

ROLUL CITOKINELOR PROINFLAMATORII ÎN DECOLAREA PREMATURĂ DE PLACENTĂ NORMAL INSERATĂ

Irina Sagaidac, asistent universitar
Olga Cernetchi, profesor universitar

IP USMF „Nicolae Testemițanu”
Catedra Obstetrică și ginecologie nr.2
tel. +37369340259 irinasagaidac@yahoo.com

Rezumat

În articolul dat sunt prezentate date actualizate privind etiologia și patogenia decolării premature de placentă normal inserată. Este demonstrat rolul deficiențelor imunologice în dezvoltarea acestei stări patologice. Scopul prezentei cercetări constă în aprecierea rolului citokinelor proinflamatorii în decolarea de placentă normal inserată. Studiarea profilului citokinic la gravidele cu abrupție placentă a pus în evidență o creștere semnificativă a nivelului IL-8 (de 2,4 ori), pe fondul reducerii IL-6 (de 1,7 ori), comparativ cu lotul-martor ($p < 0,05$), oferind un gradient proinflamator stării patologice vizate.

Cuvinte cheie: placenta, decolare prematură a placentei normal inserate, citokine

Summary. The role of inflammatory cytokines in premature abruptio placentae.

This article presents updated data on the etiology and pathogenesis of the premature abruptio of normal placenta. The role of immunological deficiencies in the development of this pathological condition has been proven. The purpose of this study was to evaluate the role of proinflammatory cytokines in the abruptio placentae. The study of the cytokine profile in pregnant women with abruptio placenta revealed a significant increase of IL-8 (2.4-fold), and IL-6 reduction (1.7 fold) compared to the control group ($p < 0,05$), providing a pro-inflammatory gradient of the targeted pathological condition.

Key words: placenta, abruptio of placenta, cytokines

Резюме. Роль воспалительных цитокинов в преждевременной отслойке нормально расположенной плаценты.

В этой статье представлены актуальные данные об этиологии и патогенезе преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. Показана роль иммунологической недостаточности в развитии этого патологического состояния. Целью этого исследования явилась оценка роли провоспалительных цитокинов при отслойке плаценты. Изучение профиля цитокинов у беременных женщин при этом осложнении беременности показало значительное увеличение ИЛ-8 (в 2,4 раза) при уменьшении ИЛ-6 (в 1,7 раза) по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$), указывая на воспалительную основу преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

Ключевые слова: плацента, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты, цитокины

Introducere. Dezlipirea prematură de placentă normal inserată (DPPNI) reprezintă una dintre cele mai stringente și prioritare probleme ale obstetricii contemporane, care condiționează un risc sporit de rezultate negative pentru femeie, făt și nou-născut, determinate de imprevizibilitatea complicațiilor survenite și aplicarea insuficientă a măsurilor pentru remedierea acestora. Frecvența DPPNI variază de la 0,4% la 1,4%. Cauzele DPPNI au fost studiate și relateate în literatura de specialitate, fiind estimat caracterul lor plurifactorial: întreruperile recurente de sarcină, paritatea 3 și mai multe nașteri în anamneză, sarcinile multiple, ruperea prematură a membranelor amniotice (RPMA), disfuncția hipertonică a miometrului, nașterile premature etc [8].

Deja a fost demonstrat că rolul principal în patogeniza DPPNI le revine trombofiliilor congenitale,

proceselor inflamatorii, patologiilor vasculare uterine și tulburărilor imunologice. În același timp, trebuie remarcat faptul că nu există un punct de vedere unic asupra cauzelor și mecanismelor de dezvoltare a DPPNI. Nivelul ei de cunoaștere sugerează că nici un factor nu poate fi considerat responsabil pentru dezvoltarea entității vizate, deși fiecare dintre ei, precum și în diverse combinații, își aduc aportul în seria de procese patologice care determină DPPNI.

În ultimii ani au fost efectuate numeroase studii care subliniază importanța răspunsului inflamator sistemic în dezvoltarea complicațiilor sarcinii, cum ar fi pierderea recurentă a sarcinii, nașterea prematură, sindromul insuficienței placentare, preeclampsia [3,8,9]. Factori care provoacă un răspuns inflamator sistemic sunt citokinele proinflamatorii, produsele de stres oxidativ, lipidele, neutrofilele și tromboci-

tele. Rolul protector al citokinelor proinflamatorii se manifestă local în focarul de inflamație. Totodată, sinteza lor generalizată provoacă deteriorări la nivel de țesut și de organ. Se presupune că această activare reprezintă o etapa inițială în patogeneza leziunilor endoteliale, în sinteza de anticorpi antifosfolipidici și molecule de adeziune, cu dezvoltarea ulterioară a trombofiliei și a insuficienței placentare în timpul sarcinii, inclusiv dezlipirea prematură a placentei normal inserate [5,7].

Defectele imunologice pot fi o cauză importantă a dezlipirii de placentă. Urmare lor se declanșează un răspuns inflamator matern excesiv, cu eliberarea sporită de citokine, și inițiază un lanț de evenimente, inclusiv o invazie superficială de trofoblast, remodelare defectuoasă a arterelor spiralate, infarcte placentare și tromboză. Activarea excesivă a sistemului imun poate sugera o expunere în trecut la antigeni majori [9].

Unii cercetători consideră că la baza mecanismului de declanșare a DPPNI stă un conflict imunologic între organismul mamei și țesuturile placentare ale fătului, ca rezultat urmând un proces de rejectare, care se poate manifesta clinic diferit la anumite termene de sarcină. În procesele de lezare a miometrului, un rol important în timpul sarcinii le revine factorilor umorali și reacțiilor de tipul hipersensibilității imediate. În aceste cazuri are loc inhibarea producerii de citokine de tip Th1 (IL-1 beta, TNF- α , IFN- γ), pe când sinteza de citokine Th2 (IL-4, IL-6, IL-10) este crescută. Această transformare în profilul citokinelor, la rândul ei, modifică și direcția răspunsului imun local spre antigenii fătului, contribuind la dezvoltarea placentei. Totodată, dezechilibrul raportului Th1/Th2 poate cauza instalarea stărilor patologice în sarcină, cum ar fi preeclampsia, nașterea prematură și chiar decesele perinatale [1,2,4].

Este stabilit deja faptul că, pe parcursul gestației, au loc o serie de modificări ce vizează menținerea sarcinii, cu prevenirea respingerii produsului de concepție. În sarcina fiziologică, membrana deciduală are capacitatea de a secreta citokine de tipul Th2. Citokinele proinflamatorii au nu doar o acțiune embriotoxică directă, ci, de asemenea, sunt menite să limiteze invazia trofoblastului, perturbând evoluția sa normală. Unii cercetători consideră că cantitatea excesivă de citokine proinflamatorii conduce la activarea protrombinazei, care provoacă tromboza, ischemia și detașarea trofoblastului [5,6].

Se știe deja că IL-6 este sintetizată de o varietate de elemente celulare ca monocitele, macrofagele, sistemul limfoid, fibroblastele, celulele endoteliale, celulele mezenchimale. Creșterea nivelului IL-6 în sânge a fost observată în diverse forme ale afecțiunilor infecțioase și inflamatorii, în reacții alergice,

endocrinopatii, neoplazii. Conform datelor literaturii de specialitate, citokina proinflamatorie IL-6 poate fi secretată de trofoblast și, de rând cu alte citokine, este necesară pentru implantarea lui. La femeile cu avorturi recurente, IL-6 are rolul de stimulare a angiogenezei, activare a reacției de coagulare și limitare a producției citokinelor proinflamatorii în țesuturi. Totodată, interleukina 6 are un rol dual, fiind atât o citokină proinflamatorie, cât și o miokină antiinflamatorie [1,4,5].

În procesele complexe de dezvoltare și migrație a trofoblastului pe întreg parcursul sarcinii a fost demonstrat și rolul IL-8. Interleukina 8 contribuie la inducerea acumulării neutrofilelor în regiunile lezate în cadrul răspunsului inflamator al organismului. Datele unui studiu recent demonstrează că expresia IL-6, IL-8 și a receptorilor lor sunt alterate la nivelul patului placentar la femeile cu avorturi spontane [2,4]. Astfel, interleukinele menționate au fost detectate la nivelul stromei miometrului, epiteliului glandular, celulelor interstițiale trofoblastice extravilozose, celulelor musculare netede vasculare și celulelor endoteliale. Deci, dinamica lor poate reflecta, într-o oarecare măsură, evoluția sarcinii de pe poziții imunologice

Materiale și metode. Pentru a determina rolul citokinelor proinflamatorii în decolarea prematură de placentă normal inserată, a fost planificat un studiu prospectiv de cohortă. Pentru cercetarea prospectivă au fost create două loturi: lotul de bază, care a cuprins 52 de femei cu termenul de gestație mai mare de 22 de săptămâni, sarcina și nașterea cărora s-au complicat cu DPPNI, și lotul-martor din 52 de femei care au avut nașteri fără DPPNI.

DPPNI s-a înregistrat mai frecvent la gravidele cu vârsta cuprinsă între 25 și 29 de ani (28,8%±6,28%) și în grupa de vârstă 30-34 de ani (28,8%±6,28%). Datele obținute sunt similare cu datele respective din lotul-martor ($p>0,05$). Analiza parității gravidelor arată că mai mult de o jumătate din cazuri de DPPNI (53,9%±6,91%) au avut loc la primipare, 30,77%±6,4% – la secundipare și 15,4%±5,0% din cazuri – la multipare. În 30 cazuri (57,7%), termenul de sarcină la care s-a produs dezlipirea de placentă a fost mai mare de 37 de săptămâni. Variația termenelor de sarcină în loturile de studiu nu a înregistrat diferențe statistice semnificative ($\chi^2=0,933$, $p>0,05$).

Aproximativ ¼ dintre gestante cu DPPNI au avut sângerări vaginale pe parcursul sarcinii – 28,0%±4,95% (\hat{I}_{95} : 1.692-2.938) din cazuri, în 11 cazuri sau 21.2%±5,66% (\hat{I}_{95} : 1.358-2.598) s-a înregistrat iminența de avort (vs 3,84%±2,66% în lotul-martor); în 14 cazuri sau 26.9%±6,14% (\hat{I}_{95} : 1.659-1.659) s-a stabilit diagnosticul de iminență de naștere prematură. Diagnosticul de RPPA s-a stabilit

în 9 cazuri – 17,3%±5,2% (\hat{I}_{95} : 0.453-1.343), $p>0,05$.

Luând în considerație rezultatele cercetărilor despre expresia citokinelor în sarcină, ne-am propus să evaluăm valorile serice ale IL-6 și IL-8 la pacientele cu DPPNI (n=30), în comparație cu valorile citokinelor vizate obținute la gestantele din lotul-martor fără DPPNI (n= 30).

Rezultate și discuții. Citokina chemoatractantă (sau IL-8) aparține familiei de chemokine α (CXCL8). Această chemokină este produsă de macrofage și de alte tipuri de celule, cum ar fi celulele epiteliale ale căilor respiratorii, celulele musculare netede și cele endoteliale. Celulele endoteliale stochează IL-8 în veziculele de depozitare ale acestora. IL-8, cunoscută și sub denumirea de *factor chemotactic neutrofil*, induce chemotaxia în celulele-țintă, în special către neutrofile, dar și alte granulocite, determinând migrația lor și fagocitoza în focarul de infecție. IL-8 este cunoscută de asemenea ca un promotor puternic al angiogenezei. Datele ce reflectă valorile IL-8 la gestantele cu și fără DPPNI sunt prezentate în Figura 1.

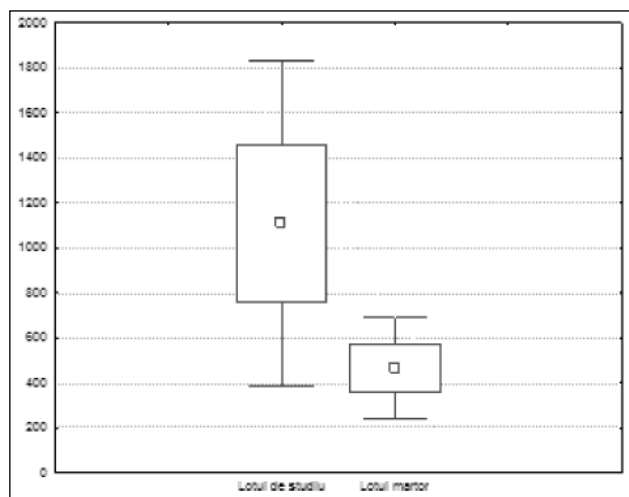


Fig. 1. Valorile medii ale IL-8 la pacientele incluse în studiu (pg/ml)

Rezultatele studiului denotă o diferență semnificativă a valorilor IL-8 între loturile de studiu – $p<0,05$. Astfel, în lotul de studiu, valoarea medie a IL-8 a constituit 1108,43 pg/ml, iar în lotul-martor ea a fost de circa 2,4 ori mai mică – 467,84 pg/ml. Datele obținute demonstrează că în lotul de studiu a avut loc o expresie crescută de IL-8 la nivelul celulelor endoteliale din vecinătatea situsului inflamator. Fiind o proteină solubilă, IL-8 formează un gradient chemotactic în interiorul țesuturilor, ceea ce induce procesul de orientare a leucocitelor activate extravazate către zonele inflamate [9]. Aceste date sunt confirmate și de rezultatele studiului histologic al placentei, realizat în prezenta cercetare, care denotă prezența componentei inflamatorii în mecanismul dezvoltării DPPNI.

Prezintă interes cercetarea factorilor ce ar putea influența rezultatele obținute. În literatura de specialitate, acești factori sunt numiți “de confuzie”: obezitatea, prezența psoriazisului și/sau fibroza chistică. În ce privește obezitatea, în studiul nostru numai câte două paciente din ambele loturi au avut un indice a masei corporale mai mare de 30 kg/m², ceea ce semnifică că obezitatea nu influențează creșterea valorilor citokinelor în lotul de studiu.

Având în vedere faptul că unii cercetători au prezentat valori crescute ale citokinelor la gravidele care erau în debut de travaliu cu scorul Bishop apreciat sub 6 puncte [2], în prezentul studiu au fost calculate valorile medii ale interleukinelor 8 la pacientele fără debut de travaliu. Astfel, în lotul de studiu, la pacientele cu DPPNI a fost înregistrată o valoare medie serică a IL-8 de 912,23 pg/ml, care este semnificativ mai mare decât valoarea medie serică a IL-8 la femeile din lotul martor care au născut pe cale naturală – 624,15 pg/ml. Aceasta denotă că valoarea serică a IL-8 nu este influențată de debutul travaliului.

IL-6 este o citokină multifuncțională cu rol-cheie în asigurarea răspunsului inflamator și în orientarea diferențierii celulelor T în imunitatea adaptivă. IL-6 este pe larg expresată în tractul reproductiv feminin și în țesuturile oului fetal, contribuie la implantarea embrionului, la dezvoltarea placentară și la adaptarea sistemului imun de a tolera sarcina. Datele literaturii privind expresia IL-6 în țesutul uterin, deciduă și placentă arată valori crescute ale acesteia în caz de infertilitate inexplicabilă, avort habitual, preeclampsie și naștere prematură [1].

În Figura 2 sunt prezentate rezultatele analizei statistice a valorilor serice medii ale IL-6 din ambele loturi de cercetare. Datele studiului nostru demonstrează că la pacientele cu DPPNI, valoarea serică a IL-6 a fost de cca 1,7 ori mai mică și a constituit 624,31 pg/ml, comparativ cu 1067,90 pg/ml în lotul-martor, $p<0,05$. Acest fenomen poate fi explicat fie prin faptul că la gravidele cu DPPNI valoarea serică a IL-6 este diminuată, fie prin sporirea valorilor acestor interleukine la gravidele din lotul-martor, care se aflau în travaliu pe o durată de câteva ore.

Dat fiind faptul că în unele studii a fost atestată creșterea valorilor serice ale IL-6 prelevate din colul uterin al pacientelor cu ruperea prematură a pungii amniotice [128], am analizat valorile IL-6 numai prin prisma pacientelor la care s-a stabilit diagnosticul de RPPA. Analiza a 9 cazuri din lotul de studiu cu RPPA care a precedat DPPNI denotă că valoarea medie serică a IL-6 a constituit 739,65 pg/ml, Figura 3. Valoarea medie serică a IL-6 la gravidele cu ruperea prematură a pungii amniotice (pg/ml) fiind semnificativ mai mică decât valoarea serică în lotul-martor – 1350,25

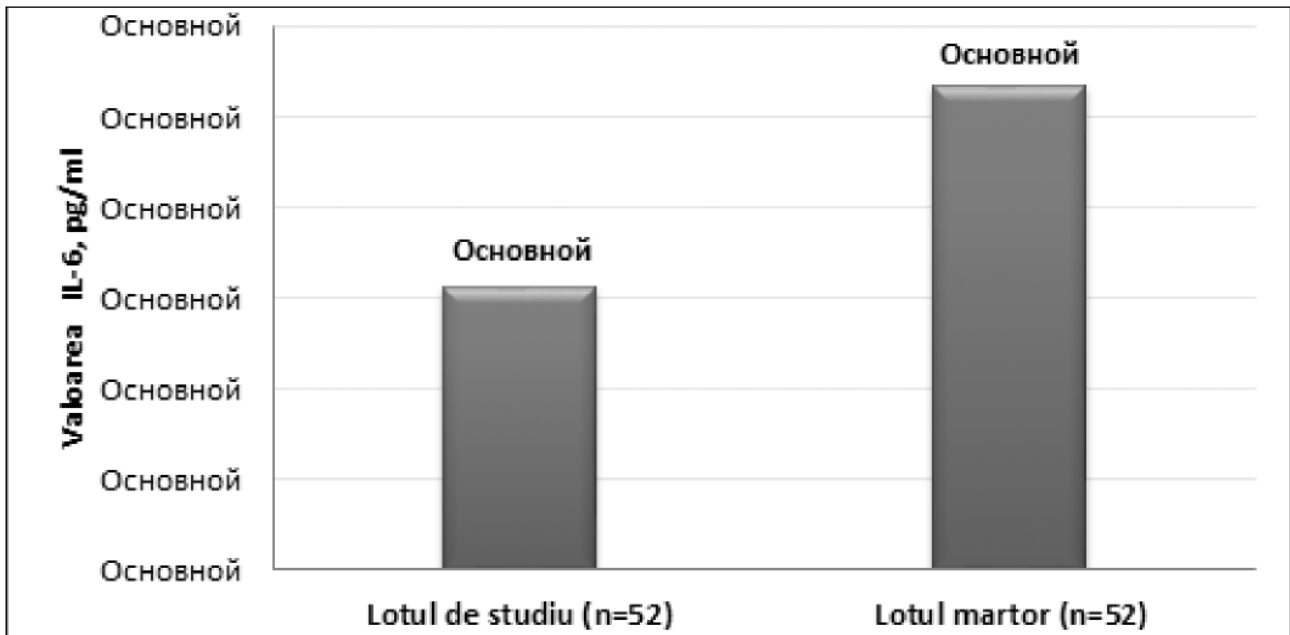
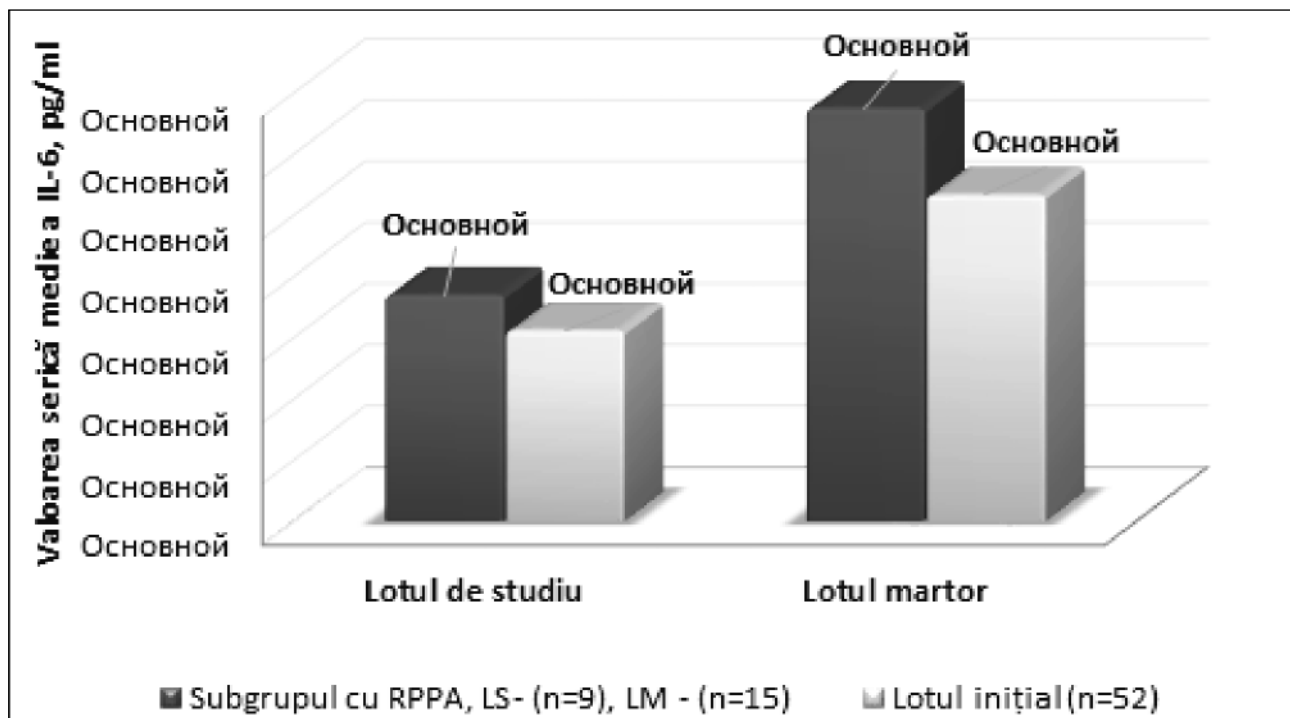


Fig. 2. Valoarea IL-6 la gravidele din cele două loturi de studiu (pg/ml)



pg/ml, totodată ambele valori citate fiind mai mari decât media pe loturile inițiale (n=52).

Aceste date confirmă ipotezele altor cercetători, precum că expresia IL-6 la pacientele cu ruperea prematură a pungii amniotice este în creștere. Rezultatele obținute denotă că ruperea prematură a membranelor amniotice nu influențează semnificativ dezvoltarea ulterioară a DPPNI.

Concluzie. Cercetarea răspunsului imunologic la pacientele cu DPPNI demonstrează o creștere semnificativă (de circa 2,4 ori) a nivelului de IL-8 și o expresie redusă (de 1,7 ori) a nivelului circulant de

IL-6 în sângele matern, ceea ce denotă o stare de imunodeficiență secundară, determinată de substratul inflamator și de complicațiile hemoragice ale dezlipirii de placentă.

Bibliografie

1. Greig P., Murtha A., Jimmerson C., Herbert W., Roitman-Johnson B., Allen J. Maternal serum interleukin-6 during pregnancy and during term and preterm labor. In: *Obstet. Gynecol.*, 1997 Sep.; nr. 90(3), p. 465-469.
2. Kacerovsky M., Musilova I., Jacobsson B., Drahosova M., Hornychova H., Janku P., Prochazka M., Simetka O., Andrys C. Cervical fluid IL-6 and IL-8 levels in

pregnancies complicated by preterm prelabor rupture of membranes. In: *J. Matern Fetal Neonatal Med.*, 2015 Jan.; nr. 28(2), p. 134-140. doi: 10.3109/14767058.2014.908179. Epub 2014 Apr 25.

3. Mukherjee S., Bawa A., Sharma S., Nandanwar Y., Gadam M. Retrospective study of risk factors and maternal and fetal outcome in patients with abruptio placentae. In: *J. Nat. Sc. Biol. Med.*, 2014; nr. 5, p. 425-428.

4. Pitman H., Innes B., Robson S., Bulmer J., Lash G. Altered expression of interleukin-6, interleukin-8 and their receptors in decidua of women with sporadic miscarriage. In: *Hum. Reprod.*, 2013 Aug.; nr. 28(8), p. 2075-2086. doi: 10.1093/humrep/det233. Epub 2013 Jun 5.

5. Prins J., Gomez-Lopez N., Robertson S. Interleukin-6 in pregnancy and gestational disorders. In: *J. Rep. Immun.*, 2012 Sep.; nr. 95(1-2), p. 1-14. doi:10.1016/j.jri.2012.05.004. Epub 2012 Jul.

6. Richard A. McPetersen, Matthew R. Pincus. Immunology and immunopathology. In: *Henry's Clinical Diagnosis and Manag. by Laboratory Methods-Saunders Elsevier 21st-Ed 2007:862.*

7. Steinborn A., Seidl C., Sayehli C. et al. Anti-fetal immune response mechanisms may be involved in the pathogenesis of placental abruption. In: *Clinical Immunol.*, 2004; nr. 110(1), p. 45-54.

8. Tikkanen M. Placental abruption: epidemiology, risk factors and consequences. In: *Acta Obstetrica et Gynecologica Scandinavica*, 2010, nr. 90(2011), p. 140-149.

9. Негматшаева Х.Н., Ибрагимова С.Р., Юлдашева О.С., Гафурова Ш.М., Тураева Г.Ю., Парпиева Д.А., Исмаилова З.У. Влияние цитокинов на развитие преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты. В: *Молодой ученый*, 2015, № 21, с. 297-299.