

DOI: 10.52705/2788-6190-2025-02.1-01
УДК 618.4-089.888.11:618.2-002.3

Біохімічні та імунологічні предиктори індукції пологів у жінок з передчасним розривом плодових оболонок

В. В. Буренко, Д. О. Говсєєв

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

Мета дослідження: вивчення рівнів антитіл до шаперонінів HSP60 та GroEL як потенційних маркерів ефективності індукції у жінок з передчасним розривом плодових оболонок (ПРПО).

Матеріали та методи. У когортне проспективне дослідження увійшли 79 вагітних з ПРПО, яким провели індукцію пологів. За успішністю індукції жінки були розподілені на дві групи – 46 (58%) мали успішну індукцію, а 33 (42%) потребували кесаревого розтину після невдалої спроби індукції. Критеріями виключення були багатоплідна вагітність, пологи раніше 37-го тижня, мертвонародження, наявність екстрагенітальної патології.

Дослідження проводили в умовах відсутності клінічних ознак інфекції. Усі значення біохімічних показників були отримані після аналізу сироватки крові, відразу після діагностування ПРПО.

Результати. Рівні антитіл до білка HSP60 становили $149,27 \pm 53,99$ та $196,41 \pm 55,58$, а до GroEL – $136,82 \pm 32,3$ нг/мл та $143,87 \pm 30,04$ нг/мл у групах з неуспішною та успішною індукцією пологів відповідно. Проведений статистичний аналіз свідчить про наявний значущий ($p < 0,05$) зв'язок між показником антитіл до HSP60 та успішністю проведення індукції. Кореляційний аналіз продемонстрував слабкий позитивний зв'язок між концентраціями імуноглобулінів до шаперонінів HSP60 та GroEL ($r = 0,253$; $p < 0,05$), що, вірогідно, обумовлено їх гомологією. Основним фактором успішності індукції у побудованій моделі є рівень антитіл до HSP60. Рівень антитіл до шапероніну мав позитивний зв'язок з рівнем успіху індукції. Була отримана наступна формула логістичної регресії: $\text{logit}(P) = -1,69 + 0,012 \times (\text{антитіла до HSP60})$.

Розрахована площа під кривою становила 0,705 (95% ДІ = 0,579–0,832), чутливість моделі – 0,87, специфічність – 0,58. Оптимальним діагностичним пороговим значенням було визначено 0,45 за Yoden індексом.

Висновки. Рівень імуноглобулінів до HSP60 у сироватці крові є перспективним біохімічним маркером успішності індукції пологів при ПРПО. Виявлений статистично значущий зв'язок між концентрацією антитіл до HSP60 та успіхом індукції свідчить про потенційну участь цього білка в механізмах стерильного запалення та дозрівання шийки матки.

Ключові слова: передчасний розрив плодових оболонок, індукція пологів, перинатальні результати, логістичний регресійний аналіз, HSP60, GroEL.

Перинатологія та репродуктологія: від наукових досліджень до практики | Perinatology and reproductology: from research to practice

Передчасний розрив плодових оболонок (ПРПО) при доношеній вагітності (37–42 тиж) асоціюється з підвищеним ризиком хоріоамніоніту, неонатальних інфекцій та потребою у медикаментозній індукції пологів [1].

Незважаючи на впровадження стандартизованих протоколів стимуляції, ефективність індукції у частини пацієнток залишається низькою, що зумовлює підвищення частоти кесарева розтину [2].

Молекулярні маркери, зокрема біохімічні та імунологічні показники, залишаються недостатньо вивченими як потенційні індикатори готовності шийки матки до пологів і прогностичні чинники ефективної індукції.

У цьому контексті набуває значущості дослідження молекулярних маркерів асептичного запалення, що можуть впливати на дозрівання шийки матки. Одними з таких є білки теплового шоку – шапероніни, зокрема ендогенний HSP60. Відомо, що він може зв'язуватися з Toll-подібними рецепторами (TLR2, TLR4) на клітинах вродженого імунітету, активуючи сигнальні каскади з участю транскрипційного фактора NF- κ B і NLRP3-інфламасоми [3]. Це призводить до секреції прозапальних цитокінів (IL-1 β , IL-6, IL-8) та матриксних металопротеїназ (MMP-2, MMP-9), які сприяють ремоделюванню шийки матки [4].

Імунна відповідь організму на шаперонін GroEL, як бактеріального гомолога HSP60, може також відображати наявність перехресної реактивності або вплив субклінічної мікробної колонізації [4]. У низці досліджень продемонстровано, що підвищений титр таких антитіл може асоціюватися з дисбалансом між фізіологічним асептичним запаленням і надмірною імунною активацією, а також є маркером можливих аутоімунних реакцій та клітинного стресу [3, 5]. Залежно від ендо- та екзогенних чинників це може призводити або до активації запальних каскадів чи їх підсилення, або до формування імунної толерантності, що модифікує дозрівання шийки матки та скоротливу здатність міометрія, що зі свого боку впливає на індукцію пологів [6]. Ці механізми описані переважно в експериментальних моделях, розуміння їх можливості використання у клінічному прогнозуванні є перспективним напрямком.

Мета дослідження: вивчення рівнів антитіл до шаперонінів HSP60 та GroEL як потенційних маркерів ефективності індукції у жінок з ПРПО.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Проведено когортне проспективне дослідження вагітних з ПРПО, які підходили для проведення протоколу індукції пологів [7]. Ці дані були зібрані в КНП «Перинатальний центр міста Києва» та згодом були використані для анонімної ретроспективної бази даних з 1 січня 2024 року до 31 грудня 2024 року. Набір даних створений за допомогою електронних медичних записів, зібраних медичним персоналом. Дані додатково було перевірено на наявність невідповідностей. Дані про породілля, перебіг пологів і стан новонародженого фіксуються в комп'ютерній базі даних медичним персоналом під час і відразу після пологів. Усього було індуковано 79 жінок, враховуючи критерії виключення.

У дослідження включено 79 вагітних, з яких 46 (58%) мали успішну індукцію, а 33 (42%) потребували кесарева розтину після невдалої спроби індукції.

Критерієм включення була жива одноплідна вагітність з терміном гестації 37–42 тиж.

Критерії виключення:

- багатоплідна вагітність,
- пологи раніше 37 тиж,

- мертвонародження,
- наявність екстрагенітальної патології.

Дослідження проводили в умовах відсутності клінічних ознак інфекції. Для контролю системного запального статусу проаналізовано концентрацію С-реактивного білка, прозапальних цитокінів (IL-6, IL-8), активіну А, а також параметри лейкоцитарної формули у межах референтних значень. Такий підхід дозволяє зосередитися на асептичних імунологічних механізмах дозрівання шийки матки.

Усі значення біохімічних показників були отримані після аналізу сироватки крові, відразу після діагностування ПРПО.

Статистичний аналіз проводили з використанням програмного забезпечення RStudio версії. 24.12.0 (Posit, PBC, Boston, MA, USA). Перевірка на нормальність проводилась за тестом Шапіро–Уїлка та Колмогорова–Смірнова. Для опису даних розподілів відповідних нормальному використовувалось середнє значення (M) та стандартне відхилення (SD), а для відмінних від нормального – медіана (Me) та міжквартильна відстань (IQR). Порівняння показників між групами параметричних даних проводились за допомогою t-тесту Стюдента, а непараметричні – за допомогою U-критерію Манна-Уїтні. Силу взаємозв'язку між показниками було виміряно за допомогою кореляційних коефіцієнтів Стюдента для значень з нормальним розподілом та Спірмена – для розподілів відмінних від нормального. Для встановлення впливу ознак на успішність індукції використовували логістичну регресію. Рівень статистичної значущості був встановлений на $p < 0,05$.

Проведення дослідження схвалено локальною етичною комісією КНП «Перинатальний центр міста Києва» та біоетичною радою Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Загальна вибірка була поділена на «Успішну індукцію» ($n = 46$) та «Неуспішну індукцію» ($n = 33$). Значення показників інтерлейкіну-6 (ІЛ-6) та інтерлейкіну-8 (ІЛ-8) відповідали нормальному розподілу в кожній групі та загалом. Розподіл значення антитіл до HSP60 та GroEl, активіну А, С-реактивного білка, лейкоцитів були відмінні від нормального в кожній групі та загалом (таблиця).

Проведений статистичний аналіз свідчить про наявний значущий ($p < 0,05$) зв'язок між показником антитіл до HSP60 та успішністю проведення індукції. Інші показники не мають статистично значущої різниці між групами.

Кореляційний аналіз продемонстрував очікуваний сильний взаємозв'язок ($r = 0,634$; $p < 0,05$) між показниками ІЛ-6 та ІЛ-8, а також слабкий позитивний зв'язок між концентраціями імуноглобулінів до шаперонінів HSP60 та GroEl ($r = 0,253$; $p < 0,05$), що, вірогідно, обумовлено їх гомологією.

Основним фактором успішності індукції є рівень антитіл до HSP60. Параметр мав статистично значущий вплив на фінальну модель. Рівень антитіл до шапероніну мав позитивний зв'язок з рівнем успіху індукції. Була отримана наступна формула логістичної регресії:

$$\text{logit}(P) = -1,69 + 0,012 \times (\text{антитіла до HSP60}).$$

Розрахована площа під кривою становила 0,705 (95% ДІ = 0,579–0,832), що свідчить про помірну здатність побудованої моделі до прогнозування. Чутливість моделі становить 0,87, специфічність – 0,58. Оптимальним діагностичним пороговим значенням було визначено 0,45 за Yoden індексом (рисунок).

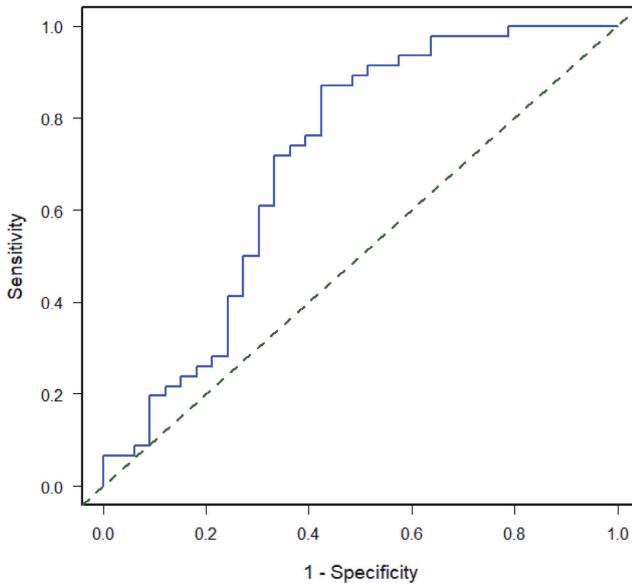
Описова статистика та порівняння значень між групами

Фактор	Група	M	SD	Me	IQR (IQ – IIIQ)	p
Антитіла до HSP60, нг/мл	Неуспішна індукція	149,27	53,99	129,00	109–160	<0,05*
	Успішна індукція	196,41	55,58	182,00	160–234	
Антитіла до GroEI, нг/мл	Неуспішна індукція	136,82	32,30	133,00	111–154	0,272
	Успішна індукція	143,87	30,04	141,00	125–156	
Активін А, нг/мл	Неуспішна індукція	4,867	1,324	4,900	3,62–5,87	0,325
	Успішна індукція	5,181	1,269	5,240	4,41–6,01	
ІЛ-6, пг/мл	Неуспішна індукція	6,964	0,942	6,850	6,39–7,79	0,093
	Успішна індукція	7,111	1,178	7,290	6,21–8,06	
ІЛ-8, пг/мл	Неуспішна індукція	15,254	2,197	15,400	14,06–17,07	0,633
	Успішна індукція	16,346	2,013	16,170	14,78–18,05	
С-реактивний білок, мг/л	Неуспішна індукція	3,152	1,743	3,000	2–4,5	0,598
	Успішна індукція	2,957	1,689	3,000	2–4	
Лейкоцити, 10 ⁹ /л	Неуспішна індукція	9,670	2,847	9,000	7,5–12	0,193
	Успішна індукція	10,520	2,919	10,500	8–13	

Примітка. * – Різниця між показника групами статистично значима на рівні $p < 0,05$.

Результати дослідження продемонстрували зв'язок між рівнями антитіл до HSP60 у сироватці крові та успішністю індукції пологів у жінок з ПРПО, що підтверджує роль цієї молекули в процесах асептичного запалення, які впливають на дозрівання шийки матки і можливість ефективної індукції пологів [5].

Отримані дані доповнюють наше розуміння можливих механізмів впливу не-інфекційних запальних факторів на перебіг пологів та ефективність індукції. Механізми впливу HSP60 на прогресування пологів можуть бути пов'язані з активацією каскадів запальних реакцій, що зі свого боку може мати значний вплив на функцію міометрія та шийки матки, підвищуючи їх чутливість до простагландинів і стимулюючи прогестеронові рецептори [4, 5]. Це відкриває нові можливості для



ROC-крива моделі логістичної регресії

розробки терапевтичних стратегій, спрямованих на поліпшення результатів індукції пологів.

Невисока прогностична потужність створеної моделі може бути пояснена як обмеженою вибіркою груп у дослідженні, так і невивченими аспектами механізмів асептичного запалення, що можуть взаємодіяти з HSP60. Зокрема, існує потреба в дослідженнях інших молекул, які можуть сприяти або інгібувати запальні реакції, а також у вивченні їхнього взаємного впливу на процеси пологів.

Відомо, що підвищення рівня HSP60 може бути маркером не лише запальних процесів, а й стресових факторів, що активують адаптивні механізми в організмі [6]. Повний механізм впливу теплових білків на пологи та репродуктивне здоров'я в цілому досі є недостатньо описаним.

Подальші дослідження повинні зосереджуватися на більш детальному вивченні молекулярних шляхів, через які HSP60 та інші біохімічні маркери можуть впливати на процеси індукції пологів.

Потенційними напрямками можуть бути дослідження комбінацій маркерів для підвищення точності прогностичних моделей, а також аналіз можливостей індивідуалізації підходів до лікування, зокрема вивчення впливу екзогенних та ендогенних факторів, таких як генетична схильність або раніше перенесені запальні процеси.

Особливу увагу слід звернути на розроблення нових біомаркерів для раннього виявлення жінок, які можуть потребувати індивідуалізованих терапевтичних підходів, що дозволить покращити результати індукції пологів і зменшити ризики для матері та плода.

Продовження досліджень у цій сфері має потенціал не лише для покращення медичних стратегій щодо індукції пологів, а й для загального розширення знань про механізми запальних процесів, що відіграють важливу роль в акушерстві та гінекології.

ВИСНОВКИ

Рівень імуноглобулінів до HSP60 у сироватці крові є перспективним біохімічним маркером успішності індукції пологів при ПРПО. Виявлений статистично значущий зв'язок між концентрацією антитіл до HSP60 та успіхом індукції свідчить про потенційну участь цього білка в механізмах стерильного запалення та дозрівання шийки матки.

Подальші дослідження повинні спрямовуватися на більш глибоке вивчення механізмів дії HSP60 та його потенційне використання як прогностичного маркера ефективності індукції пологів.

Biochemical and immunological predictors of labor induction in women with preterm premature rupture of membranes

V. V. Burenko, D. O. Govsieiev

The objective: to investigate the levels of antibodies against chaperonins HSP60 and GroEL as potential markers of the effectiveness of labor induction in women with preterm premature rupture of membranes (PPROM).

Materials and methods. A prospective cohort study was conducted including 79 pregnant women with PPRM who underwent labor induction. Based on the success of induction, the women were divided into two groups: 46 (58%) experienced successful induction, while 33 (42%) required cesarean section after an unsuccessful induction attempt. Exclusion criteria were multiple pregnancy, delivery before 37 weeks of gestation, stillbirth, and the presence of extragenital pathology.

The study was carried out in the absence of clinical signs of infection. All biochemical parameters were obtained after serum analysis, performed immediately following the diagnosis of PPRM.

Results. Antibody levels to HSP60 were 149.27 ± 53.99 and 196.41 ± 55.58 , and to GroEL 136.82 ± 32.3 and 143.87 ± 30.04 ng/mL in the groups with unsuccessful and successful labor induction, respectively. Statistical analysis revealed a significant ($p < 0.05$) association between the level of antibodies to HSP60 and the success of labor induction. Correlation analysis demonstrated a weak positive relationship between immunoglobulin concentrations to chaperonins HSP60 and GroEL ($r = 0.253$; $p < 0.05$), which is likely attributable to their homology. In the constructed model, the primary factor associated with successful induction was the level of antibodies to HSP60. The antibody level to the chaperonin showed a positive correlation with the likelihood of successful induction. The following logistic regression formula was obtained: $\text{logit}(P) = -1.69 + 0.012 \times (\text{антитіла до HSP60})$.

The calculated area under the curve (AUC) was 0.705 (95% CI = 0.579–0.832), with a model sensitivity of 0.87 and specificity of 0.58. The optimal diagnostic threshold was determined to be 0.45 according to the Youden index.

Conclusions. The serum level of immunoglobulins to HSP60 is a promising biochemical marker for the success of labor induction in cases of PPRM. The statistically significant association between antibody concentration to HSP60 and induction success suggests a potential involvement of this protein in the mechanisms of sterile inflammation and cervical maturation.

Keywords: preterm premature rupture of membranes, labor induction, perinatal outcomes, logistic regression analysis, HSP60, GroEL.

Відомості про авторів

Буренко Валерія Вадимівна – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0002-1412-3568, e-mail: valeriaburenko@icloud.com

Говсєєв Дмитро Олександрович – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, м. Київ

ORCID: 0000-0001-9669-0218

Information about the authors

Burenko Valeriia V. – Bohomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0002-1412-3568, e-mail: valeriaburenko@icloud.com

Govsieiev Dmytro O. – Bogomolets National Medical University, Kyiv

ORCID: 0000-0001-9669-0218

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Prelabor Rupture of Membranes (2020). *Obstetrics & Gynecology*, 135(3), e80–e97. DOI: 10.1097/aog.0000000000003700
2. Grobman W.A., Rice M.M., Reddy U.M. et al. (2018). Labor Induction versus Expectant Management in Low-Risk Nulliparous Women. *New England Journal of Medicine*, 379(6), 513–523. DOI: 10.1056/NEJMoa1800566
3. Jee B., Dhar R., Singh S., Karmakar S. (2021). Heat Shock Proteins and Their Role in Pregnancy: Redefining the Function of "Old Rum in a New Bottle". *Front Cell Dev Biol*, 9:648463. DOI: 10.3389/fcell.2021.648463. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8116900/>
4. Zhang L., Duan M., Pu X., Zheng H., Ning X., Tu Y., et al. (2024). GroEL triggers NLRP3 inflammasome activation through the TLR/NF- κ B p-p65 axis in human periodontal ligament stem cells. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*, 56(9):1340–1351. DOI: 10.3724/abbs.2024050. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC11532219/>
5. Singh MK, Shin Y, Han S, Ha J, Tiwari PK, Kim SS, Kang I. Molecular Chaperonin HSP60: Current Understanding and Future Prospects. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024; 25(10):5483. <https://doi.org/10.3390/ijms25105483>
6. Swaroop S, Mahadevan A, Shankar SK, Adlakha YK, Basu A. HSP60 critically regulates endogenous IL-1 β production in activated microglia by stimulating NLRP3 inflammasome pathway. *J Neuroinflammation*. 2018 Jun 9;15(1):177. doi: 10.1186/s12974-018-1214-5. Erratum in: *J Neuroinflammation*. 2018 Nov 15;15(1):317. doi: 10.1186/s12974-018-1355-6. PMID: 29885667; PMCID: PMC5994257.
7. Міністерство охорони здоров'я України наказ № 1533 від 25.08.2023. <https://zakon.rada.gov.ua/rada/show/v1533282-23>