,7*	11	34,4	15	50,0
Знижений	7	21,9	3	10,0	9	28,1	9	28,1
Підвищений	20	62,5*	22	73,3*	12	37,5*	6	18,8
ІЛ-6								
Нормальний	7	21,9*	6	20,0*	9	28,1	16	53,3
Знижений	8	25,0	6	20,0	4	12,5	3	10,0
Підвищений	17	53,1*	18	60,0*	19	59,4*	11	36,7

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

Проте аналіз сироваткової концентрації ІЛ показав, що в групі екстремально недоношеної вагітності (до 28 тижнів) домінують жінки із нормальним або зниженим вмістом ІЛ-1 та ІЛ-6 (табл. 2).

Таблиця 2

#### Розподіл вагітних за концентрацією інтерлейкінів в сироватці

Вміст ІЛ	Група I (n=32)		Група II (n=30)		Група III (n=32)		Група IV (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
ІЛ-1								
Нормальний	15	46,9*	7	23,3	3	9,4	8	26,7
Знижений	10	31,3*	8	26,7	11	34,4	2	6,7
Підвищений	7	21,9*	15	50,0	18	56,3	19	59,4
ІЛ-6								
Нормальний	17	53,1*	7	23,3*	5	15,6	14	46,7
Знижений	9	28,1	8	26,7	8	25,0	6	20,0
Підвищений	6	18,8*	15	50,0*	17	53,1*	10	33,3

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

Вагітні II групи переважно мали підвищену концентрацію прозапальних ІЛ в сироватці. Згідно сучасних уявлень, однією із умов фізіологічного розвитку вагітності є збалансована взаємодія трофобласту та децидуальних клітин, трансмітерами в якій виступають саме ІЛ [3]. Домінування в II групі ІЛ прозапальної дії свідчить про порушену толерантність материнського організму. Причинами цього може бути вогнище запалення, як генітальної, так і екстрагенітальної локалізації. А одним із численних наслідків цитокінового дисбалансу є стимуляція синтезу простагландинів – основної утеротонічної речовини, що було доведено дослідженням D. Olson et C. Amman (2007) [6].

Таким чином, вагітні із терміном вагітності 22-27 тижнів відрізняються від пацієток із гестаційним терміном 28-34 тижнів саме відсутністю системного цитокінового дисбалансу. Це можна пояснити особливостями формування плацентарного кровообігу – розвиток судин до 28 тижнів відбувається за рахунок розгалуження ворсин хоріону, а після цього терміну – шляхом якісної перебудови судин та набуття ними здатності впливати на системні регуляторні процеси [2]. Тому ПП в терміні 28-36 тижнів є результатом системної запальної відповіді, а до 28 тижнів –

лише локального процесу в хоріоні та плодових оболонках. Тому, крім більш несприятливих перинатальних наслідків, вкрай передчасні пологи мають менші можливості прогнозування – біохімічні зміни є локальними, їх можна виявити лише в навколоплідних водах.

За даними І. Б. Венцківської та співав. (2011), 93% ПП в терміні 22-28 тижнів є індукованими ПРПО, в той час як в більш пізні терміни – лише 45-50% [1]. ПРПО є результатом паралельних процесів – розм'якшення плодових оболонок під впливом еластаз, синтез яких активується при відшаруванні оболонок від нижнього сегменту матки (I період пологів або хибні перейми) та зниження еластичності тканини внаслідок кальцинації її [5]. Таке припущення англійських вчених спонукало їх до пошуку речовини, що регулює відкладання солей кальцію в тканинах. Такою речовиною виявився фетуїн В, генетично зумовлений дефіцит якого у мишей призводить до переривання вагітності. В наших попередніх роботах було повідомлено про знижену концентрацію фетуїну в навколоплідних водах при ПРПО (понад 72%). В рамках даного дослідження встановлено, що знижена концентрація вказаного фактору притаманна учасницям лише із недоношеною вагітністю (табл. 3).

Таблиця 3

## Розподіл вагітних за концентрацією фетуїну В у сироватці та навколоплідних водах

Вміст ІЛ	Група I (n=32)		Група II (n=30)		Група III (n=32)		Група IV (n=30)	
	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%	Абс.	%
Сироватка								
Нормальний	12	37,5*	7	23,3*	6	18,8*	27	90,0
Знижений	16	50,0*	20	66,7*	17	53,1*	1	3,3
Підвищений	4	12,5	3	10,0	9	28,1	2	6,6
Навколоплідні води								
Нормальний	5	15,6*	5	16,7*	9	28,1*	24	80,0
Знижений	20	62,5*	19	63,3*	19	59,4*	4	13,3
Підвищений	7	21,9	6	20,0*	4	12,5	2	6,7

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

На відміну від ІЛ, знижена концентрація фетуїну В у сироватці притаманна як I, так і II групі обстежених, тобто порушення його системного синтезу спостерігають ще до 28 тижнів. Не виключено роль генного поліморфізму в порушенні синтезу фетуїну. Необхідні подальші дослідження до з'ясування взаємного впливу ІЛ та фетуїну, проте зрозуміло, що на відміну від цитокінів, знижену концентрацію фетуїну можна використовувати для прогнозування ПРПО.

## ВИСНОВКИ

1. Вагітних із ПРПО при екстремально недоношеній вагітності відрізняють від більш пізніх термінів гестації нормальні значення сироваткових ІЛ на тлі підвищеного вмісту останніх в навколоплідних водах.

2. ПРПО при недоношеній вагітності супроводжується зниженою концентрацією фетуїну В як в навколоплідних водах, так і в сироватці, що робить можливим використання його в якості прогностичного чинника.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Венцківська І. Б. Ефективність інгібіторів циклооксигенази при загрозі передчасних пологів та тлі інфекційного процесу / І. Б. Венцківська, В. В. Біла, О. С. Загородня // Таврический медико-биологический вестник. – 2011. – Т. 14, № 3, ч. 1 (55). – С. 34–36.
2. Дубоссарская З. М. Клеточно-молекулярные диалоги в эндометрии и плаценте при физиологической и патологической беременности / З. М. Дубоссарская // Жіночий лікар. – 2012. – № 3. – С. 34–38.
3. Левкович М. А. Современные представления о роли цитокинов в генезе физиологического и патологического течения беременности / М. А. Левкович // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2010. – № 4. – С. 23–25.
4. Beverly A. Preterm labor: diagnosis and treatment / A. Beverly // American Family Physician. – 2005. – № 2. – P. 14–34.
5. Fetuin-mediated aggregation of amniotic fluid proteins into calcifying nanoparticles (CNP) and preterm premature rupture of membranes (PPROM) / Lydia L. Shook, Catalin S. Buhimschi, Antonette T. Dulay [et al.] // American journal of obstetrics and gynecology. – 2012. – Vol. 206, Issue 1, Suppl. – P. S7.
6. Olson D. M. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour / D. M. Olson, C. Ammann // Front Biosci. – 2007. – № 12. – P. 1329–1343.