

Е.С. Ахметова, Т.Е. Белокриницкая, Ю.А. Витковский

ДИАГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ЦИТОКИНОВ В АСПИРАТЕ ИЗ ПОЛОСТИ МАТКИ ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ЭНДОМЕТРИЯ

Читинская государственная медицинская академия, г. Чита

Гиперпластические процессы в эндометрии представляют большую медико-биологическую и социально-экономическую проблему. Неослабевающий интерес к ней определяется тенденцией этой патологии к длительному, рецидивирующему течению, отсутствием специфических, патогномоничных симптомов, сложностью дифференциальной диагностики [1]. По данным некоторых авторов, пролиферативными изменениями эндометрия страдают до 50% женщин позднего репродуктивного и перименопаузального возраста. Гиперпластические процессы в эндометрии относятся к числу пролиферативных процессов, которые при длительном течении без лечения могут служить фоном для развития злокачественных поражений слизистой оболочки матки [2].

Рак эндометрия занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости женского населения развитых стран мира [3]. Так, в 2000 г. в России рак эндометрия занял первое место, составляя 18,8 новых случая на 100 тыс. населения [4]. Анализ состояния проблемы показывает, что в перспективе нельзя ожидать существенных сдвигов в снижении смертности от рака эндометрия только за счет совершенствования методов лечения [5]. Таким образом, все вышеизложенное заставляет вновь обращаться к вопросам донозологической диагностики патологии эндометрия, вызывающей постоянный интерес с самых разных позиций изучения проблемы.

Известно, что цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах, связанных с трансформацией клеток. Активность некоторых цитокинов используется организмом при осуществлении противоопухолевого надзора и может быть использована в клинической практике, что делает приобретение знаний в этой области науки особенно актуальным. В доступной литературе мы не обнаружили сведений о содержании цитокинов в менструальной крови здоровых женщин и в аспирате из полости матки у пациенток с патологией эндометрия.

Целью нашего исследования явилось изучение экспрессии наиболее значимых цитокинов с точки зрения противоопухолевого иммунитета — ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α в аспирате из полости матки и периферической крови у женщин с гиперплазиями эндометрия.

Материалы и методы

Для решения поставленных задач нами были обследованы здоровые женщины фертильного возраста (контрольная группа) и пациентки с различной патологией эндометрия, проходившие лечение на базе гинекологического отделения МУЗ «Родильный дом №2» г. Читы за период 2005-2007 гг. Под наблюдением находилось: 20 здоровых женщин, не имевших в прошлом и не имеющих

Резюме

Проведено исследование экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО α в аспирате из полости матки и периферической крови у 80 пациенток с патологией эндометрия и 20 здоровых женщин. Для определения концентрации воспалительных цитокинов — ИЛ-1 β , ИЛ-2, ИЛ-4 — использовали наборы реагентов ООО «Протеиновый контур-Тест» (г. Санкт-Петербург), для определения ФНО α — набор реагентов «Вектор Бест» (г. Новосибирск). В нормальном эндометрии экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ФНО α обнаружено не было. Выявление экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ФНО α отмечалось при заболеваниях эндометрия. Более высокие концентрации этих цитокинов выявлены при раке эндометрия. Экспрессии ИЛ-4 как у здоровых женщин, так и у пациенток с заболеваниями эндометрия не обнаружено. В исследованиях периферической крови достоверных отличий повышения уровня этих цитокинов во всех изучаемых группах не найдено. Представленные нами данные позволяют считать, что исследование экспрессии ИЛ-1 β , ИЛ-2 и ФНО α в аспирате из полости матки может быть использовано для раннего выявления неопластических изменений, прогнозирования течения заболеваний эндометрия.

E.S. Akhmetova, T.E. Belokrinitskaya, U.A. Vitkovskii

CYTOKINES INVESTIGATION DIAGNOSTIC VALUE IN PATHOLOGIC ENDOMETRIUM OF UTERUS CAVITY ASPIRATE

Chita State Medical Academy, Chita

Summary

IL-1 β , IL-2, IL-4, ФНО α expression of uterus cavity aspirate and peripheral blood in 80 patients with endometrium pathology as well as in 20 healthy ones have been studied. Inflammatory cytokines concentration (IL-1 β , IL-2, IL-4) subjected to testing was determined with set of reagents LTD «Protein Contour-Test» (St. Petersburg). ФНО α was registered with set of reagents «Vector Best» (Novosibirsk).

Healthy patients' endometrium showed no IL-1 β , IL-2 and ФНО α expression. IL-1 β , IL-2 and ФНО α expression appeared to be marked in pathologic endometrium subjects. Higher cytokines concentration was determined in endometrial carcinoma. No IL-4 expression both in patients with endometrium pathology and in healthy ones was registered. Peripheral blood cytokines markedly level increase of the groups under study wasn't marked. The data obtained proved IL-1 β , IL-2 and ФНО α of uterus cavity aspirate criteria to be possibly applied for both early stage neoplastic changes detection and endometrium pathology prognosis determination.

Таблица 1

**Содержание исследуемых цитокинов в аспирате
из полости матки при заболеваниях эндометрия (M±m)**

Исследуемые группы	n	ФНОα, пкг/мл	ИЛ-2, пкг/мл	ИЛ-1β, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл
Здоровые женщины	20	13,2±2,5	31,4±6,0	38,1±6,5	1,16±0,21
С фоновыми заболеваниями эндометрия	40	38,8±5,5 p ₁ <0,05	661,4±50,1 p ₁ <0,001	107,3±7,1 p ₁ <0,001	1,08±0,1 p ₁ >0,05
С предраковыми заболеваниями эндометрия	35	194,1±12,6 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	807,4±51,3 p ₁ <0,001 p ₂ <0,05	176,3±3,2 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	2,4±0,27 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
С раком эндометрия	5	1160±107,4 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,001	1142,4±137,5 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	194,2±8,1 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05	3,07±0,3 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примечания. p₁ — уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₂ — уровень значимости различий по сравнению с фоновыми заболеваниями; p₃ — уровень значимости различий по сравнению с предраковыми процессами.

Таблица 2

**Содержание исследуемых цитокинов в периферической
крови при заболеваниях эндометрия (M±m)**

Исследуемые группы	n	ФНОα, пкг/мл	ИЛ-2, пкг/мл	ИЛ-1β, пкг/мл	ИЛ-4, пкг/мл
Здоровые женщины	20	0,18±0,02	38,64±5,6	26,12±4,01	1,23±0,02
С фоновыми заболеваниями эндометрия	20	0,85±0,04 p ₁ >0,05	42,17±7,2 p ₁ >0,05	38,78±5,15 p ₁ >0,05	7,8±2,1 p ₁ >0,05
С предраковыми заболеваниями эндометрия	20	0,5±0,02 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	40,5±6,9 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	37,5±7,01 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05	2,3±0,04 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05
С раком эндометрия	5	0,61±0,03 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	36,0±6,1 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	29,31±5,4 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05	3,7±0,02 p ₁ >0,05 p ₂ >0,05 p ₃ >0,05

Примечания. p₁ — уровень значимости различий по сравнению с контрольной группой; p₂ — уровень значимости различий по сравнению с фоновыми заболеваниями; p₃ — уровень значимости различий по сравнению с предраковыми процессами.

в настоящее время патологии эндометрия (контрольная группа), 40 пациенток с фоновыми заболеваниями эндометрия (простая железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия), 35 пациенток с предраком эндометрия (железистая и железисто-кистозная гиперплазия эндометрия с гипоталамическими и нейроэндокринными нарушениями, рецидивирующая железистая гиперплазия эндометрия, дисплазия эндометрия), 5 женщин с раком эндометрия. Диагностика заболеваний эндометрия проведена в соответствии с Международной статистической классификацией ВОЗ 10-го пересмотра (1995).

Забор аспириатов из полости матки производился с помощью питательных стерильных зондов №10 объемом 1-2 мл непосредственно перед инструментальным выскабливанием полости матки. Периферическая кровь

забиралась в количестве 3-4 мл в стеклянную пробирку объемом 5 мл. Полученные материалы центрифугировались в течение 10 мин со скоростью 1500 об./мин. Концентрацию ИЛ-1β, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНОα определяли иммуноферментным методом с использованием наборов реагентов ООО «Протеиновый контур-Тест» (г. Санкт-Петербург) и «Вектор Бест» (г. Новосибирск).

Таким же образом забиралась и исследовалась менструальная кровь здоровых женщин в первые 2-3 дня менструального цикла. С целью отделения жидкой части аспириата от элементов гиперплазированной ткани эндометрия применялся метод двойного разведения, разработанный профессором Ю.А. Витковским и профессором Т.Е. Белокрыницкой (2006).

Статистическая обработка проводилась по методу Стьюдента с помощью пакетов программ Microsoft Excel 2001, Statistica 6,0 (StatSoft., США), с определением достоверности различий при достигнутом уровне значимости p<0,05.

Результаты и обсуждение

При анализе полученных данных отмечено повышение концентрации ФНОα в аспириатах из полости матки в 2,9 раза (38,8±5,5 пкг/мл) у пациенток с фоновыми процессами эндометрия, в 5 раз (194,1±12,6 пкг/мл) — с предраковыми заболеваниями и в 87,8 раза (1160±107,4 пкг/мл) — с раком эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами (13,2±2,5 пкг/мл). При оценке концентрации ФНОα в группах пациенток с патологией эндометрия выявлено: содержание ФНОα в аспириатах из полости матки у женщин с предраком и раком эндометрия увеличивалось в 5,0 и 29,8 раза, соответственно, по сравнению с фоновыми заболеваниями, а концентрация ФНОα при раке эндометрия превосходила в 5,9 раза таковую при предраковых процессах (табл. 1).

Выявлено повышение содержания ИЛ-2 в аспириатах из полости матки в 21 раз (661,4±50,1 пкг/мл) при фоновых заболеваниях эндометрия, в 25,7 раза (807,4±51,3 пкг/мл) — при предраковых процессах эндометрия и в 36,4 раза (1142,4±137,5 пкг/мл) — при раке эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами (31,4±6,0 пкг/мл). В группах пациенток с заболеваниями эндометрия концентрация ИЛ-2 в аспириатах из полости матки при раке эндометрия была в 1,7 и 1,4 раза выше, чем при фоновой и предраковой патологии соответственно. При сопоставлении показателей пациенток с фоновыми и предраковыми заболеваниями эндометрия обнаружено, что уровень ИЛ-2 в аспириатах матки в последней группе больше в 1,2 раза (табл. 1).

Обнаружено, что уровень ИЛ-1β в аспириатах из полости матки повышается в 2,8 раза (107,3±7,1 пкг/мл) при фоновых заболеваниях эндометрия, в 4,6 раза (176,3±3,2 пкг/мл) — при предраковых процессах и в 5 раз (194,2±8,1 пкг/мл) — при раке эндометрия по сравнению со здоровыми женщинами (38,1±6,5 пкг/мл). При сравнении концентраций ИЛ-1β в группах пациенток с патологией эндометрия выявлено повышение уровней ИЛ-1β в аспириатах из полости матки у женщин с предраком и раком эндометрия в 1,6 и 1,8 раза, соответственно, чем при фоновых заболеваниях. Концентрация ИЛ-1β при раке эндометрия превышает таковую в 1,1 раза при предраковых процессах.

При исследовании содержания ИЛ-4 в аспирате из полости матки у женщин с заболеваниями эндометрия достоверных отличий от контрольной группы не найдено.

При исследовании периферической крови нами отмечено, что показатели концентрации ФНО α , ИЛ-2, ИЛ-1 β , ИЛ-4 у здоровых женщин и пациенток с заболеваниями эндометрия статистически значимо не отличаются (табл. 2).

Выводы

1. Содержание ФНО α в аспирате из полости матки при фоновых заболеваниях эндометрия выше в 45,6 раза, при предраковых процессах — в 388,2 раза, а при раке эндометрия — в 1901,6 раза, чем в периферической крови.

2. Экспрессия ИЛ-2 в аспирате матки при фоновых заболеваниях эндометрия выше в 15,7 раза, при предраковых процессах — в 19,9 раза, а при раке эндометрия — в 31,7 раза, по сравнению с периферической кровью.

3. Уровень ИЛ-1 β больше в 2,8 раза при фоновых заболеваниях эндометрия, в 4,7 раза — при предраковых

процессах и в 6,6 раза — при раке эндометрия, чем в периферической крови.

4. Исследование уровней ФНО α , ИЛ-1 β и ИЛ-2 в аспиратах из полости матки повышает точность дифференциальной диагностики заболеваний эндометрия и позволяет составить прогноз их клинического течения.

Л и т е р а т у р а

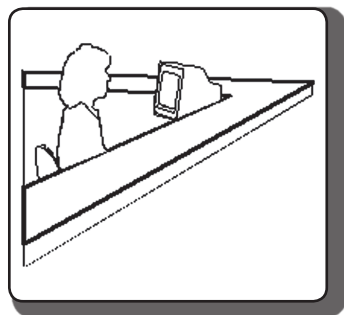
1. Серов В.П., Прилепская В.П., Пшеничникова Т.Я. Гинекологическая эндокринология. М.: Медицина, 1993. 499 с.

2. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С. и др. // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2004. №1. С. 27-30.

3. Озолина Л.А., Патрушев Л.И., Жордания К.И. и др. // Рос. вестник акушера-гинеколога. 2005. №1. С. 32-35.

4. Погосян Н.Р., Жордания К.И. // Современная онкология. 2002. Т. 4, №3. С. 3-8.

5. Бохман Я.В. Рук-во по онкогинекологии. СПб.: Фолиант, 2002. 523 с.



УДК 616.51 - 006 - 03] - 07(571.620)

А.Ю. Марочко, Н.Э. Косых, А.И. Брянцева

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ И СОСТОЯНИЕ ДИАГНОСТИКИ МЕЛАНОМЫ КОЖИ В ХАБАРОВСКОМ КРАЕ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
г. Хабаровск*

Меланома кожи (МК) является относительно редкой формой злокачественных новообразований. В структуре онкологической заболеваемости населения Хабаровского края она занимала 17 место у мужчин и 12 — у женщин [3]. В последние 5 лет в крае ежегодно регистрируется от 45 до 60 новых случаев заболевания, это почти в 2 раза больше, чем в 1987-1990 гг. Несмотря на широкое внедрение в практику современных методов диагностики рака, основным методом выявления МК остается обычное клиническое обследование пациента. В связи с этим, знание медицинскими работниками и населением основных симптомов и особенностей течения опухоли приобретает большое значение, особенно учитывая тот факт, что у 35,3% больных при первом обращении устанавливается 3 или 4 стадия заболевания.

Целью нашего исследования явилось изучение особенностей клинических проявлений и состояние диагностики МК в Хабаровском крае.

Материалы и методы

В исследование включены сведения о 331 больном с морфологически верифицированной МК, обследованном в Хабаровском краевом онкологическом диспансере в 1990-1999 гг., что составляет 72,4% от всех случаев заболевания. У всех больных изучены жалобы, анамнез, клинические проявления, результаты проведенных обследований, дооперационный диагноз, глубина инвазии по Кларку и стадия заболевания, характер проведенного лечения. Все больные прослежены в течение не менее 5 лет.

Результаты и обсуждение

На рис. 1 представлена частота поражения меланомой различных отделов тела. Как видно из рисунка, наиболее часто опухоль поражает кожу нижних конечностей и спины. МК головы и шеи — только на 3 месте, в противоположность раку кожи, преимущественно локализуемому на коже лица [1]. Обращает на себя внимание