

На правах рукописи

Евдоченко Инесса Ивановна

**ЭКСПРЕССИЯ РЕЦЕПТОРОВ СТЕРОИДНЫХ ГОРМОНОВ
ЭНДОМЕТРИЯ И СОСТОЯНИЕ ЛОКАЛЬНОГО ИММУННОГО
СТАТУСА ПРИ ЭНДОКРИННОМ БЕСПЛОДИИ У ЖЕНЩИН**

14.00.01 – акушерство и гинекология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Томск – 2004

Работа выполнена в Государственном образовательном учреждении высшего профессионального образования Красноярской государственной медицинской академии Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Цхай Виталий Борисович

Официальные оппоненты:

доктор медицинских наук, профессор

доктор медицинских наук

Коломиец Лариса Александровна

Тихоновская Ольга Анатольевна

Ведущая организация:

Новосибирская государственная медицинская академия (г. Новосибирск).

Защита состоится «_____» _____ 2004 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.096.03 в Сибирском государственном медицинском университете по адресу: 634050, г. Томск, Московский тракт, 2.

С диссертацией можно ознакомиться в научно-медицинской библиотеке Сибирского государственного медицинского университета (634050, г. Томск, пр. Ленина, 107).

Автореферат разослан «_____» _____ 2004г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

Герасимов А.В.

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы. Репродуктивное здоровье является фактором национальной безопасности, критерием эффективности социальной и экономической политики государства (Пепперелла Р.Дж. и соавт., 1983; Овсянникова Т.В. и соавт., 1998; Кулаков В.И., и соавт., 2001). Актуальность проблемы диагностики и лечения бесплодия связана со значительной частотой этой патологии в России и тенденцией к ее увеличению во всем мире (Раисова А.Т., 1995; Кулаков В.И. и соавт., 1997; Crosignani P.G. et al., 1999). Частота бесплодного брака, среди супругов детородного возраста, по данным разных авторов, колеблется от 8 до 20% (Сметник В.П., Тумилович Л.Г., 1997; Корнеева И.Е. и соавт., 1997; Сотникова Е.И. и соавт., 1998). Особое место в структуре женского бесплодия занимают гиперпролактинемия и гиперандрогения (Гаспаров А.С., 1995; Овсянникова, Т.В. и соавт., 1997; Franks S., 1995).

Гиперпролактинемия встречается у 40% женщин с эндокринным бесплодием (Романцова Т.И. и соавт., 1999; Марова Е.И. и соавт., 2000). Гиперандрогения встречается у 5% женщин в популяции и у 35-41% пациенток, страдающих бесплодием, обусловленным хронической ановуляцией (Овсянникова Т.В., Глазкова О.И., 2001). По данным литературы, при этих состояниях встречаются как атрофия и гипоплазия эндометрия (Сайд А.М., 1994), так и его гиперплазия (Вихляева Е.М. и соавт., 1988; Сотникова Е.И. и соавт., 1998; Чернуха Г.Е., 1999).

Нормальное развитие эндометрия и его изменения в течение менструального цикла являются определяющими для успешной имплантации и наступления беременности. Различные патологические изменения эндометрия, в частности его недостаточная секреторная трансформация у женщин, страдающих эндокринным бесплодием, могут привести к нарушению nidации и имплантации яйцеклетки, повторным абортam на ранних сроках беременности (Klentzeris L.D., 1997).

Доказано, что решающую роль во время менструального цикла играет не столько абсолютное содержание стероидных гормонов, действующих на ткани мишени органов репродуктивной системы, сколько морфологическая структура эндометрия и его рецептивность, то есть, количество функционально полноценных рецепторов ткани эндометрия к соответствующим стероидным гормонам (Бассалык Л.С., 1987; Левченко Р.Г. и соавт., 1989; Побединский Н.М., 2000; Mertens H.J.M.M. et al., 2001).

В настоящее время известно, что помимо обладания таким общеизвестным свойством как эндокринная и паракринная регуляция, гормоны выполняют важную функцию иммуномодуляторов, обеспечивая взаимодействие и согласованность работы иммунной и эндокринной систем в ходе оплодотворения и наступающей затем беременности (Гадиева Ф.Г., 2001). В ходе подготовки к имплантации в эндометрий активно мигрируют лейкоциты, формирующие его локальную иммунную систему (Быков В.Л., 2001).

Вместе с тем, вопросы рецепции стероидных гормонов и состояния иммунного статуса эндометрия формирующегося в условиях повышенной секреции яичниковых, надпочечниковых андрогенов и пролактина, не достаточно освещены в современной научной литературе. Таким образом, не решена проблема взаимосвязи нарушений гормонального статуса и функционального состояния эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием на фоне повышенного уровня пролактина или андрогенов в сыворотке крови.

Изучение этих аспектов состояния эндометрия позволило дополнить существующую картину патогенеза гиперпролактинемии и гиперандрогении, разработать комплексные, патогенетически обоснованные подходы к коррекции нарушений репродуктивной функции при этих заболеваниях.

Цель исследования: выявить особенности экспрессии рецепторов стероидных гормонов и состояния локального иммунного статуса эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием, обусловленным гиперпролактинемией и гиперандрогенией, для повышения эффективности традиционных методов лечения.

Задачи исследования:

1. Изучить экспрессию рецепторов стероидных гормонов и состояние локального иммунного статуса функционального слоя эндометрия в течение менструального цикла у женщин с гиперандрогенией и гиперпролактинемией.
2. Исследовать возможную зависимость экспрессии рецепторов стероидных гормонов и локального иммунного статуса эндометрия от уровня половых стероидов.
3. Оценить взаимосвязь морфологии эндометрия, состояния иммунного статуса и рецепторного аппарата эндометрия при гиперандрогении и гиперпролактинемии.
4. На основании выявленных закономерностей разработать способы повышения эффективности традиционных методов лечения у женщин с бесплодием при гиперпролактинемии и гиперандрогении.

Научная новизна. Впервые проведено комплексное обследование пациенток с эндокринным бесплодием, обусловленным гиперандрогенией и гиперпролактинемией, с изучением гормональной функции яичников, гистологической структуры эндометрия, во взаимосвязи с особенностями экспрессии рецепторов стероидных гормонов и состояния локального иммунного статуса эндометрия, для повышения эффективности существующих методов лечения.

Полученные результаты позволили разработать подходы к патогенетической терапии различных форм эндокринного бесплодия, с использованием препаратов избирательного действия на эндометрий.

Качественный анализ изменений в эндометрии и гормональном балансе женщин при применении различных подходов к коррекции эндокринного бесплодия позволил индивидуализировать алгоритмы ведения и лечения больных, сократить сроки обследования и лечения, повысить его

эффективность. Полученные результаты расширили представления о рецепции половых стероидов, локальном иммунитете и морфологической характеристике эндометрия при гиперандрогении и гиперпролактинемии, а также их изменениях под влиянием препаратов используемых для лечения бесплодия.

Практическая значимость. Полученные данные позволили оценить функциональную полноценность и адекватность созревания эндометрия, являющегося важным условием для наступления беременности. Уточнение этиопатогенетических механизмов развития неполноценной трансформации эндометрия при эндокринном бесплодии, позволили разработать критерии диагностики функциональной неполноценности эндометрия и индивидуальные алгоритмы ведения и лечения больных с гиперандрогенией и гиперпролактинемией. Внедрение индивидуальных алгоритмов ведения больных способствовало сокращению сроков диагностики и лечения пациенток с эндокринным бесплодием.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. При гиперандрогении и гиперпролактинемии, а также при их сочетании, экспрессия рецепторов стероидных гормонов и циклический характер изменений уровня иммунокомпетентных клеток в эндометрии нарушены.
2. Комплексное обследование пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией, включающее: гормональное, ультразвуковое обследование, морфологическое и иммуногистохимическое исследование функционального слоя эндометрия, позволяет определить тяжесть поражения женской репродуктивной системы и выработать оптимальную тактику лечения.
3. Включение в комплекс медикаментозной терапии интерферонов, обладающих рецепторокорректирующим и иммуномодулирующим действием, позволяет сократить сроки лечения больных с эндокринным бесплодием, повысить его эффективность и получить достоверно большую частоту наступления беременности.

Апробация работы и публикации. Основные положения диссертационной работы доложены и обсуждены на Научно-практической конференции «Особенности лечения женского бесплодия», Красноярск, ГБ №4, 2000г.; на 19-ом Ежегодном заседании Европейского общества «Human Reproduction and Embryology», Мадрид, Испания, 2003г.; на заседании проблемной комиссии по педиатрии, акушерству и гинекологии, г. Красноярск, 2003г.

По материалам диссертации опубликовано 10 печатных работ, получена заявка на изобретение №2003126845/14 (028546) «Способ лечения бесплодия, обусловленного гиперандрогенией и гиперпролактинемией», приоритет от 1.09.03 г; положительный результат формальной экспертизы от 02.10.2003 г.

По материалам диссертационной работы изданы методические рекомендации «Оптимизация лечебно-диагностических мероприятий у женщин с бесплодием, обусловленным гиперандрогенией и гиперпролактинемией».

Внедрение результатов работы. Результаты исследования внедрены в работу Центра реабилитации репродуктивной функции и отделения оперативного лечения бесплодия городской больницы № 4 г. Красноярск, а также используются в учебном процессе студентов, врачей-интернов и клинических ординаторов на кафедре перинатологии, акушерства и гинекологии Красноярской Государственной медицинской академии.

Объем и структура диссертации. Работа изложена на 140 страницах машинописного текста, приложение на 5 страницах и состоит из введения, обзора литературы, главы материалов и методов, 3 глав собственных исследований, обсуждения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 43 рисунками и 11 таблицами. Список литературы содержит 77 отечественных и 124 зарубежных источников.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материал и методы исследования. Согласно поставленным задачам нами проведено обследование 108 женщин репродуктивного возраста, обратившихся в Центр реабилитации репродуктивной функции городской больницы №4 г. Красноярск в 2001-2003гг. с нарушениями менструальной и репродуктивной функции.

Контрольную группу составили 33 женщины с регулярным двухфазным менструальным циклом и трубно-перитонеальным или мужским фактором бесплодия. Овуляторный менструальный цикл был подтвержден тестами функциональной диагностики, базальной температурой, результатами ультразвукового исследования органов малого таза (с измерением диаметра фолликулов, определением желтого тела и жидкости в заднем своде), уровнем прогестерона в сыворотке крови и признаками секреторной трансформации эндометрия на 20-22 день менструального цикла.

В исследование не включались женщины, имеющие хроническую патологию, заболевания с иммунопатологическими механизмами патогенеза (бронхиальная астма, системные заболевания, аллергические заболевания и др.) и переболевшие какими-либо острыми бактериальными или вирусными заболеваниями в течение 2-х месяцев до момента обследования. При формировании групп исключались больные с диагностированной инфекцией передающейся половым путем. Обследуемые женщины не получали каких-либо гормональных препаратов на протяжении 3 месяцев до проведения исследования, кроме 4-х женщин с гиперандрогенией у которых гормональное, морфологическое и иммуногистохимическое исследование эндометрия проводилось после прогестероновой пробы.

Функциональная гиперпролактинемия (ГПР) без нарушения функции щитовидной железы была выявлена у 21,3% больных (n=23) с эндокринным бесплодием, смешанная гиперандрогения (ГАГ) – у 39,8% пациенток (n=43), сочетание гиперандрогении и гиперпролактинемии (ГАГ + ГПР) обнаружено у 22,2% женщин (n=24), недостаточность лютеиновой фазы (НЛФ) менструального цикла выявлена у 16,7% больных (n=18).

Современный подход к лечению эндокринных форм бесплодия состоит в сочетании гормональной терапии с использованием средств, обладающих прямым или опосредованным действием на метаболизм стероидов. После проведения традиционного комплекса лечебных мероприятий отмечается невысокая частота наступления беременности у женщин с бесплодием, обусловленным гиперандрогенией и гиперпролактинемией.

После обследования пациенткам с гиперандрогенией и гиперпролактинемией нами проводилось комплексное лечение, направленное не только на нормализацию уровня половых стероидных гормонов, но и на уровень локальных иммунокомпетентных клеток и экспрессию рецепторов половых стероидных гормонов в функциональном слое эндометрия. Рецепторокорректирующим и иммуномодулирующим действием на эндометрий обладают интерфероны (Лысенко О.Н. и соавт., 2000). Пациенткам с повышенной массой тела проводилась коррекция веса с помощью диетотерапии и физических упражнений.

Единственным зарегистрированным в России препаратом, разрешенным Государственным фармакологическим комитетом МЗ РФ является Виферон, принадлежащим к классу рекомбинантных интерферонов. Свечи «Виферон» - это человеческий рекомбинантный альфа-2b-белок, синтезированный бактериальным штаммом кишечной палочки. В его состав помимо рекомбинантного ИФН-α2b, вошли антиоксиданты - α-токоферола ацетат (витамин Е) и аскорбиновая кислота (витамин С) в терапевтически эффективных дозах.

Пациентки с гиперандрогенией в зависимости от проводимой терапии были разделены на 4 подгруппы (здесь и далее):

IIa - пациентки с гиперандрогенией (n=11), принимавшие препарат «Диане-35» с 5 по 25 день менструального цикла в течение 3-х месяцев;

IIb - пациентки с гиперандрогенией (n=10), получавшие комплексное лечение: «Диане-35» в течение 3-х месяцев + свечи «Виферон» по 500000 МЕ x 2 раза в день с 5 по 14 день менструального цикла, местно во влагалище в течение 3-х месяцев;

IIc - пациентки с гиперандрогенией (n=11), принимавшие «Дексаметазон» по 1/4 таблетки непрерывно в течение 3-х месяцев;

IIд - пациентки с гиперандрогенией (n=11), применявшие «Дексаметазон» и свечи «Виферон» по 500000 МЕ x 2 раза в день в течение 3-х месяцев.

Пациентки с гиперпролактинемией в зависимости от проводимой терапии были разделены на две подгруппы:

IVa - пациентки с гиперпролактинемией (n=11), получавшие традиционную терапию бромкриптином по 1 таблетке x 1 раз в день в течение 3-х месяцев;

IVb - пациентки с гиперпролактинемией (n=12), которые получали комплексную терапию: «Бромкриптин» в течение 3-х месяцев + свечи «Виферон» с 5-го по 14 день менструального цикла по 500000 МЕ x 2 раза в день местно во влагалище в течение 3-х месяцев.

При изучении анамнеза жизни пациенток обращали внимание на особенности становления и функционирования репродуктивной системы в различные возрастные периоды. В связи с этим проводился тщательный и подробный анализ данных, касающихся выяснения факторов преморбидного фона, способствующих проявлению несостоятельности репродуктивной системы, характера менструальной и детородной функции.

В процессе объективного обследования определялись: массо-ростовой показатель, тип телосложения, характер распределения подкожно-жировой клетчатки, наличие полос растяжения кожи, их распределение и окраска. Особенности и степень оволосения определялась по шкале Ферримана-Галвея. Производилось гинекологическое исследование. Анализ тестов функциональной диагностики. Для исключения непроходимости маточных труб всем больным с изучаемыми формами эндокринного бесплодия проводилась метросальпингография.

В работе был применен комплекс современных дополнительных методов обследования:

Содержание центральных и периферических половых гормонов в крови определялось при помощи радиоиммунологического и иммуноферментного методов исследования в лаборатории ИХМИ КрасГМА (руководитель канд. биол. наук Светлаков А.В.).

УЗИ органов малого таза проводилось в динамике менструального цикла в Центре реабилитации репродуктивной функции городской больницы №4 г. Красноярск (гл. врач Фокин Ю.А.).

Забор эндометрия проводили методом аспирационной биопсии при помощи - Pipell (Франция) на 6-9, 20-22 дни менструального цикла.

Гистологическое исследование эндометрия проводилось в патогистологической лаборатории городской больницы №4, г. Красноярск (зав. лаб. Барановский А.А.) на 6-9, 20-22 дни менструального цикла.

Иммуногистохимическое исследование эндометрия на 6-9 и 20-22 дни менструального цикла выполнялось в научно-исследовательской лаборатории Всероссийского центра экстренной и радиационной медицины МЧС России г. Санкт-Петербург (зав. лаб. канд. мед. наук Эллиниди В.Н.).

При исследовании рецепторов эстрогенов использованные реагенты предполагали получение суммарных данных по экспрессии рецепторов к эстрадиолу и эстрону. Полученные результаты оценивали количественными способами: для рецепторов стероидных гормонов клеток стромы и железистого эпителия функционального слоя эндометрия применяли систему подсчета H scores. Оценку результатов проводили при окрашивании ядер для каждого антитела, как в железах эндометрия, так и в строме количественным и качественным способами по системе H scores. Подсчитывали % положительно окрашенных клеток и перемножали на коэффициент интенсивности по системе H score (от 0-3), суммировали, и результат окраски определяли в пределах от 0-300 (0-10 - отрицательный; 10-90 - слабо-положительный и 100-300 – положительный).

Иммуногистохимическое исследование CD3 (поверхностного антигена Т-лимфоцитов), CD8 (поверхностного антигена цитотоксических Т-лимфоцитов), CD20 (поверхностного антигена В-лимфоцитов), CD56 (поверхностного антигена БГЛ), CD68 (поверхностного антигена макрофагов) проводили на парафиновых срезах образцов эндометрия с предварительной демаскировкой антигена в ткани. При проведении иммуногистохимической реакции использовали моноклональные антитела фирмы "Novocastra" (Великобритания). Полученные результаты оценивали количественными способами. Количество CD3, CD8, CD20, CD56, CD68 оценивали как среднее количество клеток экспрессирующих данный антиген в трех полях зрения (увеличение микроскопа - объектив x 40, окуляр x 10).

Статистическая обработка исследуемого материала включала обработку всей базы данных с частотным анализом полей с дискретными и непрерывными значениями (N , $M \pm m$, \min , \max). С целью определения достоверности различий сопоставляемых величин применяли критерии Стьюдента, Манна-Уитни, χ^2 -квадрат, Фишера, методы корреляционного анализа.

В основе данного исследования лежало проведение комплексного обследования пациенток с гиперандрогенией, гиперпролактинемией, гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией, а также пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, с изучением гормональной функции яичников и гистологической структуры эндометрия во взаимосвязи с особенностями экспрессии рецепторов стероидных гормонов и состояния локального иммунного статуса эндометрия, для повышения эффективности традиционных методов лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Нами в 2001-2003гг на базе Центра реабилитации репродуктивной функции городской больницы №4 г.Красноярска обследована 141 женщина страдающая бесплодием.

Возраст больных колебался от 20 до 36 лет, в среднем составляя в контрольной группе $27,96 \pm 0,57$ лет, что существенно не отличалось от обследованных других групп.

Анализ становления менструальной функции обследованных женщин показал, что возраст появления менархе у пациенток с ГАГ, ГПР, ГАГ+ГПР варьировал в более широких пределах (от 10 до 17 лет), по сравнению с контрольной группой (от 11 до 14 лет). Средний возраст начала менархе у обследованных женщин составил $13,16 \pm 0,11$ лет. У 2,3% женщин с ГАГ отмечено раннее появление менархе, а у 7% позднее. В группе с ГПР тенденцию к позднему появлению менархе имели 8,7% больных.

Для оценки гормональной активности яичников и наличия овуляции на этапе оценки менструальной функции пациенток с нарушением репродуктивной функции всем женщинам нами была проведена оценка тестов функциональной диагностики. В контрольной группе все женщины имели двухфазный менструальный цикл. Признаком овуляторного цикла являлся

двухфазный характер ректальной температуры, с «западением» в день овуляции на $0,2^{\circ}$ - $0,3^{\circ}\text{C}$ и подъемом температуры в лютеиновую фазу цикла по сравнению с фолликулиновой на $0,5^{\circ}$ - $0,6^{\circ}\text{C}$ при длительности II фазы не менее 12 - 14 дней.

В отличие от регулярного характера менструаций, наблюдаемого у женщин в контрольной группе, нерегулярность менструаций чаще отмечали обследуемые с гиперандрогенией и при гиперандрогении в сочетании с гиперпролактинемией (соответственно 56% и 50%). В группе ГАГ у 58% пациенток продолжительность менструального цикла варьировала от 35 до 270 дней, из них 2% составили женщины с регулярным циклом через 40 дней. У 23% женщин отмечались нарушения менструального цикла по типу олигоменореи. При анализе тестов функциональной диагностики, изучении графиков базальной температуры выявлено, что у большинства женщин с гиперандрогенией (56%) отмечался ановуляторный менструальный цикл, а в 30% случаев недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла.

В случаях сочетания гиперандрогении и гиперпролактинемии продолжительность менструального цикла варьировала от 35 до 180 дней в 54% случаев. Из них у 4% межменструальный период составил 38 дней при регулярном цикле, а в 30% случаев наблюдались нарушения менструального цикла по типу олигоменореи. Ановуляторный менструальный цикл отмечался в 50% случаев, недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла в 25%.

При гиперпролактинемии 74% женщин отмечали регулярный менструальный цикл с начала менархе, у 4% больных цикл установился спустя 2 года с момента менархе, при этом у 22% менструальный цикл был нерегулярным. У 65% пациенток этой группы продолжительность менструального цикла составила 25-30 дней. У 9% женщин продолжительность менструального цикла была 31-34 дня, и у 26% варьировала от 35 до 180 дней, из них олигоменорея встречалась у 8% пациенток. Болезненные менструации отмечали 30% женщин, у 48% они сопровождались нагрубанием молочных желез за несколько дней до начала менструации.

В группе больных с НЛФ длительность менструального цикла варьировала от 21 до 90 дней, а регулярный менструальный цикл отмечен у 94,4% женщин. Продолжительность менструаций в контрольной группе варьировала от 3 до 5 дней (в среднем $4,05 \pm 0,1$ дня), достоверно отличаясь от данных полученных в группах пациенток с ГПР, ГАГ, ГАГ+ ГПР и НЛФ.

У всех обследованных пациенток отмечалось нарушение детородной функции. При этом частота первичного бесплодия в контрольной группе (55%) не отличалась от данных полученных в других группах (табл. 1). Длительность бесплодия во всех группах больных варьировала от 1 до 14 лет, составляя в среднем $4,18 \pm 0,28$ лет.

Таблица 1

Анализ бесплодия у пациенток с эндокринным бесплодием

Группа	Контроль (n=33)		Исследуемые группы (n=108)							
			ГАГ (n=43)		ГПР (n=23)		ГАГ+ГПР (n=24)		НЛФ (n=18)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Бесплодие 1	18	55	24	56	15	65	15	63	10	56
Бесплодие 2	15	45	19	44	8	35	9	37	8	44
Длительность бесплодия	4,54±0,62		4,53±0,61		5,03±0,81		3,82±0,58		4,51±0,87	

Примечание: данные представлены в виде M±m,
*(p<0,05), ** (p<0,01) - достоверность между исследуемыми группами.

Клинические признаки гиперандрогении (нигроидный акантоз) выявлен у пациенток с гиперандрогенией и гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией в 16% и 12,5% случаев соответственно. У 30% пациенток с гиперандрогенией обнаружена избыточная масса тела, а у 16,5% женщин - ожирение I-II степени. Индекс массы тела при гиперандрогении составлял в среднем 29,0±0,79, тогда как в контрольной группе был существенно ниже (22,21±0,52). У 17% пациенток с гиперпролактинемией наблюдался дефицит массы тела.

Гормональное исследование, проведенное пациенткам с эндокринным бесплодием, выявило, что у пациенток в группах с гиперандрогенией и гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией отмечалось достоверное повышение содержания в периферической крови надпочечниковых и яичниковых андрогенов, в том числе фракции свободных андрогенов, лютеинизирующего гормона, соотношения ЛГ/ФСГ, инсулина, на фоне достоверного снижения прогестерона во вторую фазу цикла. Кроме этого у пациенток с гиперандрогенией отмечалась тенденция к снижению уровня периферического эстрадиола в течение менструального цикла, тогда как в группе больных с гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией средние значения эстрадиола превышали данные, полученные в контрольной группе, однако достоверных отличий не отмечалось.

У пациенток с гиперпролактинемией в пролиферативной фазе менструального цикла наблюдалась тенденция к повышению индекса свободных эстрогенов, выраженное повышение уровня пролактина, ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, кортизола на фоне прогестероновой недостаточности в лютеиновую фазу. Для женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла было характерно достоверное (p<0,05) снижение продукции E2 в первую и вторую фазы цикла, а также достоверное снижение уровня прогестерона во вторую фазу менструального цикла.

Результаты гормонального обследования пациенток с эндокринным бесплодием мы представляли в виде гормонограмм, построенных с использованием метода квантования. При этом сдвиг уровня каждого из гормонов от среднего арифметического его содержания у здоровых фертильных женщин на величину от 1 до 2 сигм оценивалось как отклонение в

1 балл, сдвиг в пределах от 2 до 3 сигм - как отклонение в 2 балла и свыше 3 сигм - соответственно в 3 балла (Адамян Л.В., Кулаков В.И., 1998).

Анализ содержания гормонов проведенный на 5-7 день менструального цикла у пациенток с гиперандрогенией показал повышение уровня ЛГ, соотношение ЛГ/ФСГ по сравнению с контрольной группой на 4 балла, увеличение тестостерона и индекса свободных андрогенов на 3 балла, уровень ДЭА-С и индекса свободных эстрогенов оказался повышенным на 2 балла, а инсулина на 1 балл. Во вторую фазу цикл отмечалось увеличение средних значений ЛГ – на 3 балла, соотношения ЛГ/ФСГ – на 2 балла, снижение уровня прогестерона на 1 балл.

У пациенток с гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией наблюдалось увеличение на 4 балла индекса свободных андрогенов, на 3 балла - уровня тестостерона, ЛГ, соотношения ЛГ/ФСГ, на 2 балла уровня - пролактина, ДЭА-С и индекса свободных эстрогенов. В секреторную фазу отмечалось увеличение пролактина, ЛГ на 2 балла, увеличение соотношения ЛГ/ФСГ на 1 балл, а также снижение прогестерона на 1 балл.

У больных гиперпролактинемией при исследованиях в первую фазу менструального цикла - уровень ЛГ, кортизола и соотношение ЛГ/ФСГ, инд. св. Э в эти дни менструального цикла оказались повышенными по сравнению с контрольной группой на 1 балл, концентрация пролактина на 3 балла, также наблюдалось повышение соотношения кортизол/инсулин на 3 балла. У женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла в первую фазу цикла, отличий в гормонограмме по сравнению с контрольной группой не наблюдалось.

В лютеиновую фазу менструального цикла наиболее выраженные нарушения в секреции гормонов выявлены у пациенток с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, при этом уровень эстрадиола оказался достоверно пониженным на 1 балл, а прогестерона на 2 балла. У пациенток с гиперпролактинемией во II фазе менструального цикла наблюдалось повышение пролактина на 3 балла, ЛГ на 1 балл и понижение прогестерона на 2 балла.

При ультразвуковом исследовании органов малого таза у пациенток с гиперандрогенией в 60,5% случаев наблюдались признаки генитального инфантилизма I-II степени, а в 51% наблюдений - признаки поликистозных яичников. Объем яичников составил ($13,8 \pm 1,1$ см³ и $12,9 \pm 1,1$ см³), гиперэхогенная капсула визуализировалась у 35% больных.

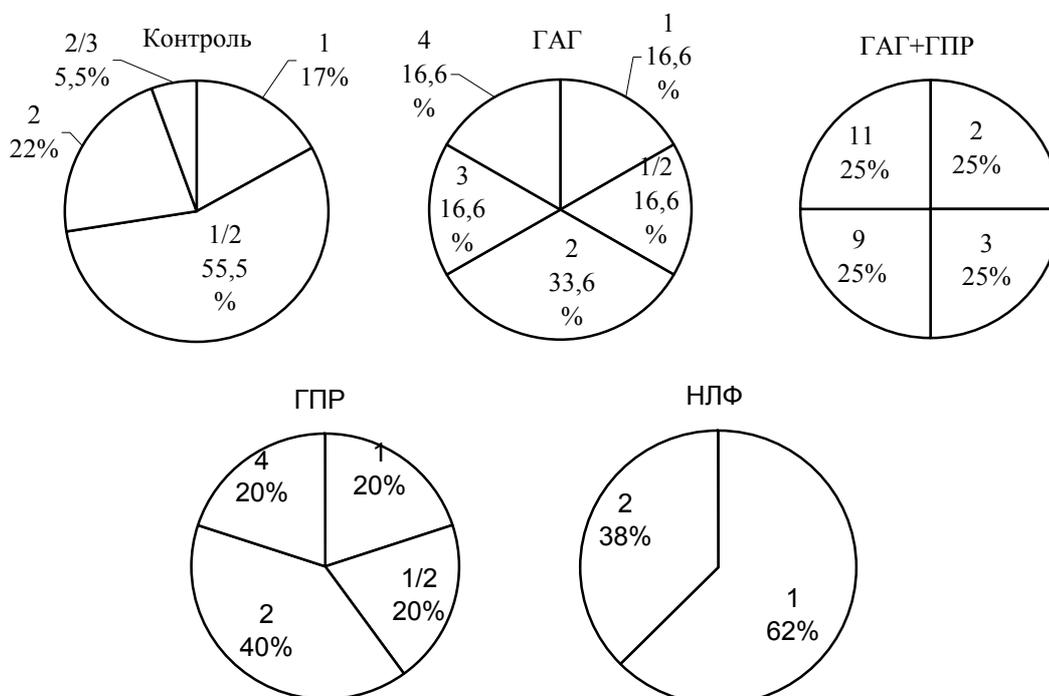
У больных с гиперандрогенией в 77% случаев наблюдался периферический тип яичников с двухсторонним их симметричным увеличением и множественными мелкими фолликулами, расположенными по периферии в кортикальном слое яичников. Строма занимала центральную часть яичника, была утолщена, имела повышенную эхогенность за счет гиперэхогенных включений. Еще у 23% обнаружен диффузный тип поликистозных яичников, при котором в увеличенных яичниках множественные фолликулы располагались по всему объему. У пациенток с

гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией признаки поликистозных яичников выявлены в 21% случаев, генитального инфантилизма у 62,5% женщин. Объем яичников составил (9,6±1,5 см³ и 9,1±1,2 см³), примордиальные фолликулы располагались по периферии, капсула яичников визуализировалась у 21% женщин.

У пациенток с гиперпролактинемией и у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла, признаки генитальный инфантилизм были выявлены у 39% и 33% женщин соответственно. У пациенток с гиперпролактинемией наблюдалось уменьшение длины яичников ($p < 0,05$), объем яичников составил (7,2±1,2 и 6,1±0,9 см³), а у пациенток с НЛФ (8,5±1,3 и 7,1±0,8 см³) достоверно не отличался от данных полученных в контрольной группе.

Половые стероиды являются непосредственными регуляторами функционального и морфологического состояния эндометрия в течение менструального цикла и в периимплантационном периоде являются синтезируемые в яичниках стероиды (Remohi J. et al. 1997; Pierro E. et al. 2001).

Особенностью морфологической картины эндометрия у пациенток с гиперандрогенией на 6-9 день менструального цикла явилось наличие в 16,6% случаев неравномерного отторжения желез эндометрия в фазе десквамации. В группе больных с гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией железистая гиперплазия эндометрия встречалась в 25% случаев, а признаки обратного развития эндометрия (фаза пролиферации с наличием в ней пучков спиралевидных сосудов) обнаружены у 25% пациенток (рис. 1).

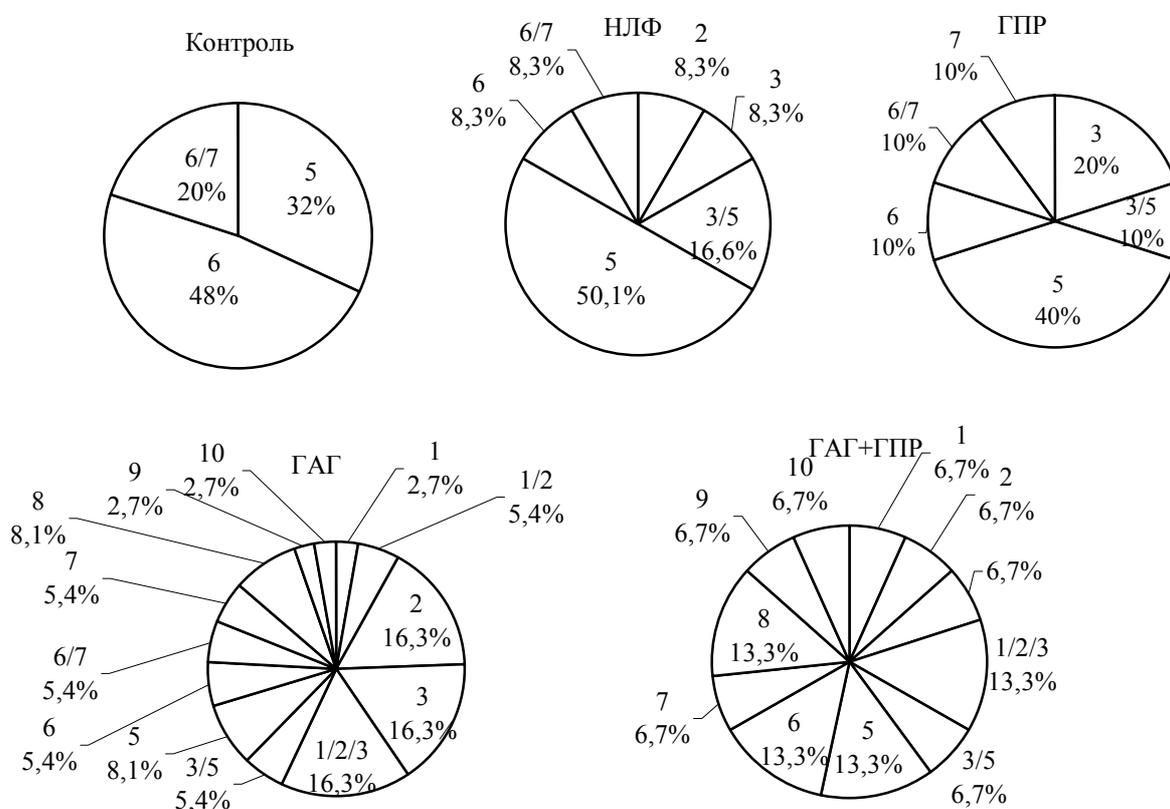


1 - ранняя стадия фазы пролиферации; 1/2 – ранняя + средняя стадии пролиферации; 2 - средняя стадия фазы пролиферации; 2/3 - средняя + поздняя стадии пролиферации; 3 - поздняя стадия фазы пролиферации; 4 - фаза десквамации; 9 – гиперплазия эндометрия; 11 – обратное развитие эндометрия.

Рис.1. Структура морфологической картины эндометрия на 6-9 дни менструального цикла у женщин с эндокринным бесплодием.

У пациенток с гиперпролактинемией в эндометрии преобладала картина средней стадии фазы пролиферации (40% случаев), а у 20% женщин отмечалась стадия пролиферации и обратное развитие эндометрия.

Во вторую фазу менструального цикла у пациенток с гиперандрогенией эндометрий соответствовал разным стадиям фазы пролиферации (суммарно 57% случаев). Одновременно поздняя стадия пролиферации и ранняя стадия фазы секреции встречались у 5,4% пациенток. Гипопластический и атрофический эндометрий встречался в 8,1% и 2,7% случаев соответственно, а гиперпластически измененный эндометрий - у 2,7% пациенток. Средняя стадия фазы секреции обнаружена лишь у 10,8% пациенток с гиперандрогенией.



1 - ранняя стадия фазы пролиферации; 1/2 - ранняя + средняя стадии пролиферации; 2 - средняя стадия пролиферации; 2/3 - средняя + поздняя стадии пролиферации; 3 - поздняя стадия пролиферации; 3/5 - поздняя пролиферация + ранняя секреция; 5 - ранняя стадия фазы секреции; 6 - средняя секреция; 5/6 - ранняя + средняя секреция; 7 - поздняя стадия секреции; 6/7 - средняя + поздняя секреция; 8а - гипопластический смешанный эндометрий; 8в - гипопластический нефункционирующий эндометрий; 9 - атрофия эндометрия; 10 гиперплазия эндометрия.

Рис.2. Структура морфологической картины эндометрия на 20-22 дни менструального цикла у женщин с эндокринным бесплодием.

При морфологическом исследовании слизистой эндометрия у пациенток с гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией в лютеиновой фазе менструального цикла сохранялись изменения, характерные для фазы пролиферации (суммарно - 33,5% случаев). Эндометрий в поздней

пролиферативной и ранней секреторной стадиях встречался в 6,7% случаев, гипопластический и атрофический эндометрий - (в 13,3% и 6,7% случаев соответственно). У 6,7% пациенток отмечалась железистая гиперплазия эндометрия, средняя стадия фазы секреции наблюдалась у 13,3% пациенток.

При гистологическом исследовании эндометрия на 20-22 день менструального цикла у пациенток с гиперпролактинемией и недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла выявлены менее выраженные нарушения морфологической структуры эндометрия по сравнению с другими группами обследуемых (эндометрий в поздней стадии фазы пролиферации и ранней стадии фазы секреции у 70 и 75% больных соответственно).

Наряду с морфологическим исследованием эндометрия у пациенток с изучаемыми формами эндокринного бесплодия проводилось определение экспрессии рецепторов половых стероидов и локальных иммунокомпетентные клетки эндометрия.

Наше исследование показало, что по сравнению с данными, полученными в контрольной группе, в первую фазу менструального цикла нарушение экспрессии рецепторов стероидных гормонов в функциональном слое эндометрия у пациенток с гиперандрогенией проявлялось тенденцией к снижению содержания рецепторов. У женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла нарушение рецепции проявлялось достоверным снижением уровня рецепторов стероидных гормонов в железах и рецепторов эстрогенов в строме функционального слоя эндометрия (табл. 2).

Во второй фазе цикла у пациенток с гиперандрогенией и у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла уровень рецепторов эстрогенов и прогестерона в железистом эпителии, а также уровень рецепторов прогестерона в строме функционального слоя эндометрия превышал соответствующий показатель контрольной группы. У пациенток этих групп отсутствовало достоверное снижение уровня рецепторов стероидных гормонов во II фазе менструального цикла, по сравнению с I фазой ($p > 0,05$).

Полученные результаты у женщин с гиперандрогенией вероятнее всего свидетельствовали о локальной гиперэстрогении в слизистой тела матки в сочетании с прогестероновой недостаточностью, поскольку повышенный уровень рецепторов половых стероидов в железах функционального слоя и рецепторов прогестерона в стромальном компоненте эндометрия сочетался с достоверно сниженным уровнем периферического эстрадиола ($p < 0,05$).

Качественно иные результаты рецептивности эндометрия обнаружены в группах с гиперпролактинемией и гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией, где выявлен достоверно повышенный уровень рецепторов половых стероидов в первой фазе менструального цикла ($p < 0,01$). Судя по полученным результатам, для обеих групп женщин характерна локальная гиперэстрогения на фоне тенденции к увеличению уровня периферического эстрадиола.

Таблица 2

Содержание рецепторов стероидных гормонов в функциональном слое эндометрия женщин с эндокринным бесплодием

Структура эндометрия		6-9 день	20-22 день	
Контроль (n-33)	RE2	Строма	200,3 \pm 3,5	77,6 \pm 4,6###
		Железистый эпителий	208,1 \pm 3,1	78,0 \pm 4,8###
	RP	Строма	201,4 \pm 2,8	92,9 \pm 5,4###
		Железистый эпителий	205,0 \pm 2,8	82,7 \pm 5,7###
ГАГ (n-43)	RE2	Строма	181,4 \pm 41,4	115,9 \pm 17,6
		Железистый эпителий	164,3 \pm 45,3	136,8 \pm 19,3**
	RP	Строма	200,0 \pm 35,4	164,6 \pm 16,1**
		Железистый эпителий	180,0 \pm 41,5	158,9 \pm 16,9**
ГАГ+ГПР (n-24)	RE2	Строма	240,0 \pm 0,1**	107,9 \pm 28,8#
		Железистый эпителий	232,5 \pm 7,5**	112,9 \pm 33,5#
	RP	Строма	247,5 \pm 7,5**	168,6 \pm 30,6**
		Железистый эпителий	240,0 \pm 12,2**	127,9 \pm 34,3#
ГПР (n-23)	RE2	Строма	246,0 \pm 12,9***	87,0 \pm 22,7###
		Железистый эпителий	268,0 \pm 17,1***	110,5 \pm 28,5##
	RP	Строма	248,0 \pm 13,2***	164,0 \pm 22,2#***
		Железистый эпителий	282,0 \pm 9,7***	143,0 \pm 32,0#*
НЛФ (n-18)	RE2	Строма	173,0 \pm 20,5*	110,0 \pm 29,3
		Железистый эпителий	182,0 \pm 17,1*	179,2 \pm 29,9***
	RP	Строма	174,0 \pm 28,6	164,2 \pm 30,1**
		Железистый эпителий	178,0 \pm 12,0**	177,5 \pm 33,8***

Примечание: данные представлены в виде $M \pm m$,
(p<0,05), ## (p<0,01) - достоверность между фазами менструального цикла,
*(p<0,05), ** (p<0,01) - достоверность между исследуемыми группами.

Во второй фазе цикла у пациенток с гиперпролактинемией отмечалась повышенная экспрессия рецепторов прогестерона в строме и железах функционального слоя эндометрия, а у пациенток с гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией в строме функционального слоя эндометрия. Наличие повышенного уровня рецепторов прогестерона 2-ю фазу менструального цикла, вероятно, связано с недостаточным снижением их уровня под влиянием прогестерона вследствие резкого уменьшения его секреции в этот период.

Фактором, способствующим повышению рецепторной активности эндометрия у женщин с гиперандрогенией, могло явиться конкуренция андрогенов с прогестероном на метаболическом уровне. Прогестерон, в эндометрии, увеличивая активность 17-в-гидроксистероиддегидрогеназы, превращает эстрадиол в менее активный эстрон. Андрогены противодействуют этому эффекту прогестерона, способствуя тем самым сохранению пролиферативного действия эстрадиола. Возможно, что этот механизм способствует сохранению пролиферативного и гиперпластического эндометрия во 2-й фазе менструального цикла у больных с гиперандрогенией.

В последние годы в литературе появились данные о взаимосвязи иммунной, эндокринной и репродуктивной систем женского организма

(Гадиева Ф.Г. и соавт., 2001). Нарушения локального иммунного статуса эндометрия, формирующиеся в условиях повышенной секреции надпочечниковых и яичниковых андрогенов, могут приводить к дефектам имплантации, повторным абортam на ранних сроках беременности, бесплодию. В течение менструального цикла по всей толще эндометрия имеются CD3+, CD8+, CD20+, CD56+, CD68+-клетки, количество которых меняется в зависимости от фазы цикла. Нами выявлено, что в эндометрии фертильных женщин к периимплантационному периоду происходило достоверное повышение уровня CD3+, CD8+, CD56+-позитивных клеток по сравнению с первой фазой менструального цикла. Содержание В-клеток колебалось, но оставалось на относительно низком уровне в течение всего менструального цикла. Кроме этого отмечалось незначительное увеличение ($p > 0,05$) цитотоксического индекса эндометрия ($CD3+CD8/CD56$) к периимплантационному периоду. Уровень CD68+ наоборот снижался во второй фазе цикла, вероятно под иммуносупрессорным влиянием прогестерона.

Данные нашей работы, свидетельствуют о том, что эндокринный баланс влияет на уровень иммунных клеток в эндометрии и имеет циклический характер изменений, хорошо согласуются с мнением других авторов о гормональной зависимости иммунокомпетентных клеток эндометрия (Bulmer J.N. et al., 1988; Jones R.K. et al., 1997; Kodama T. et al., 1998; Searle R.F. et al., 1999).

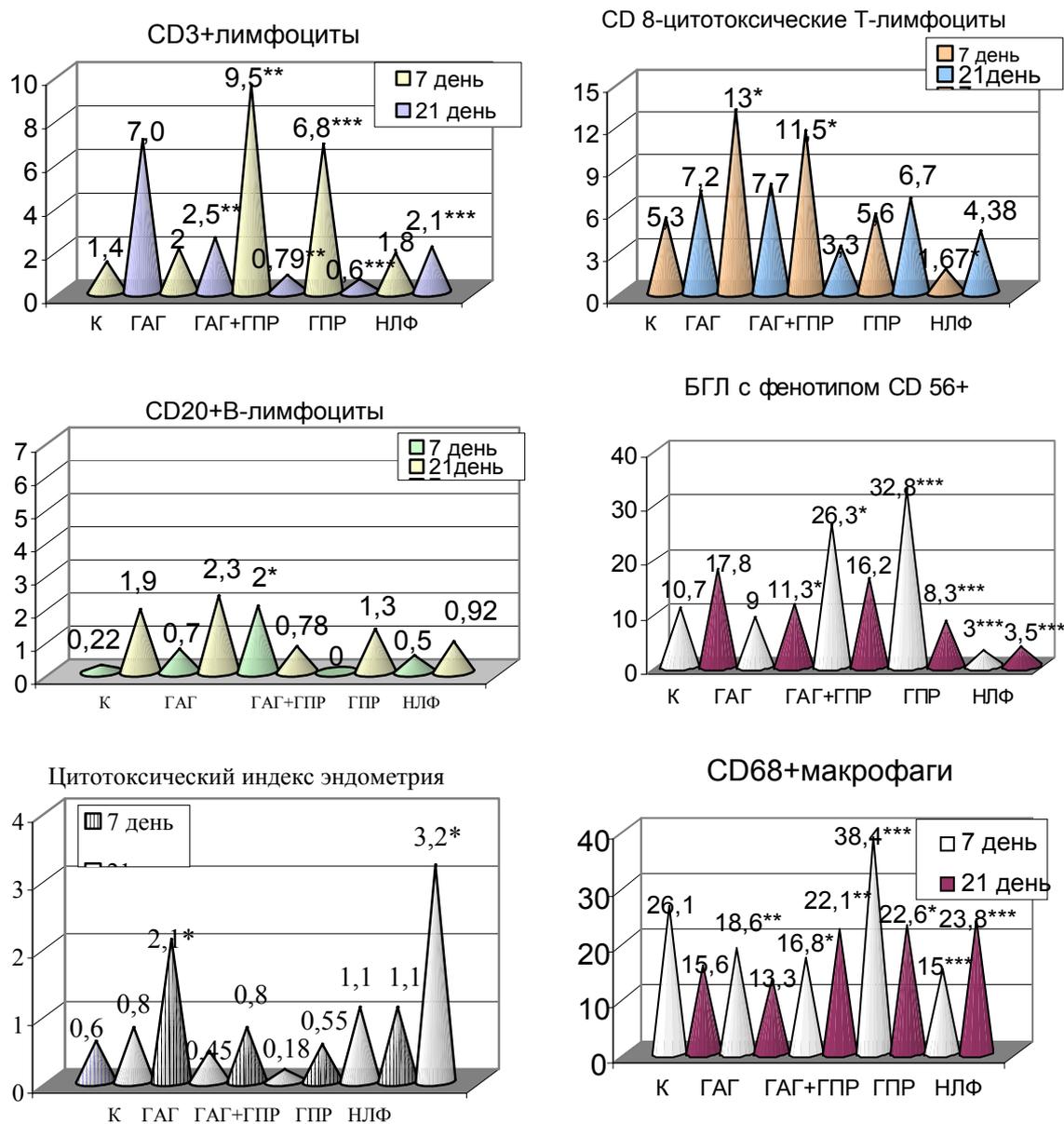
Повышение уровня CD3+-лимфоцитов в первой фазе цикла у пациенток с гиперпролактинемией и при гиперандрогении в сочетании с гиперпролактинемией, вероятно, связано с локальной гиперэстрогенией характерной для этих больных (рис. 4). Во второй фазе менструального цикла у всех пациенток с изучаемыми формами эндокринного бесплодия уровень CD3+-позитивных клеток был достоверно снижен по сравнению с данными, полученными в контрольной группе. По-видимому, это связано с прогестероновой недостаточностью наблюдаемой нами у этих больных.

Наши данные совпадают с мнением исследователей указывающих, что на нормальном эндокринном фоне в секреторную фазу происходит активация супрессорного звена иммунитета, это физиологически необходимо для нормального протекания процессов оплодотворения и имплантации (Damario M.A. et al., 2001). Однако у пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией увеличение количества супрессорно-цитотоксических клеток (CD8+) в эндометрии наблюдалось в первой фазе менструального цикла (рис. 4).

Как известно, основная эффекторная функция В-клеток - участие в формировании гуморального иммунного ответа посредством активной продукции специфических иммуноглобулинов. Во всех исследуемых группах наблюдалось незначительное увеличение количества В-лимфоцитов ($p > 0,05$) в динамике менструального цикла.

Доказано, что большие гранулярные лимфоциты с фенотипом (CD56+) могут регулировать формирование плаценты, отвечают за локальную

супрессию материнских иммунных ответов на бластоцисту при имплантации и к клеткам трофобласта. Большие гранулярные лимфоциты могут служить хорошим контролем гормональной дифференциации эндометрия вследствие высокой чувствительности к прогестерону. В нашем исследовании отмечалось снижение средних значений (CD56+) на 20-22 день менструального цикла во всех группах больных с эндокринным бесплодием по сравнению с данными, полученными в контрольной группе (Jones R.K. et al., 1997; King A. et al., 1998).



Примечание: *($p < 0,05$), ** ($p < 0,01$) - достоверность между исследуемыми группами.

Рис.4 Содержание иммунокомпетентных клеток в эндометрии женщин с эндокринным бесплодием.

Как известно, для успешной имплантации необходим иммунологический баланс между эмбрионом и эндометрием. Цитотоксический индекс может выступать маркером успешной имплантации трофобласта в эндометрий. В последнее время в качестве индикатора цитотоксической активности эндометрия предложено использование отношения CD3+ и CD8+ Т-

лимфоцитов к CD56+ БГЛ клеткам может являться индикатором локального контроля клеточной инвазии в эндометрии (Arck P.C. et al., 2000). У пациенток с гиперандрогенией отмечалось увеличение цитотоксического индекса эндометрия в первой фазе цикла, у пациенток с НЛФ во второй фазе менструального цикла.

Уровень эстрадиола в периферическом кровотоке определяет миграцию макрофагов в эндометрий, поскольку индуцирует секрецию MCP-1, белка хемоаттракции моноцитов (Arici A. et al., 1999). В нашем исследовании макрофагальная инфильтрация эндометрия обнаруженная у пациенток с гиперпролактинемией в первую и вторую фазы цикла, у женщин с недостаточностью лютеиновой фазы менструального цикла и в группе пациенток с гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией во вторую фазу менструального цикла, по-видимому, была связана с локальной и/или периферической гиперэстрогенией у пациенток с ГПР и ГАГ+ГПР.

При характерном для недостаточности лютеиновой фазы менструального цикла снижении уровня продукции эстрадиола неполноценным доминантным фолликулом, макрофагальная инфильтрация эндометрия, вероятно, связана с монотонной секрецией эстрадиола в течение всего менструального цикла, на фоне выраженной прогестероновой недостаточности во второй фазе цикла. Кроме того, эстрадиол и прогестерон способны увеличивать жизнеспособность макрофагов.

В клетках макрофагальных, но не Т-лимфоцитарных линий продемонстрировано присутствие эстрогеновых и прогестероновых рецепторов, что предполагает наличие зависимого от стероидных гормонов механизма контроля популяции этих клеток в эндометрии (Vegeto E. et al., 1999).

Таким образом, наши исследования выявили выраженный полиморфизм морфологической структуры эндометрия у женщин с эндокринными формами бесплодия сопровождающийся нарушениями экспрессии рецепторов половых стероидов и локального иммунного статуса.

Изучение влияния различных факторов (простагландинов, цитокинов, и др.) на уровень рецепторов половых стероидных гормонов и поиск средств, нормализующих функциональное состояние рецепторов в ткани эндометрия и обладающих иммуномодулирующим эффектом, представляет научно-практическую значимость для лечения женского бесплодия, обусловленного гиперандрогенией, гиперпролактинемией и гиперандрогенией в сочетании с гиперпролактинемией.

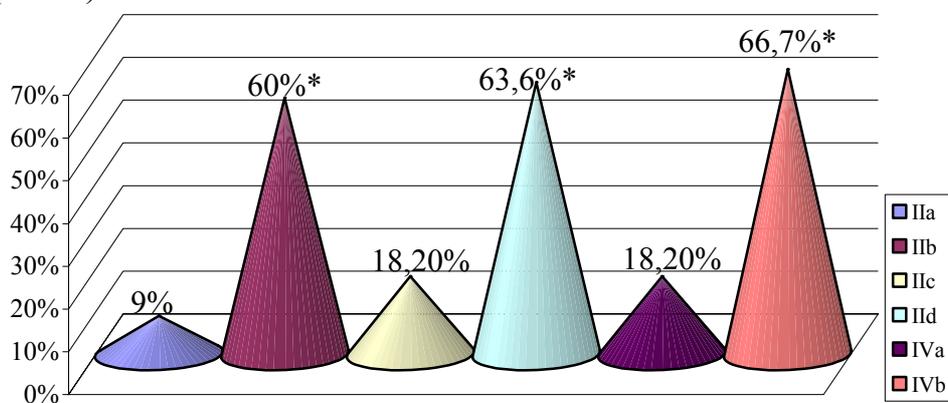
В нашей работе через 3 месяца после проведения комплексного лечения, включающего применение индивидуально подобранных медикаментозных препаратов и свечей «Виферон» по 500000 ед. x 2 раза в день с 5 по 14 день менструального цикла местно во влагалище, для оценки эффективности проведенной терапии у пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией проводилось исследование уровня гормонов крови, морфологическое, иммуногистохимическое исследование эндометрия.

У пациенток во всех исследуемых группах после лечения отмечалось улучшение морфологической картины эндометрия. Однако в группах пациенток с эндокринным бесплодием, где не применялась иммуномодулирующая терапия, сохранялись нарушения локального иммунного статуса и экспрессии рецепторов половых стероидов.

Полученные нами результаты свидетельствуют о том, что применение комплексного лечения, включающего гормональный препарат и интерферонотерапию, позволяет повлиять на уровень рецепторов половых стероидных гормонов в эндометрии. По нашим данным у пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией, у которых до лечения отмечалось повышение уровня RP и RE в строме и железах функционального слоя эндометрия, после лечения наблюдается снижение их уровня, у больных с отрицательной экспрессией рецепторов стероидных гормонов – наблюдалось появление рецепторов. При этом интерферонотерапия способствовала повышению чувствительности RP и RE к специфическому гормональному лечению.

Эффективность комплексного применения лекарственных препаратов оценивалась по количеству случаев наступления беременности в течение одного года после проведенного лечения, по сравнению с общим числом пролеченных пациенток в этой группе, без дополнительного назначения других лекарственных средств. Динамика показателей наступления беременности оценивалась через 3-6-12 месяцев после комбинированного лечения, методом динамического опроса.

У 40% женщин беременность наступила в течение первых 3-х месяцев после окончания терапии. В группах женщин, применявших комплексное лечение: препарат «Диане-35» и свечи «Виферон», препарат «Дексаметазон» и свечи «Виферон», препарат «Бромкриптин» и свечи «Виферон», наблюдалось большая частота наступления беременности по сравнению с группами пациенток, где применяли только коррекцию гормональных нарушений ($p < 0,05$) (рис. 5).



Достоверность между группами *($p < 0,05$)

Рис.5 Частота наступления беременности у женщин с бесплодием, обусловленным ГАГ и ГПР после лечения.

Таким образом, предлагаемый способ лечения эндокринных форм бесплодия, с использованием комбинированного применения гормональных препаратов и свечей «Виферон» позволяет повысить эффективность терапии, увеличить процент наступления беременности.

Полученные в настоящем исследовании данные позволяют рекомендовать свечи «Виферон» для использования в клинике женского бесплодия как препарат способный значительно улучшить состояние локального иммунного статуса эндометрия и нормализовать чувствительность рецепторов стероидных гормонов к специфическому гормональному лечению. Учитывая иммуномодулирующие и рецептормодифицирующие возможности свечей «Виферон» на уровне эндометрия представляется весьма перспективным использование этого препарата в комплексном лечении эндокринных форм женского бесплодия.

Выводы:

1. Снижение стероидной активности яичников, наблюдаемое при гиперандрогении и гиперпролактинемии, приводит к нарушению экспрессии стероидных гормонов и изменению уровня CD⁺-позитивных клеток в функциональном слое эндометрия, в результате чего изменяется его структура и развивается функциональная неполноценность.
2. Экспрессия рецепторов стероидных гормонов в функциональном слое эндометрия и состояние локального иммунного статуса у пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией носит циклический характер, и зависит не только от уровня половых стероидных гормонов в периферической крови, но и от локальной гиперэстрогении.
3. Изменение гормонального статуса у пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией и степень выраженности клеточной пролиферации эндометрия взаимосвязаны с изменениями рецепторного и иммунного статуса эндометрия, и являются маркерами нарушений менструальной и репродуктивной функции у женщин.
4. Интерферонотерапия способствует улучшению экспрессии рецепторов половых стероидных гормонов и локального иммунного статуса в эндометрии у больных с гиперпролактинемией и гиперандрогенией
5. Назначение препаратов интерферона (свечей «Виферон»), обладающих рецепторокорректирующим и иммуномодулирующим действием на эндометрий, повышает эффективность реабилитации репродуктивной функции у пациенток с эндокринным бесплодием.

Практические рекомендации.

1. У пациенток с эндокринным бесплодием, обусловленным гиперандрогенией и в гиперпролактинемией необходимо определять уровень рецепторов стероидных гормонов и CD³⁺, CD⁸⁺, CD²⁰⁺, CD⁵⁶⁺, CD⁶⁸⁺-позитивных клеток в функциональном слое эндометрия в течение менструального цикла.
2. С учетом этиопатогенетических механизмов развития неполноценной трансформации эндометрия у пациенток с гиперандрогенией и гиперпролактинемией с целью коррекции экспрессии рецепторов

стероидных гормонов и уровня иммунокомпетентных клеток в функциональном слое эндометрия следует применять препараты с избирательным действием на эндометрий (свечи «Виферон»).

3. Для улучшения эффективности лечения бесплодия, обусловленного гиперандрогенией и гиперпролактинемией, рекомендуется наряду с применением гормональных препаратов назначать свечи «Виферон» по 500000 МЕ x 2 раза в день с 5 по 14 день менструального цикла, местно во влагалище, в течении 3-х месяцев.
4. Рекомендовать свечи «Виферон» для использования в клинике женского бесплодия как препарат, способствующий нормализации уровня и чувствительности рецепторов стероидных гормонов к специфическому гормональному лечению, а также значительно улучшить состояние локального иммунного статуса эндометрия.

Список работ, опубликованных по теме диссертации

1. Морфология эндометрия при эндокринном бесплодии у женщин // Сборник трудов по материалам IV Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка». – Москва, 2002. – С. 119-120 /Соавт. В.Б. Цхай, М.В. Яманова, А.В. Светлаков, А.А. Барановский/.
2. Роль локального иммунного статуса эндометрия в патогенезе эндокринного бесплодия. (Обзор литературы) // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2002. – Вып. 9. – С.301-311 / Соавт. В.Б. Цхай, М.В. Яманова, А.В. Светлаков/.
3. Патоморфологические особенности эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием // Сборник научных трудов «Современные подходы к лечению бесплодия». - Екатеринбург, 2002. - С. 43. /Соавт. В.Б. Цхай, М.В. Яманова, А.В. Светлаков, А.А. Барановский/.
4. Иммунный статус и морфологическая картина эндометрия у женщин с эндокринным бесплодием // Тезисы докладов по материалам IV Российского научного форума «Мать и дитя». - Москва, 2002. – С. 151-152.
5. Особенности регуляции циклических изменений эндометрия у женщин, страдающих эндокринным бесплодием // Проблемы репродукции. – 2003. - №4. – С. 64-70. / Соавт. М.В. Яманова, А.В. Светлаков, А.Б. Салмина, В.Н. Эллиниди, В.Б. Цхай, Т.В. Соколова/.
6. Рецепция и морфология эндометрия при эндокринном бесплодии, обусловленном гиперпролактинемией // Сборник научных трудов. «Актуальные вопросы морфологии». - Красноярск, 2003. – С. 63-65.
7. Локальный иммунный статус эндометрия у женщин с бесплодием, обусловленным гиперандрогенией // Вестник перинатологии, акушерства и гинекологии. – Красноярск, 2003. – Вып. 10. – С. 517-522. / Соавт. В.Б. Цхай, М.В. Яманова, А.В. Светлаков/.
8. Факторы, влияющие на эндокринное бесплодие у женщин // Сборник научных трудов. «Актуальные вопросы медицины и новые технологии». – Красноярск, 2003. - С. 80- 84.

9. Иммуный статус эндометрия и общий иммунитет у женщин с бесплодием, обусловленным гиперандрогенией // Сборник трудов по материалам V Российского научного форума «Охрана здоровья матери и ребенка». – Москва, 2003. – С. 319-320. /Соавт. В.Б. Цхай, М.В. Яманова, А.В. Светлаков, А.А. Барановский/.
10. Endometrial factors of implantation failure in endocrine infertility // Abstracts. «19th ESHRE Annual Meeting, Madrid». - Human Reproduction, 2003. - Vol. 18, suppl. 1. P. XVIII94-95. /M.V. Yamanova, A.V. Svetlakov, A.B. Salmina, V.B. Tchay, V.N. Ellinidi, T. Sokolova/.

Список принятых сокращений

РР - рецепторы прогестерона

РЕ - рецепторы эстрогенов

ЛГ – лютеинизирующий гормон

ФСГ – фолликулостимулирующий гормон

ЛГ/ФСГ – лютеинизирующий/фолликулостимулирующий гормоны

ТТГ – тиреотропный гормон

Е2 – эстрадиол

Р – прогестерон

И – инсулин

Т – тестостерон

ДЭА-С – дегидроэпиандростерона сульфат

Ин. св. А – индекс свободных андрогенов

ПССГ – половой стероид связывающий глобулин

ПРЛ - пролактин

К – кортизол

ГАГ – гиперандрогения

ГПР – гиперпролактинемия

ГАГ+ГПР – гиперандрогения и гиперпролактинемия

НЛФ – недостаточность лютеиновой фазы менструального цикла

ИМТ - индекс массы тела

ОТ/ОБ – окружность талии/окружность бедер

БГЛ – большие гранулярные лимфоциты

CD3+ - поверхностный антиген Т-лимфоцитов

CD8+ - поверхностный антиген цитотоксических Т-лимфоцитов

CD20+ - поверхностный антиген В-клеток

CD56+ - поверхностный антиген БГЛ

CD68+ - поверхностный антиген эндометриальных макрофагов