

---

## ОПТИМИЗАЦИЯ ПОДГОТОВКИ К БЕРЕМЕННОСТИ ПАЦИЕНТОК С ГИПЕРПЛАСТИЧЕСКИМИ ПРОЦЕССАМИ ЭНДОМЕТРИЯ

И.И. Куценко, А.Е. Хорольская, Ю.С. Сафронова

Кубанский государственный медицинский университет  
Кафедра акушерства гинекологии и перинатологии  
*ул. Седина, 4, Краснодар, Россия, 350063*

Исследования показали, что у значительного числа больных с гиперпластическими процессами эндометрия (> 80%) 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 иммуотропной терапии на системном и локальном уровнях. Данная терапия позволяет оптимизировать подготовку организма к физиологическому течению беременности, и способствуют правильному развитию плода.

**Ключевые слова:** гиперплазия эндометрия, гистероскопия, инфекция, иммуотропная терапия, цитокины.

Внутриматочная патология, ее диагностика и лечение продолжает оставаться одной из актуальных проблем гинекологии. К числу наиболее распространенных патологических состояний матки относятся **гиперпластические процессы эндометрия (ГПЭ), которые могут быть** препятствием для наступления беременности или причиной ее прерывания [1–4; 8; 10; 11; 16–18]. У многих женщин, страдающих бесплодием и (или) невынашиванием беременности, гиперпластические процессы являются единственной патологией репродуктивной сферы. Развитие ГПЭ в почти половине случаев происходит при ненарушенных гормональных соотношениях, в том числе при отсутствии метаболического синдрома [4; 13; 16]. На современном этапе появились единичные данные о значительной роли инфекционного фактора и иммунных нарушений в патогенезе очаговых и диффузных изменений эндометрия. Исследованиями А.Б. Погорелова, Г.М. Махмудова (2008) доказано, что урогенитальная инфекция в полости матки, играет одну из ведущих ролей в прогрессировании гиперпластического процесса эндометрия, при этом происходит не только активизация показателей клеточной пролиферативной активности, но и провоспалительных цитокинов. Кроме того, в литературе появились данные о роли вирусной инфекции в развитии данной патологии [8; 9].

Роль инфекционного фактора и иммунных нарушений в генезе ГПЭ активно обсуждается, однако, четких доказательств до настоящего времени не

получено [5–7; 10–15]. Уточнение этих факторов позволит оптимизировать методы коррекции данной патологии и тем самым подготовить организм к нормальному течению беременности.

Учитывая вышесказанное, целью нашего исследования явилась оптимизация прегравидарной подготовки пациенток с ГПЭ путем разработки новой патогенетически обоснованной комплексной терапии данной патологии.

**Материалы и методы.** Клинико-иммунологическое обследование было проведено 88 женщинам в возрасте от 25 до 40 лет, из них – 68 больным ГПЭ, страдающим бесплодием или невынашиванием беременности и 20 здоровым женщинам, обратившихся для постановки внутриматочных спиралей с целью контрацепции (группа иммунологического контроля). Диагноз ГПЭ был установлен на основании данных анамнеза, жалоб больных, клинико-лабораторного обследования, трансабдоминального и трансвагинального ультразвукового исследования органов малого таза, а также при гистероскопическом обследовании, раздельном диагностическом выскабливании матки, подтвержден патоморфологическим исследованием соскоба эндометрия.

Объектом иммунологического обследования была периферическая кровь, соскобы из матки у больных ГПЭ, и периферическая кровь, аспират из полости матки условно здоровых женщин. Твердофазным иммуноферментным методом с использованием диагностических тест-систем «Вектор-Бест» оценивали содержание в периферической крови и в соскобе со слизистой матки 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).

Помимо бесплодия или невынашивания беременности на момент поступления в стационар у больных имели место нарушения менструальной функции в виде мено- и метроррагий, кровомазаний до и после менструации. У 32 (55,2%) пациенток в анамнезе отмечались 1-6 самопроизвольных выкидышей и/или замерших беременности в I триместре беременности, у 10 (17,2%) – первичное бесплодие. Вторичное бесплодие – у 16 (27,6%), при этом с наличием в анамнезе одних родов, 1-5 абортс и/или самопроизвольных выкидышей. При проведении ультразвукового исследования у всех пациенток были выявлены эхографические признаки гиперпластических процессов эндометрия. При гистологическом исследовании соскобов эндометрия у 39 (67,2%) пациенток были диагностированы железистая и железистокистозная гиперплазии, у 19 (32,8%) больных – железистые полипы эндометрия.

В исследование не включались пациентки, страдающие эндокринной патологией, воспалительными заболеваниями женской половой системы (исключены инфекции, передающиеся половым путем, неспецифические агенты по данным бактериального посева из цервикального канала), а также с другими факторами нарушения репродуктивной функции. Во время прове-

дения гистероскопии с отдельным выскабливанием матки из полости матки были взяты бактериальные посевы на флору и проведено обследование на наличие специфической инфекции из полости матки.

Статистический анализ полученных данных проводили с помощью математического пакета Statistica-6. Стандартная обработка выборок включала расчет средних арифметических величин и ошибок средних. Достоверность различий между сравниваемыми группами оценивалась с помощью критерия *t* Стьюдента.

**Результаты исследования.** По полученным данным ни у одной больной наличия специфической флоры выявлено не было. У 58 (85,3%) больных (у 34 (58,6%) – с железистой или железисто-кистозной гиперплазией и у 24 (41,4%)) – с железистыми полипами эндометрия из полости матки были выделены возбудители неспецифической этиологии. Выделенная микробная флора включала *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* у 22 (37,9%) и у 18 (31,0%) пациенток соответственно. *Streptococcus agalacticae* был выделен у 10 (17,2%) больных, *Staphylococcus epidermidis* – у 5 (8,6%), а *Klebsiella pneumoniae* – у 3 (5,2%) пациенток. Моноинфекция была выявлена у 24 (41,4%) больных, в остальных случаях диагностирована микст-инфекция. Наиболее часто встречались комбинации 2 возбудителей – у 28 (48,3%) больных, сочетание 3 возбудителей – у 6 (10,3%). В структуре микст-инфекций также преобладали сочетание *Enterococcus faecalis* и *Escherichia coli* у 26 (18,8%) больных.

При иммунологическом обследовании у всех пациенток были выявлены иммунные дисфункции. При этом установлено, что в периферической крови содержание ИЛ-1 $\beta$  достоверно снижалось относительно контроля у пациенток с ГПЭ, не сопровождающейся наличием инфектов (табл.). У пациенток с гиперплазией эндометрия и наличием инфекта данный показатель имел лишь тенденцию к снижению, а при полипах эндометрия – не отличался от нормы. У большинства больных содержание ИЛ-6 достоверно снижался, кроме пациенток с полипами эндометрия при отсутствии инфекционного агента, где наблюдалось его существенное (в 2 раза) возрастание относительно контроля. Содержание ФНО- $\alpha$  достоверно возрастало во всех случаях, наиболее выражено – при ГПЭ без наличия инфекта. У всех пациенток выявлено значительное увеличение концентрации ИЛ-10. Между тем, содержание ИЛ-4 было достоверно снижено у больных с полипами эндометрия при наличии инфекционного фактора и при всех ГПЭ без признаков инфекции. Оценка цитокинов на местном уровне показала, что при ГПЭ, с наличием инфекционного фактора, наблюдается более высокое содержание провоспалительных цитокинов, в особенности, ИЛ-6.

Содержание ИЛ-4 было достоверно ниже, чем в периферической крови. При отсутствии инфекции у пациенток с ГПЭ изменения цитокинового баланса на местном уровне имело сходный характер, однако выявлялось более

Таблица

**Иммунологические показатели у больных  
с гиперпластическими процессами эндометрия**

| Показатели<br>(пг/мл)                                    | ГПЭ с наличием внутриматочной инфекции |                   | ГПЭ с отсутствием внутриматочной инфекции |                   | Контроль (здоровые) |                |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------|-------------------|-------------------------------------------|-------------------|---------------------|----------------|
|                                                          | ПК                                     | Соскоб эндометрия | ПК                                        | Соскоб эндометрия | ПК                  | Аспират        |
| ИЛ1β                                                     | 4,13 ± ± 0,49*                         | 5,92 ± ± 0,91*    | 3,65 ± ± 0,65*                            | 5,51 ± 1,08       | 1,6 ± 0,05          | 4,42 ± 0,35    |
| ИЛ6                                                      | 9,18 ± ± 1,26*                         | 53,33 ± ± 4,31*   | 4,74 ± ± 0,43*                            | 24,54 ± ± 6,79*   | 1,7 ± 0,21          | 18,11 ± ± 1,34 |
| ФНОα                                                     | 1,74 ± ± 0,65*                         | 3,21 ± ± 0,94*    | 1,62 ± ± 0,20*                            | 2,53 ± 0,65       | 0,59 ± 0,07         | 1,98 ± 0,15    |
| ИЛ10                                                     | 21,95 ± ± 1,43*                        | 26,47 ± ± 2,25*   | 18,30 ± ± 1,36                            | 23,25 ± ± 2,36    | 16,1 ± 2,1          | 19,76 ± ± 1,58 |
| ИЛ4                                                      | 2,37 ± 0,36                            | 1,67 ± ± 0,49*    | 1,51 ± ± 0,44*                            | 0,99 ± 0,11       | 3,24 ± 0,29         | 0,78 ± 0,09    |
| ИЛ2                                                      | 13,32 ± ± 1,07*                        | 11,72 ± ± 1,07    | 11,82 ± ± 1,67*                           | 14,24 ± ± 1,64    | 2,8 ± 0,06          | 12,12 ± ± 1,25 |
| ПВИ<br>(ИЛ1β +<br>+ ИЛ6 +<br>+ ФНОα/<br>ИЛ10 +<br>+ ИЛ4) | 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 от контроля ( $p < 0,01$ ).

выраженное увеличение концентрации ИЛ-6, ИЛ-10 и ИЛ-2 и более низкий уровень содержания ИЛ-4 на местном уровне по сравнению с системным. Исследованиями установлено резкое увеличение ИЛ-2 в большинстве случаев, менее выраженное – при ГПЭ без внутриматочной инфекции. Оценка провоспалительного индекса цитокинов (ПВИ), рассчитываемого по отношению суммы концентрации провоспалительных цитокинов к сумме концентраций противовоспалительных, свидетельствует о более выраженном сдвиге цитокинового баланса в сторону провоспалительного компонента цитокинового профиля у пациенток с ГПЭ и наличием инфекта как на системном, так и на локальном уровне.

Полученные данные об изменении системного и локального иммунитета, бактериологического исследования явились патогенетическим обоснованием для разработки новой комплексной терапии у больных ГПЭ, с сочетанным (системным и местным) применением иммуномодулятора цитокиновой природы, обладающего плеiotропной активностью на различные звенья иммунитета – рекомбинантного ИЛ-2 (Ронколейкина), а также антибакте-

риальной терапии (при наличии инфекта), что явилась методом преграви-дарной подготовки у данного контингента больных.

Предлагаемый курс терапии включал проведение нестероидной противовоспалительной терапии 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, кроме того проводилась антибактериальная терапия по чувствительности к антибиотикам по получению результатов обследования. Дополнительно к традиционной терапии вводился Ронколейкин по следующей методике: сразу после проведения раздельного диагностического выскабливания матки под контролем гистероскопии, на 2-й и 4-й дни местно назначали Ронколейкин по следующей методике: 0,25 мг Ронколейкина разводили в 2 мл 0,9% раствора NaCl, доводили объем до 50 мл с добавлением 0,5 мл 10% раствора человеческого альбумина и через полипропиленовый катетер, введенный в полость матки до уровня дна, в течение 4 ч 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.

После окончания курса терапии у всех больных нивелировались клинические симптомы нарушения менструальной функции. В течение года наблюдения желанная беременность наступила у 32 (55,2%) больных ГПЭ (у 11 (34,4%) больных с бесплодием, у 21 (65,6%) – с невынашиванием). У 23 (71,9%) пациенток беременность протекала физиологически, у 9 (28,1%) пациенток отмечались клинические проявления угрожающего самопроизвольного аборта в I триместре беременности. Ни в одном случае самопроизвольные аборт или не прогрессирующие беременности не наблюдались. У 15 (46,9%) больных беременность закончилась срочными родами (консервативными, оперативными) с рождением детей в удовлетворительном состоянии. 17 (53,1%) продолжают вынашивать беременность в сроках от 24 до 34 нед. гестации.

Таким образом, наши исследования показали, что у значительного количества больных ГПЭ (> 80%) в полости матки выявляются инфекционные агенты, у всех больных имеются 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 иммуностропной терапии на системном и локальном уровнях. Данная терапия позволяет оптимизировать подготовку организма к физиологическому течению беременности и способствуют правильному развитию плода.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Кондриков Н.И. Структурно-функциональные изменения эндометрия под воздействием стероидных гормонов // Гинеколог. – 2005. – Т. 2.
2. Гаспарян Н.Д., Карева Е.Н., Горенкова О.С. и др. Противорецидивная терапия железистых полипов эндометрия у женщин позднего репродуктивного возраста // Рос. вестник акушера-гинеколога. – 2006. – С. 8–11.
3. Бантыш Б.Б. Выявление информативных визуальных факторов по изображениям гистологических препаратов при железистой гиперплазии эндометрия // Вестник новых медицинских технологий. – 2006. – № 4.
4. Тихомиров А.Л., Лубнин Д.М. Привычное невынашивание беременности: причины, диагностика и современные подходы к терапии // Фарматека. – 2005. – Вып. 1. – С. 28–39.
5. Мальцева Л.И. и др. Микоплазменная инфекция в акушерской и перинатальной патологии // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86 (2). – С. 131–134.
6. Шапран М.В. Чувствительность *Ureaplasma urealyticum* к антибиотикам // Гинекология. – 2005. – Т. 1. – С. 37–38.
7. Серов В.Н., Тихомиров А.Л., Сарсания С.И. Современные принципы профилактики и лечения воспалительных заболеваний женских половых органов в оперативной и неоперативной гинекологии. Методические рекомендации для врачей акушеров-гинекологов. – М., 2005.
8. Медведев Б.И., Зайнетдинова Л.Ф., Теплова С.Н., Андреева Н.Н. Хламидийная и герпетическая генитальная инфекция у женщин // Мат-лы IV конф. иммунологов Урала. – Уфа, 2005. – С. 101–102.
9. Леваков С.А., Сидорова И.С., Али А.Г. Вирус папилломы человека, как фактор развития гиперпластических процессов эндометрия // Мат-лы VII Российского форума «Мать и Дитя». – М., 2005. – С. 433–434.
10. Чайка В.К., Демина Т.Н., Гошкодеря И.Ю. Состояние рецепторного аппарата эндометрия у женщин с хроническим воспалением гениталий // Вестник неотл. и восстанов. хирургии. – 2005. – Т. 6 – № 1. – С. 87–92.
11. Amant F., Moerman P., Neven P. et al. Endometrial cancer // Lancet. – 2005. – V. 366. – P. 491–505.
12. Archer D.F. Neoplasia of the female reproductive tract: effects of hormone therapy // Endocrine. – 2005. – V. 24. – P. 259–263.
13. Harris J., Stanford P.M., Oakes S.R., Ormandy C.J. Prolactin and the prolactin receptor: new targets of an old hormone // Ann Med. – 2005. V. 36. – P. 414–425.
14. Horn L.C., Dietel M., Eibenkel 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. – V. 122. – P. 4–12.
15. Mazur M.T. Endometrial hyperplasia/adenocarcinoma a conventional approach // Ann Diagn Pathol. – 2005. – V. 9 – P. 174–181.
16. Molitch M.E. Medication-induced hyperprolactinemia // Mayo Clin Proc. – 2005. – V. 80. – P. 1050–1057.
17. Ryan A.J., Susil B., Jobling T.W., Oehler M.K. Endometrial cancer // Cell Tissue Res. – 2005. – V. 322. – P. 53–61.
18. Creus M., Ordi J., Fabregues F. The effect of different hormone therapies of integrin expression and pinopode formation in the human endometrium: a controlled study // Hum. Reprod. – 2005. – V.14(4). – P. 683–693.

## OPTIMIZATION OF PREPARATION FOR PREGNANCY THE PATIENTS WITH HYPERPLASIA ENDOMETRIA

**I.I. Kutshenko, A.E. Khorolskaya, Y.S. Safronova**

The department of obstetrics, gynecology and perinatology  
Kuban state medical university  
*Sedina, Str., 4, Krasnodar, Russia, 350063*

The studies showed that in most patients with hyperplasia endometrial (> 80%) 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 patogenetic prove for including antibacterial therapy (when infectious factors present) and immune therapy at the systematic and local levels in a treatment' complex. This kind of therapy allows to optimize the preparation of patients for physiologic course of pregnancy and contributes to correct development of the fetus.

**Keywords:** hyperplasia endometrial, hysteroscopy, infection, immune therapy, cytokines.