

УДК: 618.15-007.62+618.177

ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЇ ТА ЛОКАЛЬНОЇ КОНЦЕНТРАЦІЇ ПРОЗАПАЛЬНИХ ЦИТОКІНІВ У ЖІНОК З ЕНДОМЕТРІОЗОМ, АСОЦІЙОВАНИМ З БЕЗПЛІДДЯМ

КОВАЛЬ Г.Д.

Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці)

Вступ. Сьогодні на Україні від безпліддя страждають близько 10-15% сімей – це приблизно мільйон неплідних подружніх пар з різних причин. Серед різноманітних чинників, що спричиняють порушення репродукції актуальне значення має ендометріоз, який вражає 6-10% жінок фертильного віку, а у частці пацієнток з порушеною дітородною функцією становить за від 25 до 40 % та є другим за частотою (після запальних процесів) захворюванням репродуктивних органів, яке спричиняє безпліддя [1,2,3,4]. Оскільки ендометріодні гетеротопії присутні в черевній порожнині, то вони знаходяться в безпосередньому контакті з перитонеальною рідиною, котра містить велику кількість елементів імунної системи, які повинні здійснювати контроль гомеостазу. Тим не менше, при ендометріозі спостерігається не тільки вихід маткового ендометрію в позаматковий простір, але і його розростання [5,6,7,8]. Для глибшого розуміння патогенезу ендометріозу, слід проаналізувати різноманітні механізми імунної системи та її середників, які задіяні у розвитку та прогресуванні цього захворювання. В центрі наукової уваги стала проблема балансу цитокінів Th1/Th2 в перитонеальній рідині хворих з ендометріозом [8,9,10,11]. Однак, дані досить суперечливі, що ще раз підкреслює необхідність дослідження обраного питання [12,13,14,16,16]. В той же час цікавість до цитокінової регуляції розвитку ендометріозу та безпліддя ґрунтується на клінічних потребах, так як цитокіни можуть слугувати маркерами як самого ендометріозу так і спричиненого ним безпліддя.

Мета дослідження: встановити особливості системної та локальної продукції прозапальних цитокінів при ендометріозі асоційованому з безпліддям.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Обстежено 52 жінки репродуктивного віку (від 18 до 43 років), які звернулися в клініку з проблемами безпліддя (як I так і II типу, впродовж не менше ніж 2 років). Всім пацієнткам була проведена діагностично-лікувальна лапароскопія, під час якої було встановлено візуальну картину ендометріозу, що підтвердилося результатами гістологічного дослідження. Контрольну групу склали 26 практично здорових жінок віком від 21 до 44 років зі встановленим чоловічим фактором безпліддя у шлюбі. На момент дослідження у жінок обох груп не було виявлено будь-якої патології з боку інших органів та систем. Всі операції проводилися в інтервалі 14-20 днів менструального циклу. Перитонеальна рідина відбиралася під час проведення лапароскопії, а кров - перед цією процедурою. Дослідження всіх цитокінів проводили імуноферментним методом на наборах фірми «Вектор Бест» виробництва Росія. Визначення ІЛ-2, ФНП- α та ІФН- γ проводили на приладі «STAT FAX 303 PLUS» а ІЛ-1 β – на приладі «TECAN SUNRISE». Всі отримані числові дані обробляли за допомогою комп'ютерної програми «Past» з використанням критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження вмісту цитокінів у сироватці крові жінок, хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям показали статистично достовірне зниження рівня ІЛ-2 (<0,05) та підвищення рівня ФНП- α (<0,05), причому зниження концентрації ІЛ-2 спостерігалось у 3,95 рази. Для показників концентрації ІЛ-1 β та ІФН- γ не виявлено достовірної різниці з такими показниками в контрольній групі – >0,05 (табл. 1).

Таблиця 1

Рівень цитокінів у сироватці крові хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям (M \pm m)

№	Групи хворих	К-сть хворих (n)	ІФН- γ пг/мл	ФНП- α пг/мл	ІЛ-1 β пг/мл	ІЛ-2 пг/мл
1	Досліджувана група	52	24,8 \pm 0,8	11,7 \pm 2,2	29,7 \pm 2,6	7,1 \pm 2,0
2	Контрольна група	30	27,1 \pm 1,4	5,2 \pm 0,7	29,4 \pm 3,2	28,1 \pm 6,2
p			>0,05**	<0,05*	>0,05**	<0,05*

Примітка: P відображає статистичну вірогідність різниці між показниками досліджуваної та контрольної груп. P<0,05* – достовірна різниця, P>0,05** – не має достовірної різниці.

Дослідження вмісту прозапальних цитокінів у перитонеальній рідині жінок, хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям продемонструвало достовірне підвищення в порівнянні з контролем рівнів ІЛ-2 (<0,001), ІФН-γ (<0,05)

та ФНП-α (<0,001) при недостовірній різниці для ІЛ-1β (>0,05), причому збільшення ІЛ-2 відмічається аж в 37,72 рази, а ФНП-α в 5,41 рази (табл. 2).

Таблиця 2

Вміст цитокінів у перитонеальній рідині хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям (M±m)

№	Групи хворих	К-сть хворих (n)	ІФН-γ пг/мл	ФНП-α пг/мл	ІЛ-1β пг/мл	ІЛ-2 пг/мл
1	Досліджувана група	52	42,6±1,6	16,8±0,6	20,4±0,8	114,3±2,7
2	Контрольна група	30	20,5±0,5	3,1±0,4	18,4±0,5	3,0±0,3
ρ			<0,05*	<0,001 **	>0,05*	<0,001**

Примітка: ρ відображає статистичну вірогідність різниці між показниками досліджуваної та контрольної груп. P<0,05 – * та P<0,001 – ** - є достовірні різниці.

З метою проведення порівняльної характеристики системної та локальної продукції цитокінів було проведено обчислення статистично вірогідної різниці між показниками сироватки крові та перитонеальної рідини у жінок хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям. Порівняння продукції прозапальних цитокінів в сироватці крові з такими в перитонеальній рідині продемонструвало достовірне зниження в крові

рівня ІЛ-2 (<0,001), ІФН-γ (<0,05), ФНП-α (<0,05) та підвищення концентрації ІЛ-1β (<0,05). Найбільш виражених змін зазнали рівні ІЛ-2 - зниження рівня в сироватці крові в порівнянні з таким в перитонеальній рідині (або навпаки – зростання в перитонеальній рідині по відношенню до сироватки крові) відмічається аж в 16,09 рази (табл. 3).

Таблиця 3

Порівняльна характеристика вмісту цитокінів у сироватці крові та перитонеальній рідині у хворих на ендометріоз асоційований з безпліддям (M±m)

№	Біологічні рідини	К-сть хворих (n)	ІФН-γ пг/мл	ФНП-α пг/мл	ІЛ-1β пг/мл	ІЛ-2 пг/мл
1	Сироватка крові	52	24,8±0,8	11,7±2,2	29,7±2,6	7,1±2,0
2	Перитонеальна рідина	52	42,6±1,6	16,8±0,6	20,4±0,8	114,3±2,7
ρ			<0,05	<0,05	<0,05	<0,001**

Примітка: ρ відображає статистичну вірогідність різниці між показниками сироватки крові та перитонеальної рідини. P<0,05 – * та P<0,001 – ** – є достовірні різниці.

Таким чином, для ендометріозу асоційованого з безпліддям є характерним значний дисбаланс прозапальних цитокінів як на системному так і на локальному рівнях, однак, він є більш вираженим для локальних цитокінів у порівнянні з системними, що пояснюється безпосередньою участю у місцевому запальному процесі, спричиненому ендометріозом.

ВИСНОВКИ

1. У крові жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям відмічається достовірне зниження концентрації ІЛ-2 та підвищення рівня ФНП-α за відсутності достовірної різниці для показників концентрації ІЛ-1β та ІФН-γ.
2. В перитонеальній рідині жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям відмічається суттєве збільшення ІЛ-2 – в 37,72 рази,

ФНП- α – в 5,41 рази та збільшення рівня ІФН- γ при недостовірній різниці для ІЛ-1 β .

3. Порівняння продукції цитокінів у крові та перитонеальній рідині вказує на достовірне зниження в крові рівня ІЛ-2, ІФН- γ та ФНО- α та зростання концентрації ІЛ-1 β . Найсуттєвіших змін зазнали рівні ІЛ-2 – зниження в крові відмічається аж в 16,09 рази.
4. Дослідження рівня цитокінів в крові та перитонеальній рідині може використовуватися в якості діагностичних маркерів ендометріозу асоційованого з безпліддям.

ЛІТЕРАТУРА

1. *Пересада О.А.* Клиника, диагностика и лечение генитального эндометриоза: Учеб. пособие. – Минск: Бел. наука, 2001. – 274 с.
2. *Адамян Л.В., Кулаков В.И., Андреева Е.Н.* Эндометриозы. – М.: Медицина. 2006. – 416 с.
3. *Герасимов А.М.* Причины бесплодия при наружном эндометриозе // Вестник акуш. гин. – 2008. – №1. – С. 31–35.
4. *Ищенко А.И., Кудрина Е.А.* Эндометриоз: диагностика и лечение. – М.: МИА. 2008. – 176 с.
5. *Крутова В.А., Галустьян С.А., Белкина Н.В.* Комплексное лечение женщин, страдающих бесплодием, ассоциированным с генитальным эндометриозом // Вестник акуш. гин. – 2008. – №2. – С. 46–49.
6. *Сотникова Н.Ю., Анциферова Ю.С., Филиппова Е.С., Красильникова А.К.* Роль цитокінів перитонеальної рідини в регуляції інвазивних властивостей ендометриальних кліток при ендометриозі // Мать и Дитя в Кузбассе. – 2011. – спец. выпуск №1. – С. 304–309.
7. *Allaire C.* Endometriosis and infertility: a review // J. Reprod. Med. – 2006. – Vol. 51, №3. – P. 164–168.
8. *Campo S., Campo V., Benagiano G.* Infertility and adenomyosis // Obstet. Gynecol. Int. – 2012. – Vol. 78, №12. –P. 956–960.
9. *Harada T., Iwabe T., Terakawa N.* Role of cytokines in endometriosis // Fertil. Steril. – 2001. – Vol. 76, №1. – P. 1–10.
10. *Iwabe T., Harada T., Terakawa N.* Role of cytokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 19–25.
11. *Senapati S., Barnhart K.* Managing endometriosis-associated infertility // Clin. Obstet. Gynecol. – 2011. – Vol.54, №4. – P. 720–726.
12. *Demir B, Guven S, Guven ES, Atamer Y, Gul T.* Serum IL-6 level may have role in the pathophysiology of unexplained infertility. Am J Reprod Immunol. 2009;62:261–267. [PubMed] та ін..

РЕЗЮМЕ

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА СИСТЕМНОЙ И ЛОКАЛЬНОЙ КОНЦЕНТРАЦИИ ПРОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ЦИТОКИНОВ У ЖЕНЩИН С ЭНДОМЕТРИОЗОМ, АССОЦИИРОВАННЫМ С БЕСПЛОДИЕМ

Г.Д. Коваль

Буковинский государственный медицинский университет

Эндометриоз занимает второе место среди причин женского бесплодия и ассоциируется с изменениями цитокиновой регуляции иммунного ответа. С целью определения роли провоспалительных цитокинов в системном и локальном иммунном ответе при эндометриозе связанным с бесплодием, была определена концентрация ИЛ-1 β , ИЛ-2, ФНО- α и ИФН- γ в сыворотке крови и перитонеальной жидкости в 52 женщин с эндометриозом объединенным с бесплодием. Полученные результаты указывают на значительный рост в перитонеальной жидкости уровней ИЛ-2, ФНО- α и ИФН γ в сравнении с такими в сыворотке крови и контрольной группе и почти достоверные изменения уровня ИЛ-1 β как в перитонеальной жидкости так и в сыворотке крови. Это свидетельствует о более важной роли именно локальной продукции провоспалительных цитокинов при эндометриозе ассоциированном с бесплодием.

Ключевые слова: эндометриоз, бесплодие, провоспалительные цитокины, интерлейкины, сыворотка крови, перитонеальная жидкость.

SUMMARY

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF SYSTEM AND LOCAL CONCENTRATION OF PROINFLAMMATORY CYTOKINES IN WOMEN WITH ENDOMETRIOSIS ASSOCIATED WITH INFERTILITY

H.D. Koval

Bukovinian state medical university (Chernivtsy)

Abstract. Endometriosis takes the second place among reasons of women infertility and associates with cytokines disregulation of immune response. There were investigated the levels of proinflammatory cytokines IL-1 β , IL-2, TNF- α and IFN- γ in blood serum and peritoneal fluid of 52 women with endometriosis and infertility with the aim of determination role of proinflammatory cytokines in system and local immune response and role of immune mediators in development of endometriosis combined with infertility. Achieved results show increase in peritoneal fluid levels of IL-2, TNF- α and IFN- γ comparatively with blood serum and control group and unreliable changes levels of IL-1 β in peritoneal fluid and blood serum. The above-mentioned shows the important role of local production of proinflammatory cytokines in development of endometriosis and infertility.

Key words: endometriosis, infertility, proinflammatory cytokines, interleukins, blood serum, peritoneal fluid.