

УДК : 618.15-007.62+618.177

ДІАГНОСТИЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ВИЗНАЧЕННЯ ЦИТОКІНІВ ДЛЯ ДІАГНОСТИКИ БЕЗПЛІДДЯ ПОЄДНАНОГО З ЕНДОМЕТРІОЗОМ*КОВАЛЬ Г.Д., ЧОП'ЯК В.В., ЮЗЬКО О.М.*Буковинський державний медичний університет (м. Чернівці),
Львівський Національний медичний університет ім. Д. Галицького (Львів)

Серед різноманітних чинників, що спричиняють порушення репродукції одним з ведучих є ендометріоз, який вражає за різними даними 7-15% жінок фертильного віку, займає третє місце серед захворювань репродуктивної сфери, а у частці пацієнток з порушеною дітородною функцією становить від 25 до 40 %. [1,2]. Ендометріоз поєднаний з безпліддям є серйозною медико-соціальною проблемою, так як викликає фізичні страждання (зокрема тазові болі), впливає на соціальне та психологічне благополуччя, змушує жінок шукати різноманітні (часто неефективні) методи подолання цієї проблеми, що тягне за собою витрачання великих коштів. Все це, безумовно, знижує якість життя пацієнток. Поглиблює актуальність проблеми ендометріозу поєднаного з безпліддям недостатність інформативних неінвазивних методів діагностики, адже «золотим стандартом» є лапароскопічна візуалізація, проблемою лікування є невисока ефективність відомих методів, які ґрунтуються, переважно, на гормональній терапії [3,4]. Згідно сучасних уявлень, признана роль у розвитку ендометріозу належить гормональним порушенням, генетичній схильності та імунному дисбалансу [4,5]. З точки зору імунологічної регуляції, ендометріоз одночасно має ознаки автотрансплантату, доброякісного метастазування та, безумовно, запального процесу. В цьому аспекті очевидним стає значення імунних факторів в регуляції ектопічного росту, адже основною задачею імунної системи є підтримка гомеостазу організму, яка повинна бути направленою в тому числі і на елімінацію ектопій. Однак, при ендометріозі відбувається не тільки поява ектопічних ектопій, але і їх розростання, що вказує на очевидні дефекти функції імунного нагляду, які виявляють ознаки небажаної «імунологічної толерантності». Вкрай незрозумілим є явище безпліддя на тлі ендометріозу, так як на всіх етапах репродуктивного процесу не виявляється явної патології, а імунологічна толерантність повинна сприяти фертильності. Загальноновизнано, що серед імунних факторів у розвитку ендометріозу та безпліддя важливу роль відіграють дефекти кілерних клітин, обмеження антигенпрезентуючої функції макрофагів та дисрегуляції ростових факторів та цитокінів [6,7]. Дослідження цитокінової регуляції розви-

тку безпліддя асоційованого з ендометріозом викликають увагу учених усього світу не тільки як патогенетичні чинники, а й як можливі маркери діагностики та мішені для терапевтичного втручання [8].

Однак, не дивлячись на велику кількість робіт присвячених проблемі безпліддя пов'язаного з ендометріозом та значні успіхи у вивченні цих захворювань, їх імунопатогенез залишається мало вивченим, а неінвазивні імунологічні методи діагностики малорозробленими.

Мета дослідження. Встановити діагностичну цінність визначення концентрації цитокінів у сироватці крові при діагностиці безпліддя поєднаного з ендометріозом.

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

Під спостереженням знаходилося 96 жінок репродуктивного віку з безпліддям поєднаним із зовнішнім генітальним ендометріозом (ЗГЕ) (віком від 18 до 43 років, середній вік становив 31,01 рік) та 33 жінки з безпліддям трубного генезу (віком від 19 до 44 років, середній вік становив 29,49 років). Всі жінки поступили в клініку з діагнозом безпліддя, впродовж не менше 2 років (середня тривалість безпліддя становила 4,4 роки). З метою в'яснення природи безпліддя всім пацієнткам була проведена діагностично-лікувальна лапароскопія, під час якої був встановлений кінцевий діагноз. Зокрема, діагноз ЗГЕ встановлювався на основі характерної візуальної картини, під час лапароскопічної операції, та підтверджувався результатами гістологічного дослідження. Кінцевий діагноз безпліддя трубного генезу також встановлювався під час лапароскопії на основі двобічної трубної непрохідності. Причому, контрольну групу склали пацієнтки, які на момент дослідження не мали ознак гострого запалення, а трубний фактор безпліддя був наслідком давно перенесеного запального процесу. Про це свідчили негативні результати мікробіологічних та вірусологічних досліджень. 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 лапароскопічного втручання, а кров - перед цією процедурою. Визначення рів-

нів цитокінів в сироватці крові та перитонеальній рідині проводили імуноферментним методом на наборах фірми "Вектор Бест" виробництва Росія на приладі «STAT FAX 303 PLUS». Одержані результати дослідження аналізувалися за допомогою комп'ютерних пакетів "STATISTICA" StatSoft Inc. та Excel XP для Windows на персональному комп'ютері з використанням параметричних і непараметричних методів обчислення. Для оцінки діагностичної цінності тестів визначали їх чутливість (ЧТ), специфічність (СП), прогностичну цінність позитивного (ПЦПР) та негативного (ПЦНР) результату з визначенням їх довірчих інтервалів (95% ДІ), а також позитивне та негативне відношення правдоподібності (ВП+, ВП-) результатів [8,9].

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

На попередніх етапах нашого дослідження було встановлено, що у жінок з безпліддям, асоційованим з ендометріозом відмічено достовірне зростання в сироватці крові прозапальних цитокінів: ІЛ-12, ІЛ-18, ФНП -α та достовірне зниження рівня ІЛ-2. Серед протизапальних цитокінів відмічалось достовірне зростання ІЛ-6 та ІЛ-10. Найбільших змін зазнали ІЛ-2, який знижувався в 3,9 рази та ФНП-α, який зростав більш ніж у 2 рази. Найбільшу частку серед усіх досліджуваних цитокінів становив ІЛ-10 [10]. Так само, на попередніх етапах дослідження було встановлено, що в перитонеальній рідині відмічалось значно вираженіше зростання практично всіх як про- так і протизапальних цитокінів, окрім, ІЛ1-β. У порівнянні з різницею у концентрації цитокінів між дослідною і контрольною

групою у сироватці крові, коли відхилення були максимум в три рази, то в перитонеальній рідині такі відмінності доходили до десятків разів. Зокрема, рівень ІЛ-2 зріс майже в 38 разів, рівень ІЛ-6 зріс в 20 разів, ІЛ-17 - майже у 8 разів, ТНФ-β - в 5,5 разів. Найвищий рівень мав так само, як і при дослідженні сироватки - ІЛ-10 [11]. На нашу думку, такі зміни пов'язані з безпосередньою активацією відповідних клітин-продуцентів на локальному рівні та можуть відігравати важливу роль у виникненні безпліддя при ендометріозі, порушуючи фізіологічне цитокінове оточення на різних етапах репродуктивного процесу.

На даному етапі дослідження було проведено оцінку діагностичної цінності визначення концентрації цитокінів в сироватці крові для діагностики безпліддя поєданого з ендометріозом шляхом визначення специфічності (СП), чутливості (ЧТ) та ПЦПР прогностичної цінності позитивного (ПЦПР) та негативного результату (ПЦНР) та позитивного та негативного відношення правдоподібності результатів (ВП+, ВП-) (табл. 1). Оптимальною, на наш погляд, є діагностична цінність ІЛ-10, ФНН-α та ІЛ-18, так як саме при аналізі цих цитокінів виявлено поєднання найвищих показників ЧТ, СП та ПЦПР та ПЦНР. Найвищу ЧТ продемонстрували ІЛ-2, ІЛ-10 та ІЛ-18 - 87%, 69% та 67 % відповідно. Найвищу СП мали ІЛ-12, ФНН -α, ІЛ-6 90%, 87% та 82% відповідно. За показниками ВП+ діагностично цінні дані були для ІЛ-6 – 3,1, ІЛ-10 – 2,7, ІЛ-18 -3,3 та ФНП-α- 3,6. Визначення ВП- не дало діагностично значимих показників для жодного з досліджуваних цитокінів.

Таблиця 1

Діагностична цінність концентрації окремих цитокінів у сироватці крові у виявленні ендометріозу, асоційованого з безпліддям

Результати дослідження	Діагностична цінність, % (95% ДІ)				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	прогностична цінність		позитивного результату	негативного результату
			позитивного результату	негативного результату		
ІЛ - 2 (< 10 пг/мл)	87 75-95	40 24-56	64 51-75	72 49-89	1,4	0,3
ІЛ - 6 (> 9,5 пг/мл)	38 25-33	87 73-95	79 57-92	53 44-66	3,1	0,6
ІЛ - 10 (> 140 пг/мл)	69 56-80	75 58-87	81 61-90	60 45-73	2,7	0,4
ІЛ - 12 (< 21 пг/мл)	40 27-55	90 76-97	83 62-95	55 42-67	4,0	0,6
ІЛ - 18 (> 71 пг/мл)	67 52-80	80 64-90	80 65-91	66 51-79	3,3	0,4
ФНП - α (> 8 пг/мл)	63 48-76	82 67-92	81 65-92	64 50-77	3,6	0,4

Діагностична цінність концентрації окремих цитокінів у перитонеальній рідині у виявленні безпліддя поєданого з ендометріозом

Результати дослідження	Діагностична цінність, % (95% ДІ)				Відношення правдоподібності	
	чутливість	специфічність	прогностична цінність		позитивного результату	негативного результату
			позитивного результату	негативного результату		
ІЛ 10 (> 130 пг/мл)	90 80-96	90 75-98	95 86-98	83 67-93	9,9	0,1

При аналізі діагностичного значення цитокінів перитонеальної рідини визначення СП, ЧТ, ПЦПР, ПЦНР, ВП+, ВП- стало можливим лише для ІЛ-10 і становило 90%, 90%, 95%, 83%, 9,9 та 0,1 відповідно (табл. 2). Проаналізувати вищезазначені показники для інших досліджуваних цитокінів не вдалося, так як дуже великі відмінності між показниками дослідної та контрольної груп не дозволили використати стандартні формули обчислення цих показників. В той же час, цитокіни перитонеальної рідини не можуть бути неінвазивними маркерами діагностики безпліддя поєданого з ендометріозом, що обмежує практичну необхідність використання. Таким чином, обчислення параметрів, що характеризують діагностичну цінність визначення деяких цитокінів сироватки крові може бути цінним, високоінформативним допоміжним методом діагностики при ендометріозі.

ВИСНОВКИ

1. Визначення специфічності, чутливості та діагностичної цінності а також позитивного та негативного відношення правдоподібності результатів рівня цитокінів в сироватці крові можна використовувати в якості інформативних додаткових діагностичних маркерів для діагностики безпліддя поєданого з ендометріозом.
2. Значиму діагностичну цінність має визначення в сироватці крові рівнів ІЛ-10, ФПН-α та ІЛ-18.

Перспективи подальших досліджень.

Перспективним, на нашу думку, є пошук засобів терапевтичного впливу з метою корекції дисбалансу цитокінів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Юзько О.М. Клінічно-статистичний аналіз використання в Україні допоміжних репродуктивних технологій для лікування безпліддя/ О.М. Юзько // Буковинський медичний вісник. -2011.- Т.15, №3 (59).- С.135-137.

2. Дахно Ф.В. Безпліддя в Україні: аналіз ситуації / Ф.В. Дахно // Здоров'я України. -2011.- №12.- С.10.
3. Айламазян Э.К. Генитальный эндометриоз / Айламазян Э.К., Потин В.В., Тарасова М.А // Гинекология от пубертата до постменопаузы. М: Медпресс -информ. - 2007. - №1. - С. 284 - 302.
4. Ищенко А.И. Современные проблемы наружного генитального эндометриоза / А.И. Ищенко, Е.А. Кудрина, И.В. Станоевич // Акуш. и гинекол. – 2007 - №5 - С.67- 73.
5. Марченко Л.А. Современный взгляд на отдельные аспекты патогенеза эндометриоза (обзор литературы) / Л.А. Марченко, Л.М. Ильина // Проблемы репродукции (сборник статей по эндометриозу). - 2011. - №1.-С. - 20-25.
6. Слесарева К.В. К вопросу о патогенезе наружного генитального эндометриоза. / К.В. Слесарева, Н.В. Ермолова, В.А. Линде, Л.В. Колесникова, Л.Р. Томай. // Журнал фундаментальной медицины и биологии. - 2013. - №1. - С. - 18 - 22.
7. Mcleod B.S. Epidimiologi of endometriosis: an assessment of risk factors / B.S. Mcleod, M.G. Retzloff // Clin. Obstet. Gynecol. - 2010. - Vol. 53. - P. 39 - 396.
8. Iwabe T., Harada T., Terakawa N. 10. Role of cy-tokines in endometriosis-associated infertility // Gynec. Obstet. Invest. – 2002. – Vol. 53, №1. – P. 19–25. Біостатистика: [за ред. проф. В.Ф. Москаленка]. – К.: Книга плюс, 2009. – 184 с.
9. Коваль Г.Д. Порівняльна характеристика системної та локальної концентрації прозапальних цитокінів у жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям/ Г.Д. Коваль// Імунологія та алергологія. Наука і практика.- 2012.- №3.-С.22-25.
10. Коваль Г.Д. Локальна продукція прозапальних цитокінів у жінок з ендометріозом асоційованим з безпліддям / Г.Д. Коваль// Імунологія та алергологія. Наука і практика.- 2012.- №4.-с.28-31.

РЕЗЮМЕ

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ОПРЕДЕЛЕНИЯ УРОВНЯ ЦИТОКИНОВ ДЛЯ ДИАГНОСТИКИ БЕСПЛОДИЯ В СОЧЕТАНИИ С ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Г.Д. Коваль, В.В. Чопьяк, А.М. Юзько

Буковинский государственный медицинский университет (Черновцы),

Львовский Национальный медицинский университет им. Д. Галицкого

Проведена оценка диагностической ценности определения концентрации цитокинов в сыворотке крови для диагностики бесплодия сочетанного с эндометриозом путем определения специфичности (СП), чувствительности (ЧТ), прогностической ценности положительного (ПЦПР) и отрицательного результатов (ПЦНР), а также положительного и отрицательного отношения правдоподобия результатов (ОП+, ОП-). Установлено высокую диагностическую ценность определения уровней ИЛ - 10, ФН-α и ИЛ - 18. Определение уровней этих цитокинов в сыворотке крови может быть ценным, высокоинформативным вспомогательным методом диагностики при бесплодии в сочетании с эндометриозом.

Ключевые слова: бесплодие, эндометриоз, цитокины, диагностическая ценность.

SUMMARY

THE DIAGNOSTIC VALUE OF THE DEFINITION OF THE CYTOKINE CONCENTRATION FOR INFERTILITY DIAGNOSIS COMBINED WITH ENDOMETRIOSIS

H.D. Koval, V.V. Chopyak, O.M. Yuzko

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi) D. Halyckiy Lviv National Medical University (Lviv)

There was held the evaluation of the diagnostic value of the definition of the cytokines concentration in serum for the infertility diagnosis combined with endometriosis by determination of the specificity (SP) sensitivity (Sen) positive predictive value (PPVR) and negative results (NPVR) and positive and negative ratio of the likelihood results (+ RL, RL -). There was established the high diagnostic value in determining the levels of IL- 10 TNF-α and IL - 18. The level determination of these cytokines in the serum can be valuable and it could serve as a highly informative auxiliary method for infertility diagnosis combined with endometriosis.

Key words: infertility, endometriosis, cytokines, diagnostic value.

УДК: 616.311.2-002-036.12-053.6-085.849.19

ЕФЕКТИВНІСТЬ ЗАСТОСУВАННЯ ЛАЗЕРНОЇ ТЕРАПІЇ ПРИ ЛІКУВАННІ ХРОНІЧНОГО КАТАРАЛЬНОГО ГІНГІВІТУ В ПІДЛІТКІВ

ГРИНЬОХ В.О.

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького

За даними епідеміологічних досліджень поширеність захворювань тканин пародонту в дітей досить висока. Коливається цей показник у різних регіонах України від 60% до 99% [1, 4, 6]. Вважається, що початковою стадією запальних захворювань тканин пародонту є гінгівіт, який найчастіше зустрічається у дітей [12, 14]. Наукові дані свідчать про зростання захворюваності [11], а несвоєчасне лікування може згодом призвести до незворотних уражень тканин пародонту [3, 8, 18].

Як відомо, на сьогоднішній день є велика кількість різних методів лікування хронічного катарального гінгівіту (ХКГ) [5, 7, 9, 15, 16], проте ця медична проблема і надалі залишається складною та невирішеною, оскільки спостерігаються рецидиви у віддалені періоди спостереження. Це спонукає науковців до пошуку нових методів лікування та їх удосконалення. Клінічний досвід, накопичений за останні роки, свідчить про ефективність і економічну вигоду застосування фізичних факторів при комплексному

лікуванні захворювань тканин пародонту [2, 4, 17], оскільки: суттєво розширюється діапазон методів лікувальної дії і скорочуються терміни лікування хворих; не виникає алергія; потенціюється дія більшості лікарських речовин, що дозволяє зменшити їх дозу та нівелювати побічну дію; сприяє гіпосенсибілізації; відсутня побічна дія на інші органи і тканини; застосовуються неінвазивні методи лікувальної дії; продовжується період ремісії хронічних захворювань [13].

У комплексному лікуванні захворювань тканин пародонту особливе місце відводиться застосуванню таких фізичних чинників, які б впливали на ряд пато- і саногенетичних механізмів захворювання. Такою властивістю наділена лазерна терапія (ЛТ). При включенні в комплексне лікування низькоінтенсивного лазерного випромінювання скорочуються терміни лікування ХКГ та знижується вірогідність рецидивів [10].

Метою нашої роботи було оцінити ефективність застосування ЛТ у комплексному лікуванні підлітків з ХКГ.