

щему поезду», так как изменения в органах были уже необратимыми, и жизнедеятельность организма поддерживалась терапией искусственно. В дальнейшем (2006–2010) материнских смертей от преэклампсии и эклампсии не было, что было связано со своевременной госпитализацией и досрочным родоразрешением в подготовленных стационарах не только для проведения интенсивной терапии беременных и родильниц, но и выхаживанием маловесных новорожденных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Сухих Г. Т., Мурашко Л. Е. Преэклампсия. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2010. – 565 с.

2. Милованов А. П. Анализ причин материнской смертности. – М.: МДВ, 2008. – 227 с.
3. Милованов А. П. Патология системы «мать – плацента – плод». – М.: Медицина, 1999. – 445 с.
4. Сидорова И. С. Гестоз. – М.: Медицина, 2003. – 414 с.
5. S. Vadachkoria, G. B. Woelk. Preeclampsia risk // American journal of hypertension. – 2006. – Vol. 19. № 3. – P. 235–242.
6. N. James. Martin Jr., M. D., Cart H. Rose, M. D., Cristian M. Briery, M. D. Understanding and managing HELLP syndrome // Obstetrics and gynecology. – 2006. – Vol. 195. № 4. – P. 914–934.

Поступила 15.08.2011

И. И. КУЦЕНКО, Ю. С. САФРОНОВА

КЛИНИКО-ИММУНОЛОГИЧЕСКАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ КОМПЛЕКСНОЙ ТЕРАПИИ ПРОСТЫХ ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ ЭНДОМЕТРИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ ИММУНОКОРРЕКЦИИ

Кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии

Кубанского государственного медицинского университета,

Россия, 350063, г. Краснодар, ул. Седина, 4. E-mail: y_safronova@mail.ru, тел. 89183393717

Исследования показали, что у значительного количества больных с простыми гиперпластическими процессами эндометрия (>60%) в полости матки выявляются инфекционные агенты, у всех больных – иммунные нарушения на системном и локальном уровнях, усугубляющиеся при наличии внутриматочного инфекта. Это является патогенетическим обоснованием для введения в лечебный комплекс антибактериальной терапии (при наличии инфекционных факторов) и иммуномодулирующей терапии.

Системное и местное введение рекомбинантного интерлейкина-2 (ронколейкина) в комплексе терапии данного заболевания является эффективным способом коррекции нарушений иммунитета. Достигнутое применением ронколейкина клиническое уменьшение симптомов ПГЭ или их полное устранение с восстановлением фертильности сочеталось с нормализацией показателей цитокинового профиля.

Ключевые слова: гиперплазия эндометрия, инфекция, иммуномодулирующая терапия, цитокины, ронколейкин.

I. I. KUTSHENKO, Y. S. SAFRONOVA

CLINICAL AND IMMUNOLOGICAL EFFECTIVENESS OF THE COMPLEX THERAPY OF SIMPLE HYPERPLASTIC ENDOMETRIAL PROCESSES USING IMMUNE-CORRECTION

*The department of obstetrics, gynecology and perinatology Kuban state medical university,
Russia, 350063, Krasnodar, Sedina, str. 4. E-mail: y_safronova@mail.ru, tel. 89183393717*

The studies showed that in most patients with hyperplasia endometrial (>60%) there are infectious agents in air hole uterine, in all patients there are immune distortions on a systematic and local levels, intensified in a presence of intrauterine infection. This is a pathogenetic prove for including antibacterial therapy (when infectious factors present) and immune therapy in a treatment' complex. Systematic and local injection of the recombinant interleikin-2 (Roncoleikin) in the complex therapy of the considered decease is an effective method of immunity disorders' correction. Achieved by using Roncoleikin clinical decline or complete elimination of ПГЭ symptoms with the recovery of fertility was combined with normalization of the cytokinins profile.

Key words: hyperplasia endometrial, infection, immune therapy, cytokines, roncoleikin.

Несмотря на значительное число исследований, посвященных различным аспектам, проблемы гиперпластических процессов эндометрия, терапия их по-прежнему представляют значительные трудности [2]. Необходимо отметить, что среди различных видов гиперплазий наиболее часто (41,6%) встречаются простые гиперплазии эндометрия (ПГЭ) без атипии, причем 37,9% из них приходится на пациенток репродуктивного возраста. Это обуславливает особую ак-

туальность проблемы у данного контингента больных как с позиций профилактики рака эндометрия, так и с позиций восстановления и сохранения репродуктивной функции.

На современном этапе представления о патогенезе гиперпластических процессов эндометрия не ограничиваются традиционными концепциями «гиперэстрогении». Появились исследования о воспалении и иммунных нарушениях в генезе ПГЭ. Однако вопрос

о месте воспаления и роли иммунных дисфункций в патогенезе ПГЭ остается дискуссионным, поскольку результаты научных исследований немногочисленны и неоднозначны [1]. Накопленный к настоящему времени научный и клинический опыт, свидетельствует о возможности развития ПГЭ у молодых женщин в рамках сохраненных гормональных соотношений [7, 8, 9]. 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 [6, 8]. Одними из основных медиаторов при нарушении межклеточных взаимодействий являются цитокины, участвующие в гормональной стимуляции пролиферации, регуляции ангиогенеза и апоптоза.

Исходя из существенной роли цитокинов и их рецепторов в процессах, связанных с трансформацией клеток [4], 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 позволяет обосновать с методологических позиций лечебную тактику.

На современном этапе разработка новых перспективных подходов к терапии ПГЭ базируется на сведениях о значимости состояния иммунного статуса при данной патологии. Это диктует необходимость обоснования введения в комплекс лечения адекватной, патогенетически значимой иммуномодулирующей терапии [3, 5].

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

Материалы и методы исследования

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 здоровым женщинам (группа иммунологического контроля), обратившимся для постановки внутриматочной спирали.

Диагноз ПГЭ был установлен на основании данных анамнеза, жалоб больных, клинико-лабораторного обследования, трансвагинального и трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза (УЗИ), а также при гистероскопическом обследовании (ГС), раздельно-диагностическом выскабливании матки (РДВМ), подтвержден патоморфологическим исследованием соскоба эндометрия. Иммунную систему исследовали с позиции общего (по показателям концентрации цитокинов в периферической крови) и местного (концентрация цитокинов в соскобе эндометрия) иммунитета. Твердофазным иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем оценивали содержание интерлейкина-1-бета (ИЛ1в), интерлейкина-6 (ИЛ-6), фактора некроза опухоли-альфа (ФНО-а), интерлейкина-4 (ИЛ-4), интерлейкина-2 (ИЛ-2), интерлейкина-10 (ИЛ-10).

Всем пациенткам были проведены обследование гормонального статуса, консультирование эндокринологом для исключения эндокринной патологии, в том числе метаболического синдрома.

Для получения данных о наличии специфических и неспецифических инфекционных агентов проводил-

ся забор материала для бактериологического посева на микрофлору и ПЦР-диагностики на специфическую флору в два этапа: из цервикального канала на амбулаторном этапе при подготовке к оперативному лечению и повторно, непосредственно при проведении ГС с РДВМ из цервикального канала, из полости матки (после зондирования).

Основными жалобами больных на момент поступления в стационар были: меноррагии, метроррагии, менометроррагии, бесплодие.

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 секторного эндометрия) ПГЭ.

Полученные данные об изменении системного и локального иммунитета явились патогенетическим обоснованием для разработки новой комплексной терапии ПГЭ, включающей в себя наряду с современными традиционными методами введение иммуностропной терапии рекомбинантным ИЛ-2 (ронколейкином®, ООО «Биотех», Санкт-Петербург) на системном и локальном уровнях.

Для оценки эффективности предлагаемой терапии все пациентки были разделены на две клинические группы:

- основная группа (70 пациенток), в дополнение к традиционной получавшая ронколейкин,
- группа сравнения (68 пациенток), получавшая традиционную комплексную, в том числе гормональную 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:

- больные ПГЭ без наличия инфекционного агента – в основной группе 28 пациенток, в группе сравнения 24 пациентки;
- больные ПГЭ с наличием инфекционного агента – в основной группе 42 пациентки, в группе сравнения – 44 пациентки.

Включение больных в ту или иную группу проводилось методом случайной выборки.

Традиционное лечение у всех пациенток включало проведение РДВМ под контролем ГС, нестероидную противовоспалительную терапию в послеоперационном периоде и гормонотерапию по общепринятым схемам комбинированными оральными контрацептивами (этинилэстрадиол 30 мкг + гестоден 0,075 мг) в течение 6 месяцев. У больных с наличием инфекционного агента в дополнение проводилась антибактериальная терапия по чувствительности к антибиотикам по получению результатов обследования.

В основной группе дополнительно к традиционной терапии вводился ронколейкин по следующей методике: сразу после проведения ГС с РДВМ, на 2-й и 4-й дни назначали ронколейкин по следующей методике: 0,25 мг ронколейкина разводили в 2 мл 0,9%-ного раствора NaCl, доводили объем до 50 мл с добавлением 0,5 мл 10%-ного раствора человеческого альбумина и через полипропиленовый катетер, введенный в полость матки до уровня дна, в течение 4 часов орошали ее с дренированием через цервикальный канал. Системно ронколейкин вводился сразу после раздельного

диагностического выскабливания матки под контролем гистероскопии – 0,5 мг ронколейкина, растворенного в 2 мл воды для инъекций, вводили подкожно по 0,5 мл в четыре точки передней брюшной стенки. Клиническая эффективность лечения оценивалась через 1, 6 и 12 месяцев после окончания курса лечения. Иммунологическая эффективность оценивалась через 1 и 6 месяцев после окончания курса терапии.

Результаты исследований обработаны методом определения критерия Фишера (F) для оценки непараметрических показателей групп малых выборок и критерия Стьюдента.

Результаты исследования и их обсуждение

Анализ состояния гормонального статуса показал, что среди обследованных больных с простыми гиперплазиями эндометрия только в 35,5% случаев отмечалось нарушение гормонального фона в виде неполноценной II фазы или ановуляции. В 64,5% случаев имели место ненарушенные гормональные соотношения.

При обследовании на наличие инфекционных факторов на этапе подготовки к оперативному лечению, до поступления в стационар только у 7 (5,1%) пациенток из цервикального канала были выделены культуры *Ureaplasma urealyticum* и/или *Mycoplasma genitalis* (в количестве более 10^5 степени), по поводу чего была проведена соответствующая терапия. Перед проведением оперативного лечения, по полученным нами данным, из цервикального канала ни у одной больной патологической флоры не было выделено. Из полости матки специфической инфекции, в том числе вирусов, также выделено не было. При этом у 86 (62,3%) больных из полости матки были выделены возбудители неспецифической этиологии в количестве более чем 10^5 степени. Наиболее часто микробная флора была представлена *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* – у 54 (39,1%) и у 38 (34,8%) пациенток соответственно. Моноинфекция была выявлена у 34 (24,6%) больных, в остальных случаях диагностирована микст-инфекция в виде комбинации 2–4 возбудителей. Необходимо отметить, что инфекционный фактор в 89,9% выявлялся у пациенток с ненарушенным гормональным фоном. Несмотря на наличие условно-патогенного инфекта в полости матки, утверждать о наличии воспалительного процесса в эндометрии мы не можем, поскольку объективных доказательных данных о наличии воспаления по клинко-лабораторной, гистероскопической картине и гистологическому исследованию эндометрия нами выявлено не было.

При исследовании цитокинового статуса у всех пациенток в периферической крови наблюдались усиление провоспалительного и снижение противовос-

палительного звена, тогда как на локальном уровне имело место увеличение как провоспалительных, так и противовоспалительных цитокинов, достоверно более выраженное при наличии инфекта. Наиболее объективным и достоверным критерием состояния цитокинового профиля при ПГЭ у пациенток репродуктивного возраста явился провоспалительный индекс [ПВИ = (ИЛ1 β +ИЛ6+ФНО α)/(ИЛ10+ИЛ4)], величина которого однонаправленно возрастала как в периферической крови, так и в эндометрии (наиболее выражено). При этом наличие инфекта вызывало достоверное увеличение ПВИ на локальном и на системном уровнях. Учитывая однонаправленные и достоверные отличия ПВИ как на системном, так и на локальном уровне у всех больных по отношению к группе контроля, для оценки эффективности проводимой терапии возможно использование данного маркера при исследовании только периферической крови.

У всех больных после окончания лечения имела место положительная клиническая динамика, но степень ее выраженности отличалась в зависимости от метода терапии.

До начала лечения жалобы на нарушения менструальной функции предъявляли все пациентки. Основной жалобой являлись метроррагии – у 38 (53,5%) больных в основной группе и у 33 (46,5%) больных группы сравнения. В обеих клинических группах у всех пациенток через 1 месяц после окончания гормональной терапии данный симптом не наблюдался ($P<0,05$). Однако через 6 месяцев после окончания гормональной терапии в основной группе данный симптом также отсутствовал ($P<0,05$), а в группе сравнения отмечался рецидив метроррагии 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 ($P<0,05$), 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. 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. 1).

Аналогичная динамика характерна и для симптома меноррагии. В основной группе, в подгруппе с отсутствием инфекта, только к концу периода мониторинга отмечался данный симптом у 1 (1,4%) больной ($P<0,05$). В подгруппе с наличием инфекта к 6–12-му месяцам отмечался рецидив только у 2 (2,8%) пациенток ($P<0,05$).

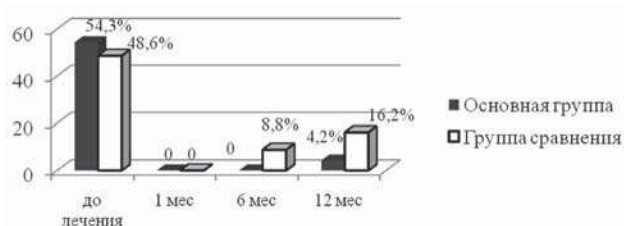


Рис. 1. Динамика симптома метроррагии в процессе мониторинга в клинических группах (%)

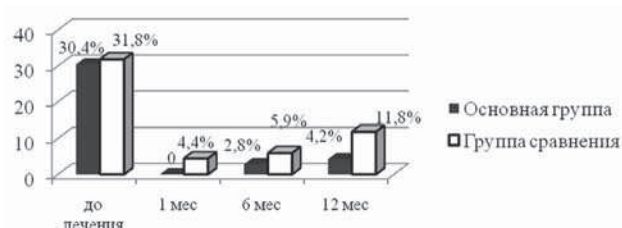


Рис. 2. Динамика симптома меноррагии в процессе мониторинга в клинических группах (%)

В то время как в группе сравнения уже к 1-му месяцу после отмены гормонотерапии жалобы на меноррагию предъявляли 1 (1,5%) пациентка подгруппы с отсутствием инфекта и 2 (2,9%) больные в подгруппе с наличием инфекционного фактора. К концу периода наблюдений рецидив данного симптома наблюдался еще у 3 (4,4%) больных в подгруппе без инфекции, а в подгруппе с наличием инфекта к концу мониторинга отмечался рецидив у 2 (2,9%) больных. Таким образом, по симптому меноррагии 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 ($P < 0,05$) (рис. 2).

Максимальная положительная динамика отмечалась в основной группе по симптому «менометроррагия». Так, после проведенного лечения ни у одной пациентки в течение всего периода мониторинга этот симптом более не наблюдался ($P < 0,05$). В группе сравнения в течение первого полугодия у 1 (1,5%) больной был отмечен рецидив в подгруппе с отсутствием инфектов и у 2 (2,9%) – в подгруппе с наличием инфектов. К концу периода мониторинга еще 1 (1,5%) пациентка в подгруппе с наличием инфекции начала предъявлять жалобы на менометроррагию.

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

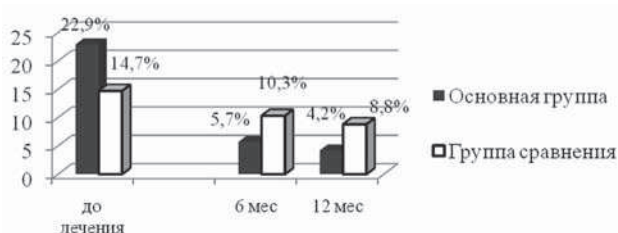


Рис. 3. Динамика бесплодия в процессе мониторинга в клинических группах (%)

В целом проведенный сравнительный анализ показал более высокую клиническую эффективность предложенной терапии с введением в комплекс иммуномодулятора ронколейкина: более эффективное восстановление менструальной функции и в 2 раза чаще наступление желанной беременности.

Комплексный анализ данных мониторингирования цитокинового профиля в обеих клинических группах позволил обнаружить ранние (через 1 месяц) позитивные иммуномодулирующие эффекты: полное достижение нормального диапазона в отношении ИЛ1 β , достоверное снижение концентрации ИЛ6 и ФНО α (в 2 раза) и

ИЛ2 (в 2,4 раза), а также достоверное возрастание ИЛ4 в 1,8 раза относительно исходного уровня. Необходимо отметить, что спустя 6 месяцев после гормональной терапии в группе сравнения концентрация провоспалительных цитокинов ИЛ1 β , ФНО α , ИЛ4 и величина ПВИ находились в пределах исходного фона (до лечения), и лишь содержание ИЛ6, ИЛ10 и ИЛ2 имело достоверные отличия от такового, но все исследуемые параметры не достигали уровня нормы, что может иметь прогностически неблагоприятное значение и свидетельствовать о риске возникновения рецидивов. При этом предлагаемая комплексная терапия не приводила к рецидиву нарушений содержания про- и противовоспалительных цитокинов в отдаленные сроки мониторинга больных вне зависимости от наличия инфекта, и по целому ряду параметров эффекты нормализации были более выраженными и стабильными.

Результаты проведенного исследования позволяют считать ронколейкин патогенетически обоснованным препаратом выбора иммуностропной терапии у больных ПГЭ репродуктивного возраста. Системное и местное введение рекомбинантного интерлейкина-2 в комплексе терапии данного заболевания является эффективным способом коррекции нарушений иммунитета. Достигнутое применением ронколейкина клиническое уменьшение симптомов ПГЭ или их полное устранение с восстановлением фертильности сочеталось с нормализацией показателей цитокинового профиля периферической крови.

Все вышеперечисленное позволяет рекомендовать предлагаемую комплексную терапию ПГЭ с системным и местным (внутриматочным) применением ронколейкина в широкую клиническую практику.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян Л. В. Цитокины перитонеальной жидкости и периферической крови больных с сочетанными доброкачественными заболеваниями матки / Л. В. Адамян, Х. З. Гусаева, И. А. Василенко // Проблемы репродукции. – 2008. – № 6. – С. 16–19.
2. Кулаков В. И., Адамян Л. В. Современные технологии в диагностике и лечении гинекологических заболеваний / Под ред. проф. В. И. Кулакова и проф. Л. В. Адамян. – М., 2006. – С. 3–11.
3. Макаров О. В. Специфическая иммунотерапия в комплексном лечении рака яичников / О. В. Макаров, А. А. Кротенко, В. Н. Косецкий // Журнал акуш. и жен. болезней. – 2001. – Вып. 1. – Т. XLX. – С. 43–46.
4. Симбирцев А. С. Цитокины: новые подходы к диагностике и терапии: Материалы V съезда иммунологов и аллергологов СНГ // Аллерг. и иммунол. – 2003. – Т. 4. № 2. – С. 62.
5. Турлак Е. В. Комплексный подход к лечению гиперпластических процессов эндометрия у женщин в перименопаузе // Материалы Международного конгресса «Практическая гинекология: от новых возможностей к новой стратегии». – М., 2006. – С. 188.
6. Akhmedkhanov A., Zeleniuch-Jacquotte A., Toniolo P. Role of exogenous and endogenous hormones in endometrial cancer: review of the evidence and research perspectives // Ann NY Acad. Sci. – 2001. – Vol. 943. – P. 296–315.
7. Amant F., Moerman P., Neven P. et al. Endometrial cancer // Lancet. – 2005. – Vol. 366. – P. 491–505.
8. Horn L. C., Dietel M., Einenkel J. Hormone replacement therapy (HRT) and endometrial morphology under consideration of the different molecular pathways in endometrial carcinogenesis // Eur. j. obstet gynecol. reprod. biol. – 2005. – Vol. 122. – P. 4–12.
9. Ryan A. J., Susil B., Jobling T. W., Oehler M. K. Endometrial cancer. Cell Tissue Res. – 2005. – P. 21–26.

Поступила 03.08.2011