

ЦИТОКИНОТЕРАПИЯ В КОМПЛЕКСНОМ ЛЕЧЕНИИ ПОЛИПОВ ЭНДОМЕТРИЯ

ЛЫСЕНКО О.В.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра акушерства и гинекологии*

Резюме. Полипы эндометрия являются актуальной проблемой современной гинекологии. Обследовано 50 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Пациентки разделены на две группы: с полипами эндометрия, с нормальным пролиферативным эндометрием. Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда определяли методом иммуноферментного анализа в аспиратах из полости матки и сыворотке крови. Статистический анализ включал методы параметрической и непараметрической статистики. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось равным 0,05 (5%).

Различий уровней цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке не найдено. При полипах эндометрия происходит снижение концентрации sFas-лиганда и ИЛ-2 и повышение уровня ФНО- α в аспирате из полости матки. Лечение полипов эндометрия с дополнением к традиционной гормональной терапии препарата Ронколейкин ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда.

Ключевые слова: полип эндометрия, цитокины, sFas-лиганд, терапия.

Abstract. Endometrial polyps are an urgent problem of modern gynecology. We examined a total of 50 cases – women of reproductive and perimenopausal age. Two groups of patients were analyzed according to histological data: with endometrial polyps, with normal proliferative endometrium. Tumor necrosis factor alpha (TNF alpha), interleukin 2 (IL-2), interleukin 4 (IL-4), sFas-ligand concentrations were determined by enzyme linked immunosorbent assay in blood serum and in aspirates from the uterus cavity. Statistical analysis included parametric and nonparametric statistical methods. $P < 0,05$ was considered significant. Differences in cytokines and sFas-ligand levels in serum were not found. In aspirates from the uterus cavity in women with endometrial polyps the concentration of sFas-ligand and IL-2 decreases and the concentration of TNF- α increases.

The treatment of endometrial polyps with the addition of Roncoleukin to the traditional hormone therapy leads to the normalization of initial local cytokine disbalance, and the increase of sFas-ligand local level.

Полипы эндометрия являются актуальной проблемой современной гинекологии [6, 7, 8, 9, 10]. Следует отметить, что полипы эндометрия выявляют у 13% женщин с бесплодием, а рецидив полипов наблюдается в 25-33% [2]. Основным лечебно-диагностическим мероприятием при полипах эндометрия является гистероскопия с прицельным удалением патологического образования в полости матки в сочетании с раздельным

диагностическим выскабливанием матки и цервикального канала и последующим гистологическим исследованием соскоба. Вопрос о необходимости гормональной терапии в группе женщин репродуктивного и перименопаузального возраста после удаления фиброзных и железистых полипов эндометрия до настоящего времени не решен. Большая часть гинекологов рекомендует в послеоперационном периоде гормональную терапию в течение 3-6 месяцев, а выбор врача чаще всего останавливается на препаратах гестагенов, а доза выбирается в зависимости от возраста пациент-

ки. Другие врачи уверены в ненужности какого-либо лечения из-за незначительного онкологического риска в данной группе и ограничиваются наблюдением за больной [3].

В настоящее время в реализации противоопухолевого иммунитета особое значение уделяется цитокинам, обеспечивающим поддержание клеточного гомеостаза организма. Известно, что цитокины и их рецепторы играют существенную роль в процессах, связанных с трансформацией клеток, стимулируют пролиферацию клеток, их дифференцировку, функциональную активацию и апоптоз [4]. Активность некоторых цитокинов используется организмом при осуществлении противоопухолевого надзора и может быть использована в клинической практике как и цитокинотерапия, которая является одним из наиболее современных и перспективных направлений в лечении заболеваний, что делает приобретение знаний в этой области науки особенно актуальным.

Цель – изучение содержания интерлейкина 2 (ИЛ-2), интерлейкина 4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей- α (ФНО- α), sFas-лиганда в сыворотке крови и аспиратах из полости матки при полипах эндометрия, а также эффективности использования ронколейкина.

Методы

Под нашим наблюдением находилось 50 женщин репродуктивного и пременопаузального возраста, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение. Показания для госпитализации пациенток: плановые – данные трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (эхоскопические признаки полипов эндометрия); экстренные – обильное кровотечение из половых путей. Всем пациенткам произведено отдельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Перед проведением отдельного диагностического выскабливания без расширения цервикального канала нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей- α

(ФНО- α) и sFas-лиганда. Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск – Санкт-Петербург). Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда определены также в сыворотке крови обследованных пациенток, для чего произведен забор венозной крови из локтевой вены.

Определение ИЛ-2, ИЛ-4 и ФНО- α производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (г. Санкт-Петербург, Россия). Определение sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа при помощи наборов реагентов производства Beckman Coulter (США). Расчет концентраций ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда произведен нами при помощи пакета «Statgraphics Plus 5.0», адаптированного для медико-биологических исследований.

После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при отдельном диагностическом выскабливании, пациентки были разделены нами на 2 группы.

Основную группу составили 30 женщин с железистыми полипами эндометрия.

Контрольную группу составили 20 женщин с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии.

Критерии включения: гистологически подтвержденные железистые полипы эндометрия, детородный или пременопаузальный возраст.

Критерии исключения: несоответствия критериям включения, наличие сопутствующих гиперпластических процессов эндометрия, наличие обострения хронической экстрагенитальной патологии или декомпенсированных экстрагенитальных заболеваний, злокачественные новообразования, аутоиммунные или аллергические заболевания, отказ пациенток от проведения лечения.

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica 6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация

полученных результатов осуществлялась путем определения их статистической значимости. Нами использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверка нормальности распределения количественных признаков осуществлялась с использованием критерия Колмогорова-Смирнова. При использовании описательной статистики определялись параметры: выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиана (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, имеющих нормальное распределение, использован t-тест для независимых выборок (Критерий Стьюдента (t)). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)). Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось $p < 0,05$ (5%).

Результаты и их обсуждение

Средний возраст пациенток основной группы составил $40,8 \pm 6,4$ лет, контрольной – $42,7 \pm 5,7$ лет. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту. При анализе менструальной функции пациенток выявлено, что в подавляющем большинстве случаев менструальная функция пациенток не нарушена. Возраст менархе в основной группе составил $13,1 \pm 1,3$ лет, в контрольной – $13,6 \pm 1,4$ лет. Продолжительность менструаций в основной группе была $5,0 \pm 1,5$ дней, в контрольной – $5,5 \pm 2,1$ дней. Длительность менструального цикла: $27,6 \pm 2,8$ дней в основной группе, $26,8 \pm 3,9$ – в контрольной. Регулярность менструального цикла отмечали 93,3% пациенток основной группы, 100,0% – контрольной. Отсутствие болевого синдрома отмечали 76,6% женщин основной группы, 95,0% – контрольной.

При анализе гинекологического анамнеза мы отметили: в обеих группах чаще встречались заболевания шейки матки, аднексит, а также бесплодие (первичное или вторичное). В анамнезе пациенток основной группы забо-

левания шейки матки (эрозия, цервицит, дисплазия) отмечены в 76,7% случаев, тогда как в контрольной – в 45,0% случаев. Электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки применялись у 46,7% женщин основной группы и 35,0% – контрольной. Находились на амбулаторном и стационарном лечении по поводу обострения хронического аднексита 66,7% пациенток основной группы и 35,0% женщин контрольной группы. Бесплодием страдало 16,7% пациенток основной группы и 5,0% женщин контрольной группы. Таким образом, в основной группе заболевания шейки матки и хронический аднексит встречаются чаще на 31,7%, чем в контрольной.

Мы выявили, что в анамнезе 83,3% женщин основной группы имели место внутриматочные вмешательства (раздельное диагностическое выскабливание, гистероскопия, медицинский аборт вакуумаспирация), тогда как в контрольной группе только у 40,0% в анамнезе были внутриматочные вмешательства, что на 43,3% меньше, чем в основной группе.

У всех женщин нами определены концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки и сыворотке крови.

Мы не нашли достоверных различий концентраций sFas-лиганда в сыворотке крови в группах: 0,3 (0,2; 0,4) нг/мл – в основной, 0,2 (0,1; 0,4) – в контрольной. Концентрация ИЛ-2 в сыворотке крови в основной группе составила 0,0 (0,0; 20,9) пг/мл, в контрольной – 0,0 (0,0; 11,3) пг/мл, что также демонстрирует отсутствие статистически значимых различий. То же отмечено относительно концентрации ИЛ-4 в сыворотке крови, концентрация его как в основной, так и в контрольной группах составила 0,0 (0,0; 0,1) пг/мл. Уровень ФНО- α в сыворотке крови пациенток основной группы составил 0,0 (0,0; 1,9) пг/мл, контрольной – 0,0 (0,0; 2,0) пг/мл. Относительно концентрации ФНО- α также отсутствуют статистически значимые различия между группами. Следовательно, определение цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови при полипах эндометрия не несет каких-либо диагностических различий.

При полипах эндометрия в аспирате из полости матки концентрация sFas-лиганда достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем в контрольной

группе. Так, уровень sFas-лиганда в аспирате из полости матки в основной группе составил 0,6 (0,2; 1,0) нг/мл, в контрольной – 1,1 (0,8; 2,4) нг/мл.

Концентрация ИЛ-2 в аспирате из полости матки у пациенток с полипами эндометрия была 71,6 (9,6; 100,3) пг/мл, что достоверно ($p < 0,05$) ниже данного показателя контрольной группы, где содержание ИЛ-2 в аспирате составило 120,2 (15,8; 188,2) пг/мл.

Уровень ИЛ-4 в основной группе составила 532,5 (38,5; 1075,5) пг/мл, в контрольной – 593,9 (42,1; 1077,6) пг/мл. Мы не нашли статистически значимых различий относительно этого показателя в аспиратах из полости матки между группами.

Нами выявлено достоверное ($p < 0,05$) увеличение концентрации ФНО- α в аспиратах из полости матки пациенток основной группы, где его концентрация составила 116,5 (65,2; 154,2) пг/мл. В контрольной группе концентрация ФНО- α составила 31,3 (2,2; 80,7) пг/мл.

Следовательно, при полипах эндометрия наблюдается локальная дисфункция секреции цитокинов, что выражается в снижении уровня ИЛ-2 и повышении уровня ФНО- α . При данной патологии также отмечается снижение способности к Fas-зависимому апоптозу, что выражается в снижении концентрации на местном (эндометрий) уровне sFas-лиганда.

Причина этих изменений, с нашей точки зрения, является следствием более частых внутриматочных вмешательств в анамнезе, что вызывает ослабление местных защитных факторов. Очаги хронической инфекции, воспалительные заболевания шейки матки, операции на шейке матки, чаще отмеченные в основной группе, создают благоприятные условия для инфицирования эндометрия и хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, приводя к дисбалансу местного иммунитета.

Мы установили, что концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда в сыворотке крови достоверно ($p < 0,05$) ниже концентраций в аспирационном содержимом, что позволяет сделать вывод о локальной секреции цитокинов и sFas-лиганда на местном (эндометрий) уровне. А значит, как в

норме, так и при полипах эндометрия преобладает местная выработка цитокинов и sFas-лиганда.

После отдельного диагностического выскабливания и гистологического подтверждения полипов эндометрия пациентки основной группы были разделены на две подгруппы по 15 человек. Несмотря на тенденцию последнего времени не назначать гормональную терапию при полипах эндометрия, учитывая патогенез заболевания, всем пациенткам этой группы нами назначена гормональная терапия гестагенами с целью секреторной трансформации пролиферативного эндометрия, полноценного отторжения эндометрия в фазу десквамации. Пациентки первой подгруппы получали монотерапию гестагенами. Пациенткам второй подгруппы основной группы назначен рекомбинантный интерлейкин 2 (Ронколейкин), который участвует в регуляции координированного функционирования различных факторов и механизмов врожденного и приобретенного иммунитета, способствует регенерации и репарации поврежденных тканей [1], в дозе 500000 МЕ подкожно в разведении 2-мя мл физиологического раствора 1 раз в 3 суток, всего 5 инъекций.

Выбор препарата основывался на статистически значимом снижении концентрации интерлейкина-2 на локальном уровне при полипах эндометрия по сравнению с группой контроля. Предпочтение в выборе препарата обусловлено также данными гистологического исследования соскобов эндометрия: наличие воспалительных изменений на поверхности полипов, что согласуется с инструкцией по применению препарата. Во время лечения ронколейкином побочных эффектов и индивидуальной непереносимости препарата нами отмечено не было.

Через 6 месяцев нами повторно произведен забор аспириатов из полости матки у пациенток основной группы для определения уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α и sFas-лиганда. Мы не исследовали цитокиновый статус и содержание sFas-лиганда в сыворотке крови после лечения, поскольку не нашли исходной разницы этих показателей между группами.

После 6-месячной терапии у пациенток первой подгруппы основной группы сохранялся локальный цитокиновый дисбаланс. Это выражалось в достоверном ($p < 0,05$) снижении концентрации ИЛ-2 и достоверном ($p < 0,05$) повышении уровня ФНО- α в аспиратах из полости матки в сравнении с контрольной группой. Концентрация ИЛ-2 после лечения составила в аспиратах из полости матки первой подгруппы основной группы 84,9 (0,0; 140,9) пг/мл, в контрольной – 120,2 (15,8; 188,2) пг/мл; содержание ФНО- α – 98,2 (71,6; 119,8) пг/мл и 31,3 (2,2; 80,7) пг/мл соответственно. Содержание ИЛ-4 достоверно не различалось: 479,0 (38,6; 1080,2) пг/мл и 593,9 (42,1; 1077,6) пг/мл соответственно, как и до лечения. Концентрация sFas-лиганда в этой подгруппе также была достоверно ($p < 0,05$) ниже, чем у пациенток контрольной группы: 0,6 (0,1; 1,1) нг/мл и 1,1 (0,8; 2,4) нг/мл соответственно.

Во второй подгруппе основной группы концентрации sFas-лиганда, ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α в аспиратах из полости матки достоверно не отличались от контрольной группы: концентрация ИЛ-2 составила 115,4 (18,9; 196,4) пг/мл, ИЛ-4 – 541,3 (38,0; 1101,4) пг/мл, ФНО- α – 34,4 (8,4; 88,2) пг/мл, sFas-лиганд 1,0 (0,7; 2,2) нг/мл.

Нами также найдены достоверные ($p < 0,05$) различия концентраций ИЛ-2, ФНО- α , sFas-лиганда в аспиратах из полости матки между первой и второй подгруппами основной группы после лечения: во второй подгруппе повышены концентрации ИЛ-2, sFas-лиганда и снижена концентрация ФНО- α .

Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня ИЛ-2 в аспирате из полости матки при использовании ронколейкина в терапии полипов эндометрия свидетельствует о ее адекватности.

Заключение

Как в норме, так и при полипах эндометрия преобладает локальная секреция цитокинов и sFas-лиганда. Определение ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- α , sFas-лиганда в сыворотке крови не представляет диагностической ценности при полипах эндометрия.

В сравнении со здоровыми женщинами, при полипах эндометрия найден дисбаланс локальной секреции (эндометрий) цитокинов: повышение концентрации ФНО- α и снижении концентрации ИЛ-2. При данной патологии происходит также снижение секреции sFas-лиганда.

Использование препарата ронколейкин при лечении полипов эндометрия патогенетически обосновано, так как ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда.

Литература

1. Егорова, В.Н. Новые возможности иммунотерапии с использованием Ронколейкина – рекомбинантного интерлейкина-2 человека / В.Н. Егорова, М.Н. Смирнов // *Tetra Medica*. – 1999. – №2. – P15-17.
2. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. – М.: ГОЭТАР-Медиа, 2007. – С.793-798.
3. Ильинская, О.М. Гистерорезектоскопия – радикальный метод лечения при полипах эндометрия? / О.М. Ильинская, Н.И. Микаберидзе // *Актуальные вопросы акушерства и гинекологии*. [электронный ресурс] – Режим доступа: <http://gyna.medi.ru/ag12.htm>. – Дата доступа: 02.04.2010.
4. Кнорринг, Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии / Г.Ю. Кнорринг // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, №4. – С. 45-49.
5. Златник, Е.Ю. Изучение возможности применения ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника / Е.Ю. Златник, Л.Ю. Голотина // *Цитокины и воспаление*. – 2005. – Т. 4, №2. – С. 54-58.
6. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps / S. Rahmi [et al.] // *Int J Gynecol Pathol*. – 2009. – Vol. 28, №6. – P. 522-528.
7. Endometrial polyps in postmenopausal women / A.P. Domingues [et al.] // *Acta. Obstet. Gynecol Scand*. – 2009. – Vol. 88, №5. – P. 618-620.
8. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy / A. Golan [et al.] // *Gynecol. Obstet. Invest*. – 2010. – Vol. 70, №2. – P. 107-112.
9. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience / G. Baiocchi [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol*. – 2009. – Vol. 201, №5. – P. 462.
10. Mittal, K. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings / K. Mittal, D. Da Costa // *Int J Gynecol Pathol*. – 2008. – Vol. 27, №1. – P. 45-48.

Поступила 11.06.2010 г.

Принята в печать 06.12.2010 г.