

На правах рукописи



ТАЮКИНА ИРИНА ПЕТРОВНА

**Состояние эндометрия при простой типичной гиперплазии,
хроническом эндометрите и лечении с использованием
Индол-3-карбинола и интерферона
(клинико-морфологическое исследование)**

**14.01.01 – акушерство и гинекология
03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология**

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

Томск – 2010

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»

Научные руководители:

доктор медицинских наук, профессор

Тихоновская Ольга Анатольевна

доктор медицинских наук, профессор

Логвинов Сергей Валентинович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

Михеенко Галина Александровна

кандидат медицинских наук

Бухарина Ирина Юрьевна

Ведущая организация:

ГОУ ВПО Красноярский государственный медицинский университет имени профессора В.Ф. Войно-Ясенецкого Министерства здравоохранения и социального развития Российской Федерации.

Защита диссертации состоится « _____ » _____ 2010 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 при ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию» по адресу: г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ГОУ ВПО «Сибирский государственный медицинский университет Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию».

Автореферат разослан _____ 2010 г.

Ученый секретарь диссертационного совета



Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Одним из важных направлений современной гинекологии является лечение патологических состояний эндометрия, в том числе гиперпластических процессов эндометрия (ГПЭ) и хронического эндометрита, поиск новых, эффективных и малоинвазивных методов лечения.

Для гиперпластических процессов эндометрия характерна высокая частота в структуре гинекологической патологии (62,5–71,6%), рецидивирующее течение, трудности терапии [Бреусенко В.Г., 2009; Кулагина Н.В., 2010].

Рост заболеваемости обусловлен увеличением продолжительности жизни женщин и числа хронических соматических заболеваний с формированием метаболического синдрома, значительным количеством инвазивных вмешательств, в том числе искусственных абортов, повышением количества инфекционно-воспалительных процессов генитального тракта. В пременопаузе фоновые гиперпластические процессы эндометрия часто сочетаются с хроническим эндометритом [Шиляев А.Ю., 2005; Грищенко В.И., 2009].

Рецидивирующие аномальные маточные кровотечения с неоднократными диагностическими выскабливаниями полости матки нередко приводят к гистерэктомии, потере менструальной и репродуктивной функции, что делает эту проблему особенно актуальной.

Гиперпластические процессы эндометрия рассматриваются как биологический процесс, затрагивающий все звенья нейрогуморальной регуляции, включая генетические и иммунологические, роль которых изучена недостаточно [Войташевский К.В., Ордянец И.М. и др., 2005]. Основными причинами их развития могут быть ановуляция и дефицит прогестерона, нарушение процессов пролиферации, подавление процессов апоптоза и изменение рецепторного фенотипа эндометрия [Чернуха Г.Е., 2007; Клинышкова Т.В., 2010]. Нарушения в рецепторном аппарате могут привести к недостаточной восприимчивости эндометрия к экзогенному гормональному воздействию [Лысенко О.Н., 2004; Вартанян Э.В., 2010]. Наиболее часто гестагенорезистентность наблюдается при хроническом эндометрите [Рудакова Е.Б., 2007].

Различные патологические состояния эндометрия приводят к дефектам имплантации на ранних сроках беременности как в спонтанных циклах, так и в циклах лечения по программам вспомогательных репродуктивных технологий (ВРТ) [Ншанян С.Ю., 2004; Корнеева И.Е., 2010]. Гиперпластические процессы эндометрия у пациенток с бесплодием определяются в 60–70% случаев [Здановский В.М., 2009], хронический эндометрит – в 23,6% [Корнеева И.Е., 2010]. По данным В.С. Корсака (2005), неудачные попытки экстракорпорального оплодотворения у 60% пациенток обусловлены хроническим эндометритом.

В настоящее время для лечения гиперпластических процессов эндометрия традиционно используют комбинированные оральные контрацептивы, гестагены, агонисты гонадотропин-рилизинговых гормонов, внутриматочную систему «Мирена», которые не всегда эффективны, часто вызывают различные побочные действия и обострения хронических соматических заболеваний. Частота рецидивов гиперплазии эндометрия после гормонального лечения остается достаточно высокой, колеблется от 2,5 до 58% и в среднем составляет 36% [Фунден Р.А., 2004; Краморенко Л.В., 2005; Ковалева Т.Д., 2006; Саркисов С.Э., 2009]. Эффективность абляции эндометрия составляет 81,5%, но она неприемлема для женщин репродуктивного возраста.

Для лечения хронических эндометритов предлагаются различные инвазивные методы (лечебные внутриматочные коктейли и орошения, внутриматочная лазеротерапия) и циклическая гормонотерапия. Лекарственная терапия хронического эндометрита недостаточно результативна, эффективность лечения составляет от 18 [Рудакова Е.Б., 2007] до 73% [Назаренко Т.А., Дубницкая Л.В., Шуршалина А.В., 2007] и зависит от различных методов лечения.

Изменение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов в эндометрии при простой типичной гиперплазии и/или хроническом эндометрите диктует необходимость назначения терапии, обладающей рецепторкорректирующим действием и способствующей нормализации клеточной пролиферации. Индол-3-карбинол (РУ № 77.23.3.У.1451.3.07 от 06.03.2007 г.) – негормональный препарат, регулятор пролиферативных процессов в органах репродуктивной системы, который блокирует пути

стимуляции патологической клеточной пролиферации (факторы роста, цитокины, эстрогены). Клинически установлена эффективность применения Индол-3-карбинола при миоме матки, эндометриозе, мастопатии [Киселев В.И., Лященко А.А., 2005; Киселев В.И., Ашрафян Л.А., 2008; Кузнецова И.В., 2010]. Исследованиями, проведенными И.И. Евдоченко (2004), установлена высокая эффективность интерферонотерапии при эндометрите, которая нормализует уровень локальных иммунокомпетентных клеток и экспрессию рецепторов эндометрия. Заслуживает внимания препарат Кипферон, который представлен комбинацией интерферона и иммуноглобулинов. Установлено его иммуномодулирующее и противовоспалительное действие [Калмыков А.А., Кондрашкин Ю.И., 2008; Мальцева Л.И. и др., 2010]. Данные о применении указанных препаратов при патологии эндометрия, как отдельно назначенных, так и в комбинации, в литературе отсутствуют.

Цель исследования: оценить морфофункциональное состояние эндометрия при простой типичной гиперплазии, хроническом эндометрите и комплексном лечении данных заболеваний с использованием Индол-3-карбинола и интерферона.

Задачи исследования

1. Оценить клинические и морфофункциональные показатели состояния эндометрия у женщин с аномальными маточными кровотечениями, обусловленными простой типичной гиперплазией и/или хроническим эндометритом.

2. Провести иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов эндометрия при простой типичной гиперплазии, хроническом эндометрите и их сочетании у пациенток с бесплодием.

3. Определить показания к применению фитопрепарата, содержащего Индол-3-карбинол, и назначению интерферона при патологических состояниях эндометрия в зависимости от состояния экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона.

4. Разработать новый комплексный способ лечения женщин, страдающих простой типичной гиперплазией и/или хроническим эндометритом, с применением препарата, содержащего Индол-3-карбинол, и назначением

интерферона (Кипферон), оценить эффективность лечения по непосредственным и отдаленным результатам.

5. Оценить терапевтический эффект фитопрепарата Индол-3-карбинола и интерферона (Кипферон) в восстановлении имплантационной способности эндометрия у женщин с бесплодием.

Научная новизна исследования

Установлено, что причиной аномальных маточных кровотечений в позднем репродуктивном возрасте и пременопаузе достоверно чаще является не столько простая типичная гиперплазия, сколько ее сочетание с хроническим эндометритом.

Показано, что неэффективность гормонотерапии при простой типичной гиперплазии и/или хроническом эндометрите обусловлена десентизацией рецепторов половых стероидных гормонов вследствие их повреждения воспалительным процессом и нарушением их соотношения в различные фазы цикла.

Впервые установлено, что применение Индол-3-карбинола и интерферона повышает эффективность лечения простой типичной гиперплазии и хронического эндометрита за счет нормализации экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов и их соотношения, что свидетельствует о рецепторкорректирующем и противовоспалительном действии указанных препаратов.

Теоретическая и практическая значимость

В результате проведенных исследований разработан патогенетически обоснованный способ комплексного лечения доброкачественной эндометриальной гиперплазии и/или хронического эндометрита с использованием фитопрепарата, содержащего Индол-3-карбинол, и назначением интерферона (Кипферон), который обладает рецепторкорректирующим, антипролиферативным и противовоспалительными свойствами. Новый способ лечения повышает терапевтическую эффективность по непосредственным и отдаленным результатам: предупреждает рецидивы аномальных маточных кровотечений, повышает чувствительность эндометрия к гормонотерапии в результате нормализации экспрессии рецепторов половых стероидных

гормонов, снижает выраженность воспалительных процессов в эндометрии, что в целом способствует нормальной трансформации эндометрия в менструальных циклах.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Наиболее частой причиной аномальных маточных кровотечений в пременопаузе и в старшем репродуктивном возрасте является сочетание простой типичной гиперплазии с хроническим эндометритом, а рецидивирующее течение и отсутствие эффекта от лечения гормонами обусловлено нарушением экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, вызванным воспалительным процессом.

2. При бесплодии у пациенток с простой типичной гиперплазией, хроническим эндометритом и их сочетанием наблюдается резкое снижение экспрессии рецепторов эстрогенов и нарушение индекса соотношения рецепторов прогестерона и эстрадиола вследствие длительного применения индукторов овуляции в анамнезе и большого количества инвазивных вмешательств.

3. Применение Индол-3-карбинола и интерферона (Кипферона) при простой типичной гиперплазии, хроническом эндометрите и их сочетании повышает экспрессию рецепторов эстрадиола в эндометрии и нормализует соотношение экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, способствуя нормальной трансформации эндометрия и повышению чувствительности к гормонотерапии.

Внедрение результатов работы в клиническую практику

Результаты проведенного исследования и разработанное средство и способ лечения пациенток с гиперпластическими процессами эндометрия и/или в сочетании с хроническим эндометритом (патент 2275194 РФ от 27.04.2006 г.) внедрены в практическую деятельность Центра планирования семьи и репродукции г. Томска, гинекологической клиники СибГМУ, Первой частной клиники г. Томска.

Публикации: по теме диссертации опубликовано 7 печатных работ, из них 1 – в журнале, рекомендуемом Президиумом ВАК РФ для соискателей ученой степени кандидата медицинских наук, 5 – в материалах конференций, 1 – патент на изобретение.

Апробация диссертации

Основные материалы работы доложены на межрегиональных научно-практических конференциях «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии» (г. Красноярск, 2007, 2008, 2009); на юбилейной межрегиональной научно-практической конференции «Актуальные вопросы акушерства и гинекологии», посвященной 65-летию кафедры перинатологии, акушерства и гинекологии лечебного факультета КрасГМА (г. Красноярск, 2007); на IX всероссийском форуме «Мать и дитя» (Москва, 2007).

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа изложена на 150 страницах печатного текста, состоит из введения, 4 глав, обсуждения, выводов, практических рекомендаций. Текст иллюстрирован 14 таблицами, 31 рисунком. Список литературы содержит 204 источника, из которых 86 отечественных и 118 иностранных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Обследовано 50 пациенток с аномальными маточными кровотечениями (I группа) в возрасте от 26 до 53 лет, средний возраст ($41,62 \pm 1,07$) года. Группу II составили пациентки с бесплодием и патологией эндометрия (51 человек): 34 женщины молодого репродуктивного возраста (20–35 лет), средний возраст ($28,16 \pm 0,63$) года, и 17 женщин старшего репродуктивного возраста (36–47 лет), средний возраст ($38,0 \pm 0,96$) года. Критерии включения в исследование: морфологический диагноз простой типичной гиперплазии эндометрия и/или в сочетании с хроническим эндометритом; информированное согласие на исследование и лечение. Критерии исключения: несоответствие критериям включения; индивидуальная непереносимость препарата; тяжелые формы эндометриоза; миома матки, требующая оперативного лечения; сложная типичная и атипичная гиперплазия эндометрия; опухоли яичников; рецидивирующая типичная гиперплазия эндометрия (более 3 раз).

Ретроспективно (после получения гистологического результата) пациентки обеих групп соответственно были разделены на подгруппы: Ia и IIa – пациентки с простой типичной гиперплазией эндометрия, Ib и IIб – с хроническим

эндометритом, Ib и IIb – с сочетанием хронического эндометрита и гиперплазии эндометрия (рис. 1). Контролем для группы I являлись женщины, которым проводилась гистероскопия и диагностическое выскабливание полости матки в связи с ультразвуковыми признаками патологии эндометрия, но гистологически эндометрий соответствовал фазе менструального цикла (n=10). Для группы II контролем служили пациентки с бесплодием, у которых не выявлена патология эндометрия (n=19).

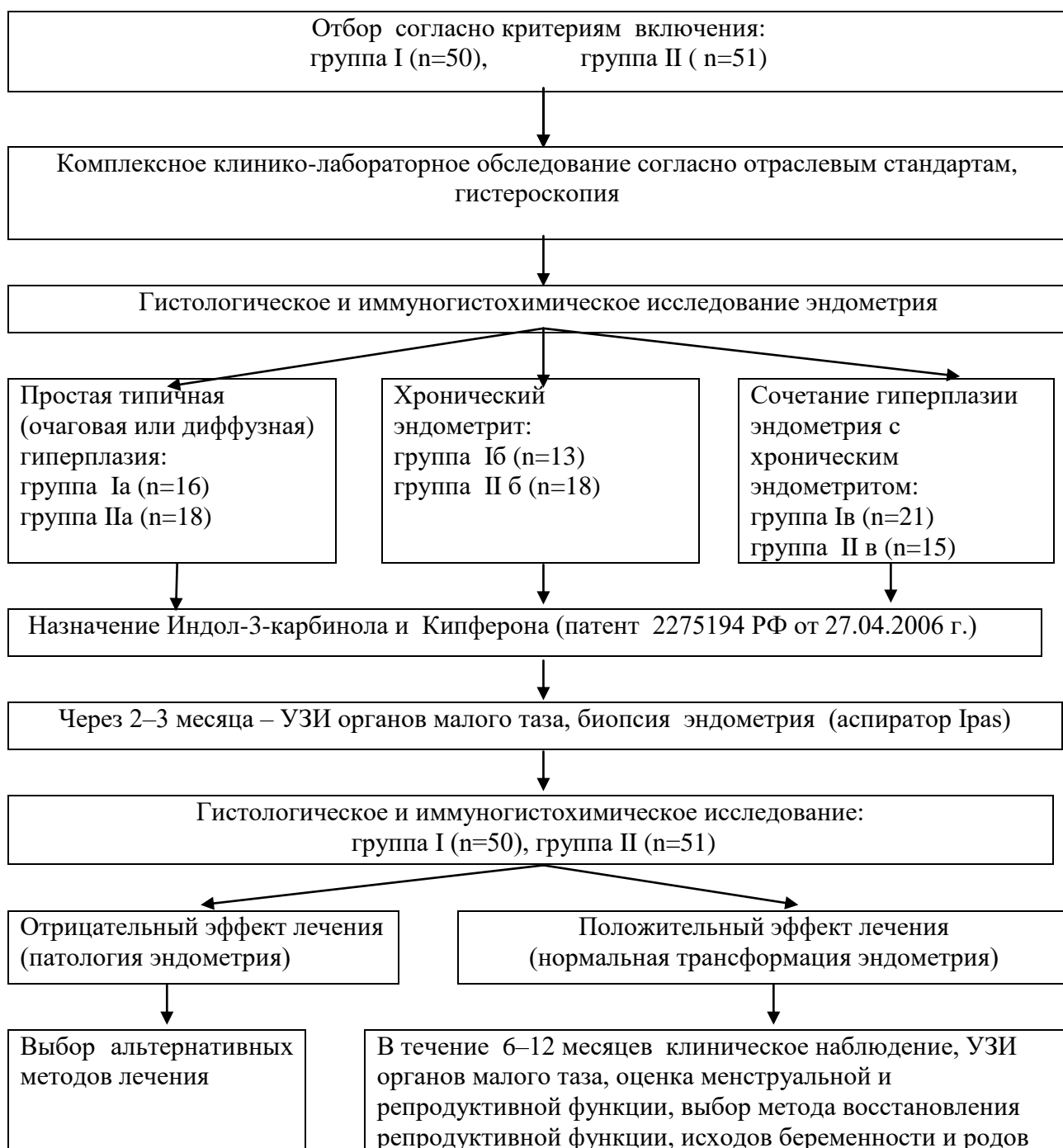


Рис. 1. Дизайн исследования

Комплексное обследование пациенток проведено согласно отраслевым стандартам: клинико-anamнестические данные, ультразвуковое исследование органов малого таза, гистероскопия и лапароскопия, гистологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия. Выявление инфекций, передаваемых половым путем, осуществляли иммуноферментным анализом с использованием стандартных наборов «Вектор-Бест» (Новосибирск). Определение гормонов в сыворотке крови проводили методом твердофазного иммуноферментного анализа с использованием тест-систем «Алкор-Био» и «Хема-Медика» (Москва) на анализаторе Dupex. Ультразвуковое исследование проводили аппаратами «Алока-1700» и Logig в трансвагинальном режиме сканирования с использованием конвексных датчиков частотой 5 и 7 МГц. Оценивали срединное маточное эхо и его структуру в различные фазы цикла, проводили фолликулометрию у пациенток с бесплодием. Гистероскопию проводили под внутривенной анестезией гистероскопами Olympus (Япония) или «Крыло» (Воронеж) с диаметром рабочей части 5,5 мм или 6,5 мм. Осуществляли методику жидкостной гистероскопии с использованием в качестве среды изотонического раствора. Аспирацию эндометрия осуществляли с помощью шприца Iras. Соскобы и аспираты эндометрия направляли на гистологическое и иммуногистохимическое исследование. Лапароскопию проводили всем пациенткам с бесплодием согласно протоколу ВОЗ.

Гистологическое исследование включало фиксацию эндометрия в 10% растворе нейтрального формалина в течение 24 часов, последующую проводку и заливку в парафин по общепринятой методике. После приготовления срезов толщиной 4–6 мкм проводили окрашивание гематоксилином и эозином [Меркулов Г.В., 1968]. На полученных препаратах оценивали морфологическое состояние эндометрия: соответствие фазе менструального цикла, наличие или отсутствие гиперпластических процессов, воспалительных изменений. Иммуногистохимическое исследование экспрессии рецепторов к эстрадиолу и прогестерону проводили двухэтапным авидин-биотиновым методом с демаскировкой антигена на парафиновых срезах, использованием антител к

эстрогеновым рецепторам (клон 1D5 и клон 6F11) и рецепторам прогестерона (клон PgR 636) и визуализацией с помощью системы фирмы DakoCytomation (Дания). Оценку иммуногистохимической метки осуществляли по двум параметрам: а) степени распространения окраски; б) интенсивности окраски. Степень распространения окраски определяли путем подсчета количества окрашенных ядер по отношению к общему числу ядер (%). Результаты оценивали по интенсивности окраски: отрицательная реакция (-), слабая реакция (1+), умеренная реакция (2+), выраженная реакция (3+). Уровень содержания рецепторов к эстрогенам и прогестерону определяли методом гистохимического счета (H-score) [McCarthy et al., 1985]. Система гистохимического счета включает в себя определение интенсивности окраски, оцениваемой от 0 до 3 баллов, и доли окрашенных клеток по формуле

$$\text{H-score} = 1a + 2b + 3c,$$

где a – доля клеток со слабым ядерным окрашиванием, %; b – доля клеток с умеренно выраженным ядерным окрашиванием, %; c – доля клеток с сильно выраженным ядерным окрашиванием, %.

Непосредственно после гистероскопии пациентки получали базисную терапию, включающую комбинацию антибактериальных препаратов (цефалоспорины, метрогил, аминогликозиды), инфузионную терапию, нестероидные противовоспалительные препараты. На втором этапе в случае микробиологического подтверждения хламидиоза, уреамикоплазмоза назначали макролиды (ровамицин, джозамицин, клаксид и др).

Через 2 недели после подтверждения диагноза проводили комбинированное лечение, включающее назначение фитопрепарата, содержащего Индол-3-карбинол (Индинол), в дозе 300 мг в сутки в течение 2 месяцев и вагинальное введение интерферона (Кипферон) ежедневно в течение 10 дней. После 2 месяцев лечения дозу Индол-3-карбинола снижали до 100 мг. Курс лечения составлял 4 месяца (патент 2275194 РФ от 27.04.2006 г.). Контрольную биопсию эндометрия с морфологическим и иммуногистохимическим исследованием проводили после окончания лечения.

Отдаленные результаты лечения оценивали по комплексу клинико-лабораторных и ультразвуковых данных, состоянию менструальной и детородной функции через 3, 6 и 12 месяцев.

Статистическую обработку материала выполняли с использованием программы SPSS-17 на персональном компьютере SyncMaster 710 N Window-SP 2007. С целью оценки полученных результатов проводили сравнение средних двух независимых выборок (t-тест Стьюдента); сравнение средних более двух независимых выборок (тест Anova); сравнение средних значений двух зависимых выборок (t-тест); определяли достоверность различий p ; коэффициент корреляции r для уровней значимости 0,05; 0,01; 0,001; выполняли тест χ^2 .

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У пациенток группы I диагностировали следующие патологические состояния эндометрия: простую типичную гиперплазию эндометрия (27% случаев), хронический эндометрит (22%), гиперплазию эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом (35%). В 16% наблюдений патологические изменения в эндометрии не выявлены. Нарушения менструального цикла по типу меноррагии или менометроррагии у пациенток группы I имели место в 83% случаев. По поводу нарушений менструального цикла у 78% пациенток производились неоднократные диагностические выскабливания полости матки, чаще в группах Ia и Ib. Большое количество аборт, диагностических выскабливаний полости матки, длительное нахождение ВМК отмечено у пациенток с гиперплазией эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом (группа Ib). В 50% случаев у пациенток группы I в анамнезе выявлены инфекции, передающиеся половым путем (ИППП): хронический трихомониаз (25%), уреаплазмоз (5%), хламидиоз (5%), микоплазмоз (5%), вирус полового герпеса (10%) и вирус папилломы человека (10%). Достоверно чаще инфекции нижнего отдела генитального тракта по данным бактериоскопии, ИФА и ПЦР-диагностики выявлены в группах Ib (хронический эндометрит) и Ib (сочетание гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом), по сравнению с контрольной группой ($\chi^2 = 6,7$ и $\chi^2 = 6,5$ соответственно; $p=0,04$). На важную роль инфекции генитального тракта в патогенезе гиперпластических процессов эндометрия указывает В.Е. Радзинский с соавт. (2009).

Установлена высокая частота сопутствующей гинекологической патологии: миома матки малых размеров (81%), хронический сальпингит и спаечный процесс малого таза (32%), фоновые заболевания шейки матки (30%), рецидивирующие функциональные кисты яичников (15%), генитальный эндометриоз (11%), синдром хронических тазовых болей (7,5%), бесплодие (7,5%). Соматическую патологию чаще диагностировали у пациенток с простой типичной гиперплазией (группа Ia) и при сочетании ее с хроническим эндометритом (группа Ib): обменно-эндокринные нарушения, заболевания желудочно-кишечного тракта, хроническую железодефицитную анемию ($\chi^2 = 2,0$; $p=0,05$ при сравнении с контролем). Метаболический синдром и другие обменно-эндокринные нарушения способствуют внегонадному синтезу эстрогенов с последующим воздействием на эндометрий [Войташевский К.В., Ордянец И.М., Гаранина О.С., 2005; Побединский Н.М., Бурлев В.А., 2007].

Согласно литературным данным информативность ультразвукового исследования при гиперплазии эндометрия составляет от 64,7 до 72,2% [Демидов В.Н., 2004; Николайчик Е.А., 2005; Озерская И.А., 2005], при хроническом эндометрите – 86,04% [Хуцишвили О.С., 2001; Николайчик Е.А., 2005]. Нами эхографические признаки патологического состояния эндометрия выявлены у 53 (88%) пациенток, в 7 (12%) случаях патологических признаков патологии обнаружено не было. При гиперплазии эндометрия (группа Ia): толщина срединного М-эхо составляла более 5–6 мм в первую фазу менструального цикла у 7 (44%) пациенток и более 12–14 мм в середину второй фазы цикла у 9 (56%); негетерогенная структура, повышенная эхогенность, усиление кровотока и индекса резистентности при доплерографии обнаружены у 12 (75%). Эндометрий при хроническом эндометрите у всех пациенток характеризовался неравномерно гетерогенной структурой с наличием гиперэхогенных, мелколинейных и точечных «включений» в субэндометриальном слое без четких контуров, несоответствием толщины срединного М-эхо фазе менструального цикла.

Патология эндометрия по данным гистероскопического исследования выявлена у 50 (84%) пациенток. Кроме патологии эндометрия, при гистероскопии обнаружена миома матки (по увеличению размеров полости

матки, неровности рельефа стенок) у 49 (81%) больных, аденомиоз у 7 (11%) пациенток, облитерация устьев маточных труб у 5 (10%) пациенток.

У пациенток с простой типичной гиперплазией при гистологическом исследовании эндометрий характеризовался увеличением количества как желез, так и стромы. Железы были расширены, извиты, расположены разрозненно. Ядерный и клеточный атипизм не выявлен. Очаговая гиперплазия базального слоя эндометрия преимущественно локализовалась в неизменной слизистой тела матки либо встречалась на фоне хронического воспалительного процесса. При хроническом эндометрите строма отечная, рыхлая с неравномерной умеренной лимфомоноцитарной инфильтрацией, с наличием клубков спиральных сосудов. Железы распределены неравномерно, извилистые, мелкие, выстланы цилиндрическим эпителием. При сочетании гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом наряду с морфологическими признаками гиперплазии эндометрия присутствовала лимфолейкоцитарная инфильтрация ткани.

Высокая частота неэффективности гормонотерапии различных вариантов патологии эндометрия свидетельствует о необходимости гистохимического определения экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов [Лысенко О.Н., 2004; Ковязин В.А., 2005; Котиков А.Р., 2006; Бессмертная В.С., 2009].

При иммуногистохимическом исследовании эндометрия (табл. 1) до лечения в группе Ia (простая типичная гиперплазия) отмечалась умеренная экспрессия рецепторов эстрадиола ($176,5 \pm 29,1$) с достоверным увеличением экспрессии после лечения ($p=0,005$).

Таблица 1

Экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии у пациенток с аномальными маточными кровотечениями до и после лечения (H-score), $M \pm m$

| Типы рецепторов | Группа Ia (n=16) | Группа Ib (n=13) | Группа Iv (n=21) | Нормальный эндометрий (n=10) | Anova |
|------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|------------------------------|----------|
| ER 1 | $176,5 \pm 29,1$ | $132,3 \pm 40,8$ | $159,8 \pm 24,0$ | $164,0 \pm 29,2$ | $p=0,81$ |
| ER 2 | $228,0 \pm 22,4$ | $172,8 \pm 37,5$ | $192,7 \pm 16,5$ | – | $p=0,23$ |
| p для ER 1, ER 2 | 0,005 | 0,02 | 0,005 | – | – |
| r для ER | 0,87 ($p < 0,001$) | 0,95 ($p < 0,001$) | 0,94 ($p < 0,001$) | – | – |

| | | | | | |
|------------------|------------------|------------|------------------|------------|--------|
| PR 1 | 219,9±31,8 | 258,1±10,3 | 235,5±19,7 | 231,6±25,2 | p=0,78 |
| PR 2 | 262,7±7,3 | 270,0±0,0 | 261,0±9,0 | – | p=0,22 |
| р для PR 1, PR 2 | 0,15 | 0,28 | 0,28 | – | – |
| г для PR | 0,69 (p=0,02) | – | 0,12 (p=0,67) | – | – |

Примечание: ER 1, ER 2 – экспрессия рецепторов эстрадиола до и после лечения; PR 1, PR 2 – экспрессия рецепторов прогестерона до и после лечения. Метод сравнения – критерий Стьюдента для независимых выборок. Тест Anova – однофакторный дисперсионный анализ для независимых переменных во всех подгруппах; г – корреляция между экспрессией рецепторов эстрадиола и прогестерона до и после лечения; p<0,05 – показатели статистически достоверны.

При хроническом эндометрите (группа Ib) и при сочетании простой типичной гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом (группа Iv) выявлена более низкая экспрессия рецепторов эстрогенов: 132,3±40,8 и 159,8±24,0 соответственно, хотя их значения не имели достоверных отличий от контроля.

Экспрессия рецепторов эстрогенов при хроническом эндометрите после лечения характеризовалась достоверным повышением (p=0,02). Также установлено достоверное повышение экспрессии рецепторов эстрадиола после лечения в группе Iv (гиперплазия эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом) (см. табл. 1).

Заслуживает внимания определение индекса соотношения экспрессии рецепторов прогестерона к экспрессии рецепторов эстрадиола PR/ER. Так, при хроническом эндометрите и при сочетании его с простой типичной гиперплазией эндометрия до лечения установлено увеличение PR/ER за счет снижения экспрессии ER, а в группе пациенток с простой типичной гиперплазией эндометрия не выявлено значимое изменение индекса (табл. 2). При хроническом эндометрите до и после лечения индекс соотношения экспрессии рецепторов достоверно изменяется по сравнению с группой контроля (p=0,03 и p=0,04 соответственно).

Таблица 2

Индекс соотношения рецепторов PR/ER в эндометрии до и после лечения у пациенток с аномальными маточными кровотечениями

| PR/ER | Группа Ia (n=16) | Группа Ib (n=13) | Группа Iv (n=21) | Нормальный эндометрий (n=10) |
|------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------------------|
| До лечения | 1,03±0,18 | 3,29±1,93 | 2,14±0,68 | 1,16±0,25 |

| | | | | |
|---------------|--|--|--|---|
| После лечения | 1,41±0,27 (p=0,50) r = -0,67 (p=0,04) | 2,53±0,68 (p=0,32) r=0,99 (p<0,001) | 1,54±0,14 (p=0,38) r=0,72 (p=0,004) | – |
|---------------|--|--|--|---|

У пациенток с бесплодием (группа II) простая типичная гиперплазия эндометрия диагностирована в 26%, хронический эндометрит – в 26% и гиперплазия эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом – в 21% случаев. У 27% пациенток эндометрий соответствовал фазе менструального цикла.

Нарушения менструального цикла чаще наблюдались в виде сочетания меноррагии и дисменореи (18%) и олигоменореи с дисменореей (37%). Менструальный цикл не был изменен у 45% пациенток. Средняя продолжительность бесплодия у пациенток с гиперплазией эндометрия (группа IIa) составила (6,5±1,7) года; в группе IIб – (5,9±0,8) года; в группе IIв – (4,4±1,0) года. Наибольшая длительность лечения установлена у пациенток с гиперплазией эндометрия (группа IIa) и при сочетании гиперплазии с хроническим эндометритом (группа IIв). Количество инвазивных вмешательств в анамнезе (больничные аборты, диагностические выскабливания полости матки, внутриматочная контрацепция и др.) статистически значимо больше было в группе IIб (p<0,05). Инфекции, передающиеся половым путем, у пациенток с бесплодием выявлены в 60% случаев: сочетанная микст-инфекция (18%), трихомониаз (11%), хламидиоз в сочетании с трихомониазом (8,5%), гарднереллез и хламидиоз в сочетании с трихомониазом (8,5%), хламидиоз (5,5%), уреаплазмоз (2,8%). Клинически ИППП проявлялись эндоцервицитом, цервицитом, вагинитом. В 28 % случаев пациентки с бесплодием перенесли оперативные вмешательства на органах малого таза (цистэктомии, миомэктомии, сальпингоэктомии и пр.).

В структуре соматических заболеваний у пациенток всех групп преобладала патология желудочно-кишечного тракта (хронический гастрит, колит, холецистит), реже – заболевания почек (пиелоститы, нефроптоз), сердечно-сосудистой системы и обменно-нейроэндокринная патология (ожирение, диффузный зоб, гипотиреоз). Чаще экстрагенитальная патология

выявлялась у пациенток группы Пб, хотя при сравнении с группами Па и Пв данные не были достоверны ($\chi^2 = 5,0$; $p=0,17$).

При ультразвуковом сканировании до лечения у 14 (20%) пациенток выявлены признаки хронического эндометрита, у 15 (21%) – признаки гиперплазии эндометрия, у 10 (14%) пациенток обнаружены признаки гиперплазии и эндометрита. Эхоскопически патология эндометрия не выявлена в 31 (45%) случае. Среднее значение М-эхо при хроническом эндометрите составило $(6,70 \pm 0,58)$ мм во вторую фазу менструального цикла и было достоверно меньше, чем в группе контроля ($p=0,013$). Неоднородная структура и нарушение эхогенности эндометрия чаще наблюдались у пациенток с гиперплазией эндометрия (группа Па), среднее значение М-эхо составило $(9,90 \pm 1,03)$ мм в первую фазу менструального цикла и было достоверно больше, чем в группе контроля ($p=0,04$) и в группе пациенток с хроническим эндометритом ($p=0,01$). При сочетании гиперпластических процессов эндометрия с хроническим эндометритом (группа Пв), наряду с утолщением срединного М-эхо, обнаруживались участки гиперэхогенных структур в базальном слое эндометрия. Среднее значение срединного М-эхо в этой группе составило $(8,40 \pm 0,56)$ мм, что достоверно не отличалось ($p > 0,05$) от групп Па, Пб и контроля. При проведении лапароскопии у 46 (66%) женщин выявлены воспалительные процессы: спаечный процесс малого таза от легкой до тяжелой степени у 10 (14%) пациенток, сальпингит без нарушения проходимости маточных труб у 12 (17%) пациенток, сальпингит с частичной или полной облитерацией маточных труб у 16 (23%), гидросальпинксы у 8 (11%). Эндометриоз яичников и брюшины малого таза обнаружены у 6 (9%) пациенток, синдром поликистозных яичников – у 18 (26%), миома матки малых размеров с субсерозными узлами до 50 мм – у 10 (14%), функциональные и параовариальные кисты яичников – у 16 (23%).

Гистероскопический диагноз соответствовал гистологическому в группе Ia в 69% случаев, в группе Ib в 69% и в группе Iv в 71% случаев. Соответствие гистероскопического и гистологического диагноза отмечено в группе Pa в 48%, в группе Pb в 50% и в группе Pv в 60% случаев. При гистероскопии эндометрий у пациенток с хроническим эндометритом имел характерные признаки: неравномерную толщину, участки истончения, выраженный

сосудистый рисунок с точечными или очаговыми кровоизлияниями, наличие синехий и отсутствие соответствия эндометрия фазе менструального цикла [Макаров О.В., Сергеев П.В., Карева Е.Н., 2003; Шуршалина А.В., 2006; Назаренко Т.А., 2007]. Хронический эндометрит по атрофическому типу выявлен у 12 (24%) пациенток, по гиперпластическому – у 6 (9%) пациенток.

У пациенток с бесплодием до лечения при наличии простой типичной гиперплазии (группа IIa) эндометрий характеризовался относительно низкой степенью экспрессии рецепторов эстрадиола ($79,04 \pm 17,40$) в фазу пролиферации и умеренной экспрессией рецепторов в фазу секреции ($115,0 \pm 9,6$).

После лечения экспрессия рецепторов эстрадиола в фазу пролиферации составила $151,4 \pm 27,8$ и $167,0 \pm 42,5$ – в фазу секреции (табл. 3). При простой типичной гиперплазии эндометрия (группа IIa) отмечено снижение индекса соотношения рецепторов после лечения по разработанной методике в фазу пролиферации с 5,24 до 2,22; в фазу секреции индекс повышался с 1,88 до 2,09.

При хроническом эндометрите у пациенток с бесплодием (группа IIб) после лечения экспрессия рецепторов эстрадиола снижалась, а экспрессия рецепторов прогестерона сохранялась в прежних значениях. Индекс соотношения рецепторов после лечения незначительно повышался в обе фазы цикла (с 1,17 до 1,24 в фазу пролиферации и с 1,28 до 1,47 в фазу секреции).

Таблица 3

Экспрессия рецепторов эстрадиола и прогестерона в эндометрии у пациенток с бесплодием до и после лечения (H-score), $M \pm m$

| Фазы цикла | Тип рецепторов | Группа IIa (n=18) | Группа IIб (n=18) | Группа IIв (n=15) | Контроль (n=19) |
|----------------------------------|----------------|-------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|
| Средняя фаза пролиферации (n=32) | ER 1* | $79,90 \pm 17,40$ (n=11) | $192,50 \pm 4,03$ (n=13) | $164,2 \pm 49,0$ (n=9) | $136,0 \pm 36,2$ (n=9) |
| | ER 2* | $151,4 \pm 27,8$ (p=0,058) | $148,80 \pm 21,96$ (p=0,061) | $184,4 \pm 41,1$ (p=0,077) | – |
| | r для ER | 0,08 (p=0,85) | 0,45 (p=0,19) | 1,0 (p=<0,001) | – |
| | PR 1* | $180,0 \pm 45,0$ | $220,8 \pm 28,1$ | $270,0 \pm 0,0$ | $135,0 \pm 60,4$ |
| | PR 2* | $270,0 \pm 0,0$ | $200,0 \pm 36,3$ | $270,0 \pm 0,0$ | – |
| | r для PR | – | 0,59 (p=0,07) | – | – |
| Средняя фаза | ER 1** | $115,0 \pm 9,6$ (n=7) | 211 ± 1 (n=5) | $151,3 \pm 67,9$ (n=6) | $180,4 \pm 34,8$ (n=10) |

| | | | | | |
|--------------------|----------|------------------------|------------------------|------------------------|------------|
| секреции (n=19) | ER 2** | 167,0±42,5 (p=0,31) | 184,0±14,0 (p=0,29) | 144,0±17,1 (p=0,93) | – |
| | r для ER | 0,08 (p=0,92) | 1,0 (p= <0,01) | 0,09 (p=0,95) | – |
| | PR 1** | 187,6±61,9 | 270,0±0,0 | 268,9±1,1 | 192,8±33,6 |
| | PR 2** | 270,0±0,0 | 270,0±0,0 | 270,0±0,0 | – |
| | r для PR | – | – | – | – |

Примечание: ER 1*, ER 2* – экспрессия рецепторов эстрадиола до и после лечения в в фазу пролиферации; ER 1**, ER 2** – экспрессия рецепторов эстрадиола до и после лечения в фазу секреции; PR 1*, PR 2 * – экспрессия рецепторов прогестерона до и после лечения в фазу пролиферации; PR 1**, PR 2 ** – экспрессия рецепторов прогестерона до и после лечения в фазу секреции.

При сочетании гиперплазии эндометрия с хроническим эндометритом (группа Пв) у пациенток с бесплодием экспрессия рецепторов эстрадиола повышалась только в фазу пролиферации, экспрессия рецепторов прогестерона не менялась; индекс соотношения рецепторов в результате лечения в обе фазы цикла снижался с 4,27 до 1,94 в фазу пролиферации и с 3,49 до 1,46 в фазу секреции (табл. 4).

Контрольное гистологическое исследование эндометрия после лечения проведено методом аспирационной биопсии аспиратором Iras у 50 пациенток группы I. Полноценные секреторные или пролиферативные изменения в эндометрии установлены в 33 (66%) случаях; очаговые гиперпластические процессы эндометрия – в 18% случаев и очаговый хронический эндометрит – в 16 % случаев. Эффективность лечения при простой типичной гиперплазии эндометрия составила 62,5%, при хроническом эндометрите – 62% и при сочетании гиперплазии с хроническим эндометритом – 71%.

Таблица 4

Индекс соотношения рецепторов PR/ER в эндометрии
до и после лечения у пациенток с бесплодием

| Фазы цикла | | Группа Па (n=18) | Группа Пб (n=18) | Группа Пв (n=15) | Контроль (n=19) |
|------------------------------|------------------|------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|
| Средняя пролифе- рация | до лечения | 5,24±2,65 (n=12) | 1,17±0,16 (n=14) | 4,27±2,67 (n=9) | 0,75±0,36 (n=10) |
| | после лечения | 2,22±0,37 (p=0,295) | 1,24±0,23 (p=0,736) | 1,94±0,57 (p=0,337) | – |
| Средняя секреция | до лечения | 1,88±0,50 (n=6) | 1,28±0,00 (n=4) | 3,49±2,10 (n=6) | 1,57±0,29 (n=9) |
| | после лечения | 2,09±0,66 (p=0,79) | 1,47±0,10 (p=0,31) | 1,46±0,66 (p=0,40) | – |

В группе II контрольная биопсия эндометрия проведена у 51 пациентки: в первую фазу цикла – 30 пациенткам и в фазу секреции – 21. Очаговая гиперплазия эндометрия установлена у 6 (12%), очаговый хронический эндометрит – у 9 (18%), гиперпластические процессы эндометрия в сочетании с очаговым эндометритом – у 4 (8%) пациенток. В 32 (62%) случаях после проведенного лечения эндометрий имел соответствующие пролиферативные и секреторные признаки. Эффективность лечения пациенток групп IIa и IIb составила 67%, а группы IIб – 44%.

Наименьшая эффективность лечения отмечена при хроническом эндометрите, особенно у пациенток с бесплодием (группа IIb). Кроме того, установлено, что длительность бесплодия у этих пациенток составила более 5 лет, а длительность лечения с применением индукторов овуляции – 3 года и более.

Отдаленные результаты лечения патологии эндометрия у пациенток оценивали в различные сроки наблюдения (3, 6, 12 месяцев) по состоянию менструальной функции и наступлению планированной беременности. В группе I из 7 пациенток, планировавших беременность, она наступила в одном случае. Менопауза зарегистрирована в 2 случаях. В группе Ib после лечения гистологически хронический эндометрит обнаружен у 5 (38%) пациенток; в связи с отсутствием клинических проявлений проводилось только динамическое наблюдение. Лечение оказалось неэффективным у 6 пациенток с простой типичной гиперплазией эндометрия (группа Ia), у которых также был установлен аденомиоз и миома матки малых размеров, что явилось основанием в совокупности с другими показаниями (возраст, длительность лечения, отказ от гормонотерапии, соматическая патология) для субтотальной гистерэктомии. В остальных случаях при простой типичной гиперплазии, сочетании ее с хроническим эндометритом в дальнейшем при наличии показаний назначали различные виды гормонотерапии (гестагены, производные тестостерона, агонисты гонадолиберина и пр.). Отмечена хорошая клиническая

эффективность после проведенной гормонотерапии в течение 12 месяцев наблюдения.

В течение 3–12 месяцев в группе II беременность наступила у 22 (43%) пациенток: в протоколах контролируемой индукции овуляции у 13 пациенток и в программах ВРТ у 9. Наилучшие результаты по восстановлению фертильности отмечены в группах пациенток с простой типичной гиперплазией эндометрия и простой типичной гиперплазией эндометрия в сочетании с эндометритом. Срочные роды произошли у 19 (37%) пациенток, спонтанный аборт у двоих пациенток и у одной пациентки беременность закончилась больничным абортom.

Предложен алгоритм ведения больных с простой типичной гиперплазией эндометрия и/или в сочетании с хроническим эндометритом на основании полученных данных (рис. 2). Согласно алгоритму учитывается вариант патологии эндометрия (простая типичная гиперплазия, хронический эндометрит и их сочетание), выраженность экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона (низкая, средняя, высокая). Эффективность гормонотерапии наиболее выражена при рецепторположительном типе патологии эндометрия [Липатов И.С. и др., 2002; Задорожная Т.Д. и др., 2003; Бохман Я.В., 2007].



Рис. 2. Алгоритм ведения больных

Нами установлено, что гормонотерапия наиболее эффективна при нормализации индекса соотношения рецепторов эстрадиола к рецепторам прогестерона и приближении его к 1,2–1,5.

ВЫВОДЫ

1. Хронический эндометрит и его сочетание с простой типичной гиперплазией в 60% случаев является причиной аномальных маточных кровотечений в пременопаузе и в старшем репродуктивном возрасте. У пациенток с данной патологией выявлена высокая частота инвазивных вмешательств на органах малого таза (78%), различные воспалительные заболевания генитального тракта (32%), обменно-эндокринные нарушения (48%).

2. Простая типичная гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит и их сочетание сопровождаются нарушением рецепторов половых стероидных гормонов, в основном за счет снижения экспрессии рецепторов эстрадиола и нарушения индекса соотношения рецепторов прогестерона и эстрадиола, наиболее выраженных при хроническом воспалении эндометрия ($3,29 \pm 1,93$ при $1,16 \pm 0,25$ в контроле, $p < 0,001$).

3. При бесплодии более 5 лет простая типичная гиперплазия эндометрия, хронический эндометрит и их сочетание диагностируются в 73% случаев и характеризуются нарушением экспрессии рецепторов эстрадиола, повышением индекса соотношения экспрессии рецепторов прогестерона и эстрадиола в 2,5–3 раза, что обуславливает неэффективность программ восстановления фертильности.

4. Применение Индол-3-карбинола и Кипферона при хроническом эндометрите и его сочетании с простой типичной гиперплазией способствует нормализации экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов, снижению индекса их соотношения, что свидетельствует о противовоспалительном и рецепторкорректирующем действии указанных препаратов.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При простой типичной гиперплазии эндометрия, хроническом эндометрите и их сочетании наряду со стандартными методами необходимо включать иммуногистохимическое исследование – определение экспрессии рецепторов эстрадиола и прогестерона и индекса их соотношения.

2. При подтверждении диагноза простой типичной гиперплазии эндометрия и/или в сочетании с хроническим эндометритом низкой (0–90) и средней (90–180) экспрессии рецепторов эстрадиола, высоком индексе соотношения экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов после базисной противовоспалительной терапии показано назначение Индол-3-карбинола (Индинол) и интерферона (Кипферон) по следующей методике: Индол-3-карбинол в дозе 300 мг в сутки в течение 2 месяцев с вагинальным введением Кипферона ежедневно в течение 10 дней. В течение 2 последующих месяцев дозу Индол-3-карбинола снижать до 100 мг. Курс лечения составляет 4 месяца (патент 2275194 РФ от 27.04.2006 г.).

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Таюкина, И.П. Способ и средство для лечения доброкачественных гиперпластических процессов эндометрия : пат. 2275194 Рос. Федерация / И.П. Таюкина, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов. – Заявл. 4.11.04; опубл. 27.04.06, Бюл. № 12. – С. 9.

2. Таюкина, И.П. Аномальные маточные кровотечения (морфологические и иммуногистохимические аспекты) / И.П. Таюкина, О.А. Тихоновская, Л.Р. Мустафина, О.М. Фохт // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Вып. 14. – Красноярск, 2007. – С. 368–373.

3. Таюкина, И.П. Новые возможности профилактики эндометрита после больничного аборта / И.П. Таюкина, О.А. Тихоновская, О.М. Фохт, Н.Н. Дорофеева, С.В. Логвинов // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Вып. 14. – Красноярск, 2007. – С. 397–401.

4. Таюкина, И.П. Морфологическая и иммуногистохимическая характеристика эндометрия у пациенток в программе Вспомогательных Репродуктивных Технологий / И.П. Таюкина, О.А. Тихоновская, Л.Р. Мустафина, О.М. Фохт // Материалы 9-го всероссийского научного форума «Мать и дитя». – М., 2007. – С. 535.

5. Таюкина, И.П. Экспрессия рецепторов половых стероидных гормонов при простой типичной гиперплазии эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом у больных позднего репродуктивного и перименопаузального возраста / И.П. Таюкина, О.А.

Тихоновская, Л.Р. Мустафина, О.М. Фохт, С.В. Логвинов // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Вып. 15. – Красноярск, 2008. – С. 321–324.

6. Таюкина, И.П. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов и морфофункциональное состояние эндометрия у больных с аномальными маточными кровотечениями / И.П. Таюкина, Л.Р. Мустафина, О.А. Тихоновская, С.В. Логвинов // Бюллетень Сибирской медицины. – 2009. – № 2. – С. 50–55.

7. Таюкина, И.П. Патологические состояния эндометрия и методы их коррекции у больных с бесплодием / И.П. Таюкина, О.А. Тихоновская, Л.Р. Мустафина, С.В. Логвинов // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. Вып. 16. – Красноярск, 2009. – С. 290–295.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

| | |
|---------|--------------------------------------|
| ВМК | внутриматочный контрацептив |
| ГПЭ | гиперплазия эндометрия |
| ИППП | инфекции, передающиеся половым путем |
| ИФА | иммуноферментный анализ |
| ПЦР | полимеразно-цепная реакция |
| УЗИ | ультразвуковое исследование |
| ER | рецепторы эстрадиола |
| H-score | гистохимический счет |
| PR | рецепторы прогестерона |
| PR/ER | индекс соотношения рецепторов |

Тираж 100 экз. Заказ 1066.
Томский государственный университет
систем управления и радиоэлектроники.
634050, г. Томск, пр. Ленина, 40.
Тел. (3822) 533018.