

ПОЛИПЫ ЭНДОМЕТРИЯ: НОВЫЕ СТРАТЕГИИ ЭФФЕКТИВНОГО ЛЕЧЕНИЯ



Т.Ф. ТАТАРЧУК

д. мед. н., профессор, член-корреспондент НАМН Украины, заместитель директора по научной работе, заведующая отделением эндокринной гинекологии ГУ «Институт педиатрии, акушерства и гинекологии НАМН Украины»

ORCID: 0000-0002-5498-4143

Д.Г. GERMAN

к. мед. н., отделение эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

ORCID: 0000-0002-9043-9214

Контакты:

Татарчук Татьяна Феофановна
ГУ «ИПАГ НАМН Украины»,
отделение эндокринной
гинекологии
04050, Киев, П. Майбороды, 8
тел.: +38 (044) 483 80 87;
+38 (044) 272 10 72
e-mail: ipag.gyn@femina-health.org

ВВЕДЕНИЕ

Полипы эндометрия (ПЭ) – причина, по которой от 10 до 47% пациенток с бесплодием годами безуспешно пытаются реализовать свою программу материнства [11]. Стоит отметить, что статистические данные распространенности гиперпластических процессов эндометрия достаточно неоднородны, и с полной уверенностью оценить истинный масштаб проблемы не представляется возможным. В целом доля ПЭ в структуре гинекологической заболеваемости, по разным данным, колеблется в пределах от 25 до 70% при отсутствии какой-либо тенденции к снижению [13, 18]. При этом, несмотря на многочисленные исследования, до настоящего времени не выяснены ни этиология, ни патогенез этого заболевания, и, как следствие, окончательные методы лечения ПЭ исчерпывающе не обоснованы. И хотя на сегодняшний день общепринятым «золотым стандартом» лечения ПЭ является гистерорезектоскопия, многие вопросы консервативной терапии остаются открытыми. В их числе – основы патогенеза, без четкого понимания которых любой из вариантов лечения может быть подвергнут сомнению. Безусловно, важную роль играет и практическое значение таких знаний, в первую очередь из-за того, что современные женщины предпочитают хорошо понимать целесообразность назначенной им терапии, а это – основа по-настоящему высокой комплаентности.

Среди исследований последних лет есть немало указаний на наличие возможной взаимосвязи пролиферативных процессов эндометрия с хроническим эндометритом (ХЭ), однако вопрос о корреляции механизмов регуляции процессов пролиферации с различным рецепторным статусом и морфоструктурными особенностями остается открытым. Кроме того, на сегодняшний день накоплен большой объем экспериментальных доказательств существования тесной взаимосвязи между опухолевым ростом и хроническим воспалением. Ее суть заключается в активации опухолевых стволовых клеток локальным воспалительным микроокружением. Обязательным условием для выживания опухоли является формирование и изменение ее микроокружения таким образом, чтобы произошла активация трех основных процессов: пролиферации, ангиогенеза и иммуносупрессии. Схожие биологические преобра-

зования присущи и хроническому воспалению, являясь основным доказательством его связи с канцерогенезом. Другими словами, хроническое воспаление само по себе несет канцерогенный потенциал – создавая характерное провоспалительное микроокружение, необходимое для существования опухолевых клеток [4]. Несмотря на то, что ПЭ не относятся к злокачественным новообразованиям, степень их малигнизации остается достаточно высокой (по разным данным, от 5 до 59%). Кроме того, чрезвычайно высокий процент ХЭ у женщин репродуктивного возраста обуславливает актуальность представленной выше концепции также и в контексте ПЭ.

Таким образом, ПЭ и ХЭ – крайне неблагоприятный дуэт, в несколько раз увеличивающий риск бесплодия у женщин и требующий комплексной совместной коррекции лечебных подходов.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата Аллокин-альфа в сочетании с дидрогестероном для лечения ПЭ у женщин репродуктивного возраста.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование, проведенное авторами настоящей статьи, были включены 70 женщин с ПЭ в возрасте от 18 до 35 лет.

Первый этап исследования предполагал комплексную оценку клинико-анамнестических, сонографических, гистероскопических, морфологических данных и результатов микробиологического исследования.

Клиническую оценку состояния здоровья обследованных женщин проводили с учетом анамнестических данных о наличии нарушений менструального цикла (МЦ), возрасте менархе, периодичности, длительности, болезненности, интенсивности менструаций. Детально оценивали особенности половой жизни, детородной функции, перенесенные гинекологические заболевания и оперативные вмешательства в прошлом.

Сонографическое исследование совместно с доплеровским картированием проводили на аппаратах Nemio XG (Toshiba, Япония), Voluson E8 (General Electric, Австрия) с использованием абдоминального и вагинального трансдюсеров на 5–9-й день МЦ.

Оценка состояния вагинального микроценоза включала: pH-метрию, исследование нормобиоты (*Lactobacillus spp.*), аэробной, ана-

эробной флоры, дрожжеподобных грибов с использованием тест-системы «Фемофлор». С целью изучения микрофлоры цервикального канала и эндометрия использовали метод полимеразной цепной реакции (ПЦР) для выявления специфических ДНК-фрагментов *Chlamydia trachomatis*, *Mycoplasma hominis*, *genitalium*, *Ureaplasma urealiticum*, *parvum*, *Neisseria gonorrhoeae*, *Trichomonas vaginalis*, вируса простого герпеса (ВПГ) 1, 2 и 6-го типа, цитомегаловируса, энтеровируса, вируса папилломы человека (ВПЧ) с генотипированием и культуральные методы для выявления факультативно-анаэробных бактерий и грибов. Микробиологическое исследование и ПЦР-диагностику проводили перед оперативным вмешательством.

Всем пациенткам в условиях стационара на 7–10-й день МЦ была проведена гистерорезектоскопия по общепринятой методике. После анализа гистероскопической картины и изучения результатов патогистологического исследования обследованных женщин разделили на две группы. В I группу вошли 34 пациентки с изолированными ПЭ, во II группу – 36 пациенток, у которых ПЭ сочетались с ХЭ. Точность морфологической верификации ХЭ у данного контингента женщин, согласно международным требованиям, была увеличена за счет обязательной иммуногистохимической детекции плазматических клеток (маркер CD138). Группу контроля (III) составили 30 здоровых женщин с неизменной, по данным эхографии, полостью матки и отсутствием самопроизвольных, искусственных абортов и внутриматочных вмешательств в анамнезе. Забор эндометрия у данного контингента женщин осуществлялся путем пайпель-биопсии после письменного информированного согласия.

Исследования второго этапа, проведенные в сформированных группах, предполагали иммуногистохимическое исследование (ИГХИ) иммунореактивных клеток (CD138, CD56, CD16) и маркера пролиферации (Ki-67) в железах и строме эндометрия, а также оценку гормонального статуса (изучение уровня фолликулостимулирующего (ФСГ), лютеинизирующего (ЛГ) гормонов, пролактина, эстрадиола и прогестерона).

Для изучения уровня гормонов использовали иммунохимический метод с электрохемилюминесцентной детекцией. Базальные уровни ФСГ, ЛГ, эстрадиола и пролактина определяли на 3–5-й день МЦ. Содержание прогестерона устанавливали во вторую фазу МЦ, на 21-й день.

Для гистологического исследования использовали серийные парафиновые срезы, окрашенные гематоксилином и эозином и пикрофуксином по методу Ван Гизона. Для ИГХИ эндометрия использовали непрямой стрептавидинпероксидазный метод, основанный на выявлении экспрессии соответствующего фактора при помощи первичных и вторичных Kit-моноклональных антител к антигенам CD138, CD56, CD16, Ki-67.

На третьем этапе проведенного исследования для оценки эффективности лечебных мероприятий пациентки I и II групп методом случайной выборки были разделены на две подгруппы:

- подгруппа Ia (n = 15) получала дидрогестерон;
- подгруппа Ib (n = 19) – дидрогестерон + Аллокин-альфа;

- подгруппа IIa (n = 17) – дидрогестерон + антибактериальный препарат;

- подгруппа IIб (n = 19) – дидрогестерон + антибактериальный препарат + Аллокин-альфа.

Дидрогестерон назначали в дозировке 10 мг дважды в сутки с 5-го по 25-й день МЦ курсом на 6 мес. Аллокин-альфа вводили подкожно в дозе 1 мг через день (6 инъекций на курс), после трехнедельного перерыва препарат назначали повторно в дозировке 1 мг подкожно 1 раз в неделю (суммарно 3 инъекции). В качестве антибактериальной терапии, согласно рекомендациям Центров по контролю и профилактике заболеваний США (Centers for Disease Control and Prevention, CDC) от 2015 г., использовали схему доксициклин (внутрь по 100 мг дважды в день в течение 14 дней) + цефтриаксон (250 мг внутримышечно однократно в день проведения гистерорезектоскопии) [19].

Эффективность проведенного лечения оценивали через 3 мес. после окончания терапии. Частоту рецидивов и отдаленных результатов отслеживали через 12 мес.

Статистическую обработку данных проводили с помощью стандартного пакета программ Statistica for Windows 13.0 (StatSoft Inc., США).

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В более ранних публикациях мы уже освещали клинико-анамнестические особенности ПЭ у женщин репродуктивного возраста [2], приводили подробные данные об особенностях микробиоценоза органов репродуктивной системы у пациенток с ПЭ и ХЭ [16]. Мы также анализировали гормональный гомеостаз и рецепторный статус эндометрия и описывали потенциально возможные механизмы влияния выявленных нарушений на формирование ПЭ [17]. Поэтому ниже мы лишь кратко отразим полученные ранее результаты, знание которых важно для понимания выбора терапевтической тактики.

Группы были репрезентативны по возрасту (средний возраст в I группе составил $30,2 \pm 4,11$ лет, во II группе – $32,4 \pm 2,57$ лет, в III – $31,0 \pm 2,77$ лет, $p = 0,175$) и по индексу массы тела (средний ИМТ в I группе – $23,0 \pm 4,10$ кг/м², во II группе – $20,9 \pm 2,26$ кг/м², в III – $21,0 \pm 1,52$ кг/м², $p = 0,188$). Средний возраст наступления менархе, средняя длительность МЦ и продолжительность менструации также не имели статистически значимых отличий во всех трех группах.

Клиническая картина наличия ПЭ характеризовалась в первую очередь наличием болевого синдрома (39%), аномальных маточных кровотечений (64%) и дисменореи (49%). Доля пациенток с бесплодием в данной когорте составила 67%.

Статистически значимые отличия в количественном составе вагинальной микрофлоры у женщин всех исследуемых групп выявлены не были. Среди представителей условно-патогенной флоры (УПФ) чаще всего выявляли *Gardnerella vaginalis*, *Eubacterium spp.* и *Ureaplasma spp.* В процентном отношении распределение этих микроорганизмов у пациенток с ПЭ составило 34, 36 и 36% соответственно, у здоровых участниц исследования – 53, 30 и 30% соответственно. При этом только у здоровых женщин высокие титры УПФ ($>10^4$ КОЕ/мл) уравнивались нормальным содержанием лактобактерий.

Анализ контаминации цервикального канала показал относительно высокий процент его стерильности у представительниц всех групп (до 30%). Спектр выделенных патогенных агентов оказался значительно уже в сравнении с таковым во влагалище и был представлен преимущественно уреоплазмой и микоплазмой. Частота их обнаружения у женщин с ПЭ и у здоровых обследованных составила 29 и 30%, 6 и 13% соответственно. Среди вирусов в цервикальном канале были наиболее распространены высокоонкогенные штаммы ВПЧ. И хотя выявленные отличия в частоте встречаемости не оказались статистически значимыми, нельзя не отметить значительно более высокую инфекционную нагрузку у пациенток с ПЭ в сравнении с представительницами контрольной группы (31% против 20%).

Частота обнаружения микробного агента в эндометрии была достаточно высокой и составила 83% у пациенток с ПЭ и 77% у здоровых женщин. Эндометриальный микробиоценоз у представительниц контрольной группы был представлен преимущественно *Ureaplasma spp.* (30%), *Streptococcus spp.* (13%) и *Enterococcus faecalis* (43%). Особенно следует отметить, что у 17% женщин с ПЭ эндометрий был колонизован ВПГ 1, 2, 6-го типа, у 21% – грибами рода *Candida*, тогда как у здоровых участниц исследования ВПГ и *Candida* не были обнаружены ни в одном случае ($p = 0,016$ и $p = 0,012$ соответственно).

По данным ИГХИ эндометрия установлено, что для изолированного ПЭ (I группа) характерно достоверное уменьшение количества CD56 и CD16 – 17 (15–20) и 19,67 ± 3,43% соответственно. В то же время ПЭ в сочетании с ХЭ характеризуются дисбалансом субпопуляций лимфоцитов с уменьшением количества CD16 (15 (12–15)%), нормальным уровнем CD56 (35 (34–35)%) и наличием CD138 (14 ± 9,01%) (табл. 1).

Уровень пролиферации клеток в эндометрии оценивали при ИГХИ по экспрессии маркера Ki-67. Наивысший уровень экспрессии Ki-67 в клетках железистого эпителия был зарегистрирован при наличии ХЭ. Так, во II группе его значение составило 42,89 ± 10,61%, что в 8 раз превышало показатель в контрольной группе (5,43 ± 1,13%; $p = 0,000$) и в 1,5 раза – в I группе (28,78 ± 7,73%; $p = 0,000$).

По результатам корреляционного анализа эндометрий женщин с изолированными ПЭ характеризовался обратной корреляционной зависимостью между повышенной экспрессией Ki-67 и сниженным количеством CD16 ($r = 0,81$; $p = 0,007$) и CD56 ($rs = 0,63$; $p = 0,016$). У тех пациенток, у которых ПЭ существовали на фоне ХЭ, подобные изменения были установлены относительно CD16 ($rs = 0,84$; $p = 0,003$ в

железах и $rs = 0,76$; $p = 0,017$ в строме) и CD138 ($r = 0,66$; $p = 0,046$ в железах и $rs = 0,75$; $p = 0,019$ в строме).

Средние показатели базального уровня ФСГ, ЛГ, эстрадиола и пролактина у женщин всех обследованных групп находились в пределах нормальных значений. Всех женщин с ПЭ, независимо от наличия или отсутствия сопутствующего ХЭ, отличала абсолютная гипогестагения во II фазе МЦ. Так, среднее содержание прогестерона в сыворотке крови у пациенток I группы составило 5,25 ± 4,43 нг/мл ($p = 0,000$), у пациенток II группы – 9,32 ± 5,65 нг/мл ($p = 0,004$).

На фоне проведенного лечения значимыми оказались различия между группами в интенсивности следующих симптомов: боли внизу живота, альгодисменорея, аномальные маточные кровотечения. По остальным симптомам статистически значимых различий не было.

Всем пациенткам повторно выполнили ПЦР-диагностику биоптата эндометрия. В группах женщин, применявших препарат Аллокин-альфа, ВПГ не были выявлены ни у одной пациентки. В группах сравнения вирусная распространенность после лечения выглядела следующим образом: ВПГ 1 и 2-го типа нашли у 8% женщин, ВПГ 6-го типа – у 4%.

Анализ результатов коррекции локальных иммунных нарушений показал, что в подгруппе Iб наблюдалось достоверное увеличение количества CD16 (30,0 ± 3,39%) и CD56 (23,0 ± 1,58%) по сравнению с показателями до лечения (18,6 ± 2,61 и 16,6 ± 2,07% соответственно; $p_1 = 0,0002$) и результатами, полученными в группе сравнения (16,75 ± 2,22 и 17,0 ± 2,45% соответственно; $p_2 = 0,000$) (табл. 2). У пациенток подгруппы IIб наряду с увеличением количества CD16 (с 14,83 ± 1,33 до 33,0 ± 2,83%; $p_1 = 0,000$; $p_2 = 0,028$) регистрировали уменьшение количества CD56 (с 36,17 ± 4,49 до 30,83 ± 2,14%; $p_1 = 0,003$; $p_2 = 0,000$) (рис. 1 А, Б). У женщин, принимавших дидрогестерон в качестве монотерапии (подгруппы Ia, IIa), достоверных отличий в количестве CD56 и CD16 в эндометрии до и после лечения отмечено не было.

На фоне проведенного лечения произошла также нормализация пролиферативных процессов в эндометрии. Количество эпизодов неадекватной экспрессии Ki-67 оказалось значительно меньше как в подгруппах Ia, IIa, так и в подгруппах Iб, IIб (табл. 2, рис. 2). При этом необходимо отметить, что наименьшие показатели все-таки были зарегистрированы у пациенток, получивших комплекс дидрогестерон + Аллокин-альфа. У данного контингента женщин уровень Ki-67 после лечения был максимально приближен к нормальному: 9 (8–9)% в группе Iб ($p_1 = 0,043$, $p_2 = 0,020$) и 9,17 ± 1,17% в группе IIб ($p_1 = 0,000$, $p_2 = 0,016$).

Таблица 1. Фенотипический состав иммунокомпетентных клеток в эндометрии обследованных женщин, %

Иммунокомпетентные клетки	I группа (n = 34)	II группа (n = 36)	III группа (n = 30)
CD138	0	14 ± 9,01 ^{a, b}	0
CD56	17 (15–20) ^a	35 (34–35) ^b	24,57 ± 3,6
CD16	19,67 ± 3,43 ^a	15(12–15) ^a	32,57 ± 5,13
Ki-67 в железах	28,78 ± 7,73 ^a	42,89 ± 10,61 ^{a, b}	5,43 ± 1,13
Ki-67 в строме	6,67 ± 1,0	18 (15–20) ^b	12,0 ± 1,53

В зависимости от вида распределения признака данные представлены в виде $M \pm SD$ (тест Шапиро-Уилка, $p > 0,05$) или Me (IQR – расчет интерквартильного размаха у выборки) (тест Шапиро-Уилка, $p < 0,05$).

^a разница достоверна относительно показателя в III группе, $p < 0,05$;

^b разница достоверна относительно показателя в I группе, $p < 0,05$

Таблиця 2. Динамика изменений фенотипического состава лимфоцитов и пролиферативной активности на фоне лечения, %

Группа		CD138	CD56	CD16	Ki-67 в железах	Ki-67 в строме
Ia (n = 15)	До лечения	0	18,75 ± 2,50	21,0 ± 4,24	24,75 ± 6,4	6,25 ± 0,50
	После лечения	0	17,0 ± 2,45	16,75 ± 2,22	15,75 ± 2,63 ^{1,a}	6,25 ± 2,22
Iб (n = 19)	До лечения	0	16,60 ± 2,07	18,6 ± 2,61	32,0 ± 7,71	7,4 ± 1,22
	После лечения	0	23,0 ± 1,58 ^{1,a;2,c}	30,0 ± 3,39 ^{1,a;2,c}	9 (8–9) ^{1,b;2,d}	6,6 ± 1,52
IIa (n = 17)	До лечения	10,67 ± 6,11	28,33 ± 11,55	14,33 ± 2,08	35,0 ± 8,66	16,0 ± 4,0
	После лечения	2,33 ± 1,53	30,33 ± 4,62	18,0 ± 1,73	17,0 ± 2,0 ^{1,a}	8,33 ± 3,06 ^{1,a}
IIб (n = 19)	До лечения	15,67 ± 10,25	36,17 ± 4,49	14,83 ± 1,33	46,83 ± 9,7	21,0 ± 9,92
	После лечения	0 ^{1,a}	30,83 ± 2,14 ^{1,a;2,c}	33,0 ± 2,83 ^{1,a;2,d}	9,17 ± 1,17 ^{1,a;2,c}	6,67 ± 1,63 ^{1,a}

¹ разница достоверна относительно показателя до лечения, p < 0,05;

² разница достоверна относительно показателя группы сравнения, p < 0,05;

^a парный t-критерий; ^b критерий Вилкоксона; ^c t-критерий для независимых выборок; ^d U-критерий Манна-Уитни

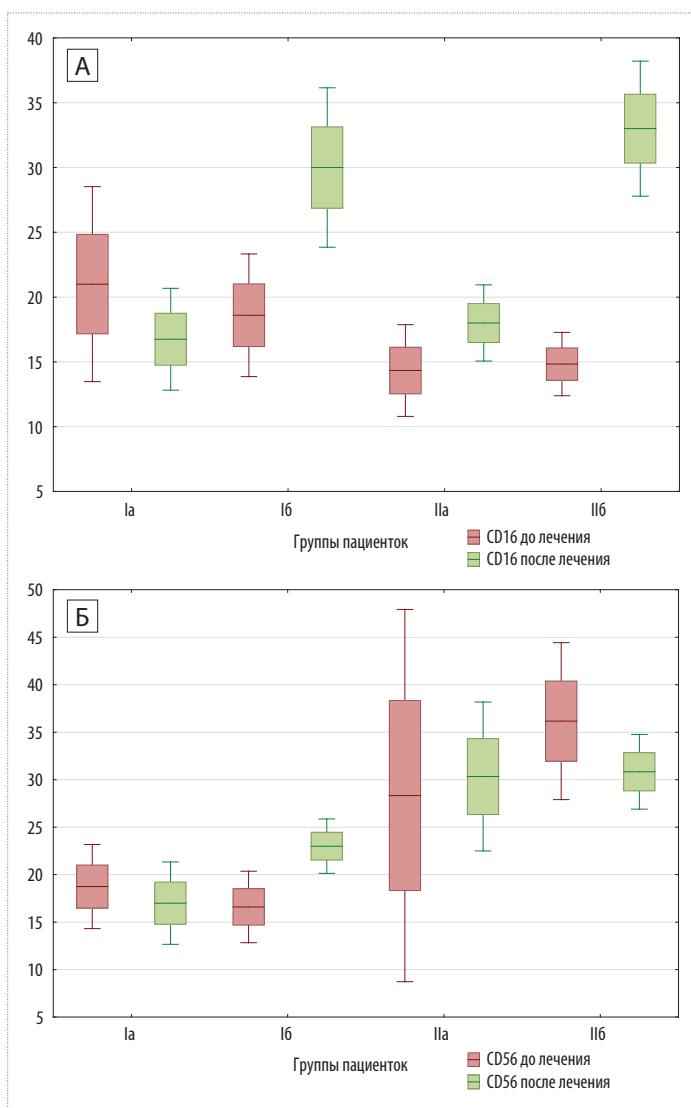


Рисунок 1А, Б. Динамика изменений НК-клеток в эндометрии женщин исследованных групп, %

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Высокий удельный вес вирусов – отличительная особенность пациенток с ПЭ. По данным нашего исследования, показатель обсемененности эндометрия ВПГ 1, 2 и 6-го типа у данного контингента женщин достоверно превышал таковой в группе контроля (17 против 0%; p = 0,016), причем различия в частоте выявления возбудителя в церви-

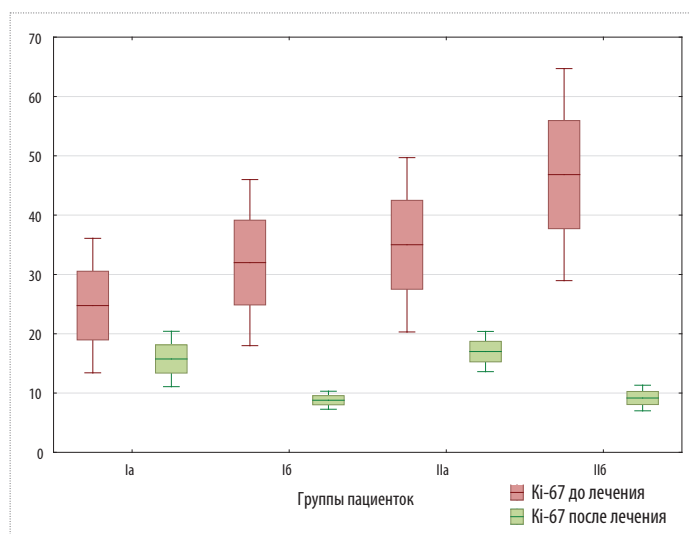


Рисунок 2. Динамика изменений маркера пролиферации Ki-67 в эндометрии женщин исследованных групп, %

кальном канале и в полости матки были незначительными. В отношении остальных инфектов наблюдалась обратная тенденция: высокоонкогенные штаммы ВПЧ значительно чаще обнаруживались в цервикальном отделяемом, чем в эндометрии (31 против 6%; p = 0,0002).

Нарушение баланса в соотношении пролиферация/апоптоз является одним из патогенетических механизмов возникновения и развития ПЭ [18]. Вирусы – признанные «гении» в этом вопросе. Отключение апоптоза происходит благодаря способности вирусов инактивировать белки-супрессоры опухолевого роста, блокирующие естественную гибель клетки. Стимулируя рост новообразования, вирус воплощает свой потенциал, когда деление клетки означает также удвоение генетического материала вируса. Переключение клетки в режим максимально эффективного и бессрочного обслуживания вируса обеспечивает достаточное количество дочерних вирусных частиц и в целом высокую контагиозность инфекции [3, 16].

Вирусы уже давно изучают параллельно с исследованием природы злокачественных опухолей. ВПЧ был выделен из злокачественных опухолей практически всех органов, за исключением сердца и почек. Вновь накапливающиеся данные свидетельствуют о том, что, помимо ВПЧ, канцерогенным потенциалом в отношении цервикального эпите-

ля обладает и ВПГ 2-го типа. Вопрос о самостоятельном канцерогенном потенциале ВПГ 1-го типа также окончательно еще не решен.

Интересен и другой аспект: в современной научной литературе имеются данные о взаимосвязи между образованием морул и инфицированностью ткани ВПЧ. Морулы – очаговые скопления плоских эпителиоцитов, признак плоскоклеточной дифференцировки эндометрия. Это еще не опухолевые, а промежуточные клетки, которые встречаются не только при аденокарциноме, но и при доброкачественных процессах эндометрия – гиперплазии, субмукозной миоме матки, сенильной трансформации, наличии внутриматочных контрацептивов и хроническом эндометрите. По данным различных исследований, ВПЧ был выявлен в 9,1–46% случаев ХЭ и гиперплазии эндометрия, что предполагает участие вируса в их патогенезе [9]. В отношении ВПГ подобных исследований крайне мало, и именно поэтому изучению данного вопроса в нашем исследовании было уделено особое внимание.

Специфика инфекционного процесса при проникновении вируса такова, что под ударом оказывается иммунитет. Иммунная гиподисфункция – значимый аспект патогенетической картины вирусной инфекции. С одной стороны, ранее перегруженная или функционирующая со сбоями иммунная система не способна распознать и полностью элиминировать инфекцию, с другой – инвазия вируса сама способна вызвать иммуносупрессию. В связи с этим наряду с изучением микробного пейзажа полости матки мы попытались не только детально охарактеризовать фенотипический состав иммунокомпетентных клеток в эндометрии женщин с ПЭ, но и установить наличие взаимосвязей между выявленными изменениями.

Не меньшее значение имеет тот факт, что герпетическая инфекция всегда системна. Персистируя в нервных ганглиях, вирус проявляет тропность ко многим тканям экто- и эндодермального происхождения, и что именно провоцирует его на появление в слизистой оболочке матки, на сегодняшний день неизвестно. Учитывая особенности вирусного инфицирования, вполне вероятно, что не последнюю роль здесь играет слабость иммунной защиты эндометрия.

CD56 и CD16 – две наиболее изученные субпопуляции натуральных киллеров. NK-клетки – натуральные, или естественные киллеры – представляют собой гетерогенную популяцию лимфоцитов системы врожденного иммунитета. Они обладают естественной цитолитической активностью, способны продуцировать цитокины и хемокины и участвуют в противовирусной и противоопухолевой защите организма. Изначально NK-клетки носили название больших гранулярных лимфоцитов, из-за способности значительно увеличиваться в размерах при активации.

На долю NK-клеток с фенотипом CD16 приходится 90% от общего количества натуральных киллеров. Гликопротеин CD16 представляет собой низкоаффинный рецептор для IgG (Fcγ-рецептор IIIA), с участием которого реализуются реакции антителозависимой клеточной цитотоксичности. Данная субпопуляция NK-клеток осуществляет основную цитолитическую функцию. Быстро и без предварительной иммунизации NK-клетки способны лизировать

чужеродные либо свои измененные клетки в отсутствие молекул главного комплекса гистосовместимости класса I (MHC-I). Контактный цитоллиз, путем которого они убивают чувствительные к лизису клетки-мишени, реализуется с участием цитотоксических гранул (перфорин, гранзим, гранулизим) либо при непосредственном контакте с рецепторами «смерти» на поверхности клеток-мишеней (Fas, TRAIL). При связывании NK-клеток с клеткой-мишенью образуется иммунологический синапс. В случае если клетка-мишень является вирус-инфицированной или опухолевой, формируется межклеточный комплекс, передающий активационный сигнал NK-клетке. При контакте NK-клетки с клеткой-мишенью, несущей на своей мембране MHC-I с собственным клеточным пептидом, формируется ингибиторный иммунологический синапс, препятствующий активации NK-клетки. Таким образом, при распознавании клетки-мишени NK-клетки способны как к «положительному», так и к «отрицательному» распознаванию [1].

NK-клетки в совокупности с Т-киллерами можно рассматривать как два взаимодополняющих инструмента иммунитета, направленных против вирусной инфекции тканей.

Клетки CD56 в популяции NK-клеток составляют лишь 10%. Они характеризуются слабой цитотоксичностью и высоким уровнем продукции цитокинов. Считается, что благодаря этим качествам субпопуляция CD56 играет важную роль в регуляции адаптивного иммунного ответа.

В эндометрии NK-клетки преимущественно представлены фенотипом CD56, и лишь небольшое их количество несет поверхностный маркер CD16. Количественный состав маточных NK-клеток претерпевает циклические изменения и, как предполагают, имеет гормонозависимый характер накопления в эндометрии. В частности, в течение пролиферативной фазы NK-клетки представляют собой небольшую популяцию иммуноцитов, состоящую в равной степени из CD16 и CD56. На 3–5 день после овуляторного пика ЛГ, в секреторную фазу цикла, количество CD56 в эндометрии значительно возрастает, а CD16 исчезают полностью. Контролирует данный процесс прогестерон [18]. Под его влиянием стромальные клетки эндометрия продуцируют IL-15 и MIP-1β (macrophage inflammatory protein – макрофагальный белок воспаления). Первый вызывает активную пролиферацию CD56 непосредственно в матке [14]. Второй, являясь мощным хемоаттрактантом, привлекает в эндометрий периферические CD56 из сосудистого русла [15]. Физиологическое повышение CD56 в эндометрии играет существенную роль в плацентации и поддержании беременности на ранних сроках. Именно NK-клетки обеспечивают контроль роста трофобласта плода, не позволяя проникать ему чрезмерно далеко; элиминируют лимфоциты матери, которые оказались активированными в отношении плода [6].

Являясь по сути регуляторными, эти клетки участвуют в выработке как противовоспалительных, так и иммуносупрессирующих цитокинов, таких как фактор некроза опухоли альфа (TNF-α) и IL-10, секретируют ростовые факторы: гранулоцитарно-макрофагальный (GM-CSF) и гранулоцитарный колониестимулирующий (G-CSF), IL-3 и служат одним из основных источников IFN-γ в организме. Посредством продукции цитокинов NK-клетки оказывают

влияние на многие звенья врожденного иммунитета – макрофаги, дендритные клетки и нейтрофилы, модулируя тем самым и последующий антигенспецифический ответ. Секретируемый NK-клетками IFN- γ стимулирует экспрессию MHC-I на поверхности антигенпрезентирующих клеток, оказывает антипролиферативное действие на вирус-инфицированные и трансформированные клетки, активирует киллинг внутриклеточных патогенов макрофагами [10].

При изучении соотношений CD16 и CD56 в когортах обследованных нами женщин были обнаружены интересные закономерности. Содержание CD16 в эндометрии женщин с ПЭ оказалось гораздо ниже, чем у здоровых. У представительниц I группы наряду со снижением CD16 определялось также достоверное снижение CD56, тогда как во II группе, где ПЭ существовали на фоне ХЭ, подобной закономерности выявлено не было. Плотность CD56 в данной когорте не отличалась от таковой в эндометрии здоровых женщин. Возможно, данный феномен стал результатом так называемых «ножниц», когда малое количество CD56, характерное для ПЭ, было перекрыто их избыточным содержанием в воспаленном эндометрии.

Вполне вероятно, что сниженное количество клеток CD56 влечет за собой снижение их противоопухолевой активности и допускает выживание тех клеток эндометрия, избыточный рост которых потенциально может привести к формированию и развитию ПЭ. Данную гипотезу подтверждает целый ряд исследований, продемонстрировавших снижение количества и активности NK-клеток при разнообразных типах онкологических заболеваний. Доказано, что низкая активность NK-клеток – фактор риска развития злокачественных новообразований. Установлен также факт обнаружения низкой плотности NK-клеток в эктопическом эндометрии пациенток с эндометриозом. Так, в ряде исследований было продемонстрировано, что сохранение эндометриальных клеток в брюшной полости у женщин с эндометриозом связано со сниженной активностью NK-клеток [12].

Известно, что цитокины, секретируемые CD56, оказывают влияние на функциональное состояние не только самих эндометриальных гранулоцитов, но и других клеток эндометрия. Благодаря секреции цитокинов NK-клетки способствуют взаимодействию между эпителиальными и стромальными клетками, а также осуществляют координацию деятельности клеток стромы эндометрия. Уменьшение числа CD56 нарушает эпителиально-стромальное равновесие в эндометрии, способствует возникновению патологически измененных очагов базального слоя слизистой тела матки и формированию локальных участков неконтролируемого роста как основы ПЭ [5].

Причины низкой плотности CD56 в полиповидном эндометрии неясны. Как уже упоминалось ранее, в физиологических условиях прогестерон вызывает активную пролиферацию и хемотаксис NK-клеток в эндометрии. Снижение же активности маточных киллеров регулируется путем секреции TGF- β – мощного противовоспалительного цитокина, ингибирующего рост иммунных клеток и секретируемого в ответ на снижение уровня прогестерона [7, 18]. В одном из проведенных ранее исследований было

продемонстрировано, что для ПЭ характерна высокая экспрессия TGF- β . Авторы изучали взаимосвязь исследуемого цитокина с экспрессией стероидных гормонов в ПЭ и установили, что повышенная экспрессия эстрогеновых рецепторов и сниженная прогестероновых положительно коррелировала с уровнем TGF- β [13]. Спектр иммунных клеток в эндометрии при этом не оценивался. Мы предполагаем, что уменьшение CD56 может являться следствием высоких концентраций TGF- β в ПЭ, возникших в результате дефицита прогестерона. Известно также, что TGF- β , продуцируемый децидуальными клетками, вызывает смену фенотипа NK-клеток с CD16 на CD56. Если в ПЭ данный цитокин обладает таким же свойством, становятся понятными обнаруженные нами низкие концентрации CD16 клеток в полиповидном эндометрии [6, 7, 18].

Значительное снижение NK-клеток фенотипа CD16 свидетельствует об угнетенности клеточно-опосредованного иммунного ответа. При недостаточности NK-звена эндометрия отмечается увеличение эпизодов вирусных инфекций и, в частности, герпетической инфекции. Что в данной связке является причиной, а что следствием – вопрос дискуссионный.

С одной стороны, ослабленная иммунная система в ответ на проникновение вируса не позволяет адекватно сработать цепочке физиологического иммунного ответа: выявление чужеродного белка и представление его иммунной системе (макрофаги) → активация системы Т-хелперов → выработка цитокинов → активация NK-клеток и цитотоксических Т-лимфоцитов → лизис зараженных эпителиоцитов.

С другой стороны, сам вирус, встраиваясь в ДНК эндометриоцита, запускает целый ряд механизмов, позволяющих ему ускользнуть от иммунного надзора. Например, с началом жизненного цикла вируса синтезируемые онкопротеины блокируют антигенпрезентативную функцию макрофагов, из-за чего возникает дисбаланс основных цитокинов и макрофаги утрачивают способность «обучить» NK-клетки и цитотоксические Т-лимфоциты борьбе с содержащими вирус клетками. Именно «слабость» NK-клеток страхует зараженные эпителиоциты от немедленного уничтожения. Другой защитный механизм вируса заключается в его модулирующем влиянии на синтез эпителиоцитом собственных клеточных белков (MHC-I), по которым NK-клетки в норме отличают «своих» от «чужих» и «больных» (инфицированных, раковых и стареющих клеток). В результате на поверхности уже инфицированных клеток по-прежнему остаются экспрессированные молекулярные маркеры, типичные для нормальных эпителиальных клеток и не позволяющие NK-клеткам эффективно реагировать на инфекцию.

Таким образом, установленный факт низкого содержания CD16 является результатом иммунной гипофункции и гипореактивности, и как следствие – одной из причин хронизации инфекционного процесса и формирования ПЭ.

Вышеописанные механизмы отражают, по сути, два патогенетических процесса формирования ПЭ: снижение противовирусной реактивности как следствие персистирующей ВПГ-инфекции и активацию пролиферативных процессов в ответ на дисимунные нарушения, возникшие

в результате дефицита прогестерона и в качестве ответной реакции на чрезмерное размножение вируса. Таким образом, с точки зрения таргетной терапии, оптимальная врачебная помощь в этой ситуации должна была предполагать иммуномодулирующее и противовирусное влияние. Обе задачи довольно эффективно были решены с помощью препарата Аллокин-альфа (рис. 3).

Аллокин-альфа – оригинальный противовирусный препарат нового типа с локальным иммунокорректирующим эффектом. Действующим веществом препарата является олигопептид аллоферон. Для его использования не требуется обязательного проведения иммунологических исследований. Действие препарата направлено на усиление распознавания вирусных антигенов и инфицированных клеток NK-клетками, нейтрофилами и другими эффекторными системами врожденного иммунитета, ответственными за элиминацию вируса. Препарат усиливает антигенпрезентацию вируса и локализует иммунный ответ непосредственно в очаге инфекции, не вызывая при этом избыточных реакций за его пределами [3].

В системе иммунитета Аллокин-альфа вызывает:

- стимуляцию и повышение функциональной активности нейтрофилов;
- снижение экспрессии гена цитокина – ингибитора TGF-β, что является дополнительным механизмом активации противовирусного ответа T-регуляторных клеток иммунной системы, особо актуального на фоне сопутствующей ВПЧ-ассоциированной патологии шейки матки;
- индукцию IL-18 с каскадной активацией и количественным увеличением NK-клеток с фенотипом CD16;
- индукцию INF-γ и как следствие дифференциацию иммунного ответа по противовирусному пути (Th1-тип) [3, 8].

Учитывая, что недостаточность прогестерона и закономерное снижение прогестерон-индуцированного блокирующего фактора (ПИБФ) также сопровождается преобладанием реакций Th1-типа в эндометрии, реализация последнего пункта в списке эффектов аллоферона в условиях наличия дефицита прогестерона крайне нежелательна. В этой связи именно **сочетанное использование Аллокин-альфа и дидрогестерона обеспечило баланс в синергичном действии этих препаратов у большинства пациенток.**

Итоговое влияние препарата Аллокин-альфа в ходе проведенного исследования отразилось на параметрах местного иммунитета самым благоприятным образом: помимо почти двукратного увеличения количества CD16 в эндометрии, результативно восстановился уровень CD56, что стало ярким проявлением нормализации противовирусной реактивности. Экспрессия Ki-67, наоборот, снизилась – как и должно было случиться при использовании комбинации мощного иммуностропного препарата и гестагена, устраняющих избыточный пролиферативный потенциал скомпрометированного эндометрия.

Иммунные сдвиги получили весомое подтверждение при клинической оценке развития ситуации. Однако наиболее выразительно значимость комплексного лечения с включением препарата Аллокин-альфа продемонстрировала частота успешной реализации репродуктивной функции: на протяжении года количество наступления спонтанных беременностей среди женщин групп Ib и IIb составило 59–68%, что достоверно превышало соответствующий показатель в группах Ia и IIa (12–27%).

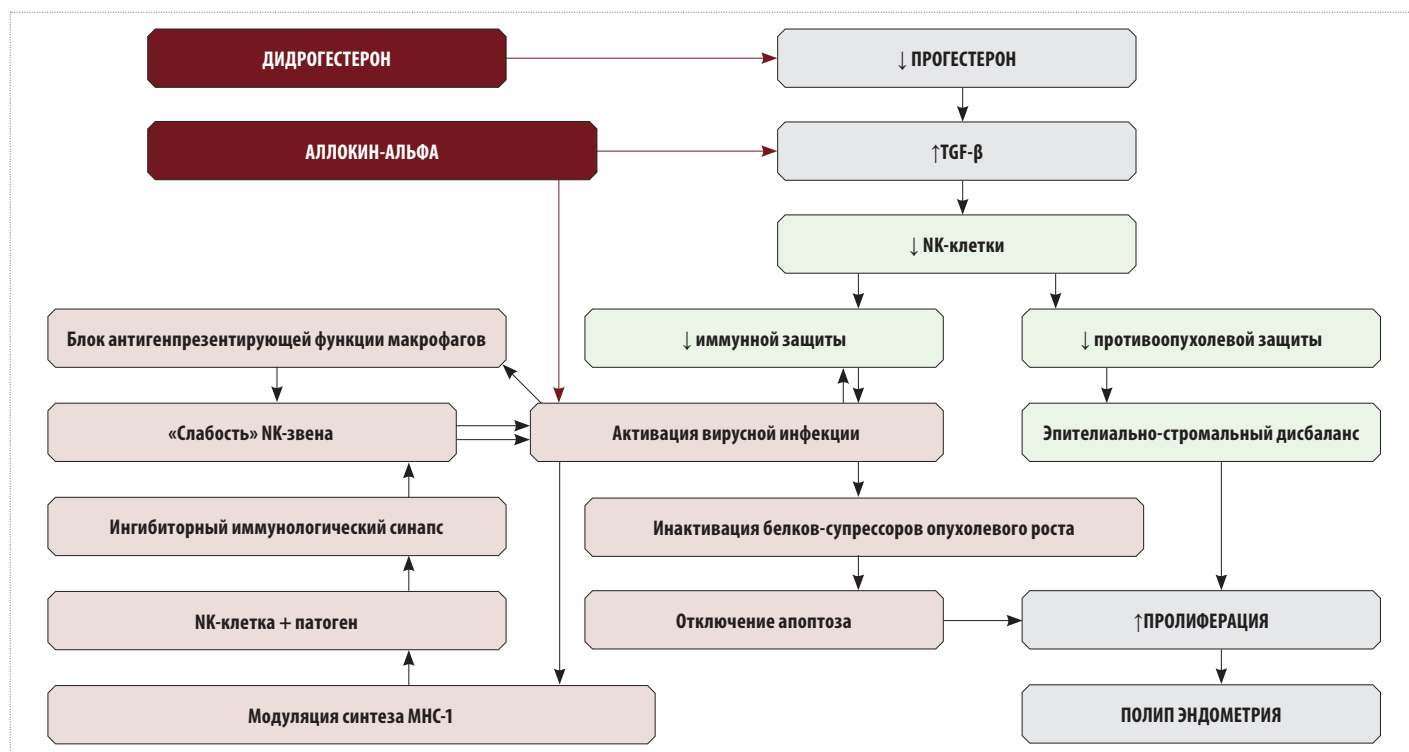


Рисунок 3. Патогенетическая схема терапевтического действия комбинации препаратов дидрогестерона и Аллокин-альфа

ВЫВОДЫ

Вирусная концепция образования ПЭ, конечно, принципиально меняет подходы к лечению гиперпластических процессов эндометрия. Тем не менее, хирургические методы продолжают занимать главенствующие позиции. Важно понимать, что при сформированном полипе вирус уже содержится в геноме клетки, и остановить процесс опухолевого перерождения клеток очень сложно. Ввиду этого измененная ткань должна быть удалена с использованием хирургического метода.

Однако факт остается фактом: в целом частота повторных эпизодов возникновения ПЭ после оперативного лечения составляет 26–78%, поэтому ограничиваться лишь

удалением полипа, учитывая доказанную иммунодепрессию и неспособность иммунитета элиминировать оставленные после полипэктомии инфицированные клетки, было бы весьма опрострачиво. В связи с этим все большего внимания заслуживает комплексная вспомогательная этиопатогенетическая терапия, направленная не только на устранение гормональных нарушений, но и на коррекцию дисимунных расстройств.

Имеем ли мы на сегодняшний день время, кадры и ресурсы на рецидивирующие ПЭ? Конечно, нет. Цель, достойная любого профессионала, – вылечить женщину с первой попытки.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Абакушина, Е.В. Основные свойства и функции НК-клеток человека / Е.В. Абакушина, Е.Г. Кузьмина, Е.И. Коваленко // Иммунология. – 2012. – № 4. – С. 220–224.
Abakushina, E.V., Kuzmina, E.G., Kovalenko, E.I. "Basic properties and functions of human NK cells." *Immunology* 4 (2012): 220–4.
2. Герман, Д.Г. Полипы эндометрия в репродуктивном возрасте: штрихи к клиническому портрету / Д.Г. Герман // Репродуктивная эндокринология. – 2016. – № 3. – С. 39–43.
Herman, D.G. "Polyps of the endometrium in the reproductive age: strokes to the clinical portrait." *Reproductive endocrinology* 3 (2016): 39–43.
3. Ершов, Ф.И. Лекарственные средства, применяемые при вирусных заболеваниях: Руководство для врачей / Ф.И. Ершов, М.Г. Романцев. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2007. – 363 с.
Ershov, F.I., Romantsev, M.G. *Drugs used in viral diseases: A guide for doctors*. Moscow. GEOTAR-Media (2007): 363 p.
4. Кисилев, В.И. Эпигенетическое регулирование маммарного канцерогенеза и возможности его фармакологической коррекции / В.И. Кисилев, В.А. Солодкий, Л.А. Ашрафян // StatusPraesens. – 2014. – № 4. – С. 35–43.
Kisilev, V.I., Solodkiy, V.A., Ashrafyan, L.A. "Epigenetic regulation of mammary carcinogenesis and the possibility of its pharmacological correction." *StatusPraesens* 4 (2014): 35–43.
5. Кондриков, Н.И. Патология матки / Н. И. Кондриков. – М.: Практическая медицина, 2008. – 334 с.
Kondrikov, N.I. *Pathology of the uterus*. Moscow. Practical medicine (2008): 334 p.
6. Михайлова, В.А. Фенотипические и функциональные характеристики НК-клеток при беременности / В.А. Михайлова, С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Акушерство и гинекология. – 2011. – № 5. – С. 36–43.
Mikhailova, V.A., Selkov, S.A., Sokolov, D.I. "Phenotypic and functional characteristics of NK cells in pregnancy." *Obstetrics and Gynecology* 5 (2011): 36–43.
7. Михнина, Е.А. Особенности местного и системного иммунитета и морфофункциональное состояние эндометрия у женщин с ановуляторным синдромом / Е.А. Михнина, Е.К. Комаров, Н.И. Давыдова и др. // Медицинская иммунология. – 2008. – Т. 10, № 4. – С. 353–360.
Mikhniina, E.A., Komarov, E.K., Davydova, N.I., et al. "Features of local and systemic immunity and the morphofunctional state of the endometrium in women with anovulatory syndrome." *Medical Immunology* 10.4 (2008): 353–60.
8. Ершов, Ф.И. Применение Аллокина-альфа в терапии вирусных инфекций. Руководство для врачей / Ф.И. Ершов, В.А. Исаков, Г.П. Беккер и др. – Москва – Санкт-Петербург, 2008. – 115 с.
Ershov, F.I., Isakov, V.A., Becker, G.P., et al. *Application of Allokin-alpha in the treatment of viral infections. Manual for doctors*. Moscow – St. Petersburg (2008): 115 p.
9. Унянян, А.Л. Роль сочетания ВПЧ-инфекции и хронического эндометрита в патогенезе злокачественных опухолей эндометрия / А.Л. Унянян, И.С. Сидорова, Ю.М. Коссович и др. // StatusPraesens. – 2012. – № 3. – С. 23–26.
Unyanan, A.L., Sidorova, I.S., Kossovich, Y.M., et al. "The role of a combination of HPV infection and chronic endometritis in the pathogenesis of malignant endometrial tumors." *StatusPraesens* 3 (2012): 23–6.
10. Сельков, С.А. Иммунологические механизмы контроля развития плаценты / С.А. Сельков, Д.И. Соколов // Журнал акушерства и женских болезней. – 2010. – № 1. – С. 6–10.
Selkov, S.A., Sokolov, D.I. "Immunological mechanisms of placenta development control." *Journal of Obstetrics and Women's Diseases* 1 (2010): P. 6–10.
11. American Association of Gynecologic Laparoscopists. "AAGL Practice report: practice guidelines for diagnosis and management of endometrial polyps." *Journal of Minimally Invasive Gynecology* 19.1 (2012): 3–10.
12. Harada, T. *Endometriosis: Pathogenesis and Treatment*. Japan. Springer (2014): 475 p.
13. Xuebing, P., Tin Chiu, L., Jing, L., et al. "Is endometrial polyp formation associated with increased expression of vascular endothelial growth factor and transforming growth factor-beta?" *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 159 (2011): 198–203.
14. Kitaya, K., Yamaguchi, T., Honjo, H. "Central role of Interleukin-15 in postovulatory recruitment of peripheral blood CD16(-) Natural Killer cells into human endometrium." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 90.5 (2005): 2932–40.
15. Kitaya, K., Nakayama, T., Okubo, T. "Expression of Macrophage Inflammatory Protein-1β in human endometrium: it's role in endometrial recruitment of Natural Killer cells." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88.4 (2003): 1809–14.
16. Tatarchuk, T.F., Herman, D.G. "Endometrial polyps and micropolyps. Microbial landscape of the uterine cavity and its role in their formation." *Reproductive endocrinology* 6 (2016): 14–21.
17. Tatarchuk T.F., Herman, D.G. "Progesteron: a little-known role of the well-known hero." *Reproductive endocrinology* 4 (2016): 56–62.
18. Aplin, J.D., Fazleabas, A.T., Glasser, S.R., Giudice, L.C. *The Endometrium. Molecular, Cellular, and Clinical Perspectives*. UK. Informa (2008): 922 p.
19. Workowski, K.A., Bolan, G.A. "Centers for disease control and preventoin. Sexually transmitted disease treatment guidelines." *MMWR Recomm Rep* (2015). □

Полипы эндометрия: новые стратегии эффективного лечения

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины, зам. директора по научной работе, зав. отделением эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Д.Г. Герман, к. мед. н., отделение эндокринной гинекологии ГУ «ИПАГ НАМН Украины»

Работа посвящена вопросу повышения эффективности лечения полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Цель исследования: оценить клиническую эффективность препарата Аллокин-альфа в сочетании с дидрогестероном для лечения полипов эндометрия у женщин репродуктивного возраста.

Дизайн исследования: было обследовано 70 пациенток в возрасте 18–35 лет: 34 пациентки с полипами эндометрия (I группа), 36 – с полипами эндометрия и хроническим эндометритом (II группа) и 30 – контрольной группы (III группа). Подгруппа Ia (n = 15) с целью лечения получала дидрогестерон, Ib (n = 19) – дидрогестерон и Аллокин-альфа, IIa (n = 17) – дидрогестерон и антибиотик, IIb (n = 19) – дидрогестерон, антибиотик и Аллокин-альфа.

Методы исследования: в основных группах диагноз был установлен при гистероскопическом исследовании и подтвержден гистологически, у здоровых женщин для получения эндометриальных образцов использовали аспирационную биопсию. Бактериологическое исследование эндометрия проводили методом полимеразной цепной реакции и путем культивирования аэробных и анаэробных микроорганизмов на специальных питательных средах. Иммуногистохимическое исследование образцов эндометрия включало анализ маркеров плазматических клеток (CD138), NK-клеток (CD56, CD16) и маркера клеточной пролиферации (Ki-67).

Результаты исследования: эндометрий женщин с полипами (изолированными или в сочетании с хроническим эндометритом) характеризовался значительно более высоким выявлением *Candida spp.* – 21% (p = 0,012) и вирусов герпеса 1, 2 и 6 типа – 17% (p = 0,016). По сравнению с нормальным эндометрием изолированные полипы содержали более низкую плотность CD56 и CD16, при полипах эндометрия в сочетании с хроническим эндометритом была отмечена более высокая плотность CD138 и более низкая плотность CD16.

Терапия дидрогестероном в сочетании с Аллокин-альфа продемонстрировала свою эффективность в коррекции локальных иммунных нарушений в эндометрии, нормализации пролиферативных процессов и элиминации инфекционных агентов в полости матки.

Ключевые слова: полип эндометрия, хронический эндометрит, бесплодие, вирус простого герпеса, CD56, CD16, Ki-67, Аллокин-альфа.

Поліпи ендометрія: нові стратегії ефективного лікування

Т.Ф. Татарчук, д. мед. н., професор, член-кор. НАМН України, заст. директора з наукової роботи, зав. відділенням ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Д.Г. Герман, к. мед. н., відділення ендокринної гінекології ДУ «ІПАГ НАМН України»

Робота присвячена питанню підвищення ефективності лікування поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку.

Мета дослідження: оцінити клінічну ефективність препарату Алокін-альфа в поєднанні з дидрогестероном для лікування поліпів ендометрія в жінок репродуктивного віку.

Дизайн дослідження: було обстежено 70 пацієнток у віці 18–35 років: 34 пацієнтки з поліпами ендометрія (I група), 36 – з поліпами ендометрія і хронічним ендометритом (II група) і 30 – контрольною групою (III група). Підгрупа Ia (n = 15) з метою лікування отримувала дидрогестерон, Ib (n = 19) – дидрогестерон і Алокін-альфа, IIa (n = 17) – дидрогестерон і антибіотик, IIb (n = 19) – дидрогестерон, антибіотик і Алокін-альфа.

Методи дослідження: в основних групах діагноз було встановлено при гістероскопічному дослідженні та підтверджено гістологічно, у здорових жінок для отримання ендометриальних зразків використовували аспіраційну біопсію. Бактеріологічне дослідження ендометрія проводили методом полімеразної ланцюгової реакції та шляхом культивування аеробних й анаеробних мікроорганізмів на спеціальних поживних середовищах. Імуногістохімічне дослідження зразків ендометрія включало аналіз маркерів плазматичних клітин (CD138), NK-клітин (CD56, CD16) і маркера клітинної проліферації (Ki-67).

Результати дослідження: ендометрій жінок із поліпами (ізольованими або у поєднанні з хронічним ендометритом) характеризувався значно вищим відсотком виявлення *Candida spp.* – 21% (p = 0,012) і вірусів герпесу 1, 2 і 6 типу – 17% (p = 0,016). У порівнянні з нормальним ендометрієм ізольовані поліпи мали більш низьку щільність CD56 і CD16, поліпи ендометрія в поєднанні з хронічним ендометритом мали більш високу щільність CD138 і більш низьку щільність CD16.

Терапія дидрогестероном у поєднанні з Алокін-альфа продемонструвала свою ефективність у корекції локальних імунних порушень в ендометрії, нормалізації проліферативних процесів та елімінації інфекційних агентів у порожнині матки.

Ключові слова: поліп ендометрія, хронічний ендометрит, неплідність, вірус простого герпесу, CD56, CD16, Ki-67, Алокін-альфа.

Endometrial polyps: new strategies for effective treatment

T.F. Tatarchuk, MD, professor, corresponding member of the HAMS of Ukraine, deputy director for the research work, Chief of the Endocrine Gynecology Department, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine»

D.G. Herman, PhD, Endocrine Gynecology Department, SI «Institute of Pediatrics, Obstetrics and Gynecology of the NAMS of Ukraine»

The work is devoted to the issue of effectiveness improvement in treatment of endometrial polyps (EP) in women of reproductive age.

Study objective: to evaluate the clinical efficacy of the Allokin-alpha in combination with dydrogesterone for the treatment of EP in women of reproductive age.

Study design: the study involved 70 patients aged 18–35 years: 34 patients with EP (group I), 30 patients with EP and chronic endometritis (CE) (group II) and 30 patients of the control group (group III). Subgroup Ia (n = 15) received dydrogesterone for the treatment, Ib (n = 19) – dydrogesterone and Allokin-alpha, IIa (n = 17) – dydrogesterone and antibiotic, IIb (n = 19) – dydrogesterone, antibiotic and Allokin-alpha.

Study methods: group I and II were diagnosed by hysteroscopy with histological confirmation, endometrial samples from healthy women were obtained by aspiration biopsy. Bacteriological examination of the endometrium was performed by PCR and by cultivating aerobic and anaerobic microorganisms on special growth media. The endometrial sections were immunostained with monoclonal antibodies against the specific markers of plasmacytes (CD138), NK cells (CD56, CD16), cellular marker for proliferation (Ki-67).

Study results: Endometrial samples of women with EP (isolated or in conjunction with CE) were characterized by significantly higher detection of *Candida spp.* – 21% (p = 0,012), and Herpes viruses type 1, 2, and 6 – 17% (p = 0,016). Compared with the normal endometrium, isolated EP contained a lower density of CD56 and CD16, EP in conjunction with CE had a higher density of CD138 along with a lower density of CD16.

Dydrogesterone therapy in combination with Allokin-alpha was effective in correcting local immune disorders in the endometrium, normalizing proliferative processes and eliminating infectious agents in the uterine cavity.

Keywords: endometrial polyp, chronic endometritis, infertility, Herpes virus, CD56, CD16, Ki-67, Allokin-alpha.