

Новые подходы к терапии гиперпластических процессов и полипов эндометрия

О.В. Лысенко, С.Н. Занько

Витебский государственный медицинский университет, г. Витебск

Гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) и полипы эндометрия (ПЭ) являются важной медицинской и социальной проблемой. Цель исследования — изучение роли интерлейкина 2 (IL-2), интерлейкина 4 (IL-4), фактора некроза опухолей альфа (TNF α), sFas-лиганда в патогенезе ГПЭ и ПЭ, а также эффективности их комплексной терапии с использованием ронколейкина (рекомбинантного IL-2). Обследовано 139 женщин репродуктивного и перименопаузального возраста. Пациентки разделены на три группы: с ГПЭ, с ПЭ, с нормальным пролиферативным эндометрием. Концентрации IL-2, IL-4, TNF α , sFas-лиганда определяли иммуноферментным методом в сыворотке крови и аспиратах из полости матки. Различий в уровнях цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови во всех группах не найдено. При ГПЭ и ПЭ происходит снижение концентрации sFas-лиганда и IL-2 и повышение уровня TNF α в аспирате из полости матки. Лечение гиперпластических процессов и полипов эндометрия с добавлением к традиционной гормональной терапии препарата ронколейкина ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда. (Цитокины и воспаление. 2011. Т. 10. № 4. С. 125–129.)

Ключевые слова: гиперплазия, полип, эндометрий, цитокины, иммунотерапия.

Несмотря на достигнутые успехи в изучении патогенеза, гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ) и полипы эндометрия (ПЭ), представляющие собой очаговый ГПЭ, являются важной медицинской и социальной проблемой. Чаще всего ГПЭ встречаются у женщин репродуктивного и перименопаузального возраста [6, 7]. Причем в репродуктивном возрасте ГПЭ и ПЭ могут являться причиной бесплодия и встречаются почти у каждой четвертой женщины с бесплодием [7]. По данным различных исследователей, в структуре гинекологических заболеваний ГПЭ и ПЭ занимают от 10 до 50% [10, 11]. Зачастую пациенткам с ГПЭ и ПЭ приходится оказывать urgentную помощь из-за обильного кровотечения. ГПЭ могут быть основой рака эндометрия, который в структуре злокачественных новообразований женских половых органов занимает лидирующее место, а, значит, своевременная диагностика и патогенетически

обоснованное ведение больных с ГПЭ является основным мероприятием профилактики рака эндометрия [8, 12, 13].

Несмотря на то, что ведущей является гормональная концепция заболевания, согласно которой имеет место воздействие повышенных концентраций эстрогенов, многие исследователи считают, что эндокринный фактор составляет лишь часть общей картины [1].

В последнее десятилетие ряд работ посвящен изучению цитокинового статуса при фоновых и предраковых заболеваниях, а также при раке эндометрия [1, 15]. Цитокины ответственны за развитие местных защитных реакций в тканях с участием различных типов клеток крови, эндотелия, эпителиев и соединительной ткани, а гиперпродукция цитокинов может быть причиной различных патологических состояний [3]. Но имеющиеся в литературе данные о роли цитокинов в развитии ГПЭ носят противоречивый характер [9, 14].

Лысенко Ольга Викторовна, e-mail: lysenko_o_v@mail.ru

Несмотря на активное изучение роли отдельных цитокинов в патогенезе ГПЭ, особенности взаимосвязи цитокинового обмена с пролиферацией и апоптозом клеток эндометрия изучены недостаточно. А цитокинотерапия является одним из наиболее современных и перспективных направлений в лечении заболеваний [2].

Цель исследования — изучение роли интерлейкина 2 (IL-2), интерлейкина 4 (IL-4), фактора некроза опухолей альфа (TNF α), sFas-лиганда в патогенезе ГПЭ и ПЭ, а также эффективности комплексной терапии этих состояний с использованием ронколейкина.

Материалы и методы

Под наблюдением находились 139 женщин репродуктивного и пременопаузального возраста, которые были госпитализированы в гинекологическое отделение. Показанием для госпитализации явились данные трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (эхоскопические признаки ГПЭ или ПЭ) или наличие кровотечения из половых путей. Всем пациенткам произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Без расширения цервикального канала, до проведения раздельного диагностического выскабливания, производили забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций IL-2, IL-4, TNF α и sFas-лиганда. Забор аспирационного содержимого производили при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск–Санкт-Петербург). Концентрации IL-2, IL-4, TNF α и sFas-лиганда определяли также и в сыворотке крови пациенток.

Определение концентраций цитокинов IL-2, IL-4 и TNF α производили твердофазным иммуноферментным методом при помощи коммерческих наборов реагентов производства ООО «Цитокин» (Санкт-Петербург), sFas-лиганда — Beckman Coulter (США). Расчет концентраций IL-2, IL-4, TNF α и sFas-лиганда производили при помощи пакета Statgraphics Plus 5.0, адаптированного для медико-биологических исследований.

После гистологического исследования ткани эндометрия, полученной при раздельном диагностическом выскабливании, пациентки были разделены на 3 группы.

1-ю группу составили 56 женщин с простой гиперплазией эндометрия без цитологической атипии, 2-ю — 40 пациенток с железистыми ПЭ. В контрольную группу были включены 43 женщины с пролиферативным эндометрием без сопутствующей гинекологической патологии.

Критерии включения: гистологически подтвержденные простая гиперплазия эндометрия без цитологической атипии (для 1-й группы) или железистый ПЭ (для 2-й группы), детородный или пременопаузальный возраст.

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

Статистическую обработку данных осуществляли с применением прикладного программного пакета Statistica 6.0 (StatSoft, Inc., 1994–2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретацию полученных результатов проводили путем определения их статистической значимости. Использованы параметрические и непараметрические методы анализа. Проверку нормальности распределения количественных признаков осуществляли с использованием критерия Колмогорова — Смирнова. При использовании описательной статистики определяли выборочное среднее (Mean (M)); среднее квадратическое отклонение (SD); медиану (Me), 25-й квартиль (25), 75-й квартиль (75). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах и имеющих нормальное распределение, использовали t-критерий Стьюдента. При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах и не имеющих нормального распределения, использован критерий значимости U Манна — Уитни. Во всех случаях критическим значением уровня значимости принимали $p < 0,05$ (5%) [5].

Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток 1-й группы составил $42,6 \pm 6,7$ года, 2-й — $41,7 \pm 6,9$ года, контрольной — $42,8 \pm 6,6$ года. Таким образом, все группы были сопоставимы по возрасту.

Менструальная функция пациенток в подавляющем большинстве не была нарушена. Возраст менархе в 1-й группе составил $13,8 \pm 1,7$ года, во 2-й — $13,2 \pm 1,3$, в контрольной — $13,7 \pm 1,7$ года. Продолжительность менструаций в 1-й группе была $4,9 \pm 1,2$ дня, во 2-й — $5,0 \pm 1,4$ дня, в контрольной — $5,4 \pm 1,9$ дня. Длительность менструального цикла: $26,6 \pm 2,9$ дня в 1-й группе, $27,7 \pm 2,9$ дня — во 2-й, $27,3 \pm 1,3$ дня — в контрольной. Регулярность менструального цикла отмечали 92,9% пациенток 1-й группы, 92,5% — 2-й, 97,7% — контрольной. Отсутствие болевого синдрома было у 85,7% женщин 1-й группы, у 80% — 2-й, у 86% — контрольной.

Из гинекологических заболеваний во всех группах чаще встречались заболевания шейки матки, аднексит, а также первичное или вторичное бесплодие. Заболевания шейки матки (эрозия, цервицит, дисплазия) в анамнезе отмечены у 80% пациенток 2-й группы и 64,3% женщин 1-й группы. Электрохирургические методы лечения заболеваний шейки матки применялись у 37,5% женщин 1-й группы и 45% — 2-й. Хронический аднексит перенесли 64,3% пациенток 1-й группы и 62,5% женщин 2-й. Первичным или вторичным бесплодием страдали 17,9% пациенток 1-й группы и 17,5% женщин 2-й.

В контрольной группе зарегистрирован меньший процент перенесенных в анамнезе заболеваний шейки матки (30,2%), что на 34,1% меньше, чем в 1-й группе, и на 49,8% меньше, чем во 2-й. Электрохирургические методы лечения заболеваний

шейки матки в этой группе применялись в 23,3% случаев. Хронический сальпингоофорит в гинекологическом анамнезе пациенток контрольной группы наблюдался в 32,6%, что на 31,7% меньше, чем в 1-й группе, и на 29,9% меньше, чем во 2-й группе. Бесплодием страдали 7% этой группы, что в 2,5 раза меньше, чем в 1-й и 2-й группах.

Выявлено, что в анамнезе 76,8% женщин 1-й и 77,5% пациенток 2-й группы имели место внутриматочные вмешательства (раздельное диагностическое выскабливание, гистероскопия, медицинский аборт, вакуумаспирация), тогда как в контрольной группе только у 41,9% в анамнезе были внутриматочные вмешательства, что на 34,9% меньше, чем в 1-й и на 35,6% меньше, чем во 2-й группе.

У всех обследованных женщин определяли концентрации IL-2, IL-4, TNF α и sFas-лиганда в сыворотке крови и аспиратах из полости матки.

Не было обнаружено достоверных различий концентраций sFas-лиганда в сыворотке крови в группах: 0,2 (0,1; 0,4) нг/мл — в 1-й, 0,3 (0,2; 0,4) нг/мл — во 2-й, 0,2 (0,1; 0,3) — в контрольной.

Концентрация IL-2 в сыворотке крови в 1-й группе составила 0,0 (0,0; 2,8) пг/мл, во 2-й — 0,0 (0,0; 16,9), в контрольной — 0,0 (0,0; 19,8) пг/мл, что также демонстрирует отсутствие статистически значимых различий.

Такая же закономерность отмечена относительно концентрации IL-4 в сыворотке крови, концентрация его во всех группах составила 0,0 (0,0; 0,1) пг/мл.

Содержание TNF α в сыворотке крови пациенток 1-й группы составляло 0,0 (0,0; 0,7) пг/мл, 2-й — 0,0 (0,0; 0,9), контрольной — 0,0 (0,0; 1,1) пг/мл. Таким образом, относительно данного показателя также отсутствуют статистически значимые различия между группами.

Обобщая приведенные выше данные, можно сделать вывод о том, что определение цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови при фоновых заболеваниях эндометрия не выявляет изменений при ГПЭ и ПЭ.

У пациенток 1-й группы (с ГПЭ) в аспирате из полости матки концентрация sFas-лиганда составила 0,5 (0,2; 1,1) нг/мл, что достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациенток контрольной группы, где его концентрация составила 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл. Такая же тенденция отмечена у пациенток 2-й группы (с ПЭ), где концентрация sFas-лиганда (0,7 (0,2; 1,1) нг/мл) была также достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в контрольной.

Концентрация IL-2 в аспирате из полости матки у пациенток с ГПЭ была 107,2 (19,3; 199,5) пг/мл, что достоверно ниже ($p < 0,05$) данного показателя контрольной группы, где содержание IL-2 в аспирате составило 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл. Такая же закономерность найдена при ПЭ: в этой группе концентрация IL-2 также была достоверно ниже

($p < 0,05$), чем в контрольной, и составила 57,8 (11,1; 180,0) пг/мл.

Статистически значимых различий концентрации IL-4 в аспиратах из полости матки в 1-й, 2-й и контрольной группах не обнаружено: содержание цитокина составило 269,8 (30,7; 1 066,6), 377,4 (40,1; 1 064,4), 572,9 (38,7; 1 074,3) пг/мл, соответственно.

В то время как концентрация IL-2 в аспиратах из полости матки была достоверно снижена в исследуемых группах, противоположная тенденция была отмечена относительно TNF α , концентрация которого была достоверно выше в 1-й ($p < 0,05$) и 2-й группах ($p < 0,05$) в сравнении с контрольной. Так, концентрация TNF α в аспирате из полости матки пациенток 1-й группы (с ГПЭ) составила 82,6 (61,5; 117,7) пг/мл, 2-й группы (с ПЭ) — 83,3 (61,2; 148,4), контрольной — 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл.

Таким образом, при ГПЭ и ПЭ наблюдается локальная дисфункция секреции цитокинов, выражающаяся в снижении уровня IL-2 и повышении уровня TNF α . Кроме того, при фоновых заболеваниях эндометрия снижается уровень sFas-лиганда, что говорит об изменении Fas-зависимого апоптоза при ГПЭ и ПЭ.

Эти изменения могут являться следствием более частых внутриматочных вмешательств в анамнезе пациенток 1-й и 2-й групп, поскольку выскабливание приводит к обширной травме и раневой поверхности, что ведет к ослаблению местных защитных факторов, в том числе местного иммунитета. Операции на шейке матки, очаги хронической инфекции, чаще отмеченные в 1-й и 2-й группах, также создают благоприятные условия для инфицирования эндометрия и хронизации воспалительного процесса в слизистой матки, приводя к дисбалансу местного иммунитета.

Кроме того, концентрации исследуемых показателей (IL-2, IL-4, TNF α , sFas-лиганда) в сыворотке крови достоверно снижены ($p < 0,05$) в сравнении с их уровнями в аспирационном содержимом. Это позволяет сделать вывод о локальной секреции цитокинов и sFas-лиганда на местном уровне.

Следует отметить, что раздельное выскабливание, кроме диагностической цели, является лечебным мероприятием, так как при этом удаляется патологически измененный эндометрий. Дальнейшая терапия направлена на профилактику рецидивов заболевания [4].

Приведем полученные данные о противорецидивной терапии в группах.

После получения результатов биопсии эндометрия пациентки 1-й группы были разделены на две подгруппы. Женщины 1-й подгруппы 1-й группы (26 человек) получали традиционную гормональную терапию норэтистероном в течение 6 месяцев. Пациенткам 2-й подгруппы 1-й группы (30 человек) к традиционной гормональной терапии гестагенами в течение 6 месяцев был добавлен ронколейкин — рекомбинантный интерлейкин 2 человека

производства ООО «Биотех» (Санкт-Петербург). Препарат назначали в дозе 500 000 МЕ подкожно в разведении двумя миллилитрами физиологического раствора 1 раз в трое суток, всего 5 инъекций.

Пациентки 2-й группы также были разделены на две подгруппы по 20 человек. 1-й из подгрупп также была назначена гормональная терапия гестагенами с целью полноценного отторжения эндометрия в фазу десквамации. Пациенткам 2-й подгруппы 2-й группы был назначен ронколейкин в дозе 500 000 МЕ подкожно в разведении двумя миллилитрами физиологического раствора 1 раз в трое суток, всего 5 инъекций.

Выбор препарата был основан на обнаруженном в процессе исследования статистически значимом снижении концентрации IL-2 на локальном уровне при ГПЭ и ПЭ по сравнению с группой контроля. Предпочтение в выборе препарата обусловлено также данными гистологического исследования соскобов эндометрия: наличием у пациенток признаков хронического эндометрита (инфильтраты, состоящие преимущественно из полиморфноядерных лейкоцитов, лимфоидных элементов, плазматических клеток, гистиоцитов) либо воспалительных изменений на поверхности полипов.

Учитывая наличие воспалительных изменений, всем пациенткам был назначен курс антибактериальной терапии.

Через 6 месяцев повторно произведен забор аспириатов из полости матки у пациенток 1-й и 2-й групп для определения уровней IL-2, IL-4, TNF α и sFas-лиганда. Не исследовали цитокиновый статус и содержание sFas-лиганда в сыворотке крови после лечения, поскольку не было найдено исходных различий этих показателей.

У пациенток 1-й подгруппы 1-й группы (женщины с ГПЭ, получавшие только гормональную терапию) осталась такая же тенденция относительно уровня sFas-лиганда. Его концентрация в аспириате из полости матки составила 0,4 (0,1; 1,0) нг/мл, что достоверно ниже ($p < 0,05$) показателя контрольной группы (0,9 (0,5; 2,1) нг/мл).

Уровень IL-2 в аспириате остался также достоверно сниженным ($p < 0,05$) и составил 14,0 (10,7; 69,6) пг/мл в сравнении с пациентками контрольной группы, у которых концентрация его была 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл.

Не было обнаружено статистически значимых различий в содержании IL-4 в аспириатах у пациенток 1-й подгруппы 1-й группы и контрольной группы: 470,6 (21,1; 1 263,6) и 572,9 (38,7; 1 074,3) пг/мл, соответственно.

Такая же закономерность, как и до гормонального лечения, осталась в этой подгруппе относительно концентрации TNF α в аспириатах из полости матки. Это выражалось в достоверном повышении ($p < 0,05$) уровня TNF α в аспириате из полости матки в 1-й подгруппе 1-й группы в сравнении с группой контроля: 98,4 (60,1; 133,9) и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл.

Таким образом, можно сделать вывод о том, что традиционная гормональная терапия гиперпластических процессов эндометрия не устраняет локальный дисбаланс цитокинового статуса и не влияет на Fas-зависимый апоптоз.

Через 6 месяцев после традиционной гормональной терапии с добавлением ронколейкина (вторая подгруппа 1-й группы) в аспириатах из полости матки все показатели не отличались от аналогичных показателей контрольной группы. Так, концентрации исследованных показателей во 2-й подгруппе 1-й группы и контрольной группе были следующими: sFas-лиганд: 0,6 (0,3; 1,1) и 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл, соответственно; IL-2: 160,9 (155,2; 228,6) и 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл, соответственно; IL-4: 541,6 (34,9; 1 050,2) и 572,9 (38,7; 1 074,3) пг/мл, соответственно; TNF α : 12,3 (0,0; 35,8) и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл, соответственно.

Следует отметить достоверное повышение ($p < 0,05$) концентраций sFas-лиганда и IL-2 и достоверное снижение ($p < 0,05$) уровня TNF α в аспириатах из полости матки пациенток 2-й подгруппы 1-й группы в сравнении с пациентками 1-й подгруппы 1-й группы.

Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня IL-2 в аспириате из полости матки (107,2 (19,3; 199,5) пг/мл до лечения; 160,9 (155,2; 228,6) — после) при проведении комплексной терапии ГПЭ с использованием ронколейкина свидетельствует о ее адекватности.

Через 6 месяцев у пациенток 1-й подгруппы 2-й группы с ПЭ, которым не была назначена терапия ронколейкином, сохранялся локальный цитокиновый дисбаланс, который выражался в достоверном снижении ($p < 0,05$) концентрации IL-2 и достоверном повышении ($p < 0,05$) уровня TNF α в аспириатах из полости матки. Концентрация IL-2 в аспириатах 1-й подгруппы 2-й группы после лечения составила 86,5 (0,0; 143,5), в контрольной — 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл; уровень TNF α — 108,1 (93,5; 122,7) и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл, соответственно. Содержание IL-4 достоверно не изменялось: 468,0 (20,3; 1 236,1) и 572,9 (38,7; 1 074,3) пг/мл, соответственно.

Уровень sFas-лиганда в этой подгруппе также был достоверно ниже ($p < 0,05$), чем у пациенток контрольной группы: 0,5 (0,1; 1,0) и 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл, соответственно.

Во 2-й подгруппе 2-й группы (женщины с ПЭ, которые получали ронколейкин) через 6 месяцев после проведенной терапии концентрации sFas-лиганда, IL-2, IL-4, TNF α в аспириатах из полости матки достоверно не отличались от контрольной группы. Уровни исследованных показателей во 2-й подгруппе 2-й группы и контрольной группе были следующими: sFas-лиганд: 1,0 (0,6; 2,5) и 0,9 (0,5; 2,1) нг/мл, соответственно; IL-2: 164,6 (155,2; 349,1) и 133,8 (47,4; 254,7) пг/мл, соответственно; IL-4: 537,3 (25,6; 1 291,0) и 572,9 (38,7; 1 074,3) пг/мл,

соответственно; TNF α : 34,6 (17,9; 89,6) и 22,4 (0,0; 69,9) пг/мл, соответственно.

Определены достоверные ($p < 0,05$) различия концентраций IL-2, TNF α , sFas-лиганда между 1-й и 2-й подгруппами 2-й группы, что выразилось в достоверном снижении уровня sFas-лиганда и IL-2, а также в повышении концентрации TNF α в аспиратах из полости матки пациенток 1-й подгруппы в сравнении со 2-й.

Статистически значимое ($p < 0,05$) повышение уровня IL-2 в аспирате из полости матки (57,8 (11,1; 180,0) пг/мл до лечения, 164,6 (155,2; 349,1) — после) при использовании ронколейкина в терапии ПЭ свидетельствует о ее адекватности.

Заключение

При ГПЭ и ПЭ отмечается дисбаланс локальной секреции (эндометрий) некоторых цитоки-

нов, выражающийся в снижении уровня IL-2 в аспирационном содержимом из полости матки и в увеличении содержания TNF α . При фоновых процессах эндометрия также отмечено достоверное снижение sFas-лиганда в аспирационном содержимом из полости матки уровня, что говорит о снижении способности к Fas-зависимому апоптозу.

Лечение гиперпластических процессов и полипов эндометрия с добавлением к традиционной гормональной терапии препарата ронколейкина ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса, увеличению местного уровня sFas-лиганда и может стать оптимальной схемой терапии.

Несмотря на достигнутые положительные результаты лечения, продолжение исследования представляет определенный интерес и будет направлено на подтверждение отсутствия рецидивов заболевания в течение нескольких лет.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л.В., Глякин Д.С., Самойлова А.В., Гунин А.Г. Воспалительный процесс в этиологии и патогенезе рака эндометрия // Пробл. репродукции. 2007. № 1. С. 21–25.
2. Златник Е.Ю., Голотина Л.Ю. Изучение возможности применения ронколейкина для ЛАК-терапии рака яичника // Цитокины воспал. 2005. Т. 4. № 2. С. 54–58.
3. Кнорринг Г.Ю. Цитокиновая сеть как мишень системной энзимотерапии // Цитокины воспал. 2005. Т. 4. № 4. С. 45–49.
4. Кузнецова И.В. Гиперпластические процессы эндометрия. М., 2009. 488 с.
5. Петри А., Сэбин К. Наглядная статистика в медицине. Серия «Экзамен на отлично» / пер. с англ. В.П. Леонова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2003. 144 с.
6. Романовский О.Ю. Гиперпластические процессы эндометрия в репродуктивном периоде (обзор литературы) // Гинекология. 2004. Т. 6. № 6. С. 296–302.
7. Руководство по амбулаторно-поликлинической помощи в акушерстве и гинекологии / Под ред. В.И. Кулакова, В.Н. Прилепской, В.Е. Радзинского. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2007. С. 793–798.
8. Baiocchi G., Mancini N., Pazzaglia M. et al. Malignancy in endometrial polyps: a 12-year experience // Am. J. Obstet. Gynecol. 2009. Vol. 201. № 5. P. 462.
9. Ding S.Y., Wu R. Detection of tumor necrosis factor mRNA expression in human cervix and endometrium by in situ hybridization // Di Yi Jun Yi Da Xue Xue Bao. 2002. Vol. 22. № 3. P. 244–246.
10. Domingues A.P., Lopes H., Dias I., De Oliveira C.F. Endometrial polyps in postmenopausal women // Acta Obstet. Gynecol. Scand. 2009. Vol. 88. № 5. P. 618–620.
11. Golan A., Cohen-Sahar B., Keidar R. et al. Endometrial polyps: symptomatology, menopausal status and malignancy // Gynecol. Obstet. Invest. 2010. Vol. 70. № 2. P. 107–112.
12. Mittal K., Da Costa D. Endometrial hyperplasia and carcinoma in endometrial polyps: clinicopathologic and follow-up findings // Int. J. Gynecol. Pathol. 2008. Vol. 27. № 1. P. 45–48.
13. Rahmi S., Marani C., Renzi C. et al. Endometrial polyps and the risk of atypical hyperplasia on biopsies of unremarkable endometrium: a study on 694 patients with benign endometrial polyps // Int. J. Gynecol. Pathol. 2009. Vol. 28. № 6. P. 522–528.
14. Shaarawy M., Abdel-Aziz O. Serum tumour necrosis factor alpha levels in benign and malignant lesions of the endometrium in postmenopausal women. A preliminary study // Acta Oncol. 1992. Vol. 31. № 4. P. 417–420.
15. Sukhikh G.T., Zhdanov A.V., Davydova M.P. et al. Disorders in cytokine gene expression in endometrial hyperplasia and effect of hormone therapy // Bull. Exp. Biol. Med. 2005. Vol. 139. № 2. P. 235–237.

New approaches to therapy of endometrial hyperplasia and endometrial polyps

O.V. Lysenko, S.N. Zanko

Vitebsk State Medical University, Vitebsk, Belarus

Endometrial hyperplasia and endometrial polyps are important medical and social problems. Objective. To study the role of interleukin 2 (IL-2), interleukin 4 (IL-4), tumor necrosis factor alpha (TNF α), and sFas-ligand in pathogenesis of endometrial hyperplasia and endometrial polyps, and to evaluate the effectiveness of therapy using roncoleukin (recombinant IL-2). Subjects. We examined a total of 139 cases — women of reproductive and premenopausal age. Three groups of patients were analyzed according to histological data: with endometrial hyperplasia, with endometrial polyps, with normal proliferative endometrium. Methods. TNF α , IL-2, IL-4, and sFas-ligand concentrations were determined by ELISA in serum and in aspirates from the uterine cavity. Results. Differences in cytokines and sFas-ligand levels in serum between the groups were not found. In aspirates from the uterine cavity in women with endometrial hyperplasia and endometrial polyps, the concentration of sFas-ligand and IL-2 was decreased and concentration of TNF α increased. Treatment of endometrial hyperplasia and endometrial polyps with addition of roncoleukin to traditional hormone therapy resulted in normalization of local cytokine imbalance, and increased sFas-ligand local level. (Cytokines and Inflammation. 2011. Vol. 10. № 4. P. 125–129.)

Key words: hyperplasia, polyp, endometrium, cytokines, immunotherapy.