



005005919

**Сафронова Юлия Сергеевна**

**Комплексная терапия простых гиперпластических процессов  
эндометрия у больных репродуктивного возраста  
с использованием иммунокоррекции**

14.01.01 - акушерство и гинекология

14.03.09 - клиническая иммунология, аллергология

**АВТОРЕФЕРАТ**

**диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук**

**22 ДЕК 2011**

**Ростов-на-Дону 2011**

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Кубанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор

Куценко Ирина Игоревна

доктор биологических наук,

профессор

Колесникова Наталья Владиславовна

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук

Рымашевский Александр Николаевич

доктор медицинских наук,

старший научный сотрудник

Зотова Валентина Владимировна

**Ведущая организация:**

Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Ставропольская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации

Защита состоится 30, сентября 2011 г. в 16:30 часов на заседании диссертационного совета Д 208.082.05, при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации (344022, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, 29).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГБОУ ВПО РостГМУ Минздравсоцразвития России.

Автореферат разослан 29, сентября 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,  
доцент

Шовкун В.А.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

**Актуальность исследования.** Гиперпластические процессы эндометрия являются одними из распространенных гинекологических заболеваний и встречаются у 10-50% больных. В последние годы отмечен рост этой патологии у женщин репродуктивного возраста, что обуславливает особую актуальность проблемы у данного контингента больных, как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции [В.П. Козаченко, 2005; Г.Т. Сухих, Г.Е. Чернуха, В.П. Сметник и соавт., 2005; О.Ю. Романовский, 2006, И.С. Сидорова, Н.А. Шешукова, А.С. Федотова, 2008; Ю.А. Медведева, 2010; Н.В. Бочкарева, Л.А. Коломиец, А.Л. Чернышова, 2010]. Среди различных видов гиперплазий наиболее часто (41,6%) встречаются простые гиперплазии эндометрия (ПГЭ) без атипии. 37,9% из них как раз и приходится на пациенток репродуктивного возраста [Н.Ю. Прудникова, 2008].

Традиционно ведущее значение в патогенезе ПГЭ у пациенток репродуктивного возраста отводилось воздействию повышенных концентраций эстрогенов, возникающих на фоне отсутствия или недостаточного антиэстрогенного влияния прогестерона, что связывали с возрастанием числа молодых женщин с нейроэндокринными расстройствами, сопровождающимися нарушениями обмена веществ, неблагоприятной экологической обстановкой, ростом числа хронических соматических заболеваний со снижением иммунитета [В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М.Савельева, 2007].

Между тем, накопленный к настоящему времени научный и клинический опыт, свидетельствует о возможности развития ПГЭ у молодых женщин в рамках сохраненных гормональных соотношений [F. Amant, P. Moerman, P. Neven 2005; L.C. Horn, M. Dietel, J. Eienkel, 2005; A.J. Ryan, B. Susil, T.W. Jobling, M.K. Oehler, 2005]. При этом для реализации своих эффектов в тканях-мишенях эстрогены используют множество вне- и внутриклеточных посредников, нарушения в работе которых приводят к изменению действия эстрогенов на органы мишени [A. Akhmedkhanov, A. Zeleniuch-Jacquotte, P. То

niolo, 2001; L.C. Horn, M. Dietel, J.H. Eibenkel, 2005]. Одними из основных медиаторов межклеточных взаимодействий являются цитокины, участвующие в гормональной стимуляции пролиферации, регуляции ангиогенеза и апоптоза. На современном этапе появились исследования о воспалении и иммунных нарушениях в генезе гиперпластических процессов матки [А.А. Лукач, 2010 и др.]. Однако вопрос о месте воспаления и роли иммунных дисфункций в патогенезе ПГЭ остается дискуссионным, поскольку результаты научных исследований немногочисленны и неоднозначны [Л.В. Адамян, 2008]. При этом представления о патогенезе гиперпластических процессов в эндометрии не ограничиваются традиционными концепциями «гиперэстрогении». По-видимому, патологическую трансформацию слизистой оболочки тела матки необходимо рассматривать как сложный и многофакторный биологический процесс. Учитывая вышесказанное, особое значение приобретает дальнейшее изучение инфекционных агентов и воспалительных изменений эндометрия у больных ПГЭ. Исходя из существенной роли цитокинов и их рецепторов в процессах, связанных с трансформацией клеток [С.А. Кетлинский, А.С. Симбирцев, 2008], целесообразно оценить в сравнительном аспекте состояние цитокинового профиля на системном (периферическая кровь) и локальном (соскоб эндометрия) уровнях у больных с ПГЭ. При этом уточнение патогенетических механизмов гиперпластических процессов эндометрия позволяют обосновать с методологических позиций лечебную тактику.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных различным аспектам проблемы гиперпластических процессов эндометрия, терапия ПГЭ по-прежнему представляет значительные трудности [В.И. Кулаков, Л.В. Адамян, 2006]. Об этом свидетельствуют высокая частота рецидивов, значительное количество оперативных вмешательств, нарушение репродуктивной функции, что требует поиска новых подходов к лечению данного заболевания. Основным методом лечения простых гиперпластических процессов эндометрия в репродуктивном периоде является лечебно-диагностическое выскабливание слизистой оболочки матки с последующей гормонотерапией

[В.И. Кулаков, И.Б. Манухин, Г.М. Савельева, 2007; SS. Stamp, B. Bols, 1997; W. Straube, T. Romer, 1997].

На современном этапе разработка новых перспективных подходов к терапии ГПЭ базируется на сведениях о значимости состояния иммунного статуса при данной патологии. Это диктует необходимость обоснования введения в комплекс лечения адекватной, патогенетически значимой иммуномодулирующей терапии [О.В. Макаров, А.А. Кротенко, В.Н. Косецкий и др., 2001; Е.В. Турлак, 2006]. Все вышесказанное и определило цель настоящей работы.

**Целью работы** явилось повышение эффективности лечения простых гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста путем разработки патогенетически обоснованной комплексной терапии с включением иммунокоррекции.

Для достижения указанной цели были поставлены следующие задачи:

1. Оценить состояние цитокинового профиля у обследованных больных на системном (периферическая кровь) и локальном (соскоб эндометрия) уровнях.

2. Определить состояние микроциноза полости матки и наличие воспалительных изменений в эндометрии у больных ГПЭ.

3. Установить коррелятивную взаимосвязь в иммунном статусе у больных с нарушением микроциноза эндометрия и без такового.

4. Установить наиболее значимые нарушения в цитокиновом статусе у больных ГПЭ репродуктивного возраста и предложить иммунологические маркеры для дальнейшей оценки эффективности лечения.

5. Разработать патогенетически обоснованную комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста.

6. Оценить клинко-иммунологическую эффективность разработанной комплексной терапии больных репродуктивного возраста с простыми гиперпластическими процессами эндометрия.

## Новизна результатов исследования

1. Впервые проведено углубленное комплексное иммунологическое исследование состояния цитокинового статуса на системном и местном уровне у женщин репродуктивного возраста с ПГЭ с наличием неспецифической внутриматочной инфекции и без таковой и определены наиболее значимые иммунологические нарушения при данной патологии.

2. Установлено, что провоспалительный индекс (ПВИ =  $(\text{ИЛ-1}\beta + \text{ИЛ-6} + \text{ФНО-}\alpha) / (\text{ИЛ-10} + \text{ИЛ-4})$ ) является наиболее объективным и достоверным критерием нарушения цитокинового профиля у пациенток репродуктивного возраста с ПГЭ и может служить в качестве маркерного показателя для дальнейшего мониторинга и контроля эффективности терапии.

3. Уточнена роль инфекционного фактора в развитии ПГЭ, выявлена коррелятивная взаимосвязь между показателями состояния цитокинового статуса у больных ПГЭ с нарушенным микроцинозом полости матки и без такового.

4. Разработана патогенетически обоснованная терапия ПГЭ у пациенток репродуктивного периода с использованием иммунокоррекции (отечественным рекомбинантным интерлейкином-2-Ронколейкином).

5. Впервые проведено сравнительное изучение клинико-иммунологической эффективности традиционной терапии простых гиперплазий эндометрия у пациенток репродуктивного периода и разработанной терапии.

**Теоретическая значимость исследования.** Проведенные клинико-иммунологические исследования с изучением состояния цитокинового профиля у больных с ПГЭ репродуктивного возраста выявили значительные нарушения в системе цитокинов на местном и системном уровнях, что расширило представления об иммунопатогенезе данного заболевания и явилось патогенетическим обоснованием введения в комплекс терапии Ронколейкина. Установлено, что нарушение микроциноза полости матки усугубляет иммунные дисфункции в цитокиновом статусе.

**Практическая значимость исследования.** Разработана и внедрена в практическое здравоохранение патогенетически обоснованная комплексная терапия ПГЭ, значительно повышающая клинико-иммунологическую эффективность лечения; разработаны иммунологические критерии эффективности проводимой терапии.

#### **Апробация результатов работы**

По материалам диссертации опубликовано 11 печатных работ, в том числе 4 журнальные статьи в изданиях, рекомендованных ВАК России. Материалы исследования включены в лекционный курс по гинекологии и иммунологии для студентов, клинических интернов и ординаторов КубГМУ. Основные положения диссертации доложены на XVI-й Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине», Казань, 2011 г. (призер - диплом 3 степени); на IX-й научно-практической конференции молодых ученых и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение», Краснодар, 2011 г. (призер - диплом 1 степени); на Международном конгрессе «Ранние сроки беременности», Москва, 2011 г. (призер конкурса молодых ученых - диплом 2 степени); на совместном заседании кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии, кафедры клинической иммунологии, аллергологии и лабораторной диагностики ФПК и ППС, кафедры акушерства, гинекологии и перинатологии ФПК и ППС ГБОУ ВПО КубГМУ Минздравоохранения России.

#### **Структура и объем работы**

Диссертация изложена на 126 страницах, состоит из введения, 3 глав (литературного обзора, материалов и методов, собственных исследований) заключения, выводов, практических рекомендаций. В диссертации имеются 10 таблиц, 15 рисунка. Список литературы содержит 142 источника на русском и 74 источника на иностранных языках.

#### **Материалы и методы**

Клинико-иммунологическое обследование было проведено 158 женщинам в возрасте от 21 до 40 лет, из них 138 больным простыми ПГЭ без

признаков атипии и 20 условно здоровым женщинам, обратившихся для постановки внутриматочной спирали (группа иммунологического контроля).

Всем больным было проведено полное клиническое обследование. Диагноз ПГЭ был установлен на основании данных анамнеза, жалоб больных, клинико-лабораторного обследования, трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ), а также при гистероскопическом обследовании (ГС), раздельно-диагностическом выскабливании матки (РДВМ), подтвержден патоморфологическим исследованием соскоба эндометрия.

При гистологической верификации диагноза ПГЭ у 74 (53,6%) больных была установлена диффузная гиперплазия эндометрия (железистая гиперплазия, железисто-кистозная гиперплазия), у 64 (46,4%) - очаговая форма (железистая гиперплазия на фоне секреторного эндометрия) ПГЭ.

Критерии включения пациенток в обследование:

- возраст от 21 до 40 лет;
- подозрение на наличие гиперпластического процесса эндометрия по клиническим данным, данным УЗИ;
- согласие пациентки на участие в исследовании.

Критерии исключения пациенток из обследования:

- наличие эндокринной патологии;
- наличие инфекционно-воспалительных заболеваний;
- наличие сведений о приеме гормональных препаратов в течение 6 месяцев до начала исследования;
- наличие атипической формы гиперплазии эндометрия;
- наличие каких-либо онкологических заболеваний;
- отказ женщины от участия в исследовании.

Всем пациенткам было проведено обследование гормонального статуса с определением концентрации стероидных и гонадотропных гормонов в сыворотке крови (фолликулостимулирующий, лютеинизирующий гормоны, эстрадиол, прогестерон, общий тестостерон, 17-оксипрогестерон), консультации-

рование эндокринологом для исключения эндокринной патологии, в том числе метаболического синдрома.

У всех пациенток, в том числе в группе условно здоровых женщин, для получения данных о наличии специфических и неспецифических инфекционных агентов проводился в два этапа. На первом этапе амбулаторно исследовался материал для бактериологического посева на микрофлору и ПЦР-диагностики на специфическую флору из заднего свода влагалища и цервикального канала. На втором этапе аналогичное обследование проводилось непосредственно перед проведенным ГС с РДВМ у больных ПГЭ и у группы контроля перед постановкой ВМС, затем, в асептических условиях, после зондирования - из полости матки. Наличие воспалительных изменений в эндометрии у больных ПГЭ оценивалось при анализе клинико-лабораторных, УЗ-, ГС и патоморфологических критериев.

Объектом иммунологического обследования была периферическая кровь и соскобы эндометрия у больных ПГЭ; периферическая кровь и аспират из полости матки условно здоровых женщин. Твердофазным иммуноферментным методом с использованием тест-наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск) на иммуноферментном анализаторе ANTHOS 2010 (Австрия) оценивали содержание интерлейкина-1 $\beta$ , (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли- $\alpha$  (ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-10 (ИЛ-10).

На основании клинико-иммунологического обследования была разработана современная комплексная терапия ПГЭ с применением рекомбинантного ИЛ-2 Ронколейкина. Для оценки эффективности предлагаемой терапии все пациентки были разделены на две клинические группы:

- основная группа (70 пациенток) - в дополнение к традиционной терапии получавших Ронколейкин,
- группа сравнения (68 пациенток) - получавших только традиционную терапию.

Учитывая выявленные нами различия в исходных клинико-

иммунологических показателях, в зависимости от наличия или отсутствия инфекционного агента в полости матки, в каждой из этих групп были выделены 2 подгруппы:

- 1 подгруппа - больные ПГЭ без наличия инфекционного агента;
- 2 подгруппа - больные ПГЭ с наличием инфекционного агента.

Так, в основную группу вошли: 1 подгруппа - 28 пациенток, 2 подгруппа - 42 пациентки; группу сравнения составили: 1 подгруппа - 24 пациенток, 2 подгруппа - 44 пациентки.

Включение больных в ту или иную группу проводилось методом случайной выборки и по основным параметрам (возрасту, наступлению менархе, гинекологическому и соматическому анамнезу, статусу, длительности течения) достоверных различий в группах выявлено не было.

Традиционное лечение у всех пациенток включало проведение РДВМ под контролем ГС, в послеоперационном периоде гормонотерапию по общепринятым схемам комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол 30мкг + гестоден 0,075 мг) в течение 6 месяцев.

В основной группе дополнительно к традиционной терапии назначался Ронколейкин. Сразу после оперативного этапа, на 3 и 5 сутки послеоперационного периода вводили 0,5 мг Ронколейкина, растворенного в 2 мл воды для инъекций подкожно по 1,0 мл в две точки нижней части передней брюшной стенки.

Оценка клинической и иммунологической эффективности терапии проводилась по следующим критериям:

1. наличие нарушений менструальной функции (метроррагии, меноррагии, менометроррагии);
2. наличие бесплодия;
3. ультразвуковые критерии;
4. цитокиновый статус.

Клиническая эффективность лечения оценивалась через 1, 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения. Иммунологическая эффективность оце-

нивалась через 1 и 6 месяцев после окончания курса терапии.

Исходя из полученных данных о состоянии цитокинового профиля на локальном и системном уровнях, в качестве маркерных показателей для дальнейшего мониторинга и контроля эффективности сравниваемых видов терапии использовали полученные данные расчета провоспалительного индекса ( $\text{ПВИ} = (\text{ИЛ-1}\beta + \text{ИЛ-6} + \text{ФНО-}\alpha) / (\text{ИЛ-10} + \text{ИЛ-4})$ ). Учитывая односторонние отличия концентрации ИЛ-2 и величины ПВИ как на системном, так и на локальном уровнях и достоверные их отличия на системном уровне от таковых в контроле, для оценки эффективности проводимой терапии возможно использование показателей только периферической крови.

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием пакета статистических программ Microsoft Excel 7.0 (Windows 2000), программы «СТАТИСТИКА» 6.0; достоверность различий оценивалась с помощью вычисления параметрического критерия Стьюдента, параметрического критерия Фишера для групп малых выборок, нормированного коэффициента корреляции Пирсона, расчет интервалов проводился по правилу «трех сигм» (таблица норм (градаций и оценок)).

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основными клиническими симптомами у обследуемых больных были метроррагии - у 71 (51,4%) пациенток, меноррагии – у 43 (31,2%), менометроррагии – у 24 (17,4%) больных. Бесплодие отмечалось у 26 (18,8%) пациенток, из них первичное - у 10 (7,2%) и вторичное - у 16 (11,6%) больных.

Анализ состояния гормонального статуса показал, что среди обследованных больных с простыми гиперплазиями эндометрия выявлены недостоверно значимые отличия от группы контроля в виде незначительного повышения фолликулостимулирующего гормона, эстрадиола в I фазу менструального цикла и лютеинизирующего гормона во II фазу, при незначительном снижении прогестерона в течение всего менструального цикла ( $p > 0,05$ ). Это согласуется с данными F. Amant, P. Moerman, P. Neven et al. (2005), L.C.

Horn, M. Dietel, J. Eienkel (2005), A.J. Ryan, B. Susil, T.W. Jobling, M.K. Oehler (2005) о возможности развития гиперпластических процессов эндометрия у пациенток репродуктивного возраста в рамках сохраненных гормональных соотношений.

При обследовании на наличие инфекционных факторов на этапе подготовки к оперативному лечению, до поступления в стационар у всех больных ПГЭ ни из заднего свода влагалища, ни из цервикального канала инфекционные агенты выделены не были. Перед проведением оперативного лечения, по полученным нами данным, из влагалища и цервикального канала также ни у одной больной ПГЭ патологической флоры не было выделено. Из полости матки при отсутствии специфической инфекции, в том числе вирусов, у 86 (62,3%) больных ПГЭ были выделены возбудители неспецифической этиологии (рис. 1) в количестве более чем  $10^{5-7}$  КОЭ/мл: у 25 (18,1%) больных с диагностированной диффузной железистой, у 22 (16,0%) - с железистокистозной гиперплазией эндометрия и у 39 (28,3%) - с очаговой железистой гиперплазией. В группе условно здоровых женщин в цервикальном канале, влагалище микрофлоры получено не было, полость матки была стерильной.

Наиболее часто микробная флора была представлена *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* у 33 (23,9%) и у 29 (21,0%) пациенток соответственно.

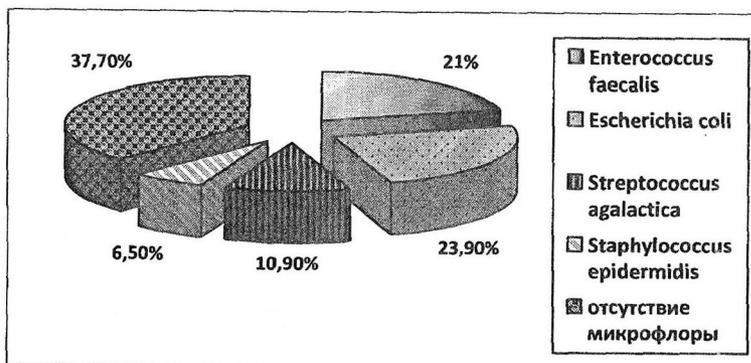


Рис. 1 Микробиота полости матки у обследуемых больных с ПГЭ (n=138)

Моноинфекция была выявлена 34 (24,6%) больных, в остальных случаях диагностирована микст-инфекция в виде комбинации 2-х - 3-х возбудителей. В структуре микст-инфекций также преобладало сочетание *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* - у 26 (18,8%) больных.

Необходимо отметить, что у всех пациенток, независимо от наличия инфекционного агента в полости матки, достоверных клинико-лабораторных, ультразвуковых, гистероскопических и патоморфологических критериев воспалительных изменений в эндометрии выявлено не было.

Проведенное иммунологическое обследование, на системном и локальном уровнях, у всех больных с ПГЭ выявило изменения цитокинового баланса, выраженность и направленность которого определялась системным или локальным уровнем их продукции, провоспалительной или противовоспалительной природой цитокинов, а также наличием неспецифической инфекции в полости матки (таб. 1). В частности, для провоспалительных цитокинов периферической крови характерным являлось существенное возрастание их концентрации. Достоверное увеличение концентрации провоспалительных ИЛ-1 $\beta$  и ФНО- $\alpha$  отмечено только при ПГЭ с наличием инфекта ( $p \leq 0,05$ ), а увеличение концентрации ИЛ-6 имело место в обеих клинических подгруппах относительно контроля, при достоверном увеличении концентрации данного цитокина в подгруппе с инфектом относительно подгруппы без инфекта, как на системном, так и на локальном уровнях ( $p \leq 0,05$ ). Достоверное снижение уровня содержания противовоспалительных цитокинов - ИЛ-4 и ИЛ-10 в периферической крови было наиболее выраженным при ПГЭ с наличием инфекта ( $p \leq 0,05$ ). На местном уровне выявлено, что при ПГЭ с наличием инфекционного фактора, наблюдалось более высокое содержание провоспалительных цитокинов, в особенности, ИЛ-1 $\beta$  и ИЛ-6 ( $p \leq 0,05$ ). При отсутствии инфекции у пациенток с ПГЭ изменения цитокинового баланса имели сходный характер, однако выявлялось более выраженное увеличение концентрации ИЛ-10 ( $p \leq 0,05$ ) и более низкий уровень содержания ИЛ-4 по сравнению с периферической кровью.

Таблица 1

Показатели цитокинового статуса на системном и локальном уровне  
у больных с ПГЭ пг/мл (М±м, р) (n=138)

Показатели (пг/мл)	ПГЭ с наличием внутриматочной инфекции (n=86)		ПГЭ с отсутствием внутриматочной инфекции (n=52)		Контроль (условно здоровые женщины) (n=20)	
	ПК	Соскоб эндометрия	ПК	Соскоб эндометрия	ПК	Аспират
ИЛ-1β	3,13±0,49*	5,92±0,91*	2,65±0,65*	5,51±1,08	1,60±0,05	4,42±0,35#
ИЛ-6	8,18±1,26*	53,33±4,31*	6,74±0,43*>	24,54±6,79* >	2,70±0,21	18,11±1,34 #
ФНО-α	1,74±0,65*	3,21±0,94*	1,62±0,20*	2,53±0,65	0,59±0,07	1,98±0,15#
ИЛ-10	8,95±1,43*	23,25±1,36	14,30±1,36>	26,47±2,25*	16,1±2,10	19,76±1,58 #
ИЛ-4	1,37±0,36*	1,67±0,49*	1,51±0,44*>	0,99±0,11>	3,24±0,29	0,78±0,09#
ИЛ-2	9,32±1,07*	11,72±1,07	11,82±1,67* >	14,24±1,64	2,80±0,06	12,12±1,25 #
ИЛ-1β+ИЛ-6++ФНОα ИЛ-10+ИЛ-4 (ПВИ)	0,62±0,04*	2,22±0,23*	0,51±0,07*>	1,34±0,16>	0,20±0,10	1,20±0,14

Примечание: \* - достоверность отличий относительно контроля ( $p \leq 0,05$ )

> - достоверность отличия между клиническими подгруппами (ПГЭ с инфекцией и без инфекции) ( $p \leq 0,05$ )

# - достоверность отличий в местной и системной продукции цитокинов группы контроля ( $p \leq 0,05$ )

Наиболее объективным и достоверным критерием состояния цитокинового профиля при ПГЭ у пациенток репродуктивного возраста явился ПВИ, величина которого однонаправлено возрастала как в периферической крови ( $p \leq 0,05$ ), так и в эндометрии ( $p > 0,05$ ). Существенным является тот факт, что только при наличии инфекционного фактора имеет место достоверно значимое увеличение ПВИ как на системном, так и на локальном уровнях относительно контроля ( $p \leq 0,05$ ).

Концентрация регуляторного цитокина - ИЛ-2 значительно превышала контрольный уровень только в периферической крови ( $p \leq 0,05$ ), тогда как в эндометрии, независимо от наличия инфекта, его концентрация находилась в

пределах контрольных значений ( $p > 0,05$ ), что в условиях гиперпластического процесса эндометрия является фактором, не обеспечивающим адекватный апоптоз. Это согласуется с современными представлениями об ИЛ-2 как о регуляторе апоптотической гибели иммунокомпетентных клеток: в зависимости от его концентрации, типа клеток-мишеней, условий микроокружения он приводит к усиленному апоптозу клеток [Е.В. Сазонова, О.Б. Жукова, Н.В. Рязанцева и соавт., 2009].

Проведенный корреляционный анализ показал, что имеются существенные различия между иммунными показателями в подгруппах с наличием инфекта и без такового. Высокая коррелятивная взаимосвязь выявлена по параметрам ФНО- $\alpha$  –  $r=0,78$  и  $0,69$  в периферической крови и соскобе эндометрия соответственно ( $p \leq 0,01$ ) и ИЛ- $1\beta$  –  $r=0,66$  ( $p \leq 0,01$ ) только в соскобе эндометрия, что указывает на усиление пролиферативной активности эндометрия в подгруппе больных с наличием инфекта. Средняя коррелятивная взаимосвязь по данным периферической крови выявлена по параметрам ИЛ- $1\beta$  –  $r=0,46$  ( $p \leq 0,01$ ), ИЛ-4 –  $r=0,59$  ( $p \leq 0,01$ ), ПВИ –  $r=0,31$  ( $p \leq 0,01$ ), такая же коррелятивная взаимосвязь по параметрам ПВИ выявлена и по данным в соскобе эндометрия. Слабая коррелятивная взаимосвязь была определена по параметру ИЛ-2 –  $r=0,16$  ( $p \leq 0,05$ ) в периферической крови и ИЛ-10 –  $r=-0,23$  ( $p \leq 0,01$ ) в соскобе эндометрия. Обратная коррелятивная связь по параметру ИЛ-10 в соскобе эндометрия указывает на угнетение противовоспалительного звена цитокинов при нарушении микроциноза полости матки. Очевидно, что наличие большого количества коррелятивных связей между показателями цитокинов в подгруппах с наличием инфекта и без такового свидетельствует об усугублении цитокинового дисбаланса как в периферической крови, так и в соскобе эндометрия при наличии инфекционного агента. Таким образом, коррелятивные связи по большинству параметров исследуемых цитокинов, а также по рассчитанному ПВИ указывают на стойкие иммунные взаимоотношения, направленность которых усиливается при наличии инфекционного агента в полости матки.

Полученные данные об изменении системного и локального иммунитета явились патогенетическим обоснованием для разработки комплексной терапии ПГЭ, включающей в себя наряду с современными традиционными методами, введение рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина® (ООО «Биотех», Санкт-Петербург)), обладающего плейотропной активностью в отношении основных звеньев иммунитета. Многогранность биологической активности ИЛ-2, эффекты усиления его влияния на местные факторы иммунологической защиты, в том числе на функциональную активность фагоцитирующих клеток, позволяет, при его применении в качестве иммуномодулятора, рассчитывать не только на коррекцию проявлений иммунной недостаточности, но и на оптимизацию функционирования всей системы иммунитета и адекватному ее взаимодействию с другими системами организма.

Нами проведен сравнительный анализ клинико-иммунологической эффективности традиционного лечения ПГЭ и предлагаемой комплексной терапии в группах, сформированных методом случайной выборки.

**Клинико-иммунологическая эффективность.** Проведенные исследования показали, что после окончания курса терапии в обеих группах имела место положительная клиническая динамика, хотя степень выраженности клинической эффективности в зависимости от метода терапии значительно отличалась.

До начала лечения жалобы на нарушения менструальной функции предъявляли все пациентки. Основной жалобой являлись метrorрагии - у 38 (53,5%) больных в группе дополнительно к традиционной терапии получавших Ронколейкин и у 33 (46,5%) больных, получавших только традиционную терапию. В обеих клинических группах у всех пациенток через 1 месяц после окончания гормональной терапии данный симптом не наблюдался ( $P \leq 0,05$ ). Однако через 6 месяцев после окончания гормональной терапии в основной группе, как в подгруппе с отсутствием инфекционного фактора, так и в подгруппе с наличием инфекции данный симптом также отсутствовал ( $P \leq 0,05$ ), а в группе сравнения отмечался рецидив метrorрагии у 2 (2,9%) пациенток в

подгруппе с отсутствием инфекционных факторов и у 4(5,9%) больных с наличием инфекции. К концу периода наблюдения в основной группе отмечался рецидив данного симптома всего у 2 (2,8%) пациенток подгруппы с отсутствием инфекта и у 1 (1,4%) - в подгруппе с наличием инфекционных факторов ( $P \leq 0,05$ ), в то время как, в группе сравнения к данному периоду мониторинга в подгруппах рецидив наблюдался еще у 2 (2,9%) и 3 (4,4%) соответственно (рис. 2). Таким образом, восстановление менструальной функции по симптому метроррагия в основной группе отмечалось более, чем в 3 раза чаще, относительно группы, получавшей только традиционную терапию.

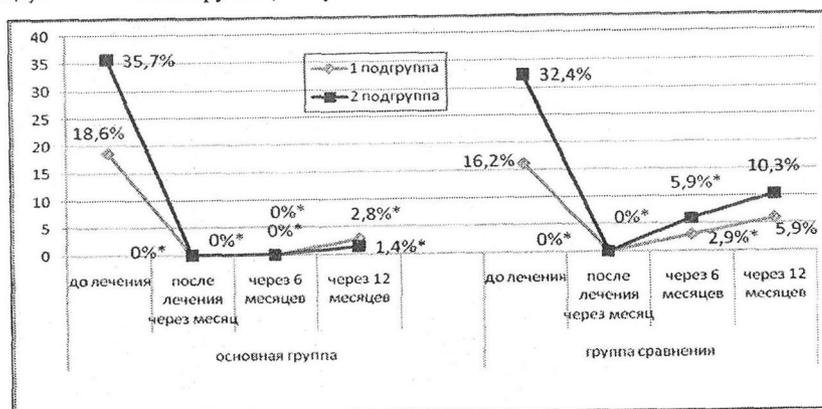


Рис. 2 Динамика симптома метроррагии в процессе мониторинга в клинических группах (n=138)

\* - достоверность отличий относительно исходного уровня ( $p \leq 0,05$ )

Аналогичная динамика характерна и для симптома меноррагии. В основной группе, в подгруппе с отсутствием инфекционных факторов к 1 и 6 месяцу наблюдения данный симптом полностью отсутствовал, а к концу периода мониторинга отмечался рецидив у 1 (1,4%) больной ( $P \leq 0,05$ ). В подгруппе с наличием инфекта через 1 месяц после окончания гормональной терапии также ни в одном случае меноррагии не наблюдались, к 6-12 месяцам отмечался рецидив только у 2 (2,8%) пациенток ( $P \leq 0,05$ ). В то время как в группе сравнения к 1-му месяцу после отмены гормонотерапии жалобы на

меноррагию предъявляли 1 (1,5%) пациентка подгруппы с отсутствием ин-  
фекта и 2 (2,9%) больных в подгруппе с наличием инфекционного фактора.  
В подгруппе без инфекции рецидив данного симптома наблюдался еще у 3  
(4,4%) больных к концу периода наблюдений, а в подгруппе с наличием ин-  
фекционных агентов к концу первого полугодия отмечался рецидив у 1  
(1,5%) и у 2 (2,9%) больных к концу года. Таким образом, по симптому ме-  
норрагии также отмечалась достоверная положительная разница в основной  
клинической группе - практически полное исчезновение данного симптома и  
незначительное количество рецидивов (4,2% больных), тогда как в группе  
традиционной терапии рецидив отмечен у 11,8% пациенток ( $P \leq 0,05$ ) (рис. 3).



Рис. 3 Динамика симптома меноррагии в процессе мониторинга  
в клинических группах (n=138)

\* - достоверность отличий относительно исходного уровня ( $p \leq 0,05$ )

Максимальная положительная динамика отмечалась в группе, дополни-  
тельно получавших Ронколейкин по симптому менометроррагии. Так, после  
проведенного лечения ни у одной пациентки в течение всего периода мони-  
торинга этот симптом более не наблюдался ( $P \leq 0,05$ ). В группе сравнения в  
течении первого полугодия у 1 (1,5%) больной был отмечен рецидив в под-  
группе с отсутствием инфекта и у 2 (2,9%) - в подгруппе с наличием инфекта.  
К концу периода мониторинга еще 1 (1,5%) пациентка в подгруппе с наличи-  
ем инфекции начала предъявлять жалобы на менометроррагии (рис. 4).



Рис. 4 Динамика симптома менометроррагии в процессе мониторинга в клинических группах (n=138)

\* - достоверность отличий относительно исходного уровня ( $p \leq 0,05$ )

До начала лечения бесплодием страдали (18,8%) пациенток. Наступление беременности наблюдалось в обеих клинических группах в течение всего периода наблюдения (рис 5). В группе, получавших Ронколейкин, в подгруппе с отсутствием инфектов через полгода после окончания основного курса терапии бесплодной осталась только 1(1,4%) пациентка ( $P \leq 0,05$ ), у которой беременность так и не наступила к окончанию периода мониторинга. В группе, получавших только традиционную терапию, к концу периода мониторинга беременность наступила только у 3 (4,4%) больных в подгруппе с отсутствием инфекционного агента и у 1 (1,4%) пациентки с наличием инфекционного фактора.



Рис. 5 Динамика бесплодия в процессе мониторинга в клинических группах (n=138)

\* - достоверность отличий относительно исходного уровня ( $p \leq 0,05$ )

Таким образом, за год наблюдения больные, получавшие в дополнение к традиционной терапии Ронколейкин реализовали свое желание забеременеть более, чем в 2 раза чаще.

По данным ультразвукового исследования до начала лечения у всех больных (100%) имели место УЗ-признаки гиперплазий эндометрия. Через месяц после окончания гормональной терапии ни в одном случае в обеих группах не выявлялись УЗ-маркеры наличия гиперпластических процессов эндометрия ( $p \leq 0,01$ ). Отсутствие этих маркеров также отмечалось в основной группе в течение всего первого полугодия после проведенного лечения ( $p \leq 0,01$ ). В то время, как в группе сравнения к концу первого полугодия у 2 (1,4%) больных уже отмечались ЭХО-графические признаки гиперплазий ( $p \leq 0,05$ ). К концу периода мониторинга у 3 (2,2%) больных основной группы и еще 5 (3,6%) больных группы сравнения были выявлены УЗ-признаки гиперпластических процессов эндометрия ( $p \leq 0,05$ ). Эти же пациентки отмечали рецидив клинических симптомов.

Комплексный анализ данных мониторинга цитокинового профиля в обеих клинических группах, позволил обнаружить ранние (через 1 месяц после окончания терапии) позитивные иммуномодулирующие эффекты, что может быть обусловлено как гормональной, так и иммуностропной терапией ( $p \leq 0,05$ ). При этом в группе традиционной терапии ПВИ не достигал значений группы контроля, в то время как в основной группе данный показатель уже соответствовал контрольным значениям (рис. 6). К концу иммунологического мониторинга традиционная терапия не только не приводила к нормализации баланса про- и противовоспалительных цитокинов, но и вызывала возврат к большему сдвигу соотношения в сторону провоспалительных медиаторов иммунной системы (в подгруппе ПГЭ с инфектом) ( $p > 0,05$ ), либо сохраняла баланс цитокинов на прежнем уровне (в подгруппе с ПГЭ без эффекта). При лечении с использованием Ронколейкина не отмечалось наруше-

ний баланса про- и противовоспалительных цитокинов периферической крови у больных с ПГЭ, независимо от наличия инфекта в полости матки, а эффекты нормализации были стабильными ( $p \leq 0,05$ ).



Рис. 6 Изменение величины ПВИ в динамике в клинических группах (n=138)  
\* - достоверность отличий относительно исходного уровня ( $p \leq 0,05$ )

> - достоверность отличий относительно контроля ( $p \leq 0,05$ )

Необходимо отметить, что через 6 месяцев после окончания лечения расчет интервалов норм по правилу «трех сигм» позволил определить критические значения ПВИ (0,28-0,31), указывающие на адекватный баланс цитокинов и значения данного показателя (0,32-0,39), указывающие на рецидив дефектов продукции цитокинов периферической крови.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предлагаемую терапию ПГЭ с применением Ронколейкина у пациенток репродуктивного возраста в широкую клиническую практику.

## ВЫВОДЫ

1. У всех пациенток репродуктивного возраста с простыми гиперпластическими процессами эндометрия (ПГЭ) в периферической крови наблюдается усиление провоспалительного и снижение противовоспалительного звена, тогда как на локальном уровне имеет место увеличение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов.

2. У 62,3% пациенток ПГЭ репродуктивного возраста в полости матки выявляются инфекционные агенты неспецифической этиологии при отсутствии достоверных клинико-лабораторных, ультразвуковых, гистероскопических и патоморфологических маркеров воспалительного процесса в эндометрии.
3. Установленные коррелятивные связи по большинству параметров исследуемых цитокинов как на системном, так и на локальном уровнях указывают на стойкие иммунные взаимоотношения, направленность которых усиливается при наличии инфекционного агента в полости матки.
4. Объективным и достоверным критерием состояния цитокинового профиля как на системном, так и на локальном уровнях при ПГЭ у пациенток репродуктивного возраста является провоспалительный индекс (ПВИ). Для оценки эффективности проводимой терапии возможно использование данного маркера при исследовании только периферической крови.
5. Проведенные клинико-иммунологические исследования явились обоснованием для разработки комплексной терапии ПГЭ у пациенток репродуктивного возраста с введением иммунокоррекции рекомбинантным ИЛ-2 (Ронколейкин).
6. Сравнительный анализ клинической эффективности предлагаемой и традиционной терапии ПГЭ показал, что при использовании иммунокоррекции отмечалось более эффективное восстановление нарушения менструальной функции (метроррагии - в 3,9 раз, меноррагии - в 2,8 раз, менометроррагии купированы полностью), более частое - в 2,1 раза наступление желанной беременности, при минимальном количестве рецидивов.
7. Оценка иммунологической эффективности комплексной терапии с использованием Ронколейкина показала более выраженные и стабильные позитивные иммуномодулирующие противорецидивные эффекты на

всех этапах мониторинга, независимо от наличия инфекта в полости матки.

### **Практические рекомендации**

1. Лечение больных с простыми гиперпластическими процессами эндометрия: раздельное диагностическое выскабливание матки под контролем гистероскопии с последующей гормонотерапией комбинированными оральными контрацептивами целесообразно дополнить введением Ронколейкина. Сразу после оперативного этапа, на 3 и 5 сутки послеоперационного периода вводить 0,5 мг Ронколейкина, растворенного в 2 мл воды для инъекций подкожно по 1,0 мл в две точки нижней части передней брюшной стенки.
2. В качестве маркерного показателя состояния цитокинового профиля при простых гиперпластических процессах эндометрия у пациенток репродуктивного возраста, а также критериев эффективности терапии целесообразно использовать провоспалительный индекс (ПВИ).

**Критические значения ПВИ:**

- 0,28-0,31 – указывают на стабильное состояние цитокинового статуса (в пределах нормы)
- 0,32-0,39 – указывает на рецидив дефектов продукции цитокинов периферической крови, что диктует необходимость проведения профилактики рецидивов простых гиперпластических процессов эндометрия.

### **Работы, опубликованные по теме диссертации**

1. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Хорольский В.А., Сафронова Ю.С. Роль инфекционного фактора в развитии гиперпластических процессов эндометрия // Мат. IV Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Екатеринбург, 2010. – С.176.
2. Колесникова Н.В., Куценко И.И., Сафронова Ю.С., Хорольская А.Е., Сторожук С.В. Цитокиновый баланс у женщин репродуктивного

возраста с гиперпластическими процессами эндометрия // Вестник Уральской медицинской академической науки. Тематический выпуск по аллергологии и иммунологии. – Екатеринбург, 2010. – № 2/1 (29). – С.149-150.

3. Сафронова Ю.С., Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сторожук С.В. Оптимизация терапии гиперпластических процессов эндометрия с помощью Ронколейкина // Российский иммунологический журнал. – Т.4, № 4. – 2010. – С. 425.

4. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С., Аникина Т.А. Состояние микрофлоры эндометрия при гиперпластических процессах // Мат. Краевой научно-практической конференции «Современные проблемы репродуктологии и перинатологии». Вестник муниципального здравоохранения. – № 12, Приложение №2. – Краснодар, 2010. – С. 158.

5. Сафронова Ю.С. Повышение эффективности прегравидарной подготовки у больных с аномальными процессами эндометрия // Мат. IX научно-практической конференции молодых ученых и студентов юга России «Медицинская наука и здравоохранение». – Краснодар, 2011. – С. 95-98.

6. Сафронова Ю.С. Значение инфекционного и иммунного факторов в развитии гиперпластических процессов эндометрия // Мат. XVI Всероссийской научно-практической конференции «Молодые ученые в медицине». – Казань, 2011. – С. 21.

7. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С. Инфекционные и иммунные факторы в патогенезе ГПЭ // Мат. V Регионального научного форума «Мать и Дитя». – Москва, 2011. – С.226-227.

8. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С. Оптимизация подготовки к беременности пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия // Вестник Российского университета дружбы народов. – №5. – 2011. – С. 254-260.

9. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С., Хорольский В.А. Влияния инфекционного фактора на развитие простых гиперпластических

процессов эндометрия у женщин репродуктивного возраста // Успехи современного естествознания. – № 10. – 2011. – С.223-225.

10. Куценко И.И., Хорольская А.Е., Сафронова Ю.С. Роль прегравидарной подготовки в восстановлении репродуктивной функции у больных простыми гиперпластическими процессами эндометрия // Успехи современного естествознания. – № 10. – 2011. – С.209-214.

11. Куценко И. И., Сафронова Ю. С. Клинико-иммунологическая эффективность комплексной терапии простых гиперпластических процессов эндометрия с использованием иммунокоррекции // Кубанский научный медицинский вестник. – №5 (128). – 2011. – С. 89-92.

Подписано в печать - 15.11.2011. Формат 60\*84 1/16 Гарнитура Times.  
Печать - ризография. Тираж 100 экз. Заказ № 137  
Отпечатано в типографии "АСВ-Полиграфия", 350901, г. Краснодар, ул. 40-летия Победы, 146