

© ЛЫСЕНКО О.В., 2014

## АДЕНОКАРЦИНОМА И ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ В ПОСТМЕНОПАУЗАЛЬНОМ ВОЗРАСТЕ: БАЛАНС ЦИТОКИНОВ, ПРОДУКЦИЯ sFAS-ЛИГАНДА И ПРОТИВОРЕЦИДИВНАЯ ТЕРАПИЯ

ЛЫСЕНКО О.В.

УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет», Республика Беларусь

---

### Резюме.

Цель. Изучить секрецию отдельных цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при полипах и аденокарциноме эндометрия в постменопаузальном возрасте и предложить новую схему противорецидивной терапии на основании полученных изменений.

Материал и методы. Под нашим наблюдением находилось 92 пациентки: 46 женщин постменопаузального возраста с железисто-фиброзными полипами эндометрия – первая основная группа; 13 пациенток постменопаузального возраста с высококодифференцированной аденокарциномой эндометрия – вторая основная группа; 33 женщины постменопаузального возраста с атрофией эндометрия – контрольная группа. Нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2, интерлейкина-4, фактора некроза опухолей альфа, интерлейкина-1 $\beta$ , интерлейкина-6, интерлейкина-8, интерлейкина-10, интерферона- $\gamma$  и sFas-лиганда. Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск – Санкт-Петербург). Концентрации цитокинов и sFas-лиганда определены нами и в сыворотке крови обследованных пациенток. Забор аспириатов производился также через 6 месяцев.

Результаты. Установлено, что концентрация цитокинов и sFas-лиганда на локальном уровне достоверно выше в сравнении с сывороткой крови, в свою очередь, содержание цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови достоверно не различается как при аденокарциноме и полипах эндометрия, так и в норме. В постменопаузальном возрасте при аденокарциноме и полипах эндометрия наблюдается дисбаланс локальной секреции про- и противовоспалительных цитокинов, изменение способности клеток эндометрия к Fas-опосредованному апоптозу. Противорецидивное лечение ПЭ с дополнением к традиционной терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса и может стать оптимальной схемой терапии.

*Ключевые слова:* полип, аденокарцинома, эндометрий, цитокины, sFas-лиганд, терапия.

### Abstract.

Objectives. To explore the secretion of cytokines and sFas-ligand at the local and systemic levels in adenocarcinoma and endometrial polyps at the postmenopausal age and to suggest a new scheme of antirelapse therapy based on these changes.

Material and methods. We have observed 92 female patients: 46 postmenopausal women with glandular-fibrous endometrial polyps constituted the first main group; 13 postmenopausal female patients with endometrial adenocarcinoma made up the second main group; 33 postmenopausal women with endometrial atrophy belonged to the control group. Aspirates from the uterine cavity have been taken to determine the concentrations of interleukin-2, interleukin-4, tumor necrosis factor-alpha, interleukin-1 $\beta$ , interleukin-6, interleukin-8, interleukin-10, interferon- $\gamma$  and sFas-ligand. We have used aspiration probes «Yunona» (Vitebsk – St. Petersburg). The concentrations of cytokines and sFas-ligand have been determined in the blood serum of the examined patients as well. Aspirates have also been taken in 6 months.

Results. We have found that the concentration of cytokines and sFas-ligand at the local level was significantly higher in comparison with blood serum. The content of cytokines and sFas-ligand in blood serum did not differ significantly both in endometrial polyps and adenocarcinoma, and in the norm. At postmenopausal age in endometrial polyps and adenocarcinoma we observed an imbalance of the local secretion of pro- and anti-

inflammatory cytokines, changes of endometrial cells ability to Fas-indirect apoptosis. Antirelapse treatment of endometrial polyps with complement to traditional therapy of human recombinant interleukin-2 leads to the normalization of the local cytokine imbalance and may be the optimal scheme of therapy.

*Key words: polyp, adenocarcinoma, endometrium, cytokines, sFas-ligand, therapy.*

---

Полипы эндометрия в настоящее время диагностируется чаще из-за широкого использования ультразвукового исследования в дополнение к гинекологическому осмотру. Технически улучшенная визуализация эндометрия также способствует лучшей демонстрации внутриматочной патологии. Клинически полипы эндометрия в постменопаузальном возрасте связывают с таким симптомом, как кровотечение. В популяции распространенность полипов матки колеблется от 6% до 32%, причем эти цифры зависят от клинического течения патологии, диагностического метода, используемого при обследовании населения [1-4].

Как известно, распространенность полипов эндометрия увеличивается с возрастом, а учитывая тенденцию населения планеты к старению в последние годы, многие исследователи продолжают проявлять значительный интерес к проблемам постменопаузального периода [1, 5-9].

Многие работы посвящены лечению полипов эндометрия и вопросам развития рецидивов после лечения. Дискутабельным на настоящий момент является вопрос о назначении гормонального лечения после хирургического удаления полипа. Не вызывает сомнения, что гормональную коррекцию в обязательном порядке следует проводить в тех случаях, когда при исследовании соскобов бывает обнаружена гиперплазия окружающей полип слизистой тела матки. В группе женщин, у которых при исследовании эндометрия, окружающего полип, не выявляют патологии, практические врачи принимают одно из двух взаимоисключающих решений. Большая часть гинекологов рекомендует в послеоперационном периоде гормональную терапию в течение 3-6 месяцев, причем выбор врача чаще всего останавливается на гестагенах, а доза выбирается в зависимости от возраста пациентки. Другие врачи уверены в ненужности какого-либо лечения из-за незначительного онкологического риска в данной группе и ограничиваются наблюдением за больной. Рецидив полипа эндометрия

обычно бывает связан с неполным удалением так называемой «ножки», причем источником повторного его развития может оказаться не только визуально определяемая выступающая ткань, но и зона предшествующей локализации полипа с ее своеобразной васкуляризацией, чрезмерным развитием стромы и железистой ткани. Удаление полипа путем кюретажа обычно не обеспечивает разрушения этой зоны, тогда как коагуляция этого участка шариковым электродом или резекция петель приводит к замещению рубцом. Ильинская О.М. и соавт. (2002) показали, что гормональная терапия в группе женщин, которым удаление полипа производилось при гистерорезектоскопии, нецелесообразна [10].

Все вышеперечисленное явилось предпосылкой для разработки оптимальной схемы противорецидивной терапии.

### Методы

Под нашим наблюдением находилось 92 пациентки постменопаузального возраста, госпитализированные в гинекологическое отделение (46 женщин с железисто-фиброзными полипами эндометрия – первая основная группа; 13 пациенток с высокодифференцированной аденокарциномой эндометрия – вторая основная группа; 33 женщины с атрофией эндометрия – контрольная группа). Показанием для госпитализации явились данные трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (эхоскопические признаки полипов или рака эндометрия) и/или наличие кровотечения из половых путей.

Всем пациенткам произведено раздельное диагностическое выскабливание под контролем гистероскопии. Без расширения цервикального канала, до проведения раздельного диагностического выскабливания, нами произведен забор аспирационного содержимого из полости матки для определения концентраций интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-4 (ИЛ-4), фактора некроза опухолей альфа

(ФНО- $\alpha$ ), интерлейкина-1 $\beta$  (ИЛ-1 $\beta$ ), интерлейкина-6 (ИЛ-6), интерлейкина-8 (ИЛ-8), интерлейкина-10 (ИЛ-10), интерферона- $\gamma$  (ИФН- $\gamma$ ) и sFas-лиганда (sFasL). Забор аспирационного содержимого производился при помощи аспирационных зондов «Юнона» (Витебск – Санкт-Петербург). Концентрации цитокинов и sFas-лиганда определены нами и в сыворотке крови обследованных пациенток. Забор аспириатов производился также через 6 месяцев.

Определение цитокинов и sFas-лиганда производили по общепринятой методике, основанной на методе твердофазного иммуноферментного анализа. Расчет концентраций цитокинов и sFas-лиганда произведен при помощи пакета «Statgraphics Plus v5.0».

Статистическая обработка данных осуществлялась с применением прикладного программного пакета «Statistica v6.0» (StatSoft, Ink. 1994-2001), адаптированного для медико-биологических исследований. Интерпретация полученных результатов проводилась 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: медиана (Me), 25-й квартиль (Q<sub>1</sub>), 75-й квартиль (Q<sub>3</sub>). При сравнительном анализе рядов переменных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован Манна-Уитни U-тест (критерий значимости Манна-Уитни (U)), а для сравнения нескольких рядов пере-

менных, выраженных в интервальных шкалах, не имеющих нормального распределения, использован тест Крускала-Уолиса. Отношение шансов (ОШ) в группах и 95% доверительный интервал рассчитывались из четырехпольных таблиц сопряженности для каждого из наблюдений. Во всех случаях критическое значение уровня значимости принималось  $p < 0,05$  (5%).

Цель – изучить секрецию отдельных цитокинов и sFas-лиганда на местном и системном уровнях при полипах и аденокарциноме эндометрия в постменопаузальном возрасте и предложить новую схему противорецидивной терапии на основании полученных изменений.

### Результаты и обсуждение

Средний возраст пациенток первой основной группы составил 57,0 (54,0; 63,0) лет, второй основной группы – 60,0 (59,0; 64,0) лет, контрольной – 55,0 (52,0; 63,0) лет. Таким образом, группы сопоставимы по возрасту ( $p > 0,05$ ).

В таблице 1 представлены данные о концентрациях отдельных про- и противовоспалительных цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови обследованных пациенток.

Как видно из таблицы 1, в сыворотке крови концентрации исследуемых нами цитокинов и sFas-лиганда статистически не различаются в сравнении с контрольной группой женщин, а значит, изменения при полипах и раке эндометрия (РЭ) на системном уровне отсутствуют.

Данные о концентрациях про- и противовоспалительных цитокинов и sFas-лиганда

Таблица 1 – Содержание цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови обследованных женщин

Показатель	Первая основная группа, n=46	Вторая основная группа, n=13	Контрольная группа, n=33
ИЛ-2, пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
ИЛ-4, пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)	0,00 (0,00; 0,00)
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 2,38)	0,00 (0,00; 2,42)	0,00 (0,00; 7,74)
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 97,43)	0,00 (0,00; 12,49)	0,00 (0,00; 70,38)
ИЛ-6, пг/мл, Me (25; 75)	0,65 (0,00; 7,90)	2,91 (0,00; 7,59)	0,00 (0,00; 1,35)
ИЛ-8, пг/мл, Me (25; 75)	9,45 (2,36; 35,63)	13,71 (0,95; 31,20)	14,21 (4,69; 33,00)
ИЛ-10, пг/мл, Me (25; 75)	0,00 (0,00; 7,58)	0,41 (0,00; 5,18)	0,00 (0,00; 2,37)
ИФН- $\gamma$ , пг/мл, Me (25; 75)	30,35 (0,00; 139,06)	3,82 (0,00; 11,60)	0,00 (0,00; 89,74)
sFasL, нг/мл, Me (25; 75)	0,18 (0,07; 0,37)	0,27 (0,10; 0,32)	0,15 (0,00; 0,25)

Таблица 2– Концентрации цитокинов и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с РЭ, ПЭ и здоровых женщин постменопаузального возраста

Показатель	Первая основная группа, n=46	Вторая основная группа, n=13	Контрольная группа, n=33
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 39,55)*	0,00 (0,00; 18,16)*	134,79 (115,99; 182,19)
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	84,44 (46,05; 784,85)	207,17 (52,66; 827,71)	81,64 (35,75; 296,82)
ФНО-α, пг/мл, Ме (25; 75)	100,01 (71,61; 143,36)*	102,64 (69,58; 118,67)*	17,06 (4,33; 48,29)
ИЛ-1β, пг/мл, Ме (25; 75)	318,75 (119,98; 424,13)*	426,96 (321,82; 677,04)*	14,62 (0,00; 105,00)
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	468,03 (308,36; 792,25)*	1619,17 (806,11; 1691,89)*	65,37 (38,12; 317,24)
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	1240,81 (1026,90; 1515,21)*	1875,16 (1284,52; 2155,97)*	408,16 (161,10; 494,89)
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	11,48 (0,00; 67,37)*	82,34 (0,00; 143,25)**	254,67 (177,43; 351,00)
ИФН-γ, пг/мл, Ме (25; 75)	248,04 (169,20; 466,92)	188,39 (119,54; 283,20)	238,29 (169,20; 352,29)
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,44 (0,44; 1,85)***	0,20 (0,00; 1,57)	0,83 (0,52; 1,23)

Примечание: \* – различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,0001); \*\* – различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,001); \*\*\* – различия статистически значимы по отношению к контрольной группе (p<0,05).

в аспиратах из полости матки женщин постменопаузального возраста представлены в таблице 2.

Установлено (табл. 2), что в аспиратах из полости матки у женщин постменопаузального возраста с РЭи ПЭ содержание ИЛ-2, ИЛ-10 достоверно ниже, чем у здоровых женщин постменопаузального возраста, тогда как концентрации ФНО-α, ИЛ-1β, ИЛ-6 и ИЛ-8 достоверно выше, чем в контрольной группе. Порога статистической значимости относительно концентраций ИЛ-4 и ИФН-γ в аспиратах из полости матки не достигнуто. Кроме того, концентрация sFas-лиганда достоверно выше при ПЭ в сравнении с контрольной группой женщин. Относительно его содержания в аспиратах из полости матки у пациенток с РЭ, статистических различий с контрольной группой нами не получено. Таким образом, ПЭ и РЭ развиваются на фоне локального дисбаланса секреции цитокинов, а при ПЭ отмечается также изменение Fas-опосредованного апоптоза, выражающееся в достоверном увеличении содержания sFas-лиганда на местном уровне. Все изменения, характерные для ПЭ и

высокодифференцированной аденокарциномы эндометрия, происходят именно на местном уровне.

Данные о содержании цитокинов и sFas-лиганда в аспирате из полости матки и сыворотке крови обследованных женщин представлены в таблице 3 для сравнения их секреции на локальном и системном уровнях.

Как видно из таблицы 3, на локальном уровне (аспират из полости матки) секреция цитокинов и sFas-лиганда достоверно выше, чем на системном уровне (сыворотка крови). Данная закономерность отмечается как в контрольной группе, так и при ПЭ и РЭ. Исключение составил sFas-лиганд у пациенток с РЭ.

После получения результатов биопсии эндометрия женщины второй основной группы госпитализированы для дальнейшего лечения в онкогинекологическое отделение УЗ «Витебский областной клинический онкологический диспансер», пациентки первой основной группы были разделены на две подгруппы. Пациенткам первой подгруппы первой основной группы (24 человека) к традицион-

Таблица 3 – Сравнительные данные концентраций цитокинов и sFas-лиганда на локальном и системном уровнях обследованных женщин

Показатель	Контрольная группа, аспират, n=33	Контрольная группа, сыворотка, n=33	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	134,79 (115,99; 182,19)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,0001
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	81,64 (35,75; 296,82)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,0001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Ме (25; 75)	17,06 (4,33; 48,29)	0,00 (0,00; 7,74)	=0,0002
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, Ме (25; 75)	14,62 (0,00; 105,00)	0,00 (0,00; 70,38)	<0,05
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	65,37 (38,12; 317,24)	0,00 (0,00; 1,35)	<0,0001
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	408,16 (161,10; 494,89)	14,21 (4,69; 33,00)	<0,0001
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	254,67 (177,43; 351,00)	0,00 (0,00; 2,37)	<0,0001
ИФН- $\gamma$ , пг/мл, Ме (25; 75)	238,29 (169,20; 352,29)	0,00 (0,00; 89,74)	<0,0001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	0,83 (0,52; 1,23)	0,15 (0,00; 0,25)	<0,0001
	Первая основная группа, аспират, n=46	Первая основная группа, сыворотка, n=46	
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 39,55)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,01
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	84,44 (46,05; 784,85)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,0001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Ме (25; 75)	100,01 (71,61; 143,36)	0,00 (0,00; 2,38)	<0,0001
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, Ме (25; 75)	318,75 (119,98; 424,13)	0,00 (0,00; 97,43)	<0,0001
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	468,03 (308,36; 792,25)	0,65 (0,00; 7,90)	<0,0001
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	1240,81 (1026,90; 1515,21)	9,45 (2,36; 35,63)	<0,0001
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	11,48 (0,00; 67,37)	0,00 (0,00; 7,58)	=0,01
ИФН- $\gamma$ , пг/мл, Ме (25; 75)	248,04 (169,20; 466,92)	30,35 (0,00; 139,06)	<0,0001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,44 (0,44; 1,85)	0,18 (0,07; 0,37)	<0,0001
	Вторая основная группа, аспират, n=13	Первая основная группа, сыворотка, n=13	
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 18,16)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,05
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	207,17 (52,66; 827,71)	0,00 (0,00; 0,00)	<0,001
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Ме (25; 75)	102,64 (69,58; 118,67)	0,00 (0,00; 2,42)	<0,001
ИЛ-1 $\beta$ , пг/мл, Ме (25; 75)	426,96 (321,82; 677,04)	0,00 (0,00; 12,49)	<0,001
ИЛ-6, пг/мл, Ме (25; 75)	1619,17 (806,11; 1691,89)	2,91 (0,00; 7,59)	<0,001
ИЛ-8, пг/мл, Ме (25; 75)	1875,16 (1284,52; 2155,97)	13,71 (0,95; 31,20)	<0,001
ИЛ-10, пг/мл, Ме (25; 75)	82,34 (0,00; 143,25)	0,41 (0,00; 5,18)	<0,05
ИФН- $\gamma$ , пг/мл, Ме (25; 75)	188,39 (119,54; 283,20)	3,82 (0,00; 11,60)	<0,001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	0,20 (0,00; 1,57)	0,27 (0,10; 0,32)	>0,05

ной терапии был добавлен рекомбинантный интерлейкин-2 человека. Женщины второй подгруппы первой основной группы (22 человека) получали общепринятое лечение. Препарат назначался 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 ПЭ по сравнению с группой контроля. Предпочтение в выборе препарата обусловлено также данными гистологического исследования соскобов эндометрия: наличием у пациенток признаков хронического эндометрита (ин-

фильтраты, состоящие преимущественно из полиморфно-ядерных лейкоцитов, лимфоидных элементов, плазматических клеток, гистиоцитов) и/или воспалительных изменений на поверхности полипа. Учитывая наличие воспалительных изменений, всем пациенткам был назначен курс антибактериальной терапии.

Через 6 месяцев повторно произведен забор аспиратов из полости матки у пациенток первой основной группы для определения уровней ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда. Мы не исследовали цитокиновый статус и содержание sFas-лиганда в сыворотке крови после лечения, поскольку не нашли исходных различий этих показателей.

В таблице 4 приведены данные относительно концентраций отдельных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ) и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки до и после лечения при добавлении в схему терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Статистически значимое повышение уровня ИЛ-2 в аспирате из полости матки после лечения при проведении комплексной терапии ПЭ с использованием рекомбинантного интерлейкина-2 человека свидетельствует о ее адекватности.

Следует также отметить достоверное снижение концентрации ФНО- $\alpha$  в аспиратах из полости матки пациенток первой подгруппы первой основной группы после проведенного лечения, что отражает закономерности, найденные в контрольной группе. Относительно концентрации ИЛ-4 в аспирате из полости матки порога статистической значимости не достигнуто, что соотносится с

исходным отсутствием различий по этому показателю.

Данные о концентрациях отдельных цитокинов (ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$ ) и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки до и после лечения у пациенток 2 подгруппы первой основной группы приведены в таблице 5.

Через 6 месяцев (табл. 5) у пациенток второй подгруппы первой основной группы, где не назначалась терапия рекомбинантным интерлейкином-2 человека, сохранялся локальный цитокиновый дисбаланс, поскольку статистически значимых изменений концентраций цитокинов и sFas-лиганда до и после лечения найдено не было.

В таблице 6 представлены сравнительные данные о концентрациях ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста после лечения в подгруппах с и без добавления рекомбинантного интерлейкина-2 человека.

Таблица 4 – Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста до и после лечения с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 человека

Показатель	Первая основная группа, 1 подгруппа до лечения, n=24	Первая основная группа, 1 подгруппа, после лечения, n=24	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 9,50)	210,30 (172,06; 389,06)	<0,0001
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	392,97 (68,60; 1034,26)	140,85 (55,34; 305,09)	>0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Ме (25; 75)	96,66 (80,14; 133,74)	35,53 (19,24; 56,86)	<0,001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,35 (0,00; 1,87)	0,81 (0,62; 1,26)	>0,05

Таблица 5 – Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста до и после традиционного лечения

Показатель	Первая основная группа, 2 подгруппа до лечения, n=22	Первая основная группа, 2 подгруппа, после лечения, n=22	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	0,00 (0,00; 65,26)	12,29 (0,00; 69,71)	>0,05
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	56,97 (34,27; 179,82)	68,41 (42,59; 163,24)	>0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Ме (25; 75)	109,84 (66,52; 155,17)	110,59 (62,28; 209,60)	>0,05
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	1,44 (1,09; 1,81)	1,00 (0,23; 1,16)	>0,05

Таблица 6 – Концентрации ИЛ-2, ИЛ-4, ФНО- $\alpha$  и sFas-лиганда в аспиратах из полости матки пациенток с ПЭ постменопаузального возраста после лечения с и без добавления рекомбинантного интерлейкина-2 человека

Показатель	Первая основная группа, 1 подгруппа, n=24	Первая основная группа, 2 подгруппа, n=22	P
ИЛ-2, пг/мл, Ме (25; 75)	210,30 (172,06; 389,06)	12,29 (0,00; 69,71)	<0,0001
ИЛ-4, пг/мл, Ме (25; 75)	140,85 (55,34; 305,09)	68,41 (42,59; 163,24)	>0,05
ФНО- $\alpha$ , пг/мл, Ме (25; 75)	35,53 (19,24; 56,86)	110,59 (62,28; 209,60)	<0,0001
sFasL, нг/мл, Ме (25; 75)	0,81 (0,62; 1,26)	1,00 (0,23; 1,16)	>0,05

Полученные данные (табл. 6) свидетельствуют о том, что традиционная терапия ПЭ не устраняет исходного цитокинового дисбаланса, т.к. во второй подгруппе в сравнении с первой подгруппой достоверно снижена концентрация в аспирате из полости матки ИЛ-2, а содержание ФНО- $\alpha$  достоверно повышено. Статистической значимости относительно ИЛ-4 не получено. Необходимо отметить, что отсутствовали исходные различия этого показателя.

Для оценки предложенной терапии мы отследили развитие рецидивов ПЭ в течение трех лет после проведенной терапии и рассчитали ОШ в группах. Для этого мы ретроспективно оценили результаты традиционного лечения у пациенток с ПЭ (99 женщин). Так, показатель отношения шансов при традиционном лечении ПЭ и терапии с добавлением рекомбинантного интерлейкина-2 человека составил 4,56 (95% ДИ 1,00-20,65,  $p < 0,05$ ).

### Заключение

Концентрация цитокинов и sFas-лиганда на локальном уровне достоверно выше в сравнении с сывороткой крови, в свою очередь, концентрация цитокинов и sFas-лиганда в сыворотке крови достоверно не различается как при РЭ и ПЭ, так и в норме.

В постменопаузальном возрасте при РЭ и ПЭ наблюдается дисбаланс локальной секреции про- и противовоспалительных цитокинов, изменение способности клеток эндометрия к Fas-опосредованному апоптозу.

Лечение ПЭ с дополнением к традиционной терапии рекомбинантного интерлейкина-2 человека ведет к нормализации исходного локального цитокинового дисбаланса и может стать оптимальной схемой терапии, что подтверждается меньшим количеством рецидивов ПЭ (ОШ=4,56, 95% ДИ 1,00-20,65,  $p < 0,05$ ).

### Литература

1. Prevalence of endometrial polyps and abnormal uterine bleeding in a Danish population aged 20–74 years / E. Dreisler [et al.] // *Ultrasound Obstet Gynecol.* – 2009 Jan. – Vol. 33, N 1. – P. 102-108.
2. Bakour, S. H. The risk of premalignant and malignant pathology in endometrial polyps / S. H. Bakour, K. S. Khan, J. K. Gupta // *Acta Obstet Gynecol Scand.* – 2000 Apr. – Vol. 79, N 7. – P. 317-320.
3. Hinckley, M. D. 1000 office-based hysteroscopies prior to in vitro fertilization: feasibility and findings / M. D. Hinckley, A. A. Milki // *JSLs.* – 2004 Apr-Jun. – Vol. 8, N 2. – P. 103-107.
4. Sonohysterography in premenopausal women with and without abnormal bleeding / M. Clevenger-Hoefl [et al.] // *Obstet Gynecol.* – 1999 Oct. – Vol. 94, N 4. – P. 516-520.
5. Histopathologic features and risk factors for benignity, hyperplasia, and cancer in endometrial polyps / L. Savelli [et al.] // *Am J Obstet Gynecol.* – 2003 Apr. – Vol. 188, N 4. – P. 927-931.
6. The malignant potential of endometrial polyps / A. Ben-Arie [et al.] // *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* – 2004 Aug. – Vol. 115, N 2. – P. 206-210.
7. Hysteroscopic resection of symptomatic and asymptomatic endometrial polyps / M. Lieng [et al.] // *J Minim Invasive Gynecol.* – 2007 Mar-Apr. – Vol. 14, N 2. – P. 189-194.
8. Захарова, Л. В. Диагностика и тактика ведения женщин с внутриматочной жидкостью в период постменопаузы / Л. В. Захарова, М. К. Гасанова // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2008. – Т. 8, № 1. – С. 53-56.
9. Endometrial Polyps. A clinical study of 245 cases / T. Reslová [et al.] // *Arch Gynec Obstet.* – 1999. – Vol. 262, N 3-4. – P. 133-139.
10. Ильинская, О. М. Гистерорезектоскопия - радикальный метод лечения при полипах эндометрия? / О. М. Ильинская, Н. И. Микаберидзе // *Лапароскопия и гистероскопия в гинекологии и акушерстве.* – М., 2002. – С. 414-415.

Поступила 12.06.2014 г.

Принята в печать 05.08.2014 г.

### Сведения об авторах:

Лысенко О.В. – к.м.н., доцент кафедры акушерства и гинекологии УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет».

Адрес для корреспонденции: 210022, Республика Беларусь, г. Витебск, пр. Строителей, 12-41. E-mail: lysenko\_o\_v@mail.ru, тел.моб.: +375 (29) 710-02-23 – Лысенко Ольга Викторовна.