

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ЦИТОКИНОВ И РОЛЬ ХРОНИЧЕСКОГО ЭНДОМЕТРИТА ПРИ ПРОЛИФЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЭНДОМЕТРИЯ

ГОУ ВПО Читинская государственная медицинская академия Росздрава (ректор – заслуженный врач РФ, д.м.н., профессор А.В.Говорин)

Резюме. *Исследованы уровни цитокинов (ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α) в аспиратах из полости матки у женщин с пролиферативными заболеваниями эндометрия. Выявлено, что их концентрации находятся в прямой зависимости от степени тяжести патологической трансформации эндометрия, достигая пиковых значений при неоплазии. При пролиферативных заболеваниях эндометрия в 53,8% выявлены патоморфологические признаки хронического эндометрита.*

Ключевые слова: *гиперплазии эндометрия, цитокины, хронический эндометрит.*

Злокачественные опухоли женской репродуктивной системы составляют примерно 40-45% случаев рака всех локализаций у женщин. Рак эндометрия занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения разных стран мира. Последнее время в России, так же как и в экономически развитых странах Европы и Северной Америки, имеется тенденция к росту числа злокачественных опухолей матки. Несмотря на то, что рак эндометрия чаще встречается у женщин, пребывающих в состоянии пре- и постменопаузы (75% женщин в возрасте старше 50 лет), тенденцией последних лет является омоложение контингента больных, страдающих данным заболеванием [4].

Учитывая, что в настоящее время основные методы выявления патологии эндометрия являются инвазивными, то на доклиническом этапе выявляемость пролиферативных заболеваний эндометрия, в частности, рака, остаётся не высокой. Огромное значение в профилактике рака эндометрия придаётся своевременной диагностике и лечению предраковых состояний. В настоящее время ведутся активные поиски опухолевых маркёров, которые позволят выставить диагноз неоплазии на доклиническом этапе.

Большую роль в онкогенезе и противораковой защите организма отводят цитокинам. В доступной литературе нет сведений о содержании цитокинов в эндометрии здоровых женщин и у пациенток с патологией эндометрия. Исходя из изложенного, в современных условиях для своевременной диагностики и адекватного лечения пролиферативных заболеваний приобретает большое значение изучение их патогенетических механизмов. Известно, что ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α продуцируются макрофагами и являются важнейшими регуляторами воспалительных процессов [1]. Совокупность этих цитокинов обеспечивает неспецифическую антибактериальную, противовирусную и противоопухолевую защиту организма [2].

Цель исследования - определение уровней провоспалительных цитокинов (интерлейкинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4, фактора некроза опухолей ФНО α) в аспиратах из полости матки и периферической крови здоровых женщин и пациенток с гиперплазиями и раком эндометрия и выявить закономерности их изменений в зависимости от вида патологической трансформации эндометрия.

Материалы и методы. Для решения поставленных задач нами были обследованы здоровые женщины, не имевшие когда-либо эпизодов заболеваний эндометрия, и пациентки с различными заболеваниями эндометрия, проходившие обследование и лечение на базах гинекологических отделений МУЗ "Родильный дом" №1, МУЗ "Родильный дом" №2 г.Читы и Областного онкологического диспансера г. Читы. Диагностика заболеваний эндометрия проведена в соответствии с классификацией ВОЗ (2002). Забор биологического материала из матки проводили по предложенной нами оригинальной методике (патент на изобретение №2369873 от 10.10.2009 г.). Концентрации цитокинов ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α определяли методом ИФА с помощью наборов реагентов "Вектор-Бест" (г. Новосибирск).

Результаты исследования и их обсуждение. Уровень ФНО α в аспиратах из полости матки был повышен в 2,9 раза у пациенток с простыми и сложными гиперплазиями эндометрия (ПГЭ и СГЭ), в 5 раз - при атипичной гиперплазии эндометрия (АГЭ) и в 87,8 раза при раке эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами (табл.1). При оценке

концентрации ФНОа в группах пациенток с патологией эндометрия выявлено, что содержание ФНОа в аспиратах из полости матки у женщин с АГЭ и раком эндометрия увеличивалось в 5,0 раз и в 29,8 раз соответственно по сравнению с ПГЭ и СГЭ, а концентрация ФНОа при раке эндометрия превосходила в 5,9 раза таковую при АГЭ.

Таблица 1

Содержание ФНОа в аспиратах из полости матки при пролиферативных заболеваниях эндометрия ($M \pm m$)

Исследуемые группы	n	ФНОа, пкг/мл
Здоровые женщины	20	13,2±2,5
Простая и сложная гиперплазия эндометрия без атипии	70	38,8±5,5 $P_1 < 0,05$
Атипичная гиперплазия эндометрия	15	194,1±12,6 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$
Рак эндометрия	15	1160±107,4 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,001$

Примечание:

P_1 - уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой

P_2 - уровень значимости различий по сравнению с простой и сложной гиперплазией эндометрия

P_3 - уровень значимости различий по сравнению с атипичной гиперплазией эндометрия

Показатели концентрации ФНОа в периферической крови у здоровых женщин и пациенток с патологией эндометрия достоверных отличий не имели ($p > 0,05$).

При сопоставлении полученных данных определено, что продукция ФНОа в аспиратах из полости матки при простой и сложной гиперплазии эндометрия выше в 45,6 раза, чем в периферической крови, при атипичной гиперплазии эндометрия - в 388,2 раза, а при раке эндометрия - в 1901,6 раза.

Уровень ИЛ-2 в аспиратах из полости матки был выше в 21 раз при простой и сложной гиперплазии эндометрия, в 25,7 раза - при атипичной гиперплазии эндометрия и в 36,4 раза при раке эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами (табл.2). При

сравнении концентраций ИЛ-2 в группах пациенток с различными видами гиперплазий эндометрия обнаружено, что показатели в аспиратах из полости матки у женщин с раком эндометрия в 1,7 раз и в 1,4 раз выше, чем при простой и сложной гиперплазии и атипичной гиперплазии эндометрия соответственно. При сопоставлении больных с простой и сложной гиперплазией эндометрия и с атипичной гиперплазией эндометрия обнаружено, что уровень ИЛ-2 в аспиратах из матки в последней группе больше в 1,2 раза.

Таблица 2

Содержание ИЛ-2 в аспиратах из полости матки при пролиферативных заболеваниях эндометрия ($M \pm m$)

Исследуемые группы	n	ИЛ-2, пкг/мл
Здоровые женщины	20	31,4±6,0
Простая и сложная гиперплазии эндометрия	70	661,4±50,1 $P_1 < 0,001$
Атипичная гиперплазия эндометрия	15	807,4±51,3 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,05$
Рак эндометрия	15	1142,4±137,5 $P_1 < 0,001$ $P_2 < 0,001$ $P_3 < 0,05$

Примечание: см. таблицу 1.

Показатели концентрации ИЛ-2 периферической крови у здоровых женщин и пациенток с патологией эндометрия достоверно не отличались ($p > 0,05$). При сопоставлении полученных данных - локальная продукция ИЛ-2 при ПГЭ и СГЭ выше в 15,7 раз, чем в периферической крови, при АГЭ - в 19,9 раз, а при раке эндометрия - в 31,7 раза.

В аспиратах из полости матки выявлено повышение уровней ИЛ-1β в 2,8 раз при ПГЭ и СГЭ, в 4,6 раза - при АГЭ и в 5 раз - при раке эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами. При этом уровни ИЛ-1β в аспиратах из полости матки у женщин с АГЭ и раком эндометрия в 1,6 раз и в 1,8 раз превышали таковые при ПГЭ и СГЭ, а концентрации ИЛ-1β при раке эндометрия и АГЭ достоверно не отличались (табл.3).

Таблица 3

Содержание ИЛ-1 β в аспиратах из полости матки при пролиферативных заболеваниях эндометрия (M \pm m)

Исследуемые группы	n	ИЛ-1 β , пкг/мл
Здоровые женщины	20	38,1 \pm 6,5
Простая и сложная гиперплазии эндометрия	70	107,3 \pm 7,1 P ₁ <0,001
Атипичная гиперплазия эндометрия	15	176,3 \pm 3,2 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001
Рак эндометрия	15	194,2 \pm 8,1 P ₁ <0,001 P ₂ <0,001 P ₃ >0,05

Примечание: см. таблицу 1.

Показатели концентраций ИЛ-1 β в периферической крови у здоровых женщин и пациенток с патологией эндометрия достоверно не отличались (p>0,05). При этом установлено, что локальная продукция ИЛ-1 β при ПГЭ и СГЭ выше в 2,8 раз, при АГЭ в 4,7 раз, а при раке эндометрия в 6,6 раз, чем в периферической крови.

Содержание ИЛ-4 в аспиратах из полости матки, а также концентрации ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α в периферической крови у здоровых женщин и пациенток с патологией эндометрия достоверно не отличаются (p>0,05).

При гистологическом исследовании биоптатов из полости матки признаки хронического эндометрита в пределах исследуемого материала выявлены у 48% (34) женщин с ПГЭ, СГЭ, у 60% (9) с АГЭ и у 53,3% (8) с раком эндометрия. В общей сложности наличие хронического воспалительного процесса в эндометрии было выявлено у 53,8% (51) женщин с пролиферативными заболеваниями эндометрия. Для оценки значимости показателей локальной продукции цитокинов, как дополнительных критериев, позволяющих предполагать наличие рака эндометрия, определяли их специфичность, чувствительность, прогностическую ценность положительного и отрицательного результатов [3].

Локальная продукция ФНО α в эндометрии, как диагностический тест, характеризуется наибольшей чувствительностью среди

изучаемых показателей уровней цитокинов: повышение содержания ФНО α в 10 раз и более можно выявить у 78% больных с раком эндометрия и только у 22% пациенток данный показатель будет неинформативным (табл.4). Повышение уровня ИЛ-2 в аспиратах из полости матки в 30 раз и более позволяет диагностировать рак эндометрия в 69 % случаях, а увеличение локальной продукции ИЛ-1 β в 4,5 раза и более диагностически значимо у 51% женщин с данным заболеванием.

Таблица 4

Диагностическая значимость показателей локальной продукции цитокинов при раке эндометрия

Показатели	Чувствительность	Специфичность	Прогностическая ценность положительного результата	Прогностическая ценность отрицательного результата
Повышение ИЛ-1 β в 4,5 раза и более	0,51	0,62	0,54	0,56
Повышение ИЛ-2 в 30 раз и более	0,69	0,41	0,49	0,54
Повышение ИЛ-4 в 2,4 раза	0,26	0,52	0,38	0,45
Повышение ФНО α в 10 раз и более	0,78	0,44	0,57	0,64

Таким образом, полученные данные позволяют считать, что увеличение локальной экспрессии ИЛ-2 в 30 раз и более, ФНО α в 10 раз и более, ИЛ-1 β в 4,5 раза и более в эндометрии может служить дополнительным диагностическим критерием неоплазии эндометрия. Наличие гистологических признаков хронического неспецифического воспаления эндометрия у пациенток с пролиферативными заболеваниями эндометрия является патоморфологическим объяснением выявленных нами высоких показателей локальной продукции провоспалительных цитокинов и подтверждает роль хронического эндометрита в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия [5,6].

Выводы:

1. При железистой, железисто-кистозной,

атипичной гиперплазиях и раке эндометрия повышается локальная продукция провоспалительных цитокинов ИЛ-1а, ФНОа и ИЛ-2, концентрации которых находятся в прямой зависимости от степени тяжести патологической трансформации эндометрия и кратно увеличиваются по мере прогрессирования гиперпластического процесса, достигая пиковых значений при неоплазии.

2. При пролиферативных заболеваниях эндометрия в 53,8% выявляются патоморфологические признаки хронического эндометрита.

Литература

1. Кашкин К.П. Цитокины иммунной системы: основные свойства и иммунобиологическая активность (лекция) / К.П. Кашкин // Клин. лаб. диагностика. - 1998. - №11. - С. 21-34.
2. Кетлинский С.А. Эндогенные иммуномо-

дуляторы / С.А. Кетлинский, С.С. Симбирцев, С.С. Воробьев. - СПб.: Гиппократ, 1992. - 256 с.

3. Котельников Г.П., Шпигель А.С. Доказательная медицина. Научно-обоснованная медицинская практика: Монография/ МЗ РФ СамГМУ.- Самара, 2000. - 116 с.
4. Озолия Л.А. Генетические аспекты гиперпластических процессов и рака эндометрия / Л.А. Озолия, А.В. Финковская, Т.Ф. Коваленко // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2003. - №6. - С. 23-26.
5. Пестрикова Т.Ю. Ранняя диагностика и патогенетическое обоснование терапии при гиперпластических процессах эндометрия / Т.Ю. Пестрикова, Н.И. Безрукова, В.А. Беликов // Акушерство и гинекология. - 2003. - №3. - С. 36-40.
6. Schoell W.M. Epidemiology and biology of cervical cancer / W.M. Schoell, M.F. Janicek, R. Mirhashemi // Semin. Surg. Oncol. - 1999. - Vol. 16. - P. 203-211.