

## ОСЛОЖНЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А., Рябова С.А.

*ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России, Самара, e-mail: yra.75@inbox.ru*

В настоящее время эндометриоз является одной из причин осложнений гестации, поэтому актуальными остаются вопросы влияния данного заболевания на течение беременности. В статье представлены данные о проведении комплексного обследования 80 беременных женщин, ранее леченных по поводу генитального эндометриоза и длительно получавших гормональное лечение в догестационном периоде. Контрольную группу составили 50 здоровых беременных женщин. Применялись иммуноферментный анализ, иммунолюминесцентный и биохимический методы, морфологическое исследование последов. Все пациентки проживали в экологически неблагоприятном регионе с высокой техногенной нагрузкой (г.о. Самара). В результате выделены факторы, отягощающие течение беременности и родов, критические сроки гестации, патофизиологические механизмы осложненного течения беременности, что позволяет обосновать методы профилактики и лечения у данного контингента.

Ключевые слова: генитальный эндометриоз, беременность, роды, апоптоз, фактор роста плаценты, щелочная фосфатаза.

## COMPLICATIONS OF PREGNANCY AND CHILDBIRTH IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

Martynova N.V., Lipatov I.S., Tezиков Yu.V., Ovchinnikova M.A., Ryabova S.A.

*Samara State Medical University, Samara, e-mail: yra.75@inbox.ru*

Currently, endometriosis is one of the reasons of gestational complications, so the question remains the impact of this disease on pregnancy. The article presents data on the conduct of a comprehensive survey of 80 pregnant women previously treated for endometriosis and receiving long-term hormonal treatment in dogestation period. The control group consisted of 50 healthy pregnant women. We used an enzyme immunoassay, immunoluminescent and biochemical methods, morphological study of placentas. All the patients lived in ecologically unfavorable region with a high anthropogenic load (g.o. Samara). The study has identified factors aggravating the course of pregnancy and delivery, a critical time of gestation, the pathophysiologic mechanisms of complications during pregnancy that can justify the methods of prevention and treatment in this population.

Keywords: genital endometriosis, pregnancy, childbirth, apoptosis, growth factor placental alkaline phosphatase.

Загрязнение окружающей среды принимает все большие размеры в масштабах всей планеты [8,10]. Состояние здоровья беременной женщины, по данным Всемирной Организации Здравоохранения, на 20–25 % зависит от состояния окружающей среды. Нарушение экологических условий заключается в появлении факторов, характеризующихся малой интенсивностью и большой длительностью воздействия, неблагоприятно влияющих на многие функции организма [1]. Репродуктивная система является одной из наиболее чувствительных систем организма, реагирующих на загрязнение окружающей среды [7]. Установлено, что экологически вредные факторы независимо от их природы вызывают сходные нарушения функций репродуктивной системы женского организма и являются одной из главных причин развития генитального эндометриоза. Учитывая это, ряд

исследователей предлагает использовать показатели состояния репродуктивной системы женщин при оценке экологической ситуации в том или ином регионе [9].

Генитальный эндометриоз относится к наиболее распространенным гинекологическим заболеваниям и наиболее часто встречается в репродуктивном возрасте – от 20 до 40 лет. Поэтому проблема генитального эндометриоза актуальна для молодых женщин, так как заболевание сопровождается значительными нарушениями репродуктивной функции, стойким болевым синдромом, нарушением функции смежных органов, а также изменением общего состояния больных, снижением трудоспособности [2]. В последние годы отмечено увеличение частоты генитального эндометриоза почти в 1,5 раза, особенно у молодых женщин в экологически неблагоприятных регионах с высоким уровнем техногенной нагрузки (г.о. Самара), которые планируют в будущем беременность и роды [3, 11].

Современные хирургические методы лечения генитального эндометриоза в сочетании с послеоперационной противорецидивной гормональной терапией позволяют многим пациенткам, страдавшим бесплодием, восстановить и выполнить свою генеративную функцию [2]. Однако результаты такого лечения остаются неудовлетворительными, так как фертильность восстанавливается в 20–53 % случаев, а также наблюдается высокая частота рецидивирования заболевания [5, 6]. При этом не менее важной проблемой остается достижение благоприятных гестационных и перинатальных исходов у женщин, получавших лечение по поводу эндометриоза.

**Целью исследования явилось** выделение факторов, отягощающих течение беременности и родов, патофизиологических механизмов и критических сроков осложненного течения беременности при генитальном эндометриозе для обоснования лечебно-профилактических мероприятий.

#### **Материал и методы исследования**

Нами проведено комплексное обследование 80 беременных (основная группа), ранее пролеченных по поводу генитального эндометриоза, в возрасте от 22 до 36 лет (в среднем  $26 \pm 2,5$  года). По поводу наружного генитального эндометриоза различной степени тяжести пролечено 50 женщин, внутреннего – 30 женщин. Все беременные являлись жительницами г.о. Самара (средний срок проживания составил  $19 \pm 4$  лет). Пациентки с первичным и вторичным бесплодием составили соответственно 30 % и 70 %. Несмотря на наличие отклонений в секреции гормонов, у большинства пациенток с генитальным эндометриозом сохранялся двухфазный менструальный цикл, с преимущественно неполноценной второй фазой цикла. В контрольную группу вошли 50 здоровых женщин в возрасте от 20 до 36 лет (в среднем  $25 \pm 2,3$  года) с нормально протекающей беременностью, которая закончилась физиологическими срочными родами через естественные родовые пути.

При наружном генитальном эндометриозе на первом этапе лечения проводилась органосохраняющая эндоскопическая операция (коагуляция очагов эндометриоза, вылушивание эндометриоидных кист яичников с коагуляцией ложа, рассечение спаек). На втором этапе все женщины получали гормонотерапию (антигонадотропины, агонисты гонадолиберина, диеногест) в сочетании с корректорами метаболизма, иммуномодуляторами, антиоксидантами, антиагрегантами, использовалась светотерапия видимым инфракрасным поляризованным светом лампы Биоптрон (Швейцария). При внутреннем генитальном эндометриозе пациентки получали лечение, аналогичное второму этапу у женщин с наружными формами заболевания. Беременность наступила через 3–10 месяцев после отмены гормонотерапии.

Учитывая, что контроль гестационного процесса может осуществляться путем определения состояния процессов апоптоза, клеточной пролиферации, энергообмена, гормонального статуса, сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза [4, 8, 10], всем беременным, наряду с общепринятыми клиническими и лабораторно-инструментальными (исследование крови, мочи, УЗИ, УЗДГ, КТГ) методами, проводилось определение в крови уровней маркеров апоптоза (лимфоциты CD95+; ФНО $\alpha$ ), концентрации фактора роста плаценты (ФРП), плацентарной щелочной фосфатазы (ПЩФ), эстриола, кортизола, адгезивных свойств и индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов. Использовались иммунолюминесцентный, иммуноферментный, радиоиммунный методы исследования. ФРП и ФНО $\alpha$  определяли иммуноферментным методом с помощью наборов реагентов «P&Dsystems» (Великобритания) и ООО «Протеиновый контур» (г. Санкт-Петербург), ПЩФ на биохимическом анализаторе «Ультра» с использованием реагентов фирмы «КОНЕ» (Финляндия), идентификацию фенотипа лимфоцитов (L CD95+) осуществляли стандартным методом иммунофлюоресцентного анализа с использованием моноклональных антител к поверхностному антигену CD95+ лимфоцитов человека и меченных FITCFab-фрагментов антимышинных иммуноглобулинов производства НПФ «МедБиоСпектр» (Россия). Уровень гормонов определялся радиоиммунным методом (стандартные наборы «Kit», Германия). Оценка тромбоцитарного звена осуществлялась с применением автоматического счетчика «Тромбоcounter» (Франция), агрегометра Payton (США). В работе применялись статистические методы дескриптивной статистики, корреляционного анализа. Определение статистической разницы между данными в основной и контрольной группах проводилось с использованием критерия Стьюдента и дисперсионного анализа по Фишеру – Снедекору, U-критерия Манна – Уитни.

### **Полученные результаты и их обсуждение**

У беременных, ранее пролеченных по поводу генитального эндометриоза, гестационный процесс был осложнен в 100 % наблюдений. Угроза раннего и позднего выкидыша в сроках 6–9 нед. и 18–22 нед. отмечена у 50 % и 30 % соответственно. Преждевременные роды в 32–36 нед. имели место у 25 % женщин. Плацентарная недостаточность различной степени тяжести выявлена у всех обследованных беременных, причем компенсированная у 65 %, субкомпенсированная у 25 %, декомпенсированная у 10 %. Нарушение маточно-плацентарного кровотока IA степени выявлено у 20 % женщин, плодово-плацентарного IB степени – у 15 %, нарушения II степени – у 10 %, нарушений III степени выявлено не было. Хроническая гипоксия плода отмечена у 35 % беременных, задержка роста плода – у 20 %, в том числе сочетание гипоксии и задержки роста плода – у 15 %. Ультразвуковое исследование в динамике с ранних сроков беременности (I триместр) показало, что из 16 наблюдений задержки роста плода в 12 (75 %) имело место отставание гестационного возраста плода (эмбриона) на 1–2 недели. Следовательно, задержка роста плода может быть прогнозируемой с ранних сроков гестации и диагностируется в 75 % наблюдений у женщин с иммунопатологическими и дисгормональными процессами в догестационном периоде.

В родах аномалии родовой деятельности были диагностированы у 60 % рожениц основной группы. Общая кровопотеря в родах превышала данные контрольной группы на  $108 \pm 30$  мл. Операция кесарева сечения в группе женщин, ранее леченных по поводу генитального эндометриоза, составила 35 %. Показаниями к оперативному родоразрешению являлись: длительное бесплодие, плацентарная недостаточность (гипоксия и задержка роста плода) с другими отягчающими обстоятельствами, несостоятельность зоны предыдущего разреза на матке, нарастание степени тяжести преэклампсии, упорная слабость родовой деятельности.

Оценка новорожденных основной группы по шкале Апгар при рождении через естественные родовые пути в среднем составила  $7 \pm 1,1$  балла, путем кесарева сечения –  $6,6 \pm 0,8$  балла, что свидетельствует, с одной стороны, о том, что данные женщины относятся к группе высокого перинатального риска, а с другой стороны, о своевременной и адекватно выбранной тактике родоразрешения в интересах плода.

В ходе исследования нами выявлены некоторые патогенетические механизмы развития осложнений периода гестации у данного контингента женщин. Так, несмотря на проведение гормональной (Дюфастон, Утрожестан) и иммунокорректирующей терапии (Неовир, Виферон), лечения, направленного на улучшение реологических свойств (Курантил), окислительно-восстановительного и коагуляционного потенциала крови (витамин Е, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты), у беременных основной группы было отмечено

повышение уровня маркеров апоптоза и отличная от контрольной группы динамика маркеров клеточной пролиферации и клеточного энергообеспечения в сроки беременности, определенные нами по клиническим данным как критические – 6–12 нед., 18–22 нед., 30–34 нед. (таблица).

Мониторинг показателей запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации и энергообеспечения у обследованных беременных (медиана (межквартильный интервал 25–75 квартиль))

Срок беременности (нед)	Беременные, пролеченные по поводу эндометриоза (n=80)				Контрольная группа беременных (n=50)			
	Л CD95+ (%)	ФНО $\alpha$ (пкг/мл)	ФРП (пкг/мл)	ПЩФ (Е/л)	Л D95+ (%)	ФНО $\alpha$ (пкг/мл)	ФРП (пкг/мл)	ПЩФ (Е/л)
6-12	42* (36-49)	102* (69-143)	77* (67-89)	125* (111-139)	29 (24-34)	29 (21-37)	109 (98-118)	85 (68-94)
18-22	36* (32-43)	95* (74-117)	272* (249-291)	212* (181-243)	19 (16-23)	36 (30-44)	382 (358-405)	126 (113-144)
30-34	49* (44-56)	425* (364-472)	241* (219-261)	263* (235-289)	24 (18-29)	71 (52-88)	363 (338-395)	121 (109-135)

\* – различия статистически значимы по сравнению с контрольной группой (P < 0,05).

Анализ результатов лабораторного тестирования показал, что уже в I триместре беременности изученные показатели (Л CD95+, ФНО $\alpha$ , ФРП, ПЩФ) статистически значимо отличались от данных контрольной группы, чем, по-видимому, можно объяснить выявленные осложнения с ранних сроков гестации (угроза выкидыша – 32,6 %, отставание в развитии эмбриона). Во второй половине беременности (18–22 нед., 30–34 нед.) выявленная закономерность сохранилась: содержание лимфоцитов с фенотипом CD 95+ выше в 1,9 раза и в 2 раза; концентрация ФНО $\alpha$  выше в 2,6 раза и в 6 раз; уровень ФРП ниже – в 1,4 раза и в 1,5 раза; уровень ПЩФ выше – в 1,7 раза и в 2,2 раза соответственно срокам. Следовательно, у беременных с генитальным эндометриозом в динамике гестации нарастают взаимосвязанные между собой процессы запрограммированной клеточной гибели, клеточной пролиферации и энергообеспечения, чем мы и объясняем высокую частоту реализации плацентарной недостаточности (65 %), связанных с ней хронической гипоксии (51 %) и задержки роста плода (41 %), преждевременных родов (26 %), аномалий родовой деятельности, неподдающихся медикаментозной коррекции (18 %). Подтверждает данное заключение и то, что у беременных, ранее пролеченных по поводу генитального эндометриоза, первоначально наблюдается особое напряжение фетоплацентарного комплекса в сроке 18–22 нед. с повышением уровня эстриола на 40 % по сравнению с

контролем. Это свидетельствует о компенсированном состоянии метаболических процессов фетоплацентарного комплекса с последующей их декомпенсацией, что коррелирует со значительным ростом маркеров апоптоза. Так, имело место снижение уровня эстриола в сроке 30–34 нед. в среднем на 15 %.

Оценка тромбоцитарного звена гемостаза в динамике беременности женщин основной группы показала достоверное повышение индуцированной коллагеном агрегации тромбоцитов и их адгезивных свойств с ранних сроков гестации по сравнению с контролем ( $P < 0,05$ ). Данное обстоятельство можно объяснить, с одной стороны, активацией системы гемостаза при генитальном эндометриозе и гормонотерапии до беременности, с другой стороны, напряженной адаптационной перестройкой при беременности. Кроме того, это обосновывает включение в терапию осложнений гестации у данного контингента женщин антикоагулянтов и антиагрегантов (низкомолекулярных гепаринов, низких доз аспирина, трентала, курантила и др.).

В наших наблюдениях перинатальные потери отсутствовали. Однако отмечено достоверное ( $P < 0,05$ ) снижение массы, роста и массо-ростового коэффициента у новорожденных от матерей основной группы. Также в этой группе отмечена более высокая заболеваемость новорожденных, в частности, поражение ЦНС гипоксически-ишемического характера выявлено в 30 % наблюдений (2 % – в контроле), коагулопатический синдром – в 22,5 % наблюдений (2 % – в контроле). У новорожденных от матерей основной группы уровень кортизола в смешанной пуповинной крови в среднем был меньше на 35 %, что подтверждает снижение адаптационных возможностей в указанной группе.

Морфологическое исследование последов в основной группе показало нарушение компенсаторно-приспособительных реакций, что выражалось в недостаточной или чрезмерной васкуляризации концевых ворсин, единичных некрозах стромы, в резком расширении и полнокровии межворсинчатого пространства, большем количестве синтициальных узелков, очагов фибриноидного некроза, тромбоза и кровоизлияний. Компенсаторно-приспособительные реакции были более выражены в центральных и менее в периферических отделах плаценты.

**Заключение.** Таким образом, беременные, ранее леченные по поводу генитального эндометриоза и получавшие длительно гормональное лечение в догестационном периоде, входят в группу риска по осложненному течению гестационного процесса, а именно – по невынашиванию и недонашиванию беременности, нарушению маточно-плацентарного кровообращения, плацентарной недостаточности, хронической гипоксии и задержке роста плода, аномалиям родовой деятельности. Установлены критические сроки гестации (6–12 нед., 18–22 нед., 30–34 нед.), которые связаны с нарушением гормон-продуцирующей

функции плаценты, активацией процесса индукции трофобластом и децидуальной оболочкой запрограммированной клеточной гибели иммуноцитов, нарушением васкуло- и ангиогенеза, клеточной пролиферации и энергообмена, сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза. Выявленные патофизиологические механизмы осложненного течения беременности у женщин с генитальным эндометриозом обосновывают необходимость разработки комплексной программы профилактики гестационных и перинатальных осложнений у данного контингента. Данная направленность исследований наиболее важна для женщин репродуктивного возраста, проживающих в экологически неблагоприятных регионах.

### Список литературы

1. Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Оценка медико-социального и клинического статуса женщин при угрозе прерывания беременности и несостоявшемся аборте // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. – 2012. – № 1. – С. 64-66.
2. Боровкова Л.В. Репродуктивная функция у больных с генитальным эндометриозом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. – М., 2004. – С.53-59.
3. Веропотвелян П.Н., Гужевская И.В., Веропотвелян Н.П. Эндометриоз у пациенток с отсроченной беременностью, страдающих бесплодием // Здоровье женщины. – 2012. – № 5 (71). – С. 155.
4. Газиева И.А., Чистякова Г.Н., Ремизова И.И. Предикторная значимость показателей функционального состояния эндотелия и регуляции ангиогенеза в I триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 2, № 14. – С. 14-23.
5. Гаспарян С.А., Ионова Р.М., Попова О.С., Хрипунова А.А. Эндометриоз и фертильность. Ключевые моменты лечения // Акушерство, гинекология и репродукция. – 2015. – Т. 9, № 4. – С. 66-72.
6. Денисова В.М., Ярмолинская М.И. Наружный генитальный эндометриоз и беременность: различные грани проблемы // Журнал акушерства и женских болезней. – 2015. – Т.64, № 1. – С. 44-52.
7. Зубковская Е.В., Липатов И.С., Мельников В.А., Тезиков Ю.В., Максимова О.В. Пути оптимизации лечения эктопии шейки матки в современных экологических условиях // Известия Самарского научного центра Российской академии наук. – 2007. – Т.1. – С. 31-35.
8. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Данилова Н.Н., Быков А.В. Модификация шкалы оценки плацентарной недостаточности с учетом процессов апоптоза и клеточной пролиферации на поздних сроках гестации // Человек и Вселенная. – 2007. – № 2 (62). – С. 194-201.

9. Липатов И.С., Купаев И.А., Тезиков Ю.В., Максимова О.В. Результаты обследования беременных женщин с разными формами клинического проявления генитального эндометриоза // Материалы IV съезда акушеров-гинекологов России. – М., 2008. – С. 147.
10. Фролова Н.А., Табельская Т.В., Рябова С.А., Тезиков Ю.В., Липатов И.С. Прогнозирование преэклампсии путем мониторинга сывороточных уровней антиэндотелиальных антител // Российский иммунологический журнал. – 2015. – Т.9 (18), № 1 (1). – С. 194-196.
11. Belousova Z.P., Potapova I.A., Bykov A.V., Maksimova O.V., Lipatov I.S., Tezikov Yu.V., Karnaukhova E.S. Synthesis of 2,4,6-triisopropylbenzenesulfonic acid N-azolides and the irregular effect on cell proliferation, energy expenditure, and apoptosis processes // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2009. – Т.43, № 6. – С. 29-30.