

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕПТИНУ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ*

Остафійчук С. О., Дзьомбак В. Б., Левицький І. В.,

Кравчук І. В., Кінаш Н. М., Моцюк Ю. Б.

Івано-Франківський національний медичний університет,

м. Івано-Франківськ, Україна

svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Ендометріоз — доброякісне гормон-залежне захворювання, яке характеризується розростанням ендометріюїдної тканини (морфологічно та функціонально подібної з ендометрієм) за межами матки, що спричиняє хронічну запальну реакцію, асоціюється з хронічним тазовим болем, дисменореєю, диспареунією, непліддям [1]. Медичні аспекти ендометріозу визначаються суттєвим поширенням даної патології (10–15 % жінок репродуктивного віку), прогресуючим перебігом захворювання, його тяжкістю, дисфункцією статевих органів та інших систем організму, що значною мірою впливає на якість життя [2].

Етіологія ендометріозу має багато теорій, включно з гематологічними метастазами, імунологічними змінами, аномальною проліферацією клітин та апоптозом, ендокринними порушеннями та генетичною

схильністю [3]. На сучасному етапі основною проблемою вважається те, що ендометріоз не діагностується у значної частини хворих жінок, що призводить до постійних і прогресуючих симптомів, пов'язаних з негативним впливом на здоров'я та самопочуття. Сучасні стандарти клінічної діагностики, які в першу чергу покладаються на лапароскопію для остаточного діагнозу перед початком терапії, часто призводять до тривалої затримки між появою симптомів, діагностикою та подальшим лікуванням [4].

На даний час увага науковців спрямована на вивчення біологічно активних білків на клітинному і молекулярному рівнях за даної патології. В літературі розглядаються сироваткові біомаркери, включаючи фактори запалення, такі як IL-1, IL-6, IL-7, IL-12, TGF- β 1 або TNF- α , CA125, біомаркери

* Роботу виконано в межах комплексної НДР «Розробка діагностичної тактики та патогенетичне обґрунтування ефективних методів збереження та відновлення репродуктивного потенціалу та покращення параметрів якості життя жінки при акушерській та гінекологічній патології» (номер державної реєстрації 0121U109269).

Установа, що фінансує дослідження є МОЗ України.

Автори гарантують повну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів і власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 23.04.2022.

сечі (A1AT, VDBP) для виявлення та оцінки перебігу ендометріозу [5]. Представлено дослідження, які вказують на зміни рівня лептину та поліморфізми рецепторів до нього у нормальному ендометрії та у вогнищах ендометріозу [6], взаємозв'язок гіперлептинемії зі стадією поширеності патології [7]. Результати обстеження пацієнок з ендометріозом IV стадії свідчать про підвищені концентрації лептину у сироватці крові і у перитонеальній рідині порівняно з жінками без даної патології, та демонструють найвищий рівень лептину у кістозній рідині ендометріоми [8]. Проте результати досліджень є суперечливими. Так, Vaineau C. і співавт. встановили відсутність різниці між концентрацією лептину у перитонеальній рідині жінок з ендометріозом та без нього при наявності асоціації з індексом маси тіла (ІМТ) [9]. Viganò P. і співавт. показали відсутність асоціації концентрації лептину в залежності від стадії захворювання, кількості ендометріодних імплантів, наявності/відсутності ендометріоми або перитонеального глибокого

ендометріозу з наявністю/відсутністю специфічних симптомів захворювання [10].

На нашу думку, продовження пошуку діагностичних маркерів з метою оптимізації методів клінічного визначення ендометріозу є необхідним для зменшення затримки у часі встановлення діагнозу, початку гормональної терапії і, отже, може принести більш швидке полегшення ураженим пацієнтам, обмежити прогресування захворювання та запобігти наслідкам. Обґрунтування визначення адипоцитарного гормону лептину при ендометріозі пов'язане з відомою участю лептину у регулюванні ангіогенезу та імунної відповіді, які є основними патогенетичними факторами, що беруть участь у розвитку ендометріозу [11]. Отже, відсутність однозначної думки про взаємозв'язок між гіперлептинемією та стадією тяжкості ендометріозу спонукала нас до проведення даного дослідження.

Мета дослідження — дослідити асоціацію рівня лептину в сироватці крові жінок з ендометріозом зі стадією тяжкості патологічного процесу.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

У дослідження залучено 69 пацієнок з підтвердженим діагнозом ендометріозу (основна група) на основі гістологічного заключення після лапароскопічного втручання з приводу кісти яєчника, хронічного тазового болю, непліддя. Група порівняння містила 47 жінок, які були прооперовані лапароскопічно з метою діагностики причин непліддя без виявлення ендометріозу або з метою стерилізації. Обстеження і операції проводилися у КНП «Міський перинатальний центр» м. Івано-Франківська у період з 2018 по 2021 роки. Всі жінки оформили «Інформовану згоду на участь у дослідженні». Дизайн роботи схвалений комісією з питань етики ІФНМУ (протокол № 93/16 від 01.12.2016 р.).

Критеріями включення пацієнок у дослідження були хронічний тазовий біль, непліддя, дисменорея, диспареунія та підозріння на ендометріодну кісту яєчника. Критерії виключення містили вагітність, ожиріння і наявність тяжких хронічних захворювань. Проводили збір анамнезу, за-

гальне, гінекологічне обстеження, ультразвукове обстеження органів черевної порожнини та малого тазу, а також лапароскопічне втручання. Ступінь тяжкості ендометріозу встановлювали згідно класифікації Американського товариства фертильності і наказу МОЗ України [1, 2]. Кількісне визначення лептину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA Kit № CAN-L-4260, Canada). Референтні значення лептину вважали 3,63–11,09 нг/мл.

Результати статистично аналізували за допомогою пакету статистичного аналізу Microsoft Excel та пакету програм Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США). Параметри представлені як середнє арифметичне значення, середнє стандартне відхилення ($M \pm SD$). У групах порівняння застосовували параметричний t-тест Ст'юдента. Вираховували відношення шансів (Odds Ratio (OR)) та його 95 % довірчий інтервал (CI). Різницю між величинами, які порівнювались, вважали достовірною при $p < 0,05$.

Таблиця 1

Розподіл обстежених пацієнток за віком, індексом маси тіла, паритетом

Показник	Основна група, n = 69		Група порівняння, n = 47		p
	Абс.	%	Абс.	%	
Вік, роки					
20–24	1	1,4	8	17,0	0,006
25–29	13	18,8	20	42,6	0,01
30–34	35	50,7	14	29,8	0,04
≥ 35	20	29,0	5	10,6	0,03
Індекс маси тіла, кг/м ²					
< 18,5	2	2,9	2	4,3	> 0,05
18,5–24,9	5	81,2	40	85,1	
25–29,9	11	15,9	5	10,6	
Паритет, кількість					
0	19	27,5	4	8,5	0,02
1–3	49	71,0	40	85,1	> 0,05
≥ 4	1	1,4	3	6,4	> 0,05

Примітки:

p — відносно групи порівняння.

Таблиця 2

Розподіл жінок з ендометріозом та рівень лептину в залежності від стадії тяжкості захворювання

Стадія	Кількість жінок (n = 69), абс. (%)	Рівень лептину, нг/мл
I	21 (30,4)	20,93 ± 2,38
II	19 (27,5)	26,97 ± 1,66*
III	11 (15,9)	30,23 ± 3,78*
IV	18 (26,1)	39,10 ± 3,53**

Примітки:

* p < 0,05 порівняно з I стадією,

** p < 0,001 порівняно з I стадією.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

За результатами нашого дослідження середній вік пацієнток у основній групі та групі порівняння достовірно не різнився ($32,8 \pm 3,6$ років і $28,1 \pm 4,1$ років) ($p > 0,05$). Однак детальний аналіз показав вірогідне зростання частоти жінок пізнього репродуктивного віку серед осіб з ендометріозом (табл. 1).

Середній ІМТ склав $23,2 \pm 1,7$ кг/м² і $22,9 \pm 1,9$ кг/м² відповідно у основній групі та групі порівняння ($p > 0,05$). Як продемонстровано у таблиці 1, пацієнтки обох груп вірогідно не різнилися за ІМТ. У групі пацієнток з ендометріозом середня кількість пологів була $1,4 \pm 1,0$ проти $2,3 \pm 0,9$ у жінок без даної патології, та статистично не від-

різнялися ($p > 0,05$). Однак у основній групі відсутність пологів в анамнезі діагностовано у 3,2 рази частіше ($27,5 \pm 5,4$ %) відносно групи порівняння ($8,5 \pm 4,1$ %) ($p < 0,05$), що ймовірно пов'язано з високою частотою непліддя при ендометріозі.

У роботі встановлено, що середній показник лептину в сироватці крові у жінок основної групи достовірно у 3,2 рази перевищував рівень даного гормону у групі порівняння ($28,94 \pm 7,20$ нг/мл проти $12,11 \pm 4,16$ нг/мл відповідно) ($p < 0,05$). Більш ніж половина жінок з ендометріозом мали показник лептину від 20,00 до 29,99 нг/мл, що у 6,5 разів перевищувало частоту жінок без даного захворювання

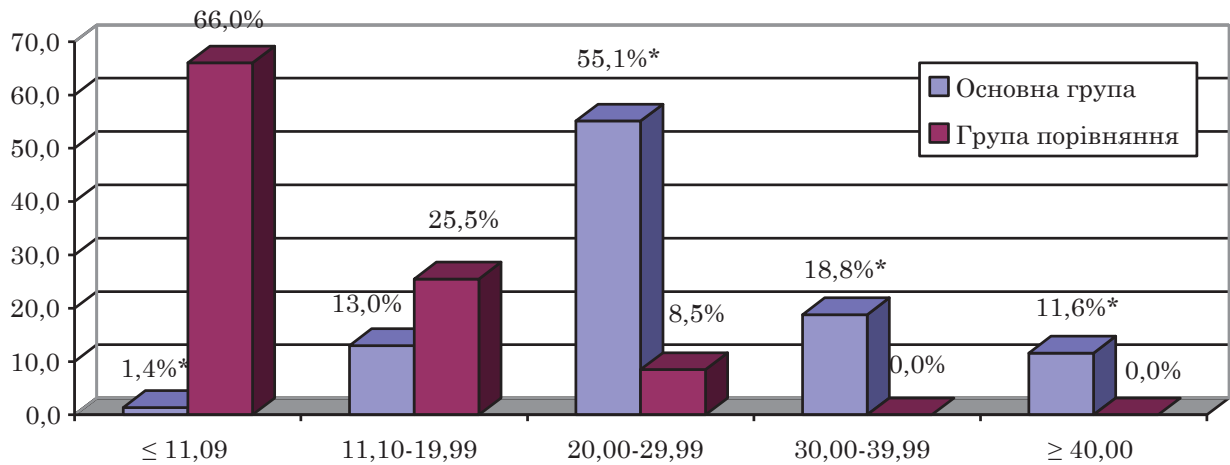


Рис. 1. Розподіл обстежених жінок за рівнем лептину (нг/мл), %;
* — відносно групи порівняння ($p < 0,05$).

($p < 0,05$), 30,4 % осіб мали рівень лептину понад 30,00 нг/мл, при відсутності жінок з таким високим рівнем гіперлептинемії у групі порівняння. У 66,0 % пацієток без ендометріозу показник лептину був в межах норми, і тільки у третини пацієток він був у межах 11,01–29,99 нг/мл (рис. 1).

Як продемонстровано у таблиці 2, серед обстежених нами жінок з ендометріозом не було достовірної різниці у розподілі частоти пацієток в залежності від стадії тяжкості захворювання ($p > 0,05$).

Результати діагностики рівня лептину в сироватці крові показали вірогідне збільшення показника даного гормону при прогресуванні стадії тяжкості ендометріозу. Так, на I стадії середня різниця показника лептину становила $8,82 \pm 2,71$ нг/мл ($p < 0,05$), на II — $14,86 \pm 2,63$ нг/мл ($p < 0,001$), на III — $18,12 \pm 3,69$ нг/мл ($p < 0,001$), на IV — $26,99 \pm 3,52$ нг/мл ($p < 0,001$) порівняно з показником групи жінок без ендометріозу ($12,11 \pm 4,16$ нг/мл). Також встановлено достовірне перевищення рівня лептину на II стадії у 1,2 рази ($p < 0,05$), на III — у 1,4 рази ($p < 0,05$), на IV — у 1,8 разів ($p < 0,001$) порівняно з I стадією тяжкості патологічного процесу (табл. 2).

Отже, здійснений аналіз дає підстави стверджувати, що зростання рівня лептину у 1,7 рази порівняно з референтними значеннями достовірно збільшує шанси діагностики ендометріозу I стадії тяжкості у 4,4 рази (OR = 4,43; 95 % CI: 2,01–9,78; $p < 0,001$), наростання лептину у 2,2 рази

збільшує шанси розвитку II стадії у 4,1 рази (OR = 4,09; 95 % CI: 1,29–12,94; $p < 0,05$), збільшення гормону у 2,4 рази підвищує шанси III стадії у 3,5 разів (OR = 3,51; 95 % CI: 1,10–11,23; $p < 0,05$), а зростання показника лептину у 3,2 рази збільшує шанси діагностики ендометріозу IV стадії тяжкості у 3,7 разів (OR = 3,79; 95 % CI: 1,19–12,07; $p < 0,05$).

Таким чином, на основі отриманих результатів у роботі представлені лабораторні діагностичні критерії ендометріозу. Встановлений прямий взаємозв'язок між наростанням рівня лептину в сироватці крові і ступенем тяжкості патологічного процесу, що відображає агресивність перебігу.

Лептин — гормон, який в основному виробляється адипоцитами, також експресується в ендометрії і вірогідно зазнає змін при ендометріозі [6, 12]. Результати сучасного мета-аналізу (2021) із аналізом 29 досліджень із залученням 1291 пацієтки з ендометріозом та 1664 жінок контрольної групи показали зростання концентрації лептину у перитонеальній рідині і фолікулярній рідині, порівняно з контролем, що свідчить про те, що лептин може відігравати певну роль у розвитку інфільтративного ендометріозу [13]. У роботі Zendron C. і співавт. підтверджено стан гіперлептинемії у пацієток з ендометріозом, але без чіткого зв'язку з прогресуванням захворювання [8]. Висновки нашого дослідження збігаються з результатами даного дослідження, проте нами було додатково виявлено пряму

значущу залежність наростання рівня лептину від тяжкості перебігу патологічного процесу.

Ендометриоз є хронічним, прогресуючим захворюванням, пов'язаним з вираженим больовим синдромом, непліддям та зниженням якості життя. Для багатьох жінок шлях до діагностики ендометриозу довгий і пов'язаний із перешкодами та помилко-

вими діагнозами від появи перших симптомів до хірургічного діагнозу. Очікується, що впровадження визначення лептину, як маркера підтвердження захворювання та ступеня тяжкості, у практичний алгоритм дозволить спростити діагностику ендометриозу та мінімізувати затримку в патогенетичному лікуванні.

ВИСНОВОК

Встановлено, що концентрація лептину у сироватці крові пацієнток з ендометриозом достовірно вища порівняно з жінками без даної патології, ідентичними за індексом маси тіла. Встановлено прямий

взаємозв'язок між наростанням рівня лептину і ступенем тяжкості патологічного процесу. Отже, лептин можна вважати прогностичним маркером встановлення ендометриозу та діагностики ступеня тяжкості.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Lee SY, Koo YJ, Lee DH. *Yeungnam Univ J Med* 2021; 38(1): 10-18. doi:10.12701/yujm.2020.00444
2. Pro zatverdzhennya ta vprovadzhennya medyko-tekh-nologichnykh dokumentiv zi standartyzatsiyi medych-noyi dopomohy pry henital'nomu endometriozu: Nakaz MOZ Ukraini № 319 vid 6.04.2016.
3. Malvezzi H, Marengo EB, Podgaec S, et al. *J Transl Med* 2020;18: 311. doi:10.1186/s12967-020-02471-0
4. Agarwal SK, Chapron C, Giudice LC, et al. *AJOG* 2019; 220(4): 354–364. doi:10.1016/j.ajog.2018.12.039
5. Chen WC, Cheng CM, Liao WT, et al. *Biomedicines* 2022;10: 833. doi:10.3390/biomedicines10040833
6. Méndez-López LF, Zavala-Pompa A, Cortés-Gutiérrez EI, et al. *Arch Med Sci* 2017;13(1): 228–235. doi:10.5114/aoms.2017.64721
7. Hussein SS, Farhan FS, Ali AI. *Obstet Gynecol Internat* 2020; Article ID 6290693: 5. doi:10.1155/2020/6290693
8. Zendron C, Goncalves HF, Cavalcante FS, et al. *J Ovarian Res* 2014;7:2. doi:10.1186/1757-2215-7-2
9. Vaineau C, Nirgianakis K, Andrieu T, et al. *Arch Obstet Gynecol* 2022;3(1): 19-18.
10. Vigano P, Somigliana E, Matrone R, et al. *Clin Endocrinol Metab* 2002;87: 1085–1087. doi:10.1210/jcem.87.3.8286
11. Abella V, Scotece M, Conde J., et al. *Nat Rev Rheumatol* 2017;13: 100–109. doi:10.1038/nrrheum.2016.209
12. Kucera R, Babuska V, Ulcova-Gallova Z, et al. *Syst Biol Reprod Med* 2018;64(3): 220-223. doi:10.1080/19396368.2018.1450906.
13. Kalaitzopoulos DR, Lempesis IG, *J Reprod Immun* 2021; 146: 103338. doi:10.1016/j.jri.2021.103338

КЛІНІЧНЕ ЗНАЧЕННЯ ДОСЛІДЖЕННЯ ЛЕПТИНУ СИРОВАТКИ КРОВІ ПРИ ЕНДОМЕТРІОЗІ

Остафійчук С. О., Дзьомбак В. Б., Левицький І. В.,
Кравчук І. В., Кінаш Н. М., Моцюк Ю. Б.

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ, Україна
svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Актуальність. Вивчення ендометріозу обґрунтовано значним поширенням даної патології, прогресуючим перебігом, розвитком хронічного тазового болю, диспареунії, непліддя, що порушує якість життя жінок.

Мета дослідження. Дослідити асоціацію рівня лептину в сироватці крові жінок з ендометріозом зі стадією тяжкості патологічного процесу.

Матеріали та методи. У дослідження залучено 69 пацієнток з діагнозом ендометріозу (основна група) і 47 жінок без ендометріозу (група порівняння), які проходили обстеження і оперативне лікування у міському клінічному перинатальному центрі, м. Івано-Франківськ, Україна. Ступінь тяжкості ендометріозу встановлювали згідно наказу МОЗ України № 319 від 6.04.2016 року. Кількісне визначення лептину в сироватці крові проводили методом імуноферментного аналізу (ELISA Kit № CAN-L-4260, Canada). Результати статистично аналізували за допомогою Statistica 12.0 (StatSoft Inc., США) та пакету статистичного аналізу Microsoft Excel.

Результати. Пацієнтки обох груп вірогідно не різнилися за індексом маси тіла ($p > 0,05$). Середній показник лептину у жінок основної групи у 3,2 рази перевищував рівень гормону у групі порівняння ($28,94 \pm 7,20$ нг/мл проти $12,11 \pm 4,16$ нг/мл) ($p < 0,05$). 55,1 % жінок з ендометріозом мали показник лептину від 20,00 до 29,99 нг/мл, що у 6,5 разів перевищувало частоту жінок групи порівняння ($p < 0,05$). Встановлено збільшення показника лептину при прогресуванні стадії тяжкості ендометріозу: на I стадії середня різниця становила $8,82 \pm 2,71$ нг/мл ($p < 0,05$), на II — $14,86 \pm 2,63$ нг/мл ($p < 0,001$), на III — $18,12 \pm 3,69$ нг/мл ($p < 0,001$), на IV — $26,99 \pm 3,52$ нг/мл ($p < 0,001$) порівняно з показником лептину групи порівняння ($12,11 \pm 4,16$ нг/мл). Отже, зростання рівня лептину у 1,7 рази збільшує шанси ендометріозу I стадії тяжкості (OR = 4,43; 95 % CI: 2,01–9,78; $p < 0,001$), у 2,2 рази — II стадії (OR = 4,09; 95 % CI: 1,29–12,94; $p < 0,05$), збільшення гормону у 2,4 рази підвищує шанси III стадії (OR = 3,51; 95 % CI: 1,10–11,23; $p < 0,05$), а у 3,2 рази — IV стадії тяжкості (OR = 3,79; 95 % CI: 1,19–12,07; $p < 0,05$).

Висновки. Лептин можна вважати прогностичним маркером встановлення ендометріозу та діагностики ступеня його тяжкості.

Ключові слова: ендометріоз, лептин, хронічний тазовий біль, непліддя.

CLINICAL SIGNIFICANCE OF THE STUDY OF BLOOD SERUM LEPTINE LEVEL IN ENDOMETRIOSIS

S. O. Ostafichuk, V. B. Dziombak, I. V. Levitsky,
I. V. Kravchuk, N. M. Kinash, Yu. B. Motsyuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine
svitlana.ostafijchuk@gmail.com

Background. Study of endometriosis is determined by the significant prevalence of this pathology, progressive development, chronic pelvic pain, dyspareunia, infertility, which impair the quality of life of women. The aim of the study was to determine the association of serum leptin levels in women with endometriosis with the severity stage of the pathological process.

Materials and Methods. We have studied 69 patients with endometriosis (main group) and 47 women without gynecological pathology (control group), who were examined and operated at the City Clinical Perinatal Center, Ivano-Frankivsk, Ukraine. The severity of endometriosis was determined according to the order of the Ministry of Health of Ukraine № 319 of April 6, 2016. Quantitative determination of serum leptin level was performed by ELISA Kit (CAN-L-4260, Canada). Statistical analyses based on Microsoft Excel statistical analysis package and Statistica 12.0. Patients in both groups statistically did not differ in body mass index ($p > 0.05$).

Results. The average leptin level of women of the main group was 3.2-fold higher than the level of the hormone in the control group (28.94 ± 7.20 ng/ml vs. 12.11 ± 4.16 ng/ml) ($p < 0.05$). 55.1 % of women with endometriosis had leptin values from 20.00 to 29.99 ng/ml, which was 6.5-fold higher than the frequency of women of control ($p < 0.05$). An increase in leptin in the progression of the severity of endometriosis was proved: at stage I, the average difference was 8.82 ± 2.71 ng/ml ($p < 0.05$), at stage II — 14.86 ± 2.63 ng/ml ($p < 0.001$), at stage III — 18.12 ± 3.69 ng/ml ($p < 0.001$), at stage IV — 26.99 ± 3.52 ng/ml ($p < 0.001$) compared with leptin of the control group (12.11 ± 4.16 ng/mL). Thus, 1.7 times increase in leptin level leads to increase in risk of severity stage I of endometriosis (OR = 4.43; 95 % CI: 2.01–9.78; $p < 0.001$), 2.2 times — stage II (OR = 4.09; 95 % CI: 1.29–12.94; $p < 0.05$), 2.4 times increases the chances of stage III (OR = 3.51; 95 % CI: 1.10–11.23; $p < 0.05$), and 3.2 times — severity stage IV (OR = 3.79; 95 % CI: 1.19–12.07; $p < 0.05$).

Conclusions. Leptin can be considered a prognostic marker of endometriosis and diagnosis of severity thereof.

Key words: endometriosis, leptin, chronic pelvic pain, infertility.