

Е.С. МАКАРОВА

Самарский государственный медицинский университет
Самарская городская консультативно-диагностическая поликлиника № 14

**ВЛИЯНИЕ ГОРМОНАЛЬНОЙ ТЕРАПИИ НА СОСТОЯНИЕ
ЭНДОМЕТРИЯ ПО ПОКАЗАТЕЛЯМ УЛЬТРАЗВУКОВОГО
ИССЛЕДОВАНИЯ, СОДЕРЖАНИЯ ИНТЕРЛЕЙКИНОВ И
ИМУНОГИСТОХИМИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ У ЖЕНЩИН
С СИНДРОМОМ ПРИВЫЧНОЙ ПОТЕРИ БЕРЕМЕННОСТИ**

У женщин с привычной потерей беременности проведены иммуногистохимические исследования эндометрия, ультразвуковая диагностика в догестационном периоде, а также определение содержания значимых для имплантации интерлейкинов. Оценено влияние гормональной терапии, в частности, 17- β -этинилэстрадиола и прогестерона на эндометрий. Установлено: после проведения лечения в строме и в железах женщин увеличилось число эстрогеновых рецепторов, а число прогестероновых рецепторов осталось прежним. Уровни всех интерлейкинов в аспиратах из полости матки снизились.

Ключевые слова: эндометрий, эстрадиол, интерлейкины, иммуногистохимия, эстрогеновые рецепторы, прогестероновые рецепторы, невынашивание беременности

Макарова Елена Сергеевна – соискатель кафедры акушерства и гинекологии № 2, врач акушер-гинеколог женской консультации Самарской городской консультативно-диагностической поликлиники №14. E-mail: ledy.makarova.elena@mail.ru

E.S. MAKAROVA

Samara State Medical University
Samara State Consultation and Diagnostic Hospital №14

**EFFECTS OF HORMONAL THERAPY ON ENDOMETRIUM:
ULTRASOUND INVESTIGATION, INTERLEUKIN AND
IMUNOGISTOHIMICHESKIH PARAMETERS IN WOMEN WITH
HABITUAL PREGNANCY LOSS**

Immunohistochemical studies of the endometrium, ultrasound diagnostics in the pre-gestation period, as well as determination of the content of significant interleukins for implantation were performed in women with habitual pregnancy loss. The influence of hormone therapy in particular 17- β -ethinyl estradiol and progesterone on the endometrium was evaluated. It was found that after the treatment in the stroma and in the glands of women, the number of estrogen receptors increased, and the number of progesterone receptors remained the same. Levels of all interleukins in the uterine cavity aspirations decreased.

Key words: endometrium, estradiol, interleukins, immunohistochemistry, estrogen receptors, progesterone receptors, incomplete pregnancy

Elena Sereevna Makarova – Doctoral student, Obstetrician and Gynaecologist at Samara State Consultation and Diagnostic Hospital №14. E-mail: ledy.makarova.elena@mail.ru

Догестационная подготовка у женщин с синдромом первичной потери беременности продолжает широко обсуждаться в медицинском сообществе. В последние годы большинство клиницистов склоняются к мнению, что лечение его должно начинаться с подготовки организма к предстоящей гестации [7]. Отметим, что, учитывая различные механизмы, приводящие к прерыванию беременности, многие исследователи предлагают индивидуализировать подходы к ведению таких женщин [6].

Учитывая тот факт, что значительное число случаев невынашивания связано с недостаточностью лютеиновой фазы цикла, в отдельных работах предлагаются варианты гормональной подготовки таких женщин к беременности [4]. В частности, для коррекции гипопластичного эндометрия предлагалось использование эстрогеновых препаратов. Причем для увеличения эффективности действия последних используется преимущественно вагинальное или трансдермальное введение.

ние, которое позволяет избежать конверсии эстрогенов в неактивные метаболиты в печени [3].

В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось изучение влияния на иммуногистохимические параметры и содержание интерлейкинов, определяющих возможности имплантации плодного яйца, гормональной терапии, включающей эстрогены.

Для выполнения поставленной цели мы выделяем следующие задачи:

Провести сравнительную оценку медико-социальных параметров и значимых лабораторных показателей женщин с первичной потерей беременности.

Дать оценку овуляции по тестам функциональной диагностики.

Оценить иммуногистохимические изменения эндометрия.

Провести оценку показателей распределения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме эндометрия.

Проанализировать эффективность предлагаемого алгоритма прегравидарной подготовки.

Нами было обследовано 159 женщин репродуктивного возраста, из которых 84 женщины с СППБ составили основную группу, а 75 – контрольную группу здоровых женщин с мужским фактором бесплодия. Включенные в исследование женщины обследовались и получали лечение в женской консультации ГБУЗ «Самарский областной центр планирования семьи и репродукции», часть исследований выполнялась в отделении лабораторной диагностики этого же учреждения. Отметим, что все женщины были сопоставимы по медико-социальным параметрам, за исключением уровня содержания интерлейкинов в аспирате из полости матки до проведенного лечения, а также уровня эстрогеновых и прогестероновых рецепторов эндометрия, определенных иммуногистохимическим методом [2].

Нами был использован алгоритм догестационной подготовки женщин с СППБ, который включал: комплексную оценку состояния эндометрия, коррекцию и синхронизацию «окна рецептивности» с овуляцией [1].

Комплексная оценка состояния эндометрия включала ультразвуковую характеристику, иммуногистохимическую картину рецептивности, а также определение содержания значимых для имплантации интерлейкинов.

Отметим, что нами на подготовительном этапе предложено введение препара-

тов 17-β-этинилэстрадиола, с целью повышения экспрессии рецепторов к половым гормонам, а также последующей чувствительности эндометрия к прогестероновому воздействию [5]. Описание биологического действия препаратов, содержащих 17-β-этинилэстрадиол, и необходимость их применения в случаях недостаточности лютеиновой фазы (НЛФ) цикла, обусловленной гипоестрогенией на этапе селекции доминантного фолликула, встречается в современной литературе [8], однако время введения этих препаратов и сочетание их с другими лекарственными средствами в целях подготовки к последующей беременности широко дискутируется. Нами предложен следующий вариант терапии НЛФ (рис.1).

При наступлении беременности продолжить прием прогестерона, препаратов, содержащих фолиевую кислоту в среднетерапевтических дозировках.

Далее, до 12 недель беременности – полное обследование и ведение беременности, согласно действующим порядкам (в настоящее время действующий Приказ Минздрава России от 01.11.2012 № 572н «Об утверждении Порядка оказания медицинской помощи по профилю «акушерство и гинекология» (за исключением использования вспомогательных репродуктивных технологий) с изменениями и дополнениями от 17 января 2014 г., 11 июня 2015 г., 12 января 2016 г.» (Зарегистрировано в Минюсте России 02.04.2013 № 27960).

Оценка результатов проводимой терапии осуществлялась нами через 3 месяца терапии у всех женщин с СППБ.

Исследования ультразвуковых показателей состояния эндометрия женщин основной группы отражены в таблице 1. Отметим, что структура и слойность эндометрия в разные фазы цикла была сохранена.

Таблица 1
Средние показатели толщины эндометрия (мм) у женщин основной группы до и после лечения (M±m)

Основная группа (n=85)	Дни менструального цикла		
	6-8 день	13-16 день	21-23 день
До лечения	5,4±0,2	9,3±0,1	10,1±0,2
После лечения	5,3±0,2	11,2±0,1	12,2±0,2
p1-2	>0,05	<0,001	<0,001

Примечание: p1-2 степень достоверности различия показателей до и после лечения в основной группе

АЛГОРИТМ ДОГЕСТАЦИОННОЙ ПОДГОТОВКИ ЖЕНЩИН С СППБ

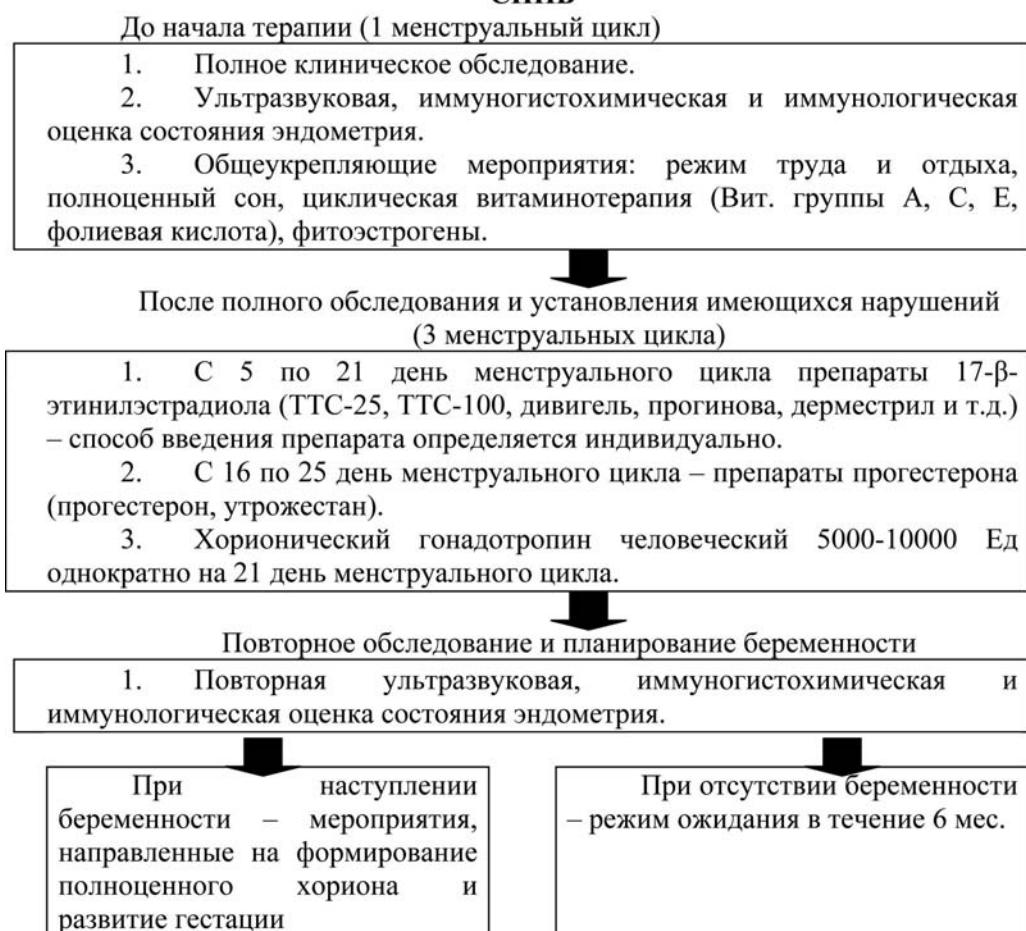


Рис 1. Алгоритм подготовки женщин с СППБ к беременности

Из представленных данных видно, что до и после лечения в начале менструального цикла средние значения толщины эндометрия были идентичны – $5,4 \pm 0,2$ мм и $5,3 \pm 0,2$, соответственно ($p > 0,05$). Однако с 13 дня менструального цикла после лечения толщина эндометрия была достоверно выше, чем до лечения – $9,3 \pm 0,1$ мм и $11,2 \pm 0,1$ мм ($p < 0,001$), та же картина отмечалась и в фазу поздней секрции на 21-23 дни цикла – $10,1 \pm 0,2$ мм до лечения и $12,2 \pm 0,2$ мм после проведения терапии ($p < 0,001$).

Иммуногистохимические исследования также свидетельствовали о произошедших структурных изменениях эндометрия после проведенного лечения (таблица 2).

Полученные нами данные свидетельствовали о том, что после проведенного лечения в строме и железах женщин основной группы достоверно увеличилось число эстрогеновых рецепторов, что важно для полноценной имплантации. Число прогестероновых рецепто-

ров при этом оставалось практически в прежних пределах.

Если до лечения в строме содержание эстрогеновых α-рецепторов составляло $23,3 \pm 2,8$ балла, то через 3 месяца предложенной нами терапии их число увеличилось почти в два раза и составило $51,4 \pm 3,2$ балла ($p < 0,001$). Те же тенденции были отмечены нами и в железах эндометрия. До лечения количество эстрогеновых α-рецепторов составляло $31,5 \pm 3,6$ балла, после лечения – $49,6 \pm 2,8$ балла ($p < 0,01$).

Уменьшилось также соотношение ПР/ЭР в строме и составило $3,1 \pm 0,1$, что стало укладываться в представления о нормальной готовности эндометрия к гестационному процессу.

Заслуживали внимания также результаты исследования интерлейкинов в аспиратах из полости матки женщин с СППБ (таблица 3).

В процессе исследования было установлено, что после лечения уровни всех интерлейкинов в аспиратах из полости

Таблица 2

Средние показатели распределения эстрогеновых и прогестероновых рецепторов в железах и строме эндометрия у женщин основной группы до и после лечения на 21-24 дни менструального цикла (в баллах)

Основная группа (n=85)	Значения содержания рецепторов (M±m)		p1-2
	До лечения	После лечения	
Эстрогеновые α-рецепторы в строме	23,3±2,8	51,4±3,2	<0,001
Эстрогеновые α-рецепторы в железах	31,5±3,6	49,6±2,8	<0,01
Прогестероновые рецепторы в строме	161,2±27,3	159,7±18,9	>0,05
Прогестероновые рецепторы в железах	173,6±24,1	176,3±16,8	>0,05

Примечание: p1-2 степень достоверности различия показателей до и после лечения в основной группе

Таблица 3

Среднее содержание интерлейкинов в аспиратах из матки женщин основной группы до и после лечения на 21-23 день менструального цикла (M±m)

Основная группа (n=85)	Среднее значение (пкг/мл)		p1-2
	До лечения	После лечения	
ИЛ-2	153,3±9,5	41,4±5,4	<0,001
ИЛ-4	836,2±11,8	521,6±11,7	<0,001
ИЛ-8	1298,5±31,6	820,2±16,5	<0,001

Примечание: p1-2 степень достоверности различия показателей до и после лечения в основной группе

матки достоверно снизились, особенно заметно это снижение было у ИЛ-2 – почти в четыре раза: до лечения его значения были в пределах 153,3±9,5 пкг/мл, после лечения – 41,4±5,4 пкг/мл (p<0,001). Снижение ИЛ-4 и ИЛ-8 было менее значительным – в 1,6 раза и составило после лечения 521,6±11,7 пкг/мл и 820,2±16,5 пкг/мл, соответственно.

Таким образом, проведенная терапия способствовала нормализации состояния эндометрия на догестационном этапе, гормональный баланс показателей эстрогеновых и прогестероновых рецепторов был выведен на соответствующий уровень, пригодный для имплантации плодного яйца. А иммунологическая составляющая ангиогенеза эндометрия способствовала развитию беременности.

Список литературы

1. Айламазян Э.К. Акушерство: учебник для медицинских вузов / Изд-е 4-е, доп. – СПб.: Спец-Лит, 2003. – 528 с.
2. Аполихина И.А., Шнейдерман М.Г., Тетерина Т.А., Горбунова Е.А. Причины невынашивания беременности // Гинекология: жур-

нал для практикующих врачей. – 2013. – Т. 15. – №5. – С. 60-65.

3. Доброхотова Ю.Э., Сухих Г.Т., Очан Т.Б., Файзуллин Л.З., Джобава Э.М. Роль гемостазиологических нарушений в генезе невынашивания беременности // Проблемы репродукции. – 2004. – Т. 10 (2). – С. 52-57.

4. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения // Эффективная фармакотерапия. Спецвыпуск «Акушерство и гинекология». – 2015. – № 1 (5). – С. 12-15.

5. Медведев М.В., Зыкин Б.И., Хохолин В.Л., Стручкова Н.Ю. Дифференциальная ультразвуковая диагностика в гинекологии. – М.: «Видар». – 1997. – 192 с.

6. Осипова Н.А. Микронизированный прогестерон: некоторые аспекты профилактики невынашивания беременности // Акушерство и гинекология. – 2014. – № 3. – С. 14-17.

7. Тищенко А.Н., Лазуренко В.В., Юркова О.В. Особенности рецепторного аппарата эндометрия у женщин с неразвивающейся беременностью // Science Rise. – 2015. – Т. 5. – № 4 (10). – С. 21-23.

8. Gondek D.C., Lu L.F., Quezada S.A. et al. Cutting edge: contact-mediated suppression by CD4+CD25+ regulatory cells involves a granzyme B dependent, perforin-independent mechanism // J. Immunol. – 2005. – V. 174. – P. 1783-1786.