

ODPORNOŚĆ NIESWOISTA A WYSTĄPIENIE PORODU PRZED CZASEM

NON-SPECIFIC IMMUNITY AND OCCURRENCE OF PRETERM LABOUR

Izabela Lewandowska-Andruszuk¹, Olga Adamczyk-Gruszka²

¹ Zakład Profilaktyki w Ginekologii i Położnictwie

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. dr hab. n. med. Tomasz Soszka

² Zakład Chirurgii i Pielęgniarstwa Chirurgicznego z Pracownią Badań Naukowych

Wydział Nauk o Zdrowiu Uniwersytetu Jana Kochanowskiego w Kielcach

Kierownik Zakładu: prof. zw. dr hab. n. med. Stanisław Głuszek

Kierownik Pracowni: dr n. med. Urszula Grabowska

STRESZCZENIE

Komplikacje będące konsekwencją wcześniactwa stanowią wiodącą bezpośrednią przyczynę śmiertelności noworodków na świecie i są odpowiedzialne za 27% spośród 4 mln zgonów noworodków rocznie. Wielu autorów powołuje się na występowanie dużego odsetka zakażenia wewnątrzrodniowego. **Celem pracy** była ocena oznaczeń wybranych parametrów procesu zapalnego w przypadku dokonania się porodu przed czasem i przewidywania zagrożenia wystąpieniem tej patologii.

Materiał i metoda: Badaniami objęto 73 ciężarne między 24 a 36 tygodniem trwania ciąży, znajdujące się pod opieką Oddziału Ginekologiczno-Położniczego WSzS w Radomiu. Badane kobiety podzielono na trzy grupy: A – poród przedwczesny dokonany – grupa badana, B – zdrowe ciężarne – grupa kontrolna. Grupę A podzielono na dwie podgrupy, stosując jako kryterium podziału obecność lub brak nacieków zapalnych w płodach – odpowiednio: A1 – obecne nacieki zapalne w łożysku i błonach płodowych, A2 – brak nacieków zapalnych w łożysku i błonach płodowych.

Wyniki: Liczba krwinek białych (WBC) w grupie zdrowych ciężarnych w większości (74,42%) nie przekraczała ponad normę laboratoryjną dla zdrowych nieciężarnych ($11 \times 10^3/\mu\text{l}$), w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonany – A liczby leukocytów zawarte w przedziale między 25 a 75 percentylem zdecydowanie (83,33%) przekraczały tę normę. Rozrzut danych był największy w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonany bez nacieków zapalnych w płodach, natomiast stężenia w grupie zdrowych ciężarnych były do siebie bardzo zbliżone i w większości przypadków (95,35%) nie przekraczały 1 mg/dl.

Wnioski:

1. Zwiększona liczba leukocytów we krwi obwodowej oraz wzrost stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi u kobiet z dokonanym porodem przedwczesnym nie jest uwarunkowana obecnością nacieków zapalnych w płodach jako wyznacznika obecności stanu zapalnego.
2. Jednoczasowe oznaczenie WBC, stężenia białka C-reaktywnego oraz składników C3 i C4 dopełniacza w surowicy krwi ma istotne znaczenie w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego.

Słowa kluczowe: poród przedwczesny, dopełniacz, infekcja wewnątrzrodniowa, ciąża.

SUMMARY

Complications which are a consequence of prematurity are the predominant direct reason of newborns' mortality in the world, and are responsible for 27% amongst 4 million of newborns' deaths per year. Many authors refer to the incidence of a large percentage of intra-amniotic infection. **The aim of the research** was to evaluate indications of select parameters of the inflammation process in the case of labour occurring prematurely, and prediction of the risk of occurrence of this pathology.

Material and method: 73 pregnant women, between the 24th and 36th week of pregnancy, under the care of the Gynaecology-Obstetrics Ward of the WSzS in Radom, were encompassed by the research. The examined women were divided into three groups: A – finished preterm labour – the examined group, B – healthy pregnant women – control group. Group A was divided into two subgroups, using as a criterion of division the presence or lack of inflammatory gatherings in the placenta, and amniotic sac; accordingly: A1 – inflammatory gatherings present in the placenta and amniotic sac; examined A2 – lack of inflammatory gatherings in the placenta and amniotic sac.

Results: WBC in the group of healthy pregnant women mostly (74.42%) did not exceed the laboratory norm for non-pregnant ($11 \times 10^3/\mu\text{l}$); in the group of finished preterm labour patients (A) the number of leukocytes contained in the range between the 25th and 75th percentile decidedly (83.33%) exceeded the norm. Data spread was greatest in the group of finished preterm labour patients with no inflammatory gatherings in the placenta and amniotic sac, whereas concentrations in the group of healthy pregnant women were very similar to each other and in most cases (95.35%) did not exceed 1 mg/dl.

Conclusions:

1. The increased number of leukocytes in peripheral blood and an increase of C-reactive protein concentration in blood serum in women with finished preterm labour is not conditioned by the presence of inflammatory gatherings in the placenta and amniotic sac as a determinant of the presence of inflammatory state.
2. A simultaneous indication of WBC, C-reactive protein concentration, as well as C3 and C4 complement components in blood serum proves to have an essential significance in predicting the occurrence of preterm labour.

Key words: preterm labour, complement, intra-amniotic infection, pregnancy.

WPROWADZENIE

Wysoki odsetek zgonów okołoporodowych wcześniaków, wynoszący 75–83% oraz licznych wczesnych i późnych powikłań medycznych związanych z wcześniactwem, przysparza wiele trudnych problemów rodzinie, medykom i społeczeństwu [1].

Komplikacje będące konsekwencją wcześniactwa stanowią wiodącą bezpośrednią przyczynę śmiertelności noworodków na świecie i są odpowiedzialne za 27% spośród 4 mln zgonów noworodków rocznie, a także stanowią istotny czynnik ryzyka zgonu z powodu innych przyczyn, m.in. infekcji [2, 3].

Mimo znaczącego postępu w opiece nad kobietą ciężarną częstość porodów przedwczesnych od kilkudziesięciu lat utrzymuje się na stałym poziomie [4].

Przyczyny i mechanizm wystąpienia przedwczesnej czynności skurczowej macicy nie są dotychczas w pełni wyjaśnione, jednak wielu autorów powołuje się na występowanie dużego odsetka zakażenia wewnątrzrodniowego stwierdzonego u ciężarnych z porodem przedwczesnym zagrażającym przy zachowanych błonach płodowych, a także u ciężarnych z PROM (ang. *premature rupture of membranes*) jako potwierdzenie związku przyczynowego między zakażeniem a porodem przedwczesnym [5–10].

Badanie obecności wykładników zapalenia w tkankach płodów po porodach przedwczesnych jest istotne w diagnostyce zakażeń wewnątrzmacicznych, których rozpoznanie często stanowi problem kliniczny [11].

Zwiększona aktywność elementów odporności nieswoistej stanowi jeden z elementów obrony immunologicznej ciężarnej kobiety, głównie przeciwko czynnikom infekcyjnym, rekompensujący obniżoną odporność swoistą typu komórkowego [12].

Pojawienie się drobnoustrojów w organizmie ciężarnej powoduje chemotaksję fagocytów w kierunku miejsca infekcji. Endotoksyny bakteryjne aktywują drogą alternatywną układ dopełniacza i inne mechanizmy odpornościowe.

Celem pracy była ocena oznaczeń wybranych parametrów procesu zapalnego w przypadku porodu przed czasem i przewidywania zagrożenia wystąpienia tej patologii.

MATERIAŁ I METODY

Badaniami objęto 73 ciężarne, między 24 a 36 tygodniem trwania ciąży, znajdujące się pod opieką Oddziału Ginekologiczno-Położniczego Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego w Radomiu.

Badane kobiety podzielono na dwie grupy:

- A – poród przedwczesny dokonany – grupa badana,
- B – zdrowe ciężarne – grupa kontrolna.

Grupę A podzielono dodatkowo na dwie podgrupy, stosując jako kryterium podziału obecność lub brak nacieków zapalnych w płodach – odpowiednio:

- badana A1 – obecne nacieki zapalne w łożysku i błonach płodowych,
- badana A2 – brak nacieków zapalnych w łożysku i błonach płodowych.

Grupa badana A – poród przedwczesny dokonany, liczyła 30 pacjentek: 14 (46,67%) wieloródek i 16 (53,33%) pierworódek, a średni czas trwania ciąży w tej grupie wynosił $33,16 \pm 2,6$ tygodnia. Średnia wieku pacjentek w tej grupie to $26 \pm 5,3$ lat.

W każdym przypadku wystąpienia porodu przedwczesnego płód wysyłano do badania histopatologicznego. U 13 pacjentek z tej grupy stwierdzono w badaniu histopatologicznym obecność nacieków zapalnych w płodzie – grupa A1. Grupa badana A2 liczyła 17 ciężarnych z porodem przedwczesnym dokonanym, ale brakiem nacieków zapalnych w łożysku i błonach płodowych.

W grupie badanej A w 10 przypadkach miało miejsce przedwczesne pęknięcie błon płodowych.

Dziewięć ciąż (30%) rozwiązano drogą cięcia cesarskiego, natomiast w 21 (70%) przypadkach poród nastąpił drogami i siłami natury.

Grupa kontrolna – B liczyła 43 pacjentki i stanowiły ją zdrowe ciężarne zgłaszające się do Poradni Ginekologicznej Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego na wyznaczone wizyty kontrolne. Średni czas trwania ciąży w tej grupie wynosił $31,02 \pm 3,88$ tygodni. Najmłodsza pacjentka miała 19 lat, najstarsza 35 lat; średnia wieku to $25,44 \pm 4,03$ lat. W grupie kontrolnej było 20 (46,51%) wieloródek i 23 (53,49%) pierworódki.

Czas trwania ciąży obliczano na podstawie daty pierwszego dnia ostatniej miesiączki, wg reguły Naegelego. Wielkość ciąży potwierdzano badaniem ultrasonograficznym.

Kryteriami włączenia ciężarnej do grupy badanej A były: ciąża pojedyncza, samoistne wystąpienie czynności skurczowej oraz prawidłowa anatomia płodu w badaniu ultrasonograficznym.

W rozpoznaniu uwzględniano: dane z wywiadu, badanie przedmiotowe, rozpoczętą czynność skurczową mięśnia macicy – zapis KTG, ocenę stanu szyjki macicy wg skali Bishopa i w badaniu ultrasonograficznym sondą przezpochwową.

Jako wystąpienie regularnej czynności skurczowej przyjęto zarejestrowanie w KTG regularnej czynności skurczowej o częstotliwości większej niż trzy skurcze mięśnia macicy na godzinę.

Pacjentki z występowaniem BV (wg. Kryteriów Amsela), grzybicy, rzęsistkowicy i obecnością paciorkowców β -hemolizujących wykluczano z grup badanych.

Krew w ilości 7–10 ml celem oznaczenia liczby krwinek białych (WBC), stężenia białka C-reaktywnego (CRP), stężenia składnika C3 i C4 dopełniacza była pobierana od ciężarnych z rozpoznaniem porodu przedwczesnego z żyły łokciowej przed rozpoczęciem leczenia, a w grupie kontrolnej podczas zalecanych badań okresowych.

Liczbę leukocytów we krwi obwodowej oceniano metodą impedancyjną i cytometryczną. Za wartości nieprawidłowe uznano liczbę leukocytów we krwi obwodowej powyżej $14 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Pomiar stężenia białka C-reaktywnego wykonywano za pomocą zestawu ImmuliteR 1000-High Sensitivity CRP. Za wartości nieprawidłowe dla białka C-reaktywnego uznano stężenia powyżej 2 mg/dl.

Składnik C3 dopełniacza oznaczano przy pomocy zestawu odczynnikowego *R* A360 C3 REAGENT, a składnik C4 dopełniacza przy pomocy zestawu odczynnikowego *R* A360 C4 REAGENT. Za wartości prawidłowe dla składnika C3 dopełniacza uznano przedział 85–193 mg/dl, a składnika C4 dopełniacza 12–36 mg/dl.

Istotność różnic w uzyskanych wynikach stwierdzano testami t-Studenta i rozkładu normalnego. Zależność pomiędzy stężeniami oznaczanych parametrów oceniano przy pomocy współczynnika korelacji Pearsona.

Otrzymane wyniki poddano analizie funkcji dyskryminacyjnej. Wskaźnik diagnostyczny WD dla zmiennych ocenianych w niniejszej pracy wyliczony został według wzoru:

$$W_D = (W_{WBC,K} - W_{WBC,P}) \times WBC + (W_{CRP,K} - W_{CRP,P}) \times CRP + (W_{C3,K} - W_{C3,P}) \times C3 + (W_{0,K} - W_{0,P}),$$

gdzie:

$W_{\text{nazwa parametru, grupa}}$ – współczynnik regresji wielokrotnej obliczony z modelu matematycznego opisującego badane grupy pacjentów,

K – grupa kontrolna,

P – grupa patologiczna (poród przedwczesny dokonany),

WBC, CRP,... – liczbowy wynik mierzonego parametru diagnostycznego.

Wskaźnik $WD \leq 0$ wskazuje na możliwość patologii.

WYNIKI

Najwyższą średnią liczbę leukocytów we krwi obwodowej stwierdzono w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym i obecnością nacieków zapalnych w płodach ($14,77 \times 10^3/\mu\text{l}$); zob. tabela 1.

W przeprowadzonych badaniach stwierdzono istotnie wyższą liczbę leukocytów we krwi obwodowej w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym (mediana $14,76 \pm 3,86 \times 10^3/\mu\text{l}$) w porównaniu z grupą pacjentek w ciąży fizjologicznej (mediana $9,83 \pm 2,04 \times 10^3/\mu\text{l}$); zob. tabela 2.

WBC w grupie zdrowych ciężarnych w większości (74,42%) nie wykraczała ponad normę laboratoryjną dla zdrowych nieciężarnych ($11 \times 10^3/\mu\text{l}$), natomiast w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym – A, liczby leukocytów zawarte w przedziale między 25 a 75 percentylem zdecydowanie (83,33%) przekraczały tę normę.

W grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym stwierdzono przesunięcie w obrazie błokrwinkowym, jednak nieznaczne, polegające na zwiększeniu ponad normę laboratoryjną liczby neutrofilów i obniżeniu liczby limfocytów.

Najwyższe stężenia CRP (mediana $1,83 \pm 1,75$ mg/dl) odnotowano w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym i obecnością nacieków zapalnych w płodach.

W grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym średnie stężenie białka C-reaktywnego wynosiło $1,78 \pm 1,74$ mg/dl i było pięciokrotnie wyższe niż u kobiet w ciąży fizjologicznej ($0,33 \pm 0,29$ mg/dl); zob. tabela 1.

Rozrzut danych był największy w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym bez nacieków zapalnych w płodach, natomiast stężenia w grupie zdrowych ciężarnych były do siebie bardzo zbliżone i w większości przypadków (95,35%) nie przekraczały 1 mg/dl (tabela. 1).

Na wartość WBC i stężenia białka C-reaktywnego u pacjentek z dokonanym porodem przedwczesnym nie wpływał fakt obecności lub nie nacieków zapalnych w płodach (tabela 2).

Najwyższe stężenia składnika C3 dopełniacza (mediana $213,85 \pm 27,84$ mg/dl) i składnika C4 do-

Tabela 1. Charakterystyka oznaczanych parametrów

Parametr diagnostyczny	Grupa kontrolna – B		Grupa badana – A		Grupa badana – A1		Grupa badana – A2	
	mediana	SD	mediana	SD	mediana	SD	mediana	SD
WBC	9,83	2,04	14,76	3,86	14,77	3,65	14,76	4,12
CRP	0,33	0,29	1,78	1,74	1,83	1,75	1,75	1,78
C3	146,73	40,65	185,10	40,19	213,85	27,84	157,24	18,05
C4	28,99	10,71	37,41	12,58	44,25	10,04	30,42	9,41

Tabela 2. Istotność różnic między grupami

Parametr diagnostyczny	Grupa A – grupa B	Grupa A – grupa A1	Grupa A – grupa A2	Grupa A – grupa A1	Grupa A – grupa A2	Grupa A1 – grupa A2
WBC	p < 0,00000001*	p < 0,0000001*	p < 0,0000001*	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
CRP	p < 0,00001*	p < 0,00001*	p < 0,00001*	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05
C3	p < 0,001*	p < 0,05*	p > 0,05	p < 0,05*	p < 0,05*	p < 0,05*
C4	p < 0,05*	p < 0,05*	p > 0,05	p > 0,05	p > 0,05	p < 0,05*

*Istotne statystycznie.

Tabela 3. Współczynniki korelacji Pearsona – grupa kontrolna (B)

Parametr diagnostyczny	WBC B	CRP B	C3 B	C4 B
WBC B	1,0000	–	–	–
CRP B	-0,0848	1,0000	–	–
C3 B	0,1270	0,4678	1,0000	–
C4 B	0,1907	0,3894	0,8438	1,0000

Tabela 4. Współczynniki korelacji – grupa badana A

Parametr diagnostyczny	WBC A	CRP A	C3 A	C4 A
WBC A	1,0000	–	–	–
CRP A	0,4044	1,0000	–	–
C3 A	0,1412	0,2308	1,0000	–
C4 A	0,1382	0,2614	0,7397	1,0000

Tabela 5. Parametry istotne statystycznie i wartości F dla zmiennych dyskryminujących przynależność do grupy

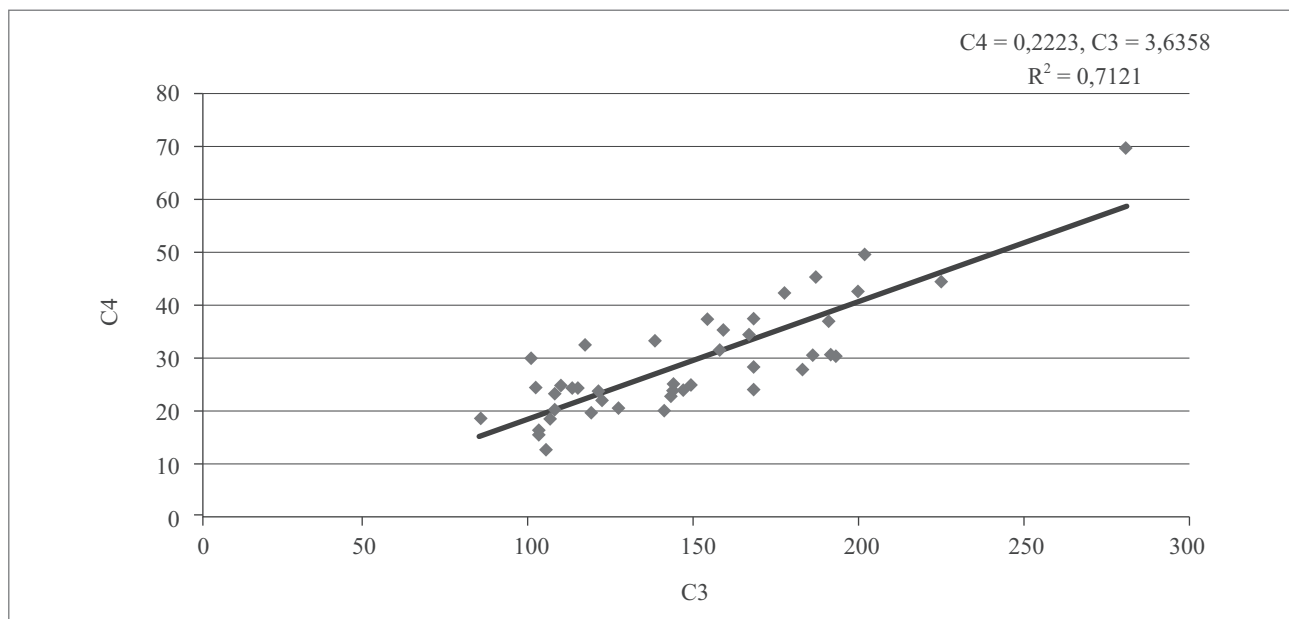
Parametr diagnostyczny	Lambda	Cząstkowe	F usunięte
	Wilka	Wilka	(1,69)
WBC	0,65	0,78	19,09
CRP	0,54	0,95	3,94
C3	0,54	0,95	3,38

Tabela 6. Współczynniki regresji wielokrotnej

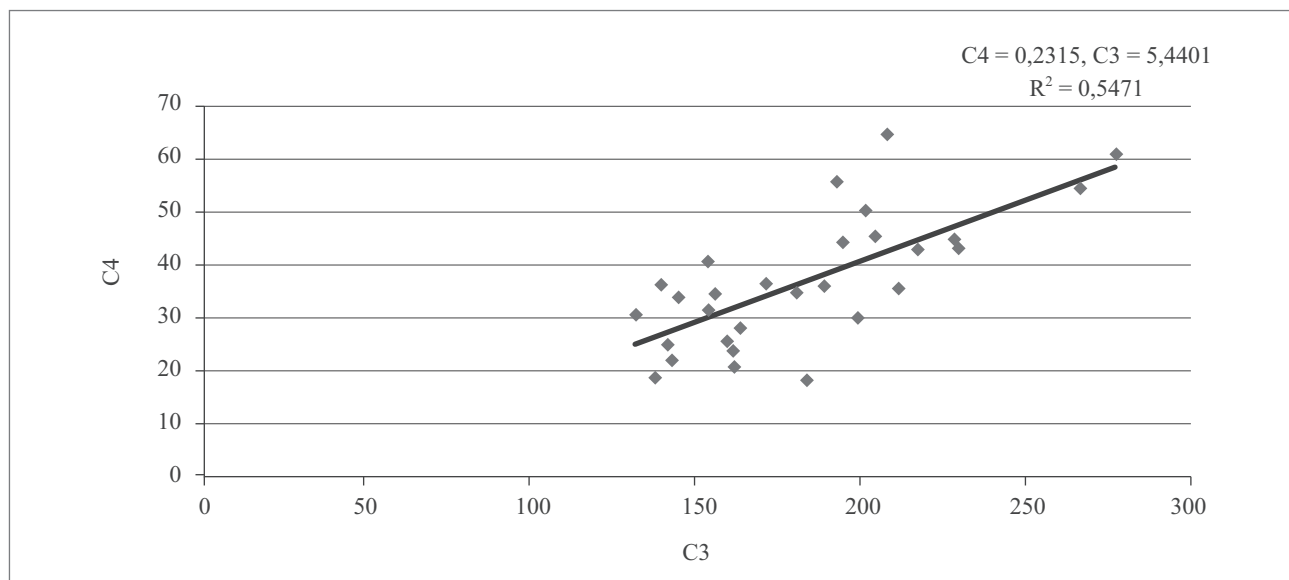
Parametr diagnostyczny	Współczynnik regresji – grupa K		Współczynnik regresji – grupa P	
	oznaczenie	wartość	oznaczenie	wartość
WBC	WWBC,K	1,171	WWBC,P	1,643
C3	WC3,K	-1,396	WC3,P	-0,777
CRP	WCRP,K	0,087	WCRP,P	0,103
Stała	W0,K	-12,448	W0,P	-21,813

Tabela 7. Klasyfikacja przypadków

Parametr diagnostyczny	%	Grupa K	Grupa P
	poprawne	p = 0,58904	p = 0,41096
K	95,35	41	2
P	66,67	10	20
Razem	–	51	22



Rys. 1. Korelacje między stężeniami składowych dopełniacza C3 i C4 – zdrowe ciężarne



Rys. 2. Zależność parametru C4 od parametru C3 – grupa badana A

pełniacza (mediana $44,25 \pm 10,04$ mg/dl) odnotowano u pacjentek z porodem przedwczesnym dokonany i obecnością nacieków zapalnych w płodzie.

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano istotnie statystycznie wyższe stężenia składnika C3 i C4 dopełniacza w surowicy krwi pacjentek z porodem przedwczesnym dokonany ($185,10 \pm 40,19$ mg/dl) niż w grupie zdrowych ciężarnych ($146,73 \pm 40,65$ mg/dl); zob. tabela 2.

Wśród badanych parametrów w grupie kobiet w ciąży fizjologicznej wzajemne oddziaływanie (współczynnik korelacji Pearsona $> 0,7$) między sobą stwierdzono jedynie wśród składowych dopełniacza C3 i C4, dla których współczynnik korelacji międzyparametrowej wyniósł $0,8438$ (tabela 3, rys. 1).

W badaniach własnych w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonany, tak jak w przypadku zdrowych ciężarnych wzajemne współoddziaływanie (współczynnik korelacji Pearsona $> 0,7$) zaobserwowano tylko dla składowych dopełniacza C3 i C4 – współczynnik korelacji Pearsona równy $0,7397$ (tabela 4, rys. 2).

W wyniku analizy funkcji dyskryminacyjnej otrzymano zmienne „ważne” w modelu, to znaczy te zmienne, które najbardziej przyczyniają się do dyskryminacji grup.

W przeprowadzonych badaniach statystycznie istotny wpływ na klasyfikację przypadków do grupy K – zdrowe ciężarne i P (grupa badana A – poród przedwczesny dokonany) mają parametry: WBC, CRP, C3 (tabela 5).

O tym, która ze zmiennych najbardziej przyczynia się do predykcji przynależności do grupy zdrowe ciężarne lub poród przedwczesny dokonany, decyduje wartość współczynnika regresji. Wśród obliczonych współczynników standaryzowanych dla oznaczanych stężeń najwyższą wartość liczbową, a tym samym największy udział zmiennej w dyskryminowaniu grup ma współczynnik dla WBC (tabela 6).

Według opracowanego modelu matematycznego, zgodność zakwalifikowania przez nas pacjentki do danej grupy (dla grupy kontrolnej i badanej z porodem przedwczesnym dokonany) zgadza się z zaszeregowaniem przez program średnio w 83,56% – dla grupy z porodem przedwczesnym dokonany w 66,67%, a dla zdrowych ciężarnych w 95,35% (tabela 7).

OMÓWIENIE

W czasie trwania ciąży w organizmie matki zachodzą daleko idące fizjologiczne przystosowania. Zmiany te wynikają z odpowiedzi na bodźce przekazywane między matką a płodem i dotyczą każdego układu organizmu matki, a szczególnie jej układu odpornościowego, który potrafi odróżnić antygeny własne od obcych [13].

W czasie ciąży wzrasta nie tylko stężenie białek ostrej fazy, czynników krzepnięcia VII, VIII, X, ceruloplazminy, fibrynogenu, globulin, lecz także składowych dopełniacza C1q, C3, C4 i defensyn [14].

Zainteresowanie użytecznością oznaczeń markerów procesu zapalnego w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego wiąże się z wynikami badań z ostatnich lat, sugerującymi kluczową rolę infekcji wewnątrzmacicznej w patogenezie porodu przed czasem [1, 8, 9, 15–23].

Stwierdzenie występowania patogenu w kompartmentie pochwowym nie jest równoznaczne z rozpoznaniem zakażenia indukującego ciąg przyczynowo-skutkowy prowadzący do porodu przed czasem, ale może stanowić istotną przesłankę do wdrożenia diagnostyki oraz profilaktyki jego wystąpienia [24].

Jak podają Czajka [1] i Czekanowski [25] zaniepokojenie w przypadku przewidywania wystąpienia porodu przedwczesnego ma ocena leukocytozy we krwi obwodowej.

W badaniach własnych w przypadku pacjentek z dokonanym porodem przedwczesnym liczba leukocytów we krwi obwodowej wzrosła 1,5 raza w stosunku do kobiet w ciąży niepowikłanej, a u 43,33% ciężarnych odnotowano wartości wyższe niż $14,00 \times 10^3/\mu\text{l}$. Taką zależność między wynikami oznaczeń WBC u pacjentek po przedwczesnym pęknięciu pęcherza płodowego w porównaniu do kobiet

w ciąży fizjologicznej przedstawia praca Poniedziałek-Czajkowskiej i wsp. [7, 8].

W swoich badaniach nad związkiem porodu przedwczesnego z etiologią zapalną Seremak-Mrozikiewicz i wsp. [26] odnotowali wyższe wartości leukocytozy po porodzie w grupie kobiet z PROM.

Ze względu na występowanie różnych postaci krwinek białych diagnostycznie ważne jest nie tylko rozpoznanie leukocytozy, lecz także określenie jaka populacja krwinek białych przeważa [9, 27]. W badaniach własnych odnotowano w grupie badanej A przesunięcie w obrazie białokrwińkowym, jednak nieznamiennie, pod postacią zwiększenia liczby granulocytów obojętnochłonnych i zmniejszenia liczby limfocytów.

Jak podaje Daunter [28] większość, bo aż 88% limfocytów, zasiedla tkanki obwodowe, w tym narządy płciowe i tylko około 7% przebywa w krążeniu obwodowym. Dlatego też bardziej uzasadniona jest ocena składu i funkcji limfocytów w doczesnej. Wiąże się to jednak ze znacznym zwiększeniem inwazyjności prowadzonych działań.

Elementem odporności nieswoistej jest także reakcja ostrej fazy, czyli tzw. faza ostra. Przejawia się ona gwałtownym wzrostem produkcji wielu białek syntetyzowanych w wątrobie w tym białka C-reaktywnego [29].

Bodźcem do produkcji CRP jest interleukina 6, uważana za jeden z najwcześniejszych wykładników toczącego się w ustroju zakażenia [29, 30].

Według badań Nowaka i wsp. [31], CRP w surowicy krwi ciężarnych jest podwyższone w przypadku niepowodzenia tokolizy i w związku z tym może się stać przydatne w przewidywaniu szybkiego ukończenia ciąży u pacjentek z zagrażającym porodem przedwczesnym. Niepowodzenia tokolizy zaś w 60% wiążą się z zakażeniem wewnątrzmacicznym [31].

W przeprowadzonych badaniach zaobserwowano pięciokrotnie wyższe średnie stężenie białka C-reaktywnego w surowicy krwi ciężarnych z porodem przedwczesnym dokonany – 1,78 mg/dl aniżeli w przypadku zdrowych ciężarnych – 0,33 mg/dl.

Zależność podobną jak w badaniach własnych dla stężeń białka C-reaktywnego przedstawili Poniedziałek-Czajkowska i wsp. [7, 8], analizując różnice w oznaczeniach tego parametru u ciężarnych z PROM i ciążą fizjologiczną, a także Torbe i wsp. [32].

Oznaczenie stężenia białka C-reaktywnego miało miejsce u każdej ciężarnej przy przyjęciu na Oddział, przed zastosowaniem jakiegokolwiek leczenia. Pozwoliło to na uniknięcie zarzutów stawianych przez Teichmana i wsp. [33], że badane w przypadku podejrzenia infekcji: leukocytoza i stężenie białka C-reaktywnego podlegają działaniu czynników nie związanych z rozwojem infekcji, ale

ze stosowaniem leków takich, jak np. antybiotyki lub sterydy.

Aktywacja dopełniacza drogą alternatywną prowadzi do eliminacji bakterii, zwłaszcza tych, które posiadają podatną na kompleks lityczny (C5b-9) dwuwarstwę zewnętrzną. Do mikroorganizmów takich należą np. bakterie Gram-ujemne [30].

Obecność w płynie owodniowym beztlenowych pałeczek Gram-ujemnych, takich jak *Fusobacterium n.*, *Bacteroides ureolyticus* i beztlenowych ziarniaków Gram-dodatnich zwiększa ryzyko porodu przedwczesnego oraz wiąże się z częstszym występowaniem zmian histologicznych świadczących o zakażeniu wewnątrzmacicznym [34].

W badaniach własnych najwyższe stężenia składnika C3 i składnika C4 dopełniacza odnotowano w grupie pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym i obecnością nacieków zapalnych w płodach – mediana 213,85 mg/dl dla C3 i 44,25 mg/dl dla C4. Stężenia były około 1,5 raza wyższe w stosunku do stwierdzonych w grupie zdrowych ciężarnych zarówno dla składnika C3 dopełniacza, jak i składnika C4.

Znaczenie oceny stężeń składników dopełniacza w diagnozowaniu zakażenia wewnątrzrodniowego nie została w pełni poznana [35].

Według niektórych autorów dochodzi do zmniejszenia stężeń składowych dopełniacza w zakażeniu towarzyszącym przedwczesnemu pęknięciu błon płodowych jako wynik zużycia [17, 35, 36].

Elimian i wsp. badali poziom składnika dopełniacza C3 w płynie owodniowym uzyskanym drogą amniocentezy [36]. U pacjentek, u których wyizolowano z płynu owodniowego patogeny, stężenie składnika C3 dopełniacza było znamienne wyższe niż w grupach z ujemnym wynikiem posiewu płynu owodniowego. Pozwoliło to na wniosek, podobnie jak w badaniach własnych dla oznaczeń w surowicy krwi, że oznaczenie stężenia składnika C3 dopełniacza w płynie owodniowym ma wartość rokowniczą w diagnozowaniu infekcji wewnątrzmacicznej i przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego i PROM [37].

Podobne wyniki, jeśli chodzi o składnik C3 dopełniacza, przedstawili Holly i wsp. [38], badając stężenia wybranych parametrów zapalenia u kobiet z zagrażającym porodem przedwczesnym.

Dzięki zastosowaniu analizy dyskryminacyjnej do uzyskanych wyników, metodą krokową postępującą określono w badaniach własnych, że wśród wybranych przez autora parametrów trzy mają istotny wpływ na oszacowanie zagrożenia wystąpieniem patologii. Oznaczeniami dyskryminującymi przynależność do grupy pacjentek z porodem przedwczesnym dokonanym lub niezagrożonych wystąpieniem powikłania w postaci porodu przed czasem są: liczba leukocytów

we krwi obwodowej, stężenie białka C-reaktywnego i składnika dopełniacza C3. Wykluczenie zagrożenia dzięki ocenie otrzymanych stężeń jest zgodne z rzeczywistością w 95,35% (tylko dwie pacjentki według modelu matematycznego powinny się znaleźć w grupie patologicznej), natomiast zakwalifikowanie do grupy z porodem przedwczesnym dokonanym zgodziło się ze stanem faktycznym w 66,67% (model „nie dostrzegł” zagrożenia dla 10 pacjentek). Oczywiście przedstawiony model, średnia trafność w kwalifikacji 83,56%, wymaga potwierdzenia w praktyce klinicznej i oceny prawidłowego klasyfikowania dla nowych przypadków.

Wykazanie korelacji zmian stężeń składnika C3 i składnika C4 dopełniacza pozwala na włączenie tego drugiego do pakietu oznaczeń.

W ciąży powikłanej przedwczesną czynnością skurczową analiza WBC, stężeń CRP i składowych dopełniacza C3 i C4 pozwoliła wyodrębnić ciężarne z predyspozycją do zakończenia ciąży przed czasem. Znamienny wzrost stężeń wymienionych parametrów ma więc rokowanie niekorzystne dla dalszych losów ciąży.

Poszukiwanie nowych metod przewidywania zagrożenia porodem przedwczesnym, wyodrębnienie grup ryzyka pozwoli, być może, skutecznie przeciwdziałać wystąpieniu tej patologii, gdyż zbyt późne rozpoznanie wiąże się niestety z nieskutecznością wdrożonego leczenia, a biorąc pod uwagę jakie korzyści wiążą się z odnalezieniem klucza do sukcesu, jest o co walczyć.

WNIOSKI

1. Zwiększona liczba leukocytów we krwi obwodowej oraz wzrost stężenia białka C-reaktywnego w surowicy krwi u kobiet z dokonanym porodem przedwczesnym nie jest uwarunkowana obecnością nacieków zapalnych w płodach jako wyznacznika obecności stanu zapalnego.
2. Jednoczasowe oznaczenie WBC, stężenia białka C-reaktywnego oraz składników C3 i C4 dopełniacza w surowicy krwi okazuje się mieć istotne znaczenie w przewidywaniu wystąpienia porodu przedwczesnego.

PIŚMIENNICTWO:

- [1] Czajka R. Nieprawidłowy czas trwania ciąży. W: Ciąża wysokiego ryzyka. Red. G Bręborowicz, Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2000: 111–128.

- [2] Lawn J, Gravett M, Nunes T et al. Global report on preterm birth and stillbirth (1 of 7): definitions, descriptions of the burden and opportunities to improve data. *BMC Pregnancy Childbirth* 2010; 10: 1–22.
- [3] Lawn J, Wilczynska-Ketende K, Cousens S. Estimating the causes of 4 milion neonatal deaths in the year 2000. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 706–718.
- [4] Genc M, Ford C. The clinical use of inflammatory markers during pregnancy. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2010; 22: 116–121.
- [5] Dollner H, Vatten L, Halgunset J et al. Histologic chorioamnionitis and umbilical serum levels of pro inflammatory cytokines and cytokine inhibitors. *BJOG* 2002; 109(5): 534–539.
- [6] Nowak M, Oszukowski P, Jaczewski B i wsp. Wyniki oznaczeń wybranych cytokin w surowicy ciążarnych oraz rodzących przedwcześnie i o czasie. *Gin Pol* 2001; 12: 1158–1162.
- [7] Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Stężenia wybranych cytokin w surowicy ciążarnych z przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego. *Gin Pol* 2000; 8: 746–751.
- [8] Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Związek stężenia IL-6 i TNF-alfa z liczbą ciąż i porodów u pacjentek z przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego. *Gin Pol*; 8: 752–757.
- [9] Słomko Z, Stasiak A. Zakażenia w etiologii porodu przedwczesnego. *Klin Perinat i Gin* 1994; 10: 5–29.
- [10] Splichal I, Trebichavsky I. Cytokines and other important inflammatory mediators in gestation and bacterial intraamniotic infections. *Folia Microbiol* 2001; 46(4): 345–351.
- [11] Raba G, Kotarski J. Ocena wybranych wykładników morfologicznych zapalenia w popłodach z samoistnych porodów przedwczesnych. *Gin Pol* 2010; 81: 435–440.
- [12] Zeman K. Współczesne poglądy na rolę granulocytów obojętnochłonnych (neutrofilów) w procesach zapalnych. I. Patofizjologiczne podstawy udziału neutrofilów w zapaleniu. *Pol J Immunol* 1993; 18: 3–21.
- [13] Malinowski A, Zeman K. Immunologiczne mechanizmy utrzymania ciąży. W: Malinowski A, Zeman K, Wilczyński J. *Immunologia ciąży, Seminaria z medycyny perinatalnej*, 1999; IV: 9–46.
- [14] Hoffman JA, Kafatos FC, Janeway CA et al. Phylogenetic perspectives in innate immunity. *Science* 1999; 284: 1313–1318.
- [15] Bręborowicz G, Drews K, Słomko Z i wsp. Zakażenia wewnątrzrodniowe. W: Zakażenia perinatalne. Tom II. Red. Z Słomko, K Drews), Poznańskie Zakłady Graficzne SA, Poznań 2001: 81–94.
- [16] Drews K, Słomko Z, Malinowski A. Immunologiczne aspekty zakażeń perinatalnych W: Zakażenia perinatalne. Tom I. Red. Z Słomko, K Drews, Poznańskie Zakłady Graficzne SA, Poznań 2001: 52–66.
- [17] Gomez R, Ghezzi F, Romero R et al. Premature labor and intra-amniotic infection. *Clinical Aspects and Role of the Cytokines in Diagnosis and Pathophysiology*. *Clin Perinatol* 1995; 22: 281–343.
- [18] Hawrylyshin P, Bernstein P, Milligan JE et al. Premature rupture of membranes. The role of C-reactive protein in the prediction of chorioamnionitis. *Am J Obstet Gynecol* 1983; 147: 240.
- [19] Iams JD. Prediction and early detection of preterm labor. *Obstet & Gynecol* 2003; 101: 402–412.
- [20] Kamiński K. Poród przedwczesny – wybrane zagadnienia ze szczególnym uwzględnieniem stanów infekcyjnych. *Nowa Medycyna. Ginekologia II* 1995; 8: 32–35.
- [21] Mijovic G, Lukic G, Jokmanovic N et al. Impact of vaginal and cervical colonization/infection on preterm delivery. *Vojnosanit Pregl* 2008; 65: 273–280.
- [22] Poniedziałek-Czajkowska E, Leszczyńska-Gorzelak B, Oleszczuk J. Związek stężenia cytokin prozapalnych we krwi ciążarnych z przedwczesnym pęknięciem pęcherza płodowego z indeksem płynu owodniowego. *Gin Pol* 2001; 12: 1163–1169.
- [23] Thomson AJ, Telfer JF, Young A et al. Leukocytes infiltrate the myometrium during human parturition: further evidence that labour is an inflammatory process. *Hum Reprod* 1999; 14: 229–236.
- [24] Romejko E, Więch K, Ahmeds S i wsp. Wpływ dodatniego posiewu z kanału szyjki macicy u rodzącej na przebieg porodu, położu i stanu noworodka. *Perinatal Neonatal Gin* 2008; 1: 111–115.
- [25] Czekanowski R. Poród przedwczesny. *Biuletyn Suwalskiego Towarzystwa Ginekologicznego* 1994; 12: 5–26.
- [26] Seremak-Mrozikiewicz A, Lorenc A, Barlik M i wsp. Stężenie wybranych cytokin u kobiet z przedwczesnym pęknięciem błon płodowych i porodem przedwczesnym – badanie wstępne. *Gin Pol* 2011; 82: 576–582.
- [27] Tomaszewski JT. *Diagnostyka laboratoryjna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 1997.
- [28] Daunter B. *Immunology of pregnancy: towards a unifying hypothesis*. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 1992; 43: 81–95.
- [29] Jakóbisiak M. *Immunologia*. Wydawnictwo Naukowe PWN, Warszawa 1998.
- [30] Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunologia*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2000: 43–59.
- [31] Nowak M, Oszukowski P, Pięta A i wsp. Przydatność oznaczeń wybranych cytokin w surowicy ciążarnych w przewidywaniu skuteczności tokolizy w przypadkach zagrażającego porodu przedwczesnego. *Gin Pol* 1998; 12: 997–1002.

- [32] Torbe A, Czajka R. Proinflammatory Cytokines and other indications of inflammation in cervico-vaginal secretions and preterm delivery. *Int J Gynaecol Obstet* 2004; 87(2): 125–130.
- [33] Teichman AT, Arendt P, Speer CP. Premature rupture of the membranes and amniotic infections – the significance of laboratory tests. *Eur J Obstet Gynecol and Repr Biol* 1990; 34: 217–222.
- [34] Sharon L, Hillier PhD. The relationship between lower- and upper-genital-tract infection in pregnancy. *Contemporary Ob/Gyn*; 1: 105.
- [35] Bręborowicz G, Drews K, Pieńkowski W. Zakażenia wewnątrzrodniowe. W: *Ciąża wysokiego ryzyka*. Red. G Bręborowicz. Ośrodek Wydawnictw Naukowych, Poznań 2010; 193–210.
- [36] Czajka R, Kwiatkowski S, Błazejczak A i wsp. Perinatalne zakażenia bakteryjne i grzybicze w przedwczesnym zakończeniu ciąży. *Prz Ginek-Poł* 2009; 9: 117–120.
- [37] Elimian A, Figueroa R, Canterino J et al. Amniotic fluid complement C3 as a marker of intra-amniotic infection. *Obstet Gynecol* 1998; 92(1): 72–76.
- [38] Holly I, Handzo I, Dolezalova S et al. [Immunologic parameters in women with threatened premature labor] [Article in Slovak]. *Cesk Gynekol* 1993; 58(4): 176–179.

Adres do korespondencji:

dr n. med. Izabela Lewandowska-Andruszuk
Wydział Nauk o Zdrowiu UJK
25-317 Kielce, al. IX Wieków Kielc 19
e-mail: iandr@op.pl
tel. +48 502 612 260

