

# Ocena korelacji między stężeniem cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$ w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego

Evaluation of the correlation between IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  cytokine concentration in cervico-vaginal fluid and the risk of preterm delivery

Anna Kędzierska-Markowicz, Michał Krekora, Lidia Biesiada,  
Ewa Głowacka, Grzegorz Krasomski

<sup>1</sup> Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

<sup>2</sup> Centrum Medyczne Diagnostyki Laboratoryjnej, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi, Polska

## Streszczenie

**Cel pracy:** Celem pracy była ocena stężeń IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.

**Materiał i metody:** Grupę badaną stanowiły 84 pacjentki między 27 a 34 tygodniem ciąży, przyjęte do Kliniki z objawami zagrażającego porodu przedwczesnego. Od każdej zakwalifikowanej do badania ciężarnej pobrano wydzielinę szyjkowo-pochwową, w której oznaczano stężenia IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  metodą ELISA.

Analizie poddano takie czynniki jak wiek i rodność pacjentki, wiek ciążowy w czasie kwalifikacji do badania, tydzień ciąży w którym nastąpił poród, płeć dziecka, ocenę w skali Apgar, pH z krwi pępowinowej, poronienie lub poród przedwczesny w wywiadzie, wskaźnik masy ciała (Body Mass Index) z przed ciąży, palenie tytoniu oraz ich wpływ na stężenia badanych markerów biochemicznych u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.

**Wyniki:** Pacjentki, które urodziły przedwcześnie miały istotnie statystycznie wyższe stężenia IL-1 $\beta$  i IL-8 w stosunku do pacjentek, które urodziły o czasie spośród grupy badanej.

Pacjentki, u których wystąpił poród przedwczesny częściej miały w wywiadzie poronienie, a ich noworodki miały mniejszą masę urodzeniową, niższą ocenę w skali Apgar w 1 i 5 minucie życia oraz niższe pH z krwi pępowinowej.

**Wnioski:** Po uwzględnieniu czynników istotnie wpływających na stężenie cytokin wykazano, że stężenie IL-1 $\beta$  i IL-8 jest niezależnym czynnikiem rokowniczym porodu przedwczesnego u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym. Stężenie IFN- $\gamma$  nie różnicowało istotnie pacjentek z grupy badanej, które urodziły przedwcześnie z tymi, które urodziły o czasie.

Słowa kluczowe: **poród przedwczesny / cytokiny / immunologia /**

## Adres do korespondencji:

Anna Kędzierska-Markowicz  
Klinika Położnictwa i Ginekologii, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi  
Polska, 93-338 Łódź, ul. Rzgowska 281/289  
tel. +42 694 966 369  
e-mail: ania.lek@wp.pl

Otrzymano: 03.03.2015  
Zaakceptowano do druku: 01.04.2015

Anna Kędzierska-Markowicz et al. Ocena korelacji między stężeniem cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

## Abstract

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  cytokine concentrations in cervico-vaginal fluid in patients with threatening preterm delivery.

**Material and methods:** The study group included 84 patients between 27 and 34 weeks of pregnancy, admitted with symptoms of threatened preterm delivery.

The cervico-vaginal fluid was taken from each patient qualified for the study and IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  concentration was analyzed by enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

The following factors were analyzed: maternal age and parity, gestational age at admission for the examination and at delivery, sex of the newborn, Apgar evaluation at 1 and 5 minutes of life, umbilical blood pH, history of miscarriage or preterm delivery, pre-pregnancy body mass index, and smoking. Their influence on the concentration of biochemical markers tested in patients at risk of preterm delivery was investigated.

**Results:** In the study group, patients who delivered preterm had significantly higher concentrations of IL-1 $\beta$  and IL-8 as compared to patients who delivered at term. Patients who delivered preterm more often had a history of a miscarriage and their newborns had lower birth weight, lower Apgar score, and lower pH of the umbilical blood.

**Conclusion:** As far as factors significantly influencing cytokine concentrations are concerned, the level of IL-1 $\beta$  and IL-8 concentration is an independent predictor of preterm delivery in patients with threatened preterm labor. In the study group, the IFN- $\gamma$  concentration did not significantly diversify patients who delivered preterm and at term.

Key words: **preterm delivery / cytokines / immunology /**

## Wstęp

Porodem przedwczesnym definiuje się przedwczesne zakończenie ciąży przed ukończeniem 37 tygodnia jej trwania. Porody przedwczesne stanowią około 6-8% wszystkich porodów w Polsce i są istotnym problemem klinicznym ze względu na wysoką zachorowalność oraz umieralność okołoporodową noworodków [1, 2, 3]. Wczesniactwo stanowi nadal główną przyczyną śmiertelności ponad miliona noworodków każdego roku na całym świecie, dlatego zapobieganie porodom przedwczesnym jest jednym z największych wyzwań współczesnej medycyny perinatalnej [4, 5].

Pomimo, że etiologia porodu przedwczesnego ma wieloczynnikowy charakter, nie jest ona do końca poznana. Opisywanymi czynnikami ryzyka skojarzonymi z wystąpieniem porodu przedwczesnego są przynależność rasowa/etniczna matki, wiek matki poniżej 18 i powyżej 35 roku życia, nikotynizm, niska masa ciała matki w okresie przed zajściem w ciążę, stres, poród przedwczesny w wywiadzie oraz infekcje wewnątrzmaciczne. Jednak identyfikacja kobiet zagrożonych porodem przedwczesnym poprzez określenie cech demograficznych, behawioralnych i biologicznych charakteryzuje się niską czułością [6].

## Cel pracy

Celem pracy była ocena stężeń cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.

## Materiały i metody

Grupę badaną stanowiły 84 pacjentki między ukończonym 27 a 34 tygodniem ciąży przyjęte do Kliniki Położnictwa i Ginekologii z rozpoznaniem zagrażającego porodu przedwczesnego. Wiek ciążowy obliczano na podstawie ostatniej miesiączki

oraz weryfikowano za pomocą badania ultrasonograficznego w pierwszym trymestrze ciąży. Do grupy kontrolnej włączono 56 pacjentek między 27 a 34 tygodniem, u których przebieg ciąży nie był powikłany.

Zagrażający poród przedwczesny rozpoznawano na podstawie czynności skurczowej mięśnia macicy trwającej co najmniej jedną godzinę i powtarzającej się co 10 minut lub częściej wraz ze zmianą stanu części pochwowej szyjki macicy w badaniu ginekologicznym.

Do badania nie kwalifikowano pacjentek u których stwierdzono ciążę wielopłodową, przedwczesne odpyływanie płynu owodniowego, krwawienie z dróg rodnych, wewnątrzmaciczne ograniczenie wzrastania płodu, wady płodu rozpoznane w badaniu ultrasonograficznym, współistniejące choroby takie jak cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, stan przedzruciawkowy, infekcje układu moczowego, cholestazę ciężarnych lub inne choroby przewlekłe oraz antybiotykoterapię w wywiadzie przez okres co najmniej miesiąca poprzedzającego datę kwalifikacji do badania.

Ciężarne spełniające wyżej wymienione kryteria, po poinformowaniu o celu badań i wyrażeniu na nie pisemnej zgody zostały włączone do badania.

Od każdej zakwalifikowanej pacjentki pobrano wydzielinę szyjkowo-pochwową wymazówką dakronową z tylnego sklepienia pochwy, którą umieszczano w 2 ml krioprobówkach z jałowym roztworem PBS. Uzyskany materiał po odwirowaniu, przechowywano w temperaturze -80 st.C. Następnie wykonano oznaczenia wybranych markerów biochemicznych IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej metodą immunoenzymatyczną ELISA.

U wszystkich pacjentek, u których rozpoznano zagrażający poród przedwczesny wdrożono leczenie tokolityczne oraz steroidoterapię celem stymulacji dojrzewania płuc u płodu.

Anna Kędzierska-Markowicz et al. Ocena korelacji między stężeniem cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

Ponadto od pacjentek włączonych do badania zebrano szczegółowy wywiad dotyczący oceny czynników ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego. Analizie poddano takie czynniki jak wiek i rodność pacjentki, wiek ciążowy w czasie kwalifikacji do badania, tydzień ciąży, w którym nastąpił poród, płeć dziecka, ocenę Apgar w 1 i 5 minucie życia, pH z krwi pępowinowej, poronienie lub poród przedwczesny w wywiadzie, wskaźnik masy ciała z przed ciąży, palenie tytoniu oraz ich wpływ na stężenia badanych markerów biochemicznych u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Analizę statystyczną uzyskanych wyników przeprowadzono za pomocą pakietu statystycznego Statistica 10.0. Zmienne nominalne przedstawiono jako liczbę z odpowiadającym procentem, a zmienne ciągłe jako medianę z przedziałem międzykwartylowym. Korelacje między zmiennymi oceniano za pomocą testu Spearmana. Porównanie między dwoma grupami przeprowadzono za pomocą testu U Manna-Whitney'a. Do porównań zmiennych jakościowych dwustanowych zastosowano test Chi<sup>2</sup> z odpowiednią poprawką lub testu Fischera w zależności od liczności badanych podgrup. Aby wykazać niezależność czynników zbudowano wieloczynnikowy model regresji logistycznej. Za próg istotności statystycznej w badaniu przyjęto poziom istotności  $p < 0,05$ .

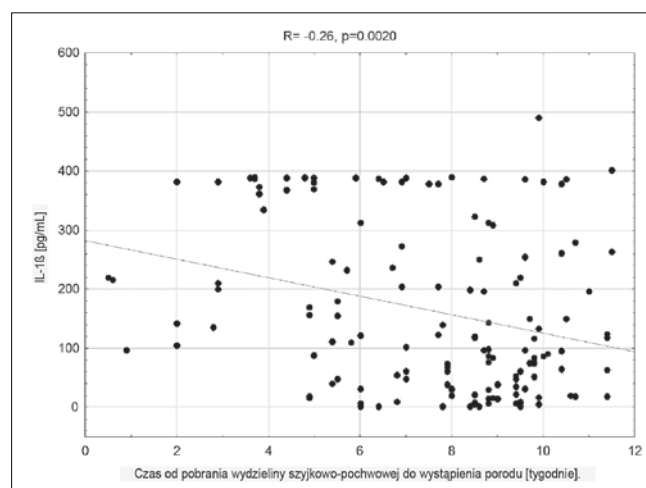
## Wyniki

Grupę badaną stanowiły 53 (63%) pierworođki i 31 (37%) wielorođek. Mediana wieku pacjentek grupy badanej wynosiła 29,0 lat (przedział międzykwartylowy (PMK) 26,0-32,0 lat), zaś mediana wieku ciążowego w czasie kwalifikacji do badania – 30,1 hbd (PMK 29,1-32,0 hbd). Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tabeli I i II.

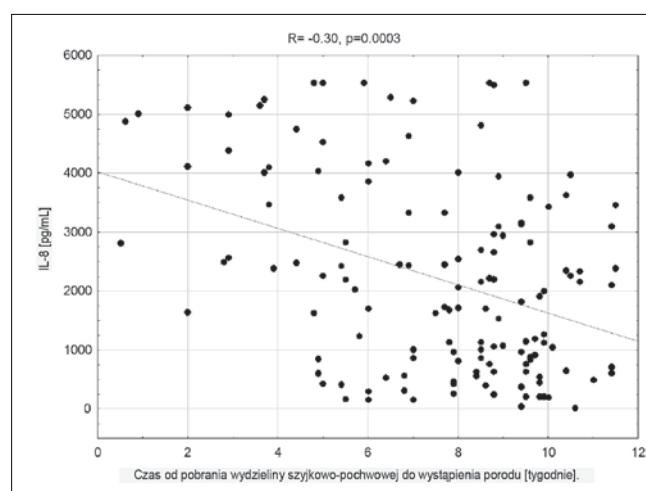
Mediana stężeń IL-1 $\beta$ , IL-8 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej ciężarnych z grupy badanej była istotnie wyższa od stężeń cytokin grupy kontrolnej (IL-1 $\beta$  mediana (Me): 225,85 pg/mL (PMK 120,85-381,20pg/mL) vs Me:43,95 pg/mL (PMK 14,65-80,10 pg/mL),  $p < 0,0001$ ; IL-8 Me: 2953,70 (PMK 2240,35-4142,80 pg/mL) vs Me: 633,75 (PMK 393,40-992,30),  $p < 0,0001$ ), czego nie wykazano w przypadku oznaczeń IFN- $\gamma$  (Me: 0,00 pg/mL (PMK 0,00-3,25 pg/mL) vs Me: 1,15 pg/mL (PMK 0,00-3,80 pg/mL),  $p = 0,3014$ ). Nie stwierdzono istotnych różnic w obu analizowanych grupach w przypadku takich cech jak wiek pacjentek ( $p = 0,3416$ ), wiek ciążowy w czasie kwalifikacji do badania ( $p = 0,8239$ ), BMI ( $p = 0,0771$ ), płeć dziecka ( $p = 0,1869$ ), pierworođztwo ( $p = 0,0874$ ) oraz poronienie ( $p = 0,3102$ ) lub poród przedwczesny w wywiadzie ( $p = 0,4012$ ).

W grupie badanej 34 (40,48%) pacjentki urodziły przedwcześnie, w tym 6 (7,14%) w ciągu 72 godzin od pobrania wydzieliny szyjkowo-pochwowej, 2 (2,38%) w czasie między 72 godzinami a 7 dniami od pobrania, a 26 (30,95%) później niż 7 dni od pobrania wydzieliny do badania. W grupie kontrolnej 21 (39%) kobiet urodziło w 38,0 tygodniu ciąży, 25 (46%) w 39,0 tygodniu ciąży i 8 (15%) pacjentek w 40,0 hbd.

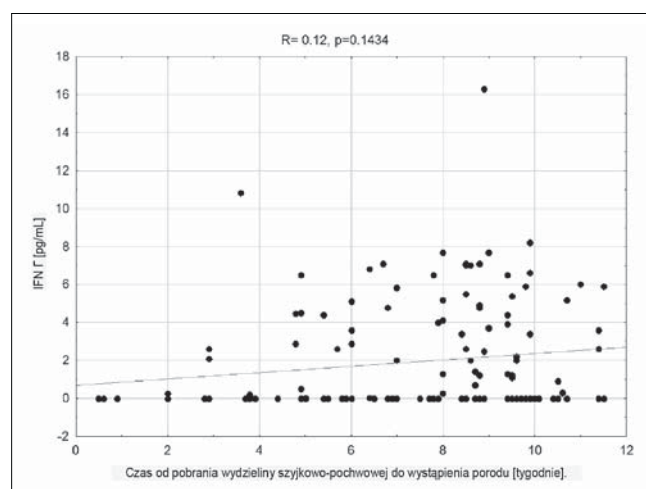
Mediana wieku ciążowego w chwili porodu wynosiła średnio 38,0 hbd (PMK 36,0–39,0 hbd) w grupie badanej i 39,0 hbd (PMK 38,0-39,0 hbd) w grupie kontrolnej. Spośród kobiet, które urodziły przedwcześnie z grupy badanej: 3 (3,57%) pacjentki urodziły przed 31,0 hbd, 11 (13,10%) między 32,0 a 34,0 tygodniem ciąży, 20 (23,81%) zaś między 35,0 a 37,0 tygodniem ciąży.



Rycina 1A.



Rycina 1B.



Rycina 1C.

Korelacja między stężeniem (A) IL-1 $\beta$ , (B) IL-8, (C) IFN- $\gamma$ , a czasem od pobrania wydzieliny szyjkowo-pochwowej do wystąpienia porodu.

Anna Kędzierska-Markowicz et al. Ocena korelacji między stężeniem cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

**Tabela I.** Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej – zmienne nominalne.

	Grupa badana	Grupa kontrolna	p
Liczebność grup	84 (60,0%)	56 (40,0%)	-----
Poród w ciągu 72h od pobrania	6 (7,14%)	0 (0,00%)	0,0810
Poród w ciągu 7 dni od pobrania	2 (2,38%)	0 (0,00%)	0,5166
Poród w ciągu 72h lub 7 dni od pobrania	8 (9,52%)	0 (0,00%)	0,0216
Poród przed 37 hbd	34 (40,48%)	0 (0,00%)	<0,0001
Noworodek płci męskiej	42 (48,81%)	21 (37,50%)	0,1869
Poród drogą cięcia cesarskiego	34 (40,48%)	27 (48,21%)	0,3657
Pierworództwo	53 (63,10%)	43 (76,79%)	0,0874
Poród przedwczesny w wywiadzie	5 (6,02%)	1 (1,79%)	0,4012
Poronienie w wywiadzie	13 (15,48%)	5 (8,93%)	0,3102
Nikotynizm	29 (34,52%)	7 (12,50%)	0,0052

Poziom istotności statystycznej p<0,05

**Tabela II.** Charakterystyka grupy badanej i grupy kontrolnej – zmienne ciągłe.

	Grupa badana Me PMK	Grupa kontrolna Me PMK	p
Wiek ciążowy w czasie kwalifikacji do badania (hbd)	30,1 (29,1-32,0)	30,1 (29,1-31,3)	0,0001
Wiek pacjentki (lata)	29,0 (26,0-32,0)	30,0 (28,0-32,0)	0,3416
Stężenie IL-1 beta (pg/mL)	225,85 (120,85-381,20)	43,95 (14,65-80,10)	<0,0001
Stężenie IL-8 (pg/mL)	2953,70 (2240,35-4142,80)	633,75 (393,40-992,30)	<0,0001
Stężenie IFN- $\gamma$ (pg/mL)	0,00 (0,00-3,25)	1,15 (0,00-3,80)	0,3014
pH z krwi pępowinowej	7,30 (7,27-7,33)	7,32 (7,29-7,35)	0,0411
Masa urodzeniowa noworodka (g)	2985,0 (2790,0-3325,0)	3377,50 (3125,0-3670,0)	<0,0001
Ocena w skali Apg w 1-szej minucie życia noworodka	9,0 (8,0-9,0)	9,0 (9,0-10,0)	0,0004
Ocena w skali Apg w 5 -tej minucie życia noworodka	9,0 (9,0-9,0)	10,0 (9,0-10,0)	<0,0001
Wiek ciążowy w czasie porodu (hbd)	38,0 (36,0-39,0)	39,0 (38,0-39,0)	0,8239
BMI	21,5 (19,9-23,5)	20,6 (19,9-22,2)	0,0771

Poziom istotności statystycznej p<0,05

W tabeli przedstawiono mediany (Me), a w nawiasie przedziały międzykwartylowe (PMK).

Masa urodzeniowa noworodków matek grupy badanej była mniejsza w porównaniu do noworodków z matek grupy kontrolnej (Me: 2985 g (PMK 2790,0-3325,0 g) vs Me: 3377 g (PMK 3125,0-3670,0 g), p<0,0001). Żaden z noworodków matek, zarówno z grupy badanej, jak i z grupy kontrolnej nie zmarł.

Czynnikami istotnie korelującymi ze stężeniem IL-1 $\beta$  była ocena w skali Apgar w 1 (R= -0,19, p=0,0286) i 5 (R= -0,20, p=0,0199) minucie życia, masa urodzeniowa noworodka (R= -0,34, p<0,0001), wiek ciążowy w chwili porodu (R= -0,33, p<0,0001). Istotny statystycznie wpływ na stężenie IL-8 miały takie parametry jak wiek pacjentki (R= -0,19, p=0,0222), pH z krwi pępowinowej (R= -0,20, p=0,0198), masa urodzeniowa noworodka (R= -0,54, p<0,0001), ocena w skali Apgar w 1 (R= -0,38, p<0,0001) i 5 (R= -0,37, p<0,0001) minucie życia, wiek ciążowy w chwili porodu (R= -0,42, p<0,0001). Istotny wpływ na stężenie IFN- $\gamma$  miała jedynie masa urodzeniowa noworodka (R=0,19, p=0,0215)

Dla całej populacji stężenia IL-1 $\beta$  (R= -0,26, p=0,0020) i IL-8 (R=-0,30, p=0,0003) wykazywały istotnie odwrotną korelację z czasem między pobraniem wydzieliny, a wystąpieniem porodu (Rycina 1A i 1B), czego nie wykazano w przypadku stężeń IFN- $\gamma$  (R=0,12, p=0,1434, Rycina 1C).

Zależność ta była również istotna w grupie badanej dla IL-8 (R=-0,31, p=0,0039), a poziom granicznej istotności osiągnęła w przypadku IL-1 $\beta$  (R= -0,21, p=0,0521). W grupie kontrolnej nie wykazano istotnych zależności (dla stężenia IL-1 $\beta$ , IL-8 oraz czasu od pobrania wydzieliny do wystąpienia porodu (odpowiednio R=0,19, p=0,1629, R=0,07, p=0,6035).

Analizując wartości stężeń cytokin w grupie badanej, pacjentki które urodziły przedwcześnie miały istotnie statystycznie wyższe stężenia IL-1 $\beta$  (Me: 364,95 pg/mL (PMK 179,90-387,30 pg/mL) vs Me: 200,65 pg/mL (PMK 90,30-312,20 pg/mL) , p=0,0033) i IL-8 (Me: 4014,00 pg/mL (PMK 2460,00-5000,00 pg/mL) vs Me: 2606,60 pg/mL (PMK 2154,60-3465,60 pg/mL),



Anna Kędzierska-Markowicz et al. Ocena korelacji między stężeniem cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

$p=0,0004$ ) w porównaniu do pacjentek które urodziły o czasie spośród grupy badanej. Ponadto pacjentki z grupy badanej, u których wystąpił poród przedwczesny częściej miały w wywiadzie poronienie (9 (26,5%) vs 4 (8%),  $p=0,0312$ ), a noworodki tych kobiet miały istotnie mniejszą masę urodzeniową (Me: 2655,00 g (PMK 2100,00-2900,00 g) vs Me: 3175,00 g (PMK 2970,0-3560,0 g),  $p<0,0001$ ), niższą ocenę w skali Apgar w zarówno w 1-szej jak i w 5-tej minucie życia (odpowiednio Me: 8,00 (PMK 7,00-9,00) vs Me: 9,0 (PMK 9,0-9,0),  $p=0,0018$ ; Me: 9,0 (PMK 8,0-9,0) vs Me: 9,0 (PMK 9,0-10,0),  $p=0,0048$ ), a także niższe pH z krwi pępowinowej (Me: 7,28 (PMK 7,25-7,32) vs Me: 7,31 (PMK 7,29-7,34),  $p=0,0026$ ).

Po adjustacji do czynników istotnych statystycznie takich jak: pierworództwo, poronienie w wywiadzie, palenie tytoniu wykazano, że stężenia IL-1 $\beta$  i IL-8 były istotnie związane z wystąpieniem porodu przedwczesnego (odpowiednio  $p=0,0140$ ,  $p=0,0284$ ).

## Dyskusja

Cytokiny, jako białkowe mediatory reakcji immunologicznych uczestniczą w procesach rozrodu, zarówno w podtrzymaniu ciąży, jak i zapoczątkowaniu porodu [7, 8, 9].

Uważa się, że w czasie ciąży mają one wpływ na implantację zarodka, dojrzewanie szyjki macicy, pęknięcie błon płodowych oraz czynność skurczową macicy [10, 11].

Dlatego od wielu lat podejmuje się próby oznaczania wybranych cytokin w surowicy krwi, wydzielinie szyjkowo-pochwowej, moczu, ślinie, płynie owodniowym, krwi pępowinowej i łożysku pacjentek, które urodziły przedwcześnie [5, 9, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19]. Wszystkie te działania mają na celu identyfikację wiarygodnego markera będącego predyktorem wystąpienia porodu przedwczesnego, mającego zastosowanie w codziennej praktyce klinicznej.

W przedstawionej pracy analizowano stężenia cytokin I-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej oraz ich korelację z ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego. Mediana stężeń IL-1 $\beta$ , IL-8 pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym była istotnie wyższa od stężeń cytokin u ciężarnych z grupy kontrolnej ( $p<0,0001$ ), czego nie wykazano w przypadku oznaczeń IFN- $\gamma$  ( $p=0,3014$ ). Chandiramani i wsp. oceniając panel 11 cytokin w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, w tym IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$ , uzyskali wyższe stężenia tylko w przypadku cytokin GM-CSF (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*) i MCP-1 (*monocyte chemoattractant protein-1*) w grupie badanej w porównaniu do grupy kontrolnej [5]. Podobnie Bogavac i wsp. nie stwierdzili istotnych różnic w stężeniu IFN- $\gamma$  i IL-8 oznaczanych w surowicy krwi pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym [2]. Za to istotny wzrost stężenia IFN- $\gamma$  zaobserwowano, badając ekspresję cytokin w łożyskach kobiet, które urodziły przedwcześnie [16].

W przypadku IL-1 $\beta$  dowiedziono, że oznaczanie jej w wydzielinie szyjkowo-pochwowej charakteryzuje się zwiększoną swoistością (zakres 0,84-0,88), lecz zmniejszoną czułością (zakres 0,28-0,34) w predykcji porodu przedwczesnego [18]. Z kolei obserwacje opublikowane przez szwedzkich badaczy wskazywały, że mediany stężeń IL-1 $\beta$  i IFN- $\gamma$  u pacjentek, które urodziły w ciągu 7 dni od pobrania wydzieliny szyjkowej były znacząco wyższe w porównaniu do kobiet, które urodziły w późniejszym czasie (IL-1 $\beta$   $p<0,005$ , IFN- $\gamma$   $p<0,001$ ). Jednak silną zależność

między stężeniem IFN- $\gamma$  a wystąpieniem porodu w ciągu 7 dni od pobrania, wykazano tylko w przypadku oznaczeń w wydzielinie szyjkowej, a nie w płynie owodniowym. Brak podobnej zależności przy oznaczaniu IFN- $\gamma$  w płynie owodniowym autorzy tłumaczą mniejszą liczbą limfocytów T płynu owodniowego, w porównaniu do wydzieliny szyjkowej [20]. Dlatego nie bez znaczenia jest fakt, w jakim kompartmentcie wykonywane są oznaczenia. W naszym materiale pacjentki z grupy badanej, które urodziły przedwcześnie miały istotnie statystycznie wyższe stężenia IL-1 $\beta$  ( $p=0,0033$ ) i IL-8 ( $p=0,0004$ ) w porównaniu do pacjentek, które urodziły o czasie z grupy badanej. Ponadto dla całej badanej przez nas populacji wykazano istotnie odwrotną korelację między stężeniami IL-1 $\beta$ , IL-8 (odpowiednio  $p=0,0020$ ,  $p=0,0003$ ), a czasem od pobrania wydzieliny do wystąpienia porodu. Zależność ta utrzymywała się w grupie badanej dla IL-8 ( $p=0,0039$ ), a poziom granicznej istotności osiągnęła w przypadku IL-1 $\beta$  ( $p=0,0521$ ).

Na podstawie przedstawionych doniesień, szereg badań nad rolą IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w patogenezie porodu przedwczesnego wskazuje, że wnioski płynące z nich mogą być niekiedy diametralnie różne.

Ze względu na złożoną, niejasną etiologię porodu przedwczesnego oraz udział czynników genetycznych, hormonalnych i środowiskowych, poddaje się wątpliwość czy pojedynczy biomarker jest w stanie właściwie prognozować wystąpienie porodu przedwczesnego we wszystkich populacjach [17, 18, 21, 22, 23]. Dlatego w naszym badaniu dodatkowo analizie poddano takie parametry jak wiek i rodność pacjentki, wiek ciążowy w czasie kwalifikacji do badania, tydzień ciąży w którym nastąpił poród, płeć dziecka, ocenę Apgar w 1 i 5 minucie życia, pH z krwi pępowinowej, poronienie lub poród przedwczesny w wywiadzie, wskaźnik BMI z przed ciąży, palenie tytoniu oraz ich wpływ na stężenia badanych markerów biochemicznych u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym. Dane z piśmiennictwa potwierdzają, że niski status socio-ekonomiczny jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia porodu przedwczesnego [24, 25, 26]. Jednak w przypadku rodności pacjentki nie udowodniono istotnego wpływu tego parametru na przedwczesne zakończenie ciąży [26]. Ponadto przebieg porodu przedwczesnego w wywiadzie uważane jest za jeden z najistotniejszych czynników ryzyka ponownego przedwczesnego zakończenia ciąży [27]. Zaś młodszy wiek ciążowy, w którym wystąpiło zagrożenie porodem przedwczesnym, jest niezależnym czynnikiem ryzyka jego wystąpienia wśród pacjentek bez dodatniego wywiadu w tym kierunku [28]. W przedstawionym przez nas materiale pacjentki z grupy badanej, które urodziły przedwcześnie częściej miały w wywiadzie poronienie ( $p=0,0312$ ).

Biorąc pod uwagę czynniki z wywiadu lekarskiego, które to istotnie wpływały na stężenia badanych cytokin (pierworództwo, poronienie w wywiadzie, palenie tytoniu), udało się wykazać, że stężenie IL-1 $\beta$  i IL-8 jest niezależnym czynnikiem rokowniczym przedwczesnego zakończenia ciąży u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym.

## Wnioski

Pacjentki które urodziły przedwcześnie miały istotnie większe stężenia IL-1 $\beta$  i IL-8 w wydzielinie szyjkowo-pochwowej w porównaniu do pacjentek, które urodziły o czasie z grupy badanej.

Anna Kędzierska-Markowicz et al. Ocena korelacji między stężeniem cytokin IL-1 $\beta$ , IL-8, IFN- $\gamma$  w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, a ryzykiem wystąpienia porodu przedwczesnego.

Stężenie IFN- $\gamma$  nie różnicowało istotnie pacjentek z grupy badanej, które urodziły przedwcześnie z tymi, które urodziły o czasie.

Po uwzględnieniu czynników z wywiadu lekarskiego, takich jak pierworództwo, poronienie w wywiadzie, palenie tytoniu, które to istotnie wpływały na stężenie cytokin w wydzielinie szyjkowo-pochwowej, wykazano, że stężenie IL-1 $\beta$  i IL-8 jest niezależnym czynnikiem rokowniczym wystąpienia porodu przedwczesnego u pacjentek z grupy badanej.

#### Oświadczenie autorów:

1. Anna Kędzierska-Markowicz – autor koncepcji i założeń pracy, zebranie analizy i interpretacji wyników, zebranie materiału, przygotowanie manuskryptu i piśmiennictwa – autor zgłaszający i odpowiedzialny za manuskrypt.
2. Michał Krekora – współautor tekstu pracy, współautor protokołu, uzyskanie funduszy na realizację badań laboratoryjnych.
3. Lidia Biesiada – zebranie materiału, korekta i aktualizacja piśmiennictwa, przechowywanie dokumentacji.
4. Ewa Głowacka – wykonanie badań laboratoryjnych, opracowanie wyników badań, przechowywanie dokumentacji, weryfikacja manuskryptu.
5. Grzegorz Krasomski – współautor protokołu, korekta i akceptacja ostatecznego kształtu manuskryptu.

#### Źródło finansowania:

Praca finansowana z dotacji MniSW – grant wewnętrzny ICZMP nr 2011/I/9/MN.

#### Konflikt interesów:

Autorzy nie zgłaszają konfliktu interesów oraz nie otrzymali żadnego wynagrodzenia związanego z powstawaniem pracy.

12. Seremak-Mrozikiewicz A, Lorenc A, Barlik M, [et al.]. Concentration of selected cytokines in women with premature rupture of membranes and preterm delivery-preliminary study. *Ginekol Pol.* 2011, 82, 576-584.
13. Romero R, Espinoza J, Goncalves LF, [et al.]. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Semin Fetal Neonatal Med.* 2006, 11, 317-326.
14. Chow SSW, Craig ME, Jones CA, [et al.]. Differences in amniotic fluid and maternal serum cytokine levels in early mid-trimester women without evidence of infection. *Cytokine.* 2008, 44, 78-84.
15. Bogovac M, Brkic S, Simin N, [et al.]. Mid-pregnancy interleukins levels in serum and amniotic fluid as predictors of preterm delivery. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012, Dec4. doi:10.3109/14767058.2012.722709.
16. El-Shazly S, Makhseed M, Azizieh F, [et al.]. Increased expression of pro-inflammatory cytokines in placentas of women undergoing spontaneous preterm delivery or premature rupture membranes. *Am J Reprod Immunol.* 2004, 52, 45-52.
17. Menon R, Torloni MR, Voltolini C, [et al.]. Biomarkers of spontaneous preterm birth: an overview of the literature in the last four decades. *Reprod Sci.* 2011, 18, 1046-1070.
18. Taylor BD, Holzman CB, Fichorova RF, [et al.]. Inflammation biomarkers in vaginal fluid and preterm delivery. *Human Reprod.* 2013, 28 (4), 942-952.
19. Espin MS, Romero R, Chaiworapongsa T, [et al.]. Monocyte-chemotactic protein-1 is increased in the amniotic fluid of women who deliver preterm in the presence or absence of intra-amniotic infection. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2005, 17, 365-373.
20. Holst RM, Hagberg H, Wennerholm UB, [et al.]. Prediction of Spontaneous Preterm Delivery in Women With Preterm Labor. Analysis of Multiple Proteins in Amniotic and Cervical Fluids. *Obstet Gynecol.* 2009, 114, 268-277.
21. Pennell C, Jacobsson B, Williams S, [et al.]. Genetic epidemiologic studies of preterm birth: guidelines for research. *Am J Obstet Gynecol.* 2007, 196, 107-118.
22. Goldberg R, Hauth J, Andrews W, [et al.]. Intrauterine infection and preterm delivery. *N Engl J Med.* 2000, 342, 1500-1507.
23. Conde-Agudelo A, Papageorghiou AT, Kennedy SH, [et al.]. Novel biomarkers for prediction of the spontaneous preterm birth phenotype: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011, 118, 1042-1054.
24. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG.* 2005, 112 (Suppl 1), 1-3.
25. Whitehead NS. The relationship of socioeconomic status to preterm contractions and preterm delivery. *Matern Child Health J.* 2012, 16, 1645-1656.
26. Morisaki N, Togoobaatar G, Vogel JP, [et al.]. Risk factors for spontaneous and provider-initiated preterm delivery in high and low Human Development Index countries: a secondary analysis of the World Health Organisation Multicountry Survey on Maternal and Newborn health. *BJOG.* 2014, 121, Suppl. 1, 101-109.
27. Melamed N, Hirsch L, Meizner I, [et al.]. Is cervical length an accurate predictive tool in women with a history of preterm delivery who present with threatened preterm labor? *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2014, Apr 28. Doi:10.1002/uog.13395.
28. Shmueli A, Aviram A, Ben-Mayor Bashi T, [et al.]. Risk factors for spontaneous preterm delivery after arrested episode of preterm labor. *J Matern Neonatal Med.* 2015, 1-6.

#### Piśmiennictwo

1. Bilińska M, Osmola K. Active periodontitis as a potential risk factor of preterm delivery. *Ginekol Pol.* 2014, 85, 382-385.
2. Bogovac M, Brkic S, Celic D, [et al.]. Interferon Gamma, Interleukin 8 and Interleukin 10 in Serum Patients with the Cervical Infection and Symptoms of the Imminent Preterm Delivery. *Srp Arh Celok Lek.* 2013, 141 (9-10), 623-628.
3. Dibble S, Andersen A, Lassen MR, [et al.]. Inflammatory and Procoagulant Cytokine Levels During Pregnancy as Predictors of Adverse Obstetrical Complications. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2014, 20 (2), 152-158. Doi:10.1177/1076029613494467. Epub 2013 Jul 17.
4. Markham KB, Klebanoff M. Prevention of Preterm Birth in Modern Obstetrics. *Clin Perinatol.* 2014, 41 (4), 773-785. doi:10.1016/j.clp.2014.08.003. Epub 2014 Sep 26.
5. Chandiramani M, Seed PT, Orsi NM, [et al.]. Limited relationship between Cervico-Vaginal Fluid Cytokine Profiles and Cervical Shortening in Women at High Risk of Spontaneous Preterm Birth. *PLoS One.* 2012, 7 (12), e52412. doi 10.1371/journal.pone.0052412. Epub 2012, Dec 26.
6. Chan RL. Biochemical Markers of Spontaneous Preterm Birth in Asymptomatic Women. *Biomed Res Int.* 2014, 164081. doi:10.1155/2014/164081. Epub 2014 Jan 19.
7. Gustafsson C, Hummerdal P, Matthiesen L, [et al.]. Cytokine secretion in decidua mononuclear cells from term human pregnancy with or without labour: ELISPOT detection of IFN- $\gamma$ , IL-4, IL-10, TGF- $\beta$ , TNF- $\alpha$ . *J Reprod Immunol.* 2006, 71, 41-56.
8. Jarocki S, Redzko S, Przepieśc J, [et al.]. Maternal serum Th1 and Th2 cytokines in preterm and term delivery. *Ginekol Pol.* 2007, 78, 284-287.
9. Kharfi A, Giguere Y, Sapin V, [et al.]. Trophoblastic remodeling in normal and pre-eclamptic pregnancies: implication of cytokines. *Clin Biochem.* 2003, 36, 323-331.
10. Challis JR, Lockwood CJ, Myatt L, [et al.]. Inflammation and pregnancy. *Reprod Sci.* 2009, 16, 206-215.
11. Orsi NM, Tribe RM. Cytokine networks and the regulation of uterine function in pregnancy and parturition. *J Neuroendocrinol.* 2008, 20, 462-469.