
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 иммуностропной 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, иммуностропная 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 беременностей 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 железисто-кистозная 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 β 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 снижалось, кроме пациенток с полипами эндометрия при отсутствии инфекционного агента, где наблюдалось его существенное (в 2 раза) возрастание относительно контроля. Содержание ФНО- α 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

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

Показатели (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 (ИЛ1β + + ИЛ6 + + ФНОα/ ИЛ10 + + 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 отдельного 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 отдельного 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 аборты или непрогрессирующие 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 восстан. 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: f 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.