

# VAISIAUS UŽDEGIMINIS ATSAKAS IR POKYČIAI PLACENTOJE

**INGRIDA PILYPIENĖ<sup>1</sup>, NIJOLĖ DRAZDIENĖ<sup>2</sup>, IRENA DUMALAKIENĖ<sup>3</sup>,  
DAIVA BARTKEVIČIENĖ<sup>4,5,6</sup>, MINDAUGAS ŠILKŪNAS<sup>4,5</sup>, VIRGINIJA MOTIEJŪNIENĖ<sup>5</sup>**  
*<sup>1</sup>Vilniaus miesto universitetinės ligoninės Naujagimių skyrius, <sup>2</sup>Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Vaikų ligų klinika, <sup>3</sup>Vilniaus universiteto Imunologijos institutas, <sup>4</sup>Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų Centro filialas, <sup>5</sup>Vilniaus universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinika, <sup>6</sup>VšĮ Centro poliklinika*

**Raktažodžiai:** *vaisiaus uždegiminio atsako sindromas, citokinai, priešlaikinis gimdymas, intrauterininė infekcija, chorioamnionitas.*

## Santrauka

Darbo tikslas – ištirti vaisiaus uždegiminio atsako sindromo (VUAS) ir patologinių pokyčių placentoje ryšį bei perinatalinio laikotarpio ypatumus gimdant prieš laiką.

Tyrimo objektas ir metodika. Perspektyvusis atsitiktinės atrankos tyrimas atliktas Vilniaus miesto universitetinėje ligoninėje 2007–2010 metais. Ištirti 22–34 nėštumo savaitę gimę 158 naujagimiai ir jų motinos. Atlikti virkštelės kraujotakinė tyrimai, įvertinti placentų patologohistologiniai tyrimai. Priklausomai nuo citokino IL-6 koncentracijos virkštelės kraujyje tiriamieji priskirti VUAS (IL-6 $\geq$ 11 pg/ml) grupei (n=52) arba kontrolinei (IL-6<11 pg/ml) grupei (n=106). Įvertinti naujagimių motinų klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai duomenys perinataliniu laikotarpiu. Nustatyti naujagimio motinos rizikos veiksniai VUAS atsirasti. Atlikta statistinė duomenų analizė.

Rezultatai. Nėštumo trukmė abiejose grupėse smarkiai skyrėsi (p<0,001). VUAS grupėje moterys dažniau gimdė 31–32 (28,8 proc.) ir 24–26 (21,2 proc.) gestacijos savaitę, o kontrolinės grupės moterys – 33–34 gestacijos savaitę (58,5 proc.). VUAS grupėje bevandenio laikotarpio vidurkis buvo 26,81 val., o kontrolinėje – 16,73 val. Bevandenis laikotarpis  $\geq$ 18 val. VUAS grupėje fiksuotas du kartus dažniau nei kontrolinėje grupėje (p<0,05). VUAS grupės moterų temperatūros vidurkis buvo patikimai aukštesnis (p<0,05). VUAS grupės naujagimių motinoms

gerokai dažniau diagnozuotas pogimdyvinis endometritas (p<0,05). VUAS grupės 51 proc. placentų rastas histologinis chorioamnionitas kartu su funizitu, o kontrolinėje grupėje – tik 1 proc. placentų (p<0,001). Placentų histologiniai radiniai, atspindintys infekcinį uždegimą, labiausiai koreliavo su IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekiais virkštelės kraujyje (p<0,001).

Išvados. Histologiškai patvirtintas chorioamnionitas patikimai rodo didesnę VUAS riziką. Nėštumas, trumpesnis nei 30 savaičių, bevandenio laikotarpio trukmė  $\geq$ 18 valandų, temperatūra prieš gimdymą  $\geq$ 37 °C, po gimdymo diagnozuotas endometritas patikimai didina VUAS galimybę.

## ĮVADAS

Paskutiniojo dešimtmečio citokinų tyrimai nurodo priešlaikinio gimdymo, intrauterininės infekcijos ir uždegiminio proceso sąsajas.

Intrauterininė infekcija gali sukelti vaisiaus infekciją ir uždegimą, inicijuoti vaisiaus uždegiminį atsaką, kuris apibrėžiamas vaisiaus uždegiminio atsako sindromu (VUAS). VUAS – labiausiai pažengusi vaisiaus reakcija į uždegiminį procesą. Jo pasekmė – sunkūs vaisiaus ir naujagimio pažeidimai bei atokūs liekamieji kūdikio sveikatos sutrikimai, tokie kaip cerebrinis paralyžius ir lėtinė plaučių liga [5–7]. Progresuodamas VUAS gali sukelti septinį šoką ir mirtį [8–11].

VUAS būdingas IL-6 kiekio padidėjimas vaisiaus kraujo plazmoje  $\geq$ 11 pg/ml [12]. Histologinė VUAS išraiška – virkštelės kraujagyslių uždegimas, arba funizitas [13].

Mikroorganizmai ir jų išskiriamos medžiagos skatina vaisiaus mononuklearus gaminti citokinus: IL-1, IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , laktoferiną, fibronektiną, defensinus,

augimo veiksnius ir kt., kurie, esant uždegimui gimdoje, dideliais kiekiais aptinkami motinos kraujyje, makštis ir gimdos kaklelio išskyrose, vaisiaus vandenyse, vaisiaus kraujyje [14–20]. VUAS gali būti diagnozuojamas ir antenataliai, remiantis vaisiaus kraujo mėginiais, paimtais kordocentezės metu, tačiau dauguma autorių tyrė citokinų kiekius virkštelės kraujo plazmoje gimimo momentu [21–23]. Neabejotina imunologinių tyrimų vertė, nes, esant bakterijų invazijai, citokinų kiekis padidėja daug dažniau (6–10 kartų) nei aptinkamos pačios bakterijos [8].

Dažniausia prieššlaikinio gimdymo priežastis yra infekcija – apie 40 proc. atvejų. Tyrimai rodo, kad kylančioji lytinių takų infekcija, ypač iki 32 nėštumo savaitės, sukelia subklinikinę chorioamnionitą, prieššlaikinį vaisiaus vandenų nutekėjimą ir prieššlaikinį gimdymą [114–116]. Rečiau intrauterininė infekcija plinta hematogeniniu, peritonealiniu būdu ar išsivysto po atliktos amniocentezės.

**Darbo tikslas** – ištirti VUAS ir patologinių pokyčių placentoje ryšį bei perinatalinio laikotarpio ypatumus gimdant prieš laiką.

#### TYRIMO OBJEKTAS IR METODIKA

Perspektyvusis atsitiktinės atrankos tyrimas vydytas Vilniaus miesto universitetinėje ligoninėje (Vilniaus universiteto Akušerijos ir ginekologijos klinikoje) 2007–2010 metais. Trečio lygio paslaugas teikiančioje gydymo įstaigoje per metus gimsta apie 3,5 tūkst. naujagimių, t. y. apie 12 proc. visų Lietuvos naujagimių. Neišnešioti naujagimiai šioje gydymo įstaigoje sudaro 10–11 proc. visų gimusiųjų. Tiriamąjį kontingentą sudarė 22–34 nėštumo savaitę gimę naujagimiai ir jų motinos.

Imunologinis virkštelės kraujo citokinų tyrimas atliktas perspektyviai pagal žemiau aprašytą protokolą, retrospektyviai peržiūrėta pacientų medicininė dokumentacija:

- 1) peržiūrėti kiekvieno naujagimio virkštelės kraujo citokinų tyrimai;
- 2) įvertinti placentų patologohistologiniai tyrimai;
- 3) priklausomai nuo citokino IL-6 koncentracijos virkštelės kraujyje tiriamieji priskirti VUAS (IL-6 $\geq$ 11 pg/ml) arba kontrolinei (IL-6 $<$ 11 pg/ml) grupei;
- 4) išanalizuoti naujagimių motinų socialiniai, anamnezės duomenys iki nėštumo, nėštumo metu ir perinataliniu laikotarpiu. Įvertinti naujagimių motinų klinikiniai, laboratoriniai ir instrumentiniai rodmenys. Nustatyti naujagimio motinos rizikos veiksniai VUAS atsirasti.

Naujagimiui gimus, punktuota virkštelės vena. Paimtas kraujo bandinys ne vėliau kaip per 1 val. buvo centrifuguojamas 14 min. 1 500 aps./min. greičiu VMUL laboratorijoje. Kraujo plazma išpilstyta į 1,5 ml mikromėgintuvėlius ir laikyta –80 °C temperatūroje. Surinkus 80 bandinių, atlikti kiekybiniai citokinų tyrimai. Imunologiniai tyrimai buvo atliekami VU Imunologijos institute. IL-6, bTNF- $\alpha$  ir bVEGF-A kiekiai nustatyti imunofermentiniu (ELISA), o aTNF- $\alpha$  ir aVEGF-A – BioLISA metodu. Kiekybiniam virkštelės kraujo plazmos citokinų nustatymui naudoti komerciniai IL-6, TNF- $\alpha$ , VEGF-A ELISA rinkiniai (*Human IL-6*, *TNF- $\alpha$  total*, *VEGF-A total*, *Bender MedSystems*, Austrija). Tyrimai buvo atliekami remiantis rinkinių gamintojo rekomendacijomis. ELISA ir BioLISA tyrimų rezultatai buvo vertinami 450 nm bangos ilgio spektrofotometru (*BioTek Instruments*, JAV). Tiriamų mėginių citokinų kiekis buvo apskaičiuojamas pagal kiekviename tyrime gautas standartines kreives, naudojant specialią ELISA rezultatų įvertinimo programą *Gen5 Microplate Data Collection & Analysis Software* (*BioTek Instruments*, JAV).

Statitinė duomenų analizė atlikta SPSS 15.0 programa. Tolydiems dydžiams vertinti taikytos šios statistinės charakteristikos: vidurkis, mediana, standartinis nuokrypis (SN), 95 proc. pasikliautinis intervalas. Neparimetrinių dydžių vidurkių skirtumai buvo lyginti tarp dviejų grupių naudojant *Mann-Whitney U* testą. Jei stebėjimų skaičius abiejose gydymo grupėse viršijo 25, *Mann-Whitney* testas taikytas pagal *Z* statistiką, o kitais atvejais pagal *U* statistiką. Lyginant daugiau nei dvi grupes, taikytas neparimetrinis *Kruskal-Wallis* testas. Požymių dažnis reiškiamas procentais. Hipotezės apie požymių tarpusavio priklausomumą buvo tikrinamos naudojant  $\chi^2$  kriterijų. Vertinant požymių priklausomumą ranginiams dydžiams bei mažoms imtims naudotas Spearmano ranginės koreliacijos koeficientas (*r*). Duomenys buvo laikomi statistiškai reikšmingais, kai  $p < 0,05$ .

Daugiaveiksmės logistinės regresijos žingsniniu (*backward stepwise*) metodu nustatyti veiksniai, leidžiantys prognozuoti VUAS atsiradimą. Į logistinės regresijos modelį buvo įtraukti tie socialiniai, ekonominiai gyvenimo ypatumų ir akušeriniai veiksniai, kurie reikšmingai veikė arba turėjo tendenciją veikti ( $p < 0,15$ ) VUAS atsiradimą vienaveiksmės analizės metu.

Tyrimas atliktas gavus Lietuvos bioetikos komiteto patvirtintą leidimą 2007-06-20 Nr. 14. Visos naujagimių motinos sutikimą dalyvauti tyrime patvirtino raštu. Imunologinius tyrimus finansavo Lietuvos valstybinis mokslo ir studijų fondas.

### REZULTATAI

Vidutinis tirtų naujagimių (n=158) motinų amžius abiejose grupėse statistiškai nesiskyrė ( $p>0,05$ ). VUAS grupės motinų amžiaus vidurkis buvo 28,6 (SN±5,54) metų, kontrolinės grupės – 29,1 (SN±6,15) metų.

Naujagimių motinų vidutinė kūno temperatūra perinataliniu laikotarpiu nebuvo padidėjusi.

Temperatūros vidurkis prieš gimdymą buvo 36,7 °C (SN±0,4), gimdymo metu – 36,9 °C (SN±0,6), po gimdymo – 36,8 °C (SN±0,5). Prieš gimdymą VUAS grupės moterų temperatūros vidurkis buvo didesnis ( $p<0,05$ , *Mann-Whitney*).

Kiti naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio duomenys pateikiami 1 lentelėje.

1 lentelė. Naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio duomenų lyginamoji analizė (*Chi-square* testas)

Naujagimių motinų duomenys	VUAS grupė, n=52	Kontrolinė grupė, n=106	Iš viso, n=158	p lygmuo* $\chi^2$ ; l. l.***
Gestacijos savaitės 24–26 27–28 29–30 31–32 33–34	11 (21,2 proc.) 9 (17,3 proc.) 8 (15,4 proc.) 15 (28,8 proc.) 9 (17,3 proc.)	7 (6,6 proc.) 4 (3,8 proc.) 5 (4,7 proc.) 28 (26,4 proc.) 62 (58,5 proc.)	18 (11,4 proc.) 13 (8,2 proc.) 13 (8,2 proc.) 43 (27,2 proc.) 71 (44,9 proc.)	<0,001 $\chi^2=32,317$ ; l. l.=4
PVVN Taip Ne	32 (61,5 proc.) 20 (38,5 proc.)	64 (60,4 proc.) 42 (39,6 proc.)	96 (60,7 proc.) 62 (39,3 proc.)	0,888 $\chi^2=0,020$ ; l. l.=1
Vaisiaus vandenų kiekis Gausūs Vidutinio gausumo Negausūs Beveik nėra	1 (1,9 proc.) 48 (92,3 proc.) 2 (3,8 proc.) 1 (1,9 proc.)	2 (1,9 proc.) 102 (96,2 proc.) 2 (1,9 proc.) 0 (0 proc.)	3 (1,9 proc.) 150 (94,9 proc.) 4 (2,5 proc.) 1 (0,7 proc.)	0,453 $\chi^2=2,624$ ; l. l.=3
Bevandenis laikotarpis <18 val. ≥18 val.	32 (61,5 proc.) 20 (38,5 proc.)	85 (80,2 proc.) 21 (19,8 proc.)	117 (74,1 proc.) 41 (25,9 proc.)	0,012 $\chi^2=6,315$ ; l. l.=1
Tokolizė Taip Ne	35 (67,3 proc.) 17 (32,7 proc.)	71 (67 proc.) 35 (33 proc.)	106 (67,1 proc.) 52 (32,9 proc.)	0,967 $\chi^2=0,002$ ; l. l.=1
Vaisiaus plaučių brandinimas Pilnas kursas Nepilnas kursas Neppravestas	33 (63,5 proc.) 8 (15,4 proc.) 11 (21,2 proc.)	56 (52,8 proc.) 22 (20,8 proc.) 28 (26,4 proc.)	89 (56,3 proc.) 30 (19 proc.) 39 (24,7 proc.)	0,445 $\chi^2=1,621$ ; l. l.=2
Pasėlis iš gimdos kaklelio Teigiamas Neigiamas Nepaimtas	7 (13,5 proc.) 13 (25 proc.) 32 (61,5 proc.)	20 (18,7 proc.) 27 (25,5 proc.) 59 (55,8 proc.)	27 (17,1 proc.) 40 (25,3 proc.) 91 (57,6 proc.)	0,684 $\chi^2=1,495$ ; l. l.=3
Gimdymo būdas Natūraliais takais Cezario pjūvis	41 (78,8 proc.) 11 (21,2 proc.)	59 (55,7 proc.) 47 (44,3 proc.)	100 (63,3 proc.) 58 (36,7 proc.)	0,016 $\chi^2=8,238$ ; l. l.=2
Endometritas po gimdymo Taip Ne	14 (26,9 proc.) 38 (73,1 proc.)	8 (7,5 proc.) 98 (92,5 proc.)	22 (13,9 proc.) 136 (86,1 proc.)	0,001 $\chi^2=10,928$ ; l. l.=1

n – absoliutus skaičius, PVVN – priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas, \*p lygmuo – palyginamųjų grupių naujagimių motinų duomenų perinataliniu laikotarpiu palyginimas, \*\* $\chi^2$  – Chi kvadrato kriterijus, \*\*\* l.l. – laisvės laipsnis.

2 lentelė. Palyginamųjų grupių placentos patologohistologinio tyrimo duomenų palyginimas (*Chi-square* testas)

Tyrimo išvada	VUAS grupė, n	Kontrolinė grupė, n	Iš viso, n	p lygmuo* ( $\chi^2$ ); I. l.***
Chorioamnionitas arba deciduitas	12 (23,5 proc.)	24 (22,9 proc.)	36 (23,1 proc.)	<0,001 ( $\chi^2=68,324$ ); I. l.=3
Chorioamnionitas ir funizitas	26 (51 proc.)	1 (1 proc.)	27 (17,3 proc.)	
Neuždegiminiai pokyčiai****	8 (15,7 proc.)	20 (19 proc.)	28 (17,9 proc.)	
Patologinių pokyčių nerasta	5 (9,8 proc.)	60 (57,1 proc.)	65 (41,7 proc.)	
Iš viso	51 (100 proc.)	105 (100 proc.)	156 (100 proc.)	

n – absoliutus skaičius, \*p lygmuo – palyginamųjų grupių placentos patologohistologinio tyrimo duomenų palyginimas, \*\* $\chi^2$  – Chi kvadrato kriterijus, \*\*\*I. l. – laisvės laipsnis, \*\*\*\*neuždegiminiai pokyčiai: hematoma, infarktas, trombai.

Daugiausia tirtų moterų gimdė 33–34 gestacijos savaitę (44,7 proc.). Nėštumo trukmė abiejose grupėse smarkiai skyrėsi ( $p < 0,001$ ). VUAS grupėje moterys dažniau gimdė 31–32 (28,8 proc.) ir 24–26 (21,2 proc.) gestacijos savaitę, o kontrolinės grupės moterys – 33–34 gestacijos savaitę (58,5 proc.). Iki 30 savaitės VUAS grupėje pagimdė net 53,9 proc. moterų, o kontrolinėje grupėje – tik 15,1 proc. moterų.

Priešlaikinis vaisiaus vandenų nutekėjimas dažnai siejamas su infekcija prieššlaikinio gimdymo atvejais. Mūsų tyrimo metu PVVN buvo apie 60 proc. visų tirtų naujagimių motinų, tačiau patikimo skirtumo tarp palyginamųjų grupių nenustatėme ( $p > 0,05$ ).

Lyginant abiejų grupių vaisiaus vandenų kiekį paminėtina, kad negausūs vaisiaus vandenys buvo dažniau fiksuoti VUAS grupėje, tačiau žymaus skirtumo tarp palyginamųjų grupių nenustatyta ( $p > 0,05$ ).

74,1 proc. moterų bevandenis laikotarpis buvo trumpesnis nei 18 valandų. VUAS grupėje bevandenio laikotarpio vidurkis buvo 26,81 val. (SN $\pm$ 44,5), o kontrolinėje – 16,73 val. (SN $\pm$ 42,68).  $\geq 18$  val. bevandenis laikotarpis VUAS grupėje fiksuotas du kartus dažniau nei kontrolinėje, ir šis skirtumas buvo reikšmingas ( $p < 0,05$ ). Vadinas, ilgėjant bevandeniam laikotarpiui, didėja VUAS atsiradimo galimybė.

Nors pasėliai iš gimdos kaklelio paimti tik 42 proc. tirtų motinų, teigiamas pasėlio atsakymas gautas net 40 proc. pasėlių. Tačiau tiriamojoje grupėje teigiamų pasėlio atsakymų kiekis reikšmingai nesiskyrė nuo kontrolinės grupės ( $p > 0,05$ ).

VUAS grupės naujagimių motinos gerokai dažniau gimdė natūraliu būdu nei kontrolinės grupės, joms daug dažniau diagnozuotas pogimdyvinis endometritas ( $p < 0,05$ ).

Placentos ir vaisiaus dangalų patologohistologinis ištyrimas dažnai gali būti vienintelis tyrimas, įvardijantis

priešlaikinio gimdymo priežastį. Mūsų tyrimo metu iš-tirtos 156 placentos. 2 naujagimių motinų placentų iš-tirti nepavyko. Placentos patologohistologinio tyrimo išvadų lyginamoji analizė pateikiama 2 lentelėje.

Placentos patologohistologinio tyrimo metu už-degiminių pokyčių rasta 40,3 proc. visų placentų. 41,7 proc. tirtų placentų jokių patologinių radinių ne-buvo. Tik dešimtdaliui VUAS grupės placentų nerasta jokių patologinių pokyčių. Net 15,7 proc. placentų šioje grupėje diagnozuoti neuždegiminiai pokyčiai. 51 proc. VUAS grupės placentų rastas histologinis cho-riamnionitas kartu su funizitu, kontrolinėje grupėje – tik 1 proc. placentų. *Chi-square* testas parodė, kad skir-tumas tarp grupių buvo reikšmingas ( $p < 0,001$ ).

Apibendrinant placentos patologohistologinio išty-rimo duomenis galima teigti, kad VUAS grupėje daug dažniau diagnozuotas chorioamnionitas kartu su funi-zitu. Vis dėlto dešimtdaliui šios grupės placentų pato-logohistologinio ištyrimo metu nerasta jokių pokyčių.

Nustatytas placentos histologinių pokyčių ir visų tirtų virkštelės kraujo citokinių tarpusavio ryšys. 3 len-telėje pateikti duomenys rodo, kad placentos histolo-giniai radiniai labiausiai koreliavo su IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekiais.

3 lentelė. Citokinių kiekių virkštelės kraujyje ir placentos histologinių radinių tarpusavio ryšys (*Kruskal Wallis* testas)

Citokinas	IL-6	bTNF- $\alpha$	aTNF- $\alpha$	bVEGF	aVEGF
p lygmuo*	<0,001	<0,001	0,409	0,961	0,875

\* p lygmuo – citokinių ir placentos histologinių radinių tarpusavio ryšys

4 ir 5 lentelėse pateikti IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų virkštelės kraujyje vidurkiai ir vidurkių skirtumus pri-klausomai nuo placentos histologinių radinių.

4 lentelė. IL-6 ir bTNF- $\alpha$  koncentracijų virkštelės kraujyje vidurkiai priklausomai nuo placentos histologinių radinių

Citokinas	Placentos histologiniai radiniai, n				
	Norma, n=65	ChA arba deciduitas, n=36	ChA ir funizitas, n=27	Kiti pokyčiai*, n=28	Iš viso, n=156
IL-6, pg/ml Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min.–maks.]	6,2 $\pm$ 9,3 4 [0,3–70]	58,4 $\pm$ 207,1 8,4 [0,3–1223,0]	1104,8 $\pm$ 1990,2 135,3 [8,1–5168,4]	11,0 $\pm$ 18,4 3,7 [0,3–88,3]	209,3 $\pm$ 918,4 6,2 [0,3–5168,4]
bTNF- $\alpha$ pg/ml Vidurkis $\pm$ SN Mediana [min.–maks.]	109,6 $\pm$ 130,8 71,3 [0–312,6]	81,0 $\pm$ 56,8 71,3 [0–683,5]	557,0 $\pm$ 1547,1 105,2 [60,2–8130,9]	139,5 $\pm$ 188,1 69,9 [41,8–740,6]	189,7 $\pm$ 665,8 74,8 [0–8130,9]

n – absoliutus skaičius, ChA – chorioamnionitas, \*kiti pokyčiai: trombai, infarktai, hematomos

5 lentelė. Citokinių IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekių virkštelės kraujyje skirtumai priklausomai nuo placentos histologinių radinių (Mann-Whitney testas)

Placentos histologinių radinių grupės	p lygmuo*	
	IL-6	bTNF- $\alpha$
ChA arba deciduitas ChA + funizitas	<0,001	<0,001
ChA arba deciduitas Be pakitimų	0,001	0,774
ChA arba deciduitas Kiti pokyčiai**	0,065	0,413
ChA + funizitas Be pakitimų	<0,001	<0,001
Kiti pokyčiai** Be pakitimų	0,697	0,563

ChA – chorioamnionitas, \*p lygmuo – citokinių IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekių virkštelės kraujyje palyginimas priklausomai nuo placentos histologinių radinių, \*\*kiti pokyčiai: trombai, infarktai, hematomos

5 lentelėje pateikti duomenys rodo, kad IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekiai virkštelės kraujyje labiausiai skyrėsi chorioamnionito kartu su funizitu grupėje.

Mus domino, kokie motinos rizikos veiksniai gali padidinti VUAS atsiradimo galimybę. Į logistinės regresijos modelį buvo įtraukti tie demografiniai, socialiniai ir ekonominiai, lytinio gyvenimo, ginekologiniai ir akušeriniai veiksniai, kurie reikšmingai veikė arba turėjo tendenciją veikti ( $p < 0,15$ ) VUAS

atsiradimą vienaveiksmės analizės metu (moters išsilavinimas, gimdymų skaičius, nėštumo įskaita, lytinis aktyvumas nėštumo metu, nėštumo ir bevandenio periodo trukmė, gimdymas natūraliais takais, histologinis chorioamnionitas be (su) funizito, pogimdyvinis endometritas). Taikant daugiaveiksmės logistinės regresijos modelį (*backward stepwise*) nustatyti nepriklausomi naujagimio motinos rizikos veiksniai, prognozuojant VUAS atsiradimo galimybę (6 lentelė). Pateikiami tik paskutiniojo žingsnio kintamieji, kurie buvo statistiškai reikšmingi ar nereikšmingi prognozuojant VUAS.

6 lentelė. Logistinės regresijos modelis prognozuojant VUAS. Naujagimio motinos rizikos veiksniai prognozuojant VUAS

Naujagimio motinos rizikos veiksnys	Galimybė naujagimiui susirgti VUAS (v. kraujo IL-6 $\geq$ 11 pg/ml) GS (95 proc. PI)
Žemesnis nei nebaigtas aukštasis ar aukštasis išsilavinimas Ne Taip	1 2,4 (0,92–6,46) <sup>1)</sup>
$\geq$ 2 gimdymas Ne Taip	1 2 (0,74–5,28) <sup>2)</sup>
Gestacija $\leq$ 30 sav. Ne Taip	1 3,8 (1,42–4,45) <sup>**</sup>
Lytiniai santykiai nėštumo metu $\geq$ 3 k./sav. Ne Taip	1 1,7 (0,65–14,06) <sup>3)</sup>

<b>Bevandenio laikotarpis <math>\geq 18</math> val.</b> Ne Taip	<b>1</b> <b>3,2 (1,14–9,02)*</b>
<b>Temperatūra prieš gimdymą <math>\geq 37</math> °C</b> Ne Taip	<b>1</b> <b>5,7 (1,22–26,50)*</b>
<b>Gimdymas natūraliais takais</b> Ne Taip	<b>1</b> <b>1,5 (0,41–5,60)<sup>4)</sup></b>
<b>Histologinis chorioamnionitas arba deciduitas su (be) funizitu</b> Ne Taip	<b>1</b> <b>6,4 (2,46–16,66)***</b>
<b>Virkštelės arterijos pH &lt; 7,2</b> Ne Taip	<b>1</b> <b>5,1 (0,78–33,44)<sup>5)</sup></b>
<b>Endometritas po gimdymo</b> Ne Taip	<b>1</b> <b>6 (1,63–22,61)**</b>

GS – galimybių santykis, PI – patikimumo intervalas, \* $p < 0,05$ ; \*\* $p < 0,01$ ; \*\*\* $p < 0,001$ ; <sup>1)</sup>  $p = 0,073$ ; <sup>2)</sup>  $p = 0,15$ ; <sup>3)</sup>  $p = 0,275$ ; <sup>4)</sup>  $p = 0,534$ ; <sup>5)</sup>  $p = 0,089$

6 lentelėje pateikti naujagimių motinų duomenys rodo, kad labiausiai VUAS atsiradimo galimybę didina histologiškai patvirtintas chorioamnionitas su (be) funizitu, kai GS=6,4 ( $p < 0,001$ ).

#### DISKUSIJA

Dažniausiai vaisiaus vandenys infekuojama ir sukelia chorioamnionitą *Ureaplasma urealyticum* ir *Mycoplasma spp.*, rečiau *Fusobacterium spp.*, *Mycoplasma hominis*, *Str. agalactiae*, *Peptostreptococcus spp.*, *St. aureus*, *Gardnerella vaginalis*, *E. coli*, *Enterococcus faecalis* [117]. Net 51 proc. atvejų aptinkamas daugiau nei vienas sukėlėjas [118].

Audinio patologinis tyrimas yra „auksinis standartas“ diagnozuojant uždegimą. Žinoma, kad leukocitai tik chemotaksio veikiami pradeda migruoti į audinių pažeidimo arba infekcijos vietą, o molekuliniai uždegimo žymenys aptinkami daug anksčiau nei histologiškai patvirtinamas uždegimas [49, 50]. Ir tam nereikia paties audinio mėginio. Laiku nustatyti uždegimą svarbu, nes ne visada šis procesas pasireiškia klinikiniais simptomais – karščiavimu, skausmu, leukocitoze ir kt. Kai kuriems histologinio uždegimo atvejams apskritai nebūdinga klinikinė išraiška. Vienas iš tokių atvejų yra histologinis chorioamnionitas tiek išnešioti, tiek neišnešioti nėštumo metu [51, 52].

Uždegimas gali būti sąlygotas infekcijos arba neinfekcinių veiksnių. Lytiniuose takuose uždegimas gali reikštis kaip normalus fiziologinis procesas, pavyzdžiui, vykstant ovuliacijai [53], implantuojantis blastocistai [54, 55], prasidėjus menstruacijoms [56] ar gimdymui [57]. Šių normalių fiziologinių būklių metu aptinkami ląsteliniai ir molekuliniai veiksniai yra būdingi ir patologiniam uždegimui.

Citokinai – tai imuninių ląstelių gaminamos polipeptidinės molekulės, kurios dalyvauja imuniniuose procesuose kaip atsakas į įvairius patogeninius veiksnius [76–78]. M. Mitchell su bendraautorais citokinus apibūdina kaip tirpius tarpininkus, dalyvaujančius tarp-ląstelinuose kontaktuose [79]. Citokinių gyvavimo laikas yra gana trumpas. O nuolatinė citokinių gamybos stimuliacija yra būtina sąlyga tam, kad jų veikla nenutrūktų. Citokinai vaidina pagrindinį vaidmenį kontroliuojant uždegiminį atsaką.

Citokinai gali pasižymėti uždegiminiu (IFN- $\gamma$ , IL-1, IL-12, TNF- $\alpha$ ) ar priešuždegiminiu poveikiu (IL-4, IL-10, IL-11, IL-12, TGF- $\beta$ ).

IL-6 – ūmios uždegiminio atsako fazės žymuo, kuris skatina ūmios fazės reaktantų (pvz., CRP) gamybą kepenyse. IL-6 yra plejotropinis citokinas, apie 26 kDa dydžio, kurį sintetuoja atsakydami į mikrobų veikimą vienbranduoliai fagocitai, endotelio ląstelės, fibroblastai, taip pat atkrintamosios plokštelės, choriono, vaisiaus vandenmaišio ir trofoblasto ląstelės. Padidėję IL-6 kiekiai aptinkami moters kraujo serume bei vaisiaus vandenyse dėl intrauterinės infekcijos prasidėjus priešlaikiniam gimdymui [91, 92]. Stebima koreliacija tarp virkštelės kraujo IL-6 kiekio ir chorioamnionito bei naujagimių sepsio [93–95].

TNF- $\alpha$  taip pat dalyvauja priešlaikinio gimdymo mechanizme. TNF- $\alpha$  dėl bakterijų išskiriamų medžiagų poveikio stimuliuoja prostaglandinų gamybą vaisiaus dangaluose, decidualinėje plokštelėje ir gimdos raumenyje [130] bei skatina metaloproteinazių gamybą [131]. Todėl prieš laiką plyšta vaisiaus dangalai ir veriasi gimdos kaklelis [132, 133]. Infekcijai pažengus sumažėja audinių metaloproteinazių inhibitorių, todėl metaloproteinazių kiekis audiniuose dar labiau auga.

Mūsų tyrimo duomenys rodo, kad placentos histologiniai radiniai, apibūdinantys infekcinį uždegimą, patikimai siejami su IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekiais, o naujagimių motinų perinatalinio laikotarpio rodmenys koreliuoja su IL-6 ir bTNF- $\alpha$  kiekiais virkštelės kraujyje. Remiantis atliktu darbu galima teigti, kad moters nėštumas, trumpesnis nei 30 savaičių, bevandenio laikotarpio trukmė  $\geq 18$  valandų, temperatūra prieš gimdymą

≥37 °C, histologiškai patvirtintas chorionamionitas arba deciduitas su (be) funizitu bei po gimdymo diagnozuotas endometritas patikimai didino VUAS atsiradimo galimybę.

Tikėtina, kad ateityje bus taikomi neinvazyvūs tyrimo metodai, kurie padės diagnozuoti VUAS *in utero*. Tai leistų vartoti priešūždegiminius vaistus antenataliniu laikotarpiu, siekiant apsaugoti vaisių nuo smegenų pažeidimo ir kitų VUAS komplikacijų. VUAS diagnostika bus svarbi planuojant tolesnę nėštumo ir gimdymo priežiūrą.

#### Literatūra

1. Fiore E. Taking action against prematurity. *Contemp Obstet Gynecol* 2003; 2:92-104.
2. Svare JA, Schmidt H, Hansen BB, Lose G. Bacterial vaginosis in a cohort of Danish pregnant women: prevalence and relationship with preterm delivery, low birthweight and perinatal infections. *BJOG* 2006; 113(12): 1419-25.
3. Pararas MV, Skevaki CL, Kafetzis DA. Preterm birth due to maternal infection: Causative pathogens and modes of prevention. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25(9):562-9.
4. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL, et al. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:213-8.
5. Bale J F Jr, J R Murph. Congenital infection and the nervous system. *Pediatr Clin North Am* 39 1992; 669.
6. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 1999; 181:773-9.
7. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. Fetal exposure to intra-amniotic inflammation and the development of cerebral palsy at the age of tree years. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182: 675-81.
8. Gomez R, Romero R, Ghezzi F. The fetal inflammatory response syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1998; 179:194-202.
9. Goldenberg RL, Thompson C. The infectious origins of stillbirth. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 189(3):861-73.
10. Gibbs RS. The origins of stillbirth: infectious diseases. *Semin Perinatol* 2002; 26:75-8
11. Maleckienė L, Nadišauskienė R, Bergstöm S. Infekcijos įtaka antenataliniam vaisiaus žuvimui. *Medicina* 1997; 33(1):48-52.
12. Gomez R, Ghezzi F, Romero R, et al. Two thirds of human fetuses with microbial invasion of the amniotic cavity have a detectable systemic cytokine response before birth [Abstract]. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176:514.
13. Pacora P, Chaiworapongsa T, Maymon E, Kim YM, Gomez R, Yoon BH, Ghezzi F, Berry SM, et al. Funisitis and chorionic vasculitis: the histological counterpart of the fetal inflammatory response syndrome. *J Matern Fetal Neonatal Med* 2002; 11:18-25.
14. Munsha AP, Greig PC, Jimmerson CE, Roitman-Jonson B, Allen J, Herbert WNP. Maternal serum interleukin-6 concentration in patients with preterm premature rupture of membranes and evidence of infection. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 175:966-9.
15. Goldenberg RL, Iams JD, Das A, Mercer BM, Meis PJ, Aftel HM, Miodovnik M, et al. The preterm prediction study: sequential cervical length and fetal fibronectin testing for prediction of spontaneous preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182:636-43.
16. Bartkevičienė D, Drąsutienė GS. Prognozė citokinių reikšmė akušerijoje. *Sveikatos mokslai* 2006; 5:471-5.
17. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: A role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1509-19.
18. Balu RB, Savitz DA, Ananth CV, Hartmann KE, Miller WC, Thorp JM, et al. Bacterial vaginosis and vaginal fluid defensins during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1267-1271.
19. Amory JH, Hitti J, Lawler R, Eschenbach DA. Increased tumor necrosis factor-alpha production after lipopolysaccharide stimulation of whole blood in patients with previous preterm delivery complicated by intra-amniotic infection or inflammation. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1064-1067.
20. Goepfert AR, Goldenberg RL, Andrews WW, Hauth JC, Mercer B, Iams J, et al. The Preterm Prediction Study: association between cervical interleukin 6 concentration and spontaneous preterm birth. National Institute of Child Health and Human Development Maternal Fetal Medicine Units Network. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 184:483-488.
21. Witt A, Berger A, Guber CJ, et al. IL-8 concentrations in maternal serum amniotic fluid and cord blood in relation to different pathogens within the amniotic cavity. *J Perinat Med* 2005; 33:22-26.
22. Goepfert AR, Andrews WW, Carlo W, et al. Umbilical cord plasma interleukin-6 concentrations in preterm infants and risk of neonatal morbidity. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1375-81.
23. Tasci J, Dibaz B, Uzmez Omal B, et al. The valve cord blood interleukin-6 levels for predicty chorioamnionitis, funisitis and neonatal infection in term premature rupture of membranes. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2006; 128(1-2):34-9.
24. Duggan PJ, Maalouf EF, Watts TL, et al. Intrauterine T-cell activation and increased proinflammatory cytokine concentrations i preterm infants with cerebral lesions. *Lancet* 2001; 358:1699-700.
25. Leviton A, Paneth N, Reuss ML, et al. Maternal infection, fetal inflammatory response and brain damage in very low birth weight infants. *Pediatr Res* 1999; 46:566-75.
26. Yoon BH, Romero R, Yang SH, Jun JK, Kim IO, Choi JK, Syn HC. Interleukin-6 concentration in umbilical cord plasma are elevated in neonates with white matter lesions associated with periventricular leukomalacia. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174(5):1430-40.
27. Bartha AI, Foster-Barber A, Miller SP, Vigneron DB, Glidden DV, Barkovich AJ, Ferriero DM. Neonatal encephalopathy: association of cytokines with MR spectroscopy and outcome. *Pediatr Res* 2004 Dec; 56(6):960-6.
28. Ay I, Francis JW, Brown RH Jr. VEGF increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye and tetanus toxin fragment C but not adeno-associated virus in ALS mice. *Brain Res* 2008 Aug 12.
29. Sugishita J, Shimizu T, Yao A, Kinugawa K, et al. Lipopolysaccharide augments expression and secretion of vascular endothelial growth factor in rat ventricular myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* 2000; 268(2):657-62.
30. Maniscalco WM, Watkins RH, Pryhuber GS, Bhatt A, Shea C, Huyck H. Angiogenic factors and alveolar vasculature: development and alterations by injury in very premature baboons. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 2002; 282:L811-23.
31. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:204-11.
32. Yoon BH, Romero R, Kim KS, et al. A systemic fetal inflammatory response and the development of bronchopulmonary dysplasia. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 181:773-9.
33. Mittendorf R, Covert R, Montag AG et al. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med* 2005; 33(5):428-34.
34. Janer J, Andersson S, Haglund C, Kozikoski R, Lassus P. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in

human lung development. *Pediatrics* 2008; 122(2):340-6.

35. Speer C. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatal* 2009; 95:353-61.

36. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatal* 2003; 8(6):469-73.

37. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):77-81.

38. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(10):1467-75.

39. Villegas-Becerill E, Gonzalez-Fesvander E, Perula-Torres L, Gollardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the on seto f retinopathy of prematurity [ROP]. *Arch Soc Esp Oftalmol* 2006; 81(11):641-6.

40. Pich C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte-Möntig J, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie 2 levels in plasma of premature infants : relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(5):689-93.

41. Bartkevičienė D, Šilkūnas M, Drašutienė GS, Dumalakiene I, Ališauskas J, Zakarevičienė J. Bakterinė vaginozė, makšties-gimdos kaklelio citokinai ir priešlaikinis gimdymas. *Medicinos teorija ir praktika* 2006; 12(2):109-113.

42. Šilkūnas M, Bartkevičienė D, Drašutienė GS, Dumalakiene I, Ališauskas J, Mečėjus G. Bakterinė vaginozė, intrauterininė infekcija ir vaisiaus kraujotakos ypatumai. *Medicinos teorija ir praktika* 2006; 12(3):229-237.

43. Šilkūnas M, Bartkevičienė D, Drašutienė GS. Makšties ir gimdos kaklelio išskyru citokinių sąsaja su gimdos ir vaisiaus kraujotaka. *Sveikatos mokslai* 2006; 6:487-495.

44. Henson PM. Dampening inflammation. *Nat Immunol* 2005; 6:1179-81.

45. Ley K. History of inflammation research. In: Ley K, ed. *Physiology of inflammation*. Oxford: Oxford University Press 2001; 1-10.

46. Gallin JI, Snyderman R. Inflammation: historical perspective. In Fearon DT, Haynes BF, Nathan C, eds. *Inflammation Basic Principles and Clinical Correlates*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins 1999; 5-12.

47. Janeway C, Travers P, Walport M, et al. eds. *Immunobiology*. 6th ed. New York: Garland Science Publishing 2005; 37-102.

48. Salamonsen LA, Lathbury LJ. Endometrial leukocytes and menstruation. *Hum Reprod Update* 2000; 6:16-27.

49. Gotsch F, Romero R, Kusanovic JP, Mazaki-Tovi S, Pineles BL, Erez O, et al. The fetal inflammatory response syndrome. *Clin Obstet Gynecol* 2007; 50(3):652-83.

50. Digiulio DB, Romero R, Kuzanovic JP, Gomez R, Kim CJ, Seok KS, Gotsch F, et al. Prevalence and diversity of microbes in the amniotic fluid, the fetal inflammatory response, and pregnancy outcome in women with preterm pre-labor rupture of membranes. *Am J Reprod Immunol* 2010.

51. Yoon BH, Romero R, Park JS, et al. The relationship among inflammatory lesions of the umbilical cord plasma interleukin-6 concentration, amniotic fluid infection, and neonatal sepsis. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183:1124-29.

52. Yoon BH, Romero R, Moon JB, et al. Clinical significance of intra-amniotic inflammation in patients with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2001; 185:1130-36.

53. Brannstrom M, Enskog A. Leukocyte networks and ovulation. *J Reprod Immunol* 2002; 57:47-60.

54. Finn CA. Implantation, menstruation and inflammation. *Biol*

*Rev Camb Philos Soc* 1986; 61:313-28.

55. Chard T. Cytokines in implantation. *Hum Reprod Update* 1995; 1:385-96.

56. Kelly RW, King AE, Critchley HO. Inflammatory mediators and endometrial function- focus on the perivascular cell. *J Reprod Immunol* 2002; 57:81-93.

57. Romero R, Parvizi ST, Oyarzun E, et al. Amniotic fluid interleukin-1 in spontaneous labor at term. *J Reprod Med* 1990; 35:235-38.

58. Hoffman M, Cooper ST. Thrombin enhances monocyte secretion of tumour necrosis factor and interleukin-1 beta by two distinct mechanisms. *Blood Cells Mol Dis* 1995; 21:156-67.

59. Salvemini D, Cuzzocrea S. Oxidative stress in septic shock and disseminated intravascular coagulation. *Free Radic Biol Med* 2002; 33:1173-85.

60. Dekker GA, Sibai BM. The immunology of preeclampsia. *Semin Perinatol* 1999; 23:24-33.

61. Redman CW, Sargent IL. Placental debris, oxidative stress and pre-eclampsia. *Placenta* 2000; 21:597-602.

62. Matzinger P. The danger model: a renewed sense of self. *Science* 2002; 296:301-5.

63. Romero R, Espinoza J, Gocalves LF, Kusanovic JP, Friel LA, Nien JK. Inflammation in preterm and term labour and delivery. *Seminars Fetal Neonatal Med* 2006; 11:317-26.

64. Kim YM, Romero R, Chaiworapongsa T, Kim GJ, Kim MR, Kuivaniemi H, et al. Toll-like receptor-2 and -4 in the chorioamniotic membranes in spontaneous labor at term and in preterm parturition that are associated with chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 191(4):1346-55.

65. Janeway CA, Travers P, Walport M, et al. Basic concepts in immunology. In: Janeway CA, Travers P, Walport M, et al, eds. *Immunobiology the Immune System in Health and Disease*. 5th ed. New York: Garland Publishing 2001; 1-34.

66. Romero R, Kadar N, Hobbins JC, et al. Infection and labor: the detection of endotoxin in amniotic fluid. *Am J Obstet Gynecol* 1987; 157:815-19.

67. Romero R, Sirtori M, Oyarzun E, et al. Infection and labor. V. Prevalence, microbiology, and clinical significance of intraamniotic infection in women with preterm labor and intact membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:817-24.

68. King AE, Critchley HO, Kelly RW. Innate immune defences in the human endometrium. *Reprod Biol Endocrinol* 2003; 1:116.

69. Zasloff M. Antimicrobial peptides of multicellular organisms. *Nature* 2002; 161:431-34.

70. Mori K, Kurihara N, Hayashida S, et al. The intrauterine expression of surfactant protein D in the terminal airways of human fetuses compared with surfactant protein A. *Eur J Pediatr* 2002; 161:431-34.

71. Condon JC, Jeyasuria P, Faust JM, et al. Surfactant protein secreted by the maturing mouse fetal lung acts as a hormone that signals the initiation of parturition. *Proc Natl Acad Sci USA* 2004; 101:4978-83.

72. Lee DC, Romero R, Kim CJ, Chaiworapongsa T, Tarka AL, Lee J, et al. Surfactant protein-A as an anti-inflammatory component in the amnion: implications for human pregnancy. *J Immunol* 2010.

73. Kishore U, Bernal AL, Kamran MF, et al. Surfactant proteins SP-A and SP-D in human health and disease. *Arch Immunol Ther Exp* 2005; 53:399-417.

74. Reid G, Burton J. Use of *Lactobacillus* to prevent infection by pathogenic bacteria. *Microbes Infect* 2002; 4:319-24.

75. Hargreaves DC, Medzhitov R. Innate sensors of microbial infection. *J Clin Immunol* 2005; 25:503-10.



76. Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. Fourth edition. W. B. Saunders Company 2000.
77. Genc MR, Witkin SS, Delaney ML, Paraskevas LR, Tuomala RE, Norwitz ER, Onderdonk AB. A disproportionate increase in IL-1beta over IL-1ra in the cervicovaginal secretions of pregnant women with altered vaginal microflora correlates with preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190(5):1191-7.
78. Genc MR, Vardhana S, Delaney ML, Onderdonk A. Relationship between a toll-like receptor-4 gene polymorphism, bacterial vaginosis-related flora and vaginal cytokine responses in pregnant women. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2004; 116(2):152-6.
79. Mitchell MD, Trautman MS, Dudley DJ. Immunoendocrinology of preterm labour and delivery. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol* 1993; 7(3):553-75.
80. Adomaitienė D, Janulevičiūtė N, Kazakevičius R, Vaičiūnas V. Klinikinės imunologijos įvadas. Kaunas: „Šviesa“, 2001.
81. Abbas AK, Lichtman AH. Cellular and Molecular Immunology. 5-th edition. W. B. Saunders Company, 2003.
82. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet* 2005; 365:63-78.
83. Beutler B, Cerami A. The endogenous mediator of endotoxic shock. *Clin Res* 1987; 35:192-7.
84. Jean-Baptiste E. Cellular mechanisms in sepsis. *J Intensive Care Med* 2007; 22:63-72.
85. Takala A, Nupponen I, et al. Markers of inflammation in sepsis. *Ann Med* 2002; 34(7-8):614-23.
86. Rosenzweig HL, Minami M, Lessov NS, Coste SC, Stevens SL, Henshall DC, Meller R, Simon RP, Stenzel-Poore MP. Endotoxin preconditioning protects against the cytotoxic effects of TNFalpha after stroke: a novel role for TNFalpha in LPS-ischemic tolerance. *J Cereb Blood Flow Metab* 2007; 27:1663-74.
87. Pang Y, Campbell L, Zheng B, Fan L, Cal Z, Rhodes P. Lipopolysaccharide-activated microglia induce death of oligodendrocyte progenitor cells and impede their development. *Neuroscience* 2010; 166(2):464-75.
88. Tsukimori K, Komatsu H, Yoshimura T, Hikino S, Hara T, Wake N, Nakano H. Increased inflammatory markers are associated with early periventricular leukomalacia. *Dev Med Child Neurol* 2007; 49:587-90.
89. Woodward LJ, Anderson PJ, Austin NC, Howard K, Inder TE. Neonatal MRI to predict neurodevelopmental outcomes in preterm infants. *N Engl J Med* 2006; 355:685-94.
90. Hansen-Pupp I, Hallin AL, Hellström-Westas L, Cilio C, et al. Inflammation at birth is associated with subnormal development in very preterm infants. *Pediatr Res* 2008; 64:183-8.
91. Romero R, Avila C, Santhanaum U, Sehgal PB. Amniotic fluid IL-6 in preterm labour: association with infection. *J Clin Invest* 1990; 85:1392-1400.
92. Hatzidaki E, Gourgiotis D, Manoura A, Korakaki E, Bassios A, et al. Interleukin-6 in preterm premature rupture of membranes as an indicator of neonatal outcome. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2005; 84(7):632-8.
93. Kuster H, Weiss M, Willeitner AE, Detlefsen S, Jeremias I, Zbojan J, Geiger R, Lipowsky G, Simbruner G. Interleukin 1 receptor antagonist and interleukin 6 for early diagnosis of neonatal sepsis two days before clinical manifestation. *Lancet* 1998; 352:1271-1277.
94. Berner R, Niemeyer CM, Leititis JU, Funke A, Schwab C, Rau U, Richter K, Tawfeek MS, Clad A, Brandis M. Plasma levels and gene expression of granulocyte colony stimulating factor, tumour necrosis factor alpha, interleukin 1 beta, IL-6, IL-8, and soluble intercellular adhesion molecule1 in neonatal early onset sepsis. *Pediatr Res* 1998; 44:469-77.
95. Maeda K, Matsuzaki N, Fuke S, Mitsuda N, Shimoya K, Nakayama M, Suehara N, Aono T. Value of the maternal interleukin 6 level for determination of histologic chorioamnionitis in preterm delivery. *Gynecol Obstet Invest* 1997; 43:225-31.
96. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, Mazor M, Wu YK, Hobbins JC, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:117-23.
97. Romero R, Manogue KR, Mitchell MD, Wu YK, Oyarzun E, Hobbins JC, et al. Infection and labor. IV. Cachectin tumour necrosis factor in the amniotic fluid of women with intraamniotic infection and preterm labor. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 161:336-41.
98. Romero R, Yoon B, Mazor M, Gomez R, Gonzales R, Diamond MP, et al. A comparative study of the diagnostic performance of amniotic fluid glucose, white blood cell count, interleukin-6, and Gram stain in the detection of microbial invasion in patients with preterm premature rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 1993; 169:839-51.
99. Wilkinson-Berka JL. Vasoactive factors and diabetic retinopathy: vascular endothelial growth factor, cyclooxygenase-2 and nitric oxide. *Cur Pharm Des* 2004; 10:3331-48.
100. Hiratsuka S, Kataoka Y, Nakao K, Nakamura K, Morikawa S, Tanaka S et al. Vascular endothelial growth factor A (VEGF-A) is involved in guidance of VEGF receptor-positive cells to the anterior portion of early embryos. *Mol Cell Biol* 2005; 25:355-363.
101. Shibuya M, Claesson-Welsh L. Signal transduction by VEGF receptors in regulation of angiogenesis and lymphangiogenesis. *Exp Cell Res* 2006; 312:549-60.
102. Hayes D Jr, Feola DJ, Murphy BS, Shook LA, Ballard HO. Pathogenesis of bronchopulmonary dysplasia. *Respiration* 2010; 79(5):425-36.
103. De Paepe ME, Mao Q, Powell J, et al. Growth of pulmonary microvasculature in ventilated preterm infants. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:204-11.
104. Speer C. Chorioamnionitis, postnatal factors and proinflammatory response in the pathogenetic sequence of bronchopulmonary dysplasia. *Neonatal* 2009; 95:353-61.
105. Mittendorf R, Covert R, Montag AG et al. Special relationships between fetal inflammatory response syndrome and bronchopulmonary dysplasia in neonates. *J Perinat Med* 2005; 33(5): 428-34.
106. Janer J, Andersson S, Haglud C, Kozikoski R, Lassus P. Placental growth factor and vascular endothelial growth factor receptor-2 in human lung development. *Pediatrics* 2008; 122(2):340-6.
107. Smith LE. Pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Semin Neonatal* 2003; 8(6):469-73.
108. Heidary G, Vanderveen D, Smith LE. Retinopathy of prematurity: current concepts in molecular pathogenesis. *Semin Ophthalmol* 2009; 24(2):77-81.
109. Kwinta P, Bik-Multanowski M, Mitkowska Z, Tomasik T, Pietrzyk JJ. The clinical role of vascular endothelial growth factor (VEGF) system in the pathogenesis of retinopathy of prematurity. *Gratetes Arch Clin Exp Ophthalmol* 2008; 246(10):1467-75.
110. Villegas-Becerill E, Gonzalez-Fesvander E, Perula-Torres L, Gollardo-Galera JM. IGF-I, VEGF and bFGF as predictive factors for the onset of retinopathy of prematurity [ROP]. *Arch Soc Esp Ophthalmol* 2006; 81(11):641-6.
111. Pich C, Agostini H, Buschbeck C, Krüger M, Schulte-Möntig J, et al. VEGF-A, VEGFR-1, VEGFR-2 and Tie 2 levels in plasma of premature infants: relationship to retinopathy of prematurity. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(5):689-93.
112. Ay I, Francis JW, Brown RH Jr. VEGF increases blood-brain barrier permeability to Evans blue dye and tetanus toxin fragment C but not adeno-associated virus in ALS mice. *Brain Res* 2008 Aug 12.

113. Weber GC, Rheinlaender C, Sarioglu N, Peiser C, et al. The expression of VEGF and its receptors in the human ductus arteriosus. *Pediatr Res* 2008 Jun 4.
114. Goncalves LF, Chaiworapongsa T, Romero R. Intrauterine infection and prematurity. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8(1):3-13.
115. Romero R, Chaiworapongsa T, Kuivaniemi H, Tromp G, et al. Bacterial vaginosis, the inflammatory response and the risk of preterm birth: A role for genetic epidemiology in the prevention of preterm birth. *Am J Obstet Gynecol* 2004; 190:1509-19.
116. Simhan HN, Caritis SN, Krohn MA, Hillier SL, et al. The vaginal inflammatory milieu and the risk of early premature preterm rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2005; 192:213-8.
117. Andrews WW, Goldenberg RL, Hauth JC. Preterm labor: Emerging role of genital tract infections. *Infect Agents Dis* 1995; 4:196-211.
118. Hillier SL, Krohn MA, Kiviat NB, Watts DH, Eschenbach DA. Microbiological causes and neonatal outcomes associated with chorio-amnion infection. *AM J Obstet Gynecol* 1991; 165:955-61.
119. Wenstrom KD, Andrews WW, Bowles NE, Towbin JA, Hauth JC, et al. Intrauterine viral infection at the time of second trimester genetic amniocentesis. *Obstet Gynecol* 1998; 92(3):420-4.
120. Burguete T, Rabreau M, Fontanges-Darriet M, Roset E, Hager HD, Koppel A, et al. Evidence for infection of the human embryo with adeno-associated virus in pregnancy. *Hum Reprod* 1999; 14(9):2396-401.
121. Kim CJ, Romero R, Kusanovic JP, Yoo W, Dong Z, et al. The frequency, clinical significance, and pathological features of chronic chorioamnionitis: a lesion associated with spontaneous preterm birth. *Mod Pathol* 2010.
122. Gardella C, Riley DE, Hitti J, Agnew K, Krieger JN, Eschenbach D. Identification and sequencing of bacterial rDNAs in culture-negative amniotic fluid from women in premature labor. *Am J Perinatol* 2004; 21(6):319-23.
123. Grigsby PL, Novy MJ, Waldorf KM, Sadowsky DW, Gravett MG. Choriodecidual inflammation: a harbinger of the preterm labor syndrome. *Reprod Sci* 2010; 17(1):85-94.
124. Lockwood CJ, Kuczynski E. Markers of risk for preterm delivery. *J Perinat Med* 1999; 27:5-20.
125. Goldenberg RL, Andrews WW, Mercer BM, Moawad AH, Meis PJ, Iams JD, et al. The preterm prediction study: Granulocyte colony-stimulating factor and spontaneous preterm birth. *AM J Obstet Gynecol* 2000; 182:625-30.
126. Romero R, Wu YK, Brody DT, et al. Human decidua: a source of interleukin-1. *Obstet Gynecol* 1989; 73:31-34.
127. Romero R, Durum S, Dinarello CA, et al. Interleukin-1 stimulates prostaglandin biosynthesis by human amnion. *Prostaglandins* 1989; 37:13-22.
128. Romero R, Brody DT, Oyarzun E, et al. Infection and labor. III. Interleukin-1: a signal for the onset of parturition. *Am J Obstet Gynecol* 1989; 160:1117-1123.
129. Sadowsky DW, Novy MJ, Witkin SS, et al. Dexamethasone or interleukin-10 blocks interleukin-1beta-induced uterine contractions in pregnant rhesus monkeys. *Am J Obstet Gynecol* 2003; 188:252-63.
130. Fortunato SJ, Menon R, Lombardi SJ. Role of tumour necrosis factor-[alpha] in the premature rupture of membranes and preterm labor pathways. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1159-62.
131. Watari M, Watari H, DiSanto ME, et al. Pro-inflammatory cytokines induce expression of matrix-metabolizing enzymes in human cervical smooth muscle cells. *Am J Pathol* 1999; 154:1755-62.
132. Romero R, Chaiworapongsa T, Espinoza J, et al. Fetal plasma MMP-9 concentrations are elevated in preterm premature rupture of the membranes. *Am J Obstet Gynecol* 2002; 187:1125-30.
133. Osmer RGW, Adelman-Grill BC, Rath W, et al. Biochemical events in cervical ripening dilatation during pregnancy and parturition. *J Obstet Gynecol* 1995; 21:185-94.

**THE COHERENCE OF SYSTEMIC FETAL INFLAMMATORY RESPONSE SYNDROME WITH PLACENTAL INFLAMMATORY LESIONS**

Ingrida Pilypienė, Nijolė Drazdienė, Irena Dumalakiene, Daiva Bartkevičienė, Mindaugas Šilkūnas, Virginija Motiejūnienė

**Summary**

**Key words:** fetal inflammatory response, cytokines, preterm delivery, intrauterine infection, chorioamnionitis.

The aim of this study was to investigate the association between the fetal inflammatory response (FIRS) and pathological changes in placenta as well as the characteristics of the perinatal period in preterm delivery.

The object and methods of investigation. A prospective random sampling was performed at Vilnius City University Hospital in 2007-2010. 158 preterms, born at the 22-34 weeks of gestation, and their mothers have been investigated. Umbilical blood cord cytokines were studied and placental pathohistological tests were evaluated. Depending on the concentration of IL-6 cytokine in the umbilical blood cord, the people under investigation were divided into two groups: FIRS (IL-6  $\geq 11$  pg/ml) group (n = 52) or control (IL-6 < 11 pg/ml) (n = 106). The evidence of clinical, laboratory and instrumental tests in the perinatal period for all mothers was selected and evaluated. The risk factors for the incidence of FIRS were determined. The statistical data analysis was carried out.

Results. The period of gestation in both groups was significantly different (p < 0,001). In FIRS group the women most often gave birth at 31-32 (2.8%) or 24-26 (21.2%) weeks of gestation, while women from the control group - at 33-34 weeks of gestation (58.5%). In FIRS group the average waterless period at labour was 26.81h, while in the control group it was only 16.73 h. The waterless period  $\geq 18$  h in FIRS group was found to occur twice as often as in the control group (p < 0.05). The average body temperature in women from the FIRS group was found to be significantly higher (p < 0.05). The higher incidence of postnatal endometritis in this group was also detected (p < 0.05). Histological chorioamnionitis and funisitis were detected in 51% of placentas from the FIRS group, while in the control group we found only 1% (p < 0.001). Histological tests performed on placentas expressing infectious inflammation more correlated with the concentrations of IL-6 and bTNF- $\alpha$  in umbilical blood cord (p < 0.001).

Conclusions. Histologically confirmed chorioamnionitis is a significant marker for a higher incidence of FIRS. A shorter than 30 week pregnancy, waterless period at labour  $\geq 18$  h and body temperature before giving birth  $\geq 37^\circ\text{C}$  as well as postnatal endometritis, - all these are the factors significantly increasing the FIRS incidence.

**Correspondence to:** daivabartk@gmail.com

Gauta 2011-07-20