

УДК 618.145/.2: 616-007.415

КЛИНИКО-ПАТОГЕНЕТИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ РАННИХ СРОКОВ ГЕСТАЦИИ У ЖЕНЩИН С ГЕНИТАЛЬНЫМ ЭНДОМЕТРИОЗОМ

Тезиков Ю.В., Липатов И.С., Мартынова Н.В., Протасов А.Д., Жернакова Е.В.

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

Проведенное исследование позволило на ранних сроках беременности у женщин с генитальным эндометриозом выделить три лабораторных синдрома: синдром эндотелиально-гемостазиологической дисфункции, системного воспалительного ответа, функциональной недостаточности эндометрия. Клиническое течение беременности ранних сроков при эндометриозе осложняют в 24,2% ранние репродуктивные потери (несостоявшийся и состоявшийся аборт), в 32,6% угроза прерывания беременности, в 13,6% ретрохориальная гематома, в 15,9% ранний токсикоз средней и тяжелой степени. Выделенная на ранних сроках гестации эмбриоплацентарная дисфункция предопределяет осложненное течение поздних сроков: в 79,2% и 100% при наружном и внутреннем эндометриозе соответственно. Обоснована необходимость разработки программы превентивных мероприятий, включающих периконцепционное ведение и профилактику поздних гестационных и перинатальных осложнений у женщин с генитальным эндометриозом.

Ключевые слова: эндометриоз, ранние сроки беременности, эндотелиально-гемостазиологическая дисфункция, системный воспалительный ответ, функциональная недостаточность эндометрия.

CLINICAL AND PATHOGENETIC FEATURES OF THE COURSE OF EARLY PERIODS OF GESTATION IN WOMEN WITH GENITAL ENDOMETRIOSIS

Tezиков Yu.V., Lipatov I.S., Martynova N.V., Protasov A.D., Zhernakova E.V.

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

The research allowed on early pregnancy in women with genital endometriosis to identify three laboratory syndrome – a syndrome of endothelial-hemostatic dysfunction, systemic inflammatory response, functional insufficiency of the endometrium. The clinical course of early-stage pregnancy with endometriosis is complicated in 24.2% of early reproductive losses (realized and it held abortion), 32.6% of the threat of pregnancy termination, 13,6% of retrochorial hematoma, 15.9%, early toxicosis moderate and severe. Dedicated early gestational ages ameriplanusa dysfunction determines the complicated for the late timing: 79.2% and 100% for external and internal endometriosis, respectively. The necessity of developing a program of preventive measures, including periconceptional maintenance and the prevention of late gestational and perinatal complications in women with genitalemereosis, is substantiated.

Keywords: endometriosis, early pregnancy, endothelial-hemostatic dysfunction, systemic inflammatory response, and functional impairment of the endometrium.

Эндометриоз является хроническим гормонально зависимым заболеванием, сопровождающимся персистирующим перифокальным воспалением с аутоиммунным компонентом [4; 8]. Циклическая альтерация в очагах эндометриоза, местные системные гормональные и иммунные изменения, дисбаланс факторов роста, про- и антиапоптотических процессов, нарушение функции печени при эндометриозе способствуют формированию догестационной эндотелиальной дисфункции, активации системы гемостаза, изменению рецепторного статуса эндометрия, формированию структурно-функциональных нарушений в эмбрио(фето)плацентарном комплексе, осложненному течению ранних и поздних сроков беременности [1; 3; 5].

У беременных с генитальным эндометриозом (ГЭ) изучение клинико-патогенетических

особенностей ранних сроков беременности приобретает важное значение, так как данный период предопределяет гестационные и перинатальные исходы.

Цель настоящего исследования выявить связь между эндотелиально-гемостазиологическими изменениями, воспалительным ответом, функциональной недостаточностью эндометрия на ранних сроках беременности и гестационными осложнениями у беременных с генитальным эндометриозом.

Материал и методы исследования

Обследованные 132 беременные с ГЭ были разделены на две группы сравнения: I группу составили 68 женщин с наружным ГЭ, II группу – 64 женщины с внутренним ГЭ. III (контрольную) группу составили 35 здоровых беременных женщин с физиологическим течением гестации и благоприятным перинатальным исходом. Средний возраст обследованных женщин составил $26,3 \pm 2,3$ года, статистических отличий по возрасту в сравниваемых группах не выявлено ($p > 0,05$). Индекс массы тела в указанных группах статистически не отличался и составил менее 25.

Первичное и вторичное бесплодие составило 40% и 60% соответственно. У 70% женщин I группы до наступления беременности проводилось лечение эндометриоза, включающее на первом этапе хирургическую коррекцию, на втором этапе – гормональное лечение. У всех женщин II группы лечение эндометриоза проводилось с применением гормональных, метаболических, иммуномодулирующих, антиоксидантных средств.

Всем беременным в сроке 7-12 нед. гестации проведено определение в крови содержания маркеров воспалительной реакции – ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , С-реактивного белка (СРБ), ИЛ4 и ИЛ10 (противовоспалительные цитокины); маркеров функциональной активности эндометрия – альфа-2-микроглобулина фертильности (АМГФ, гликоделин), лептин (синтезируется адипозитами, плацентой, желудком, мышцами и влияет на секреторную трансформацию эндометрия, функциональное состояние плодовой и материнской частей плаценты, энергетический баланс репродуктивной системы); маркеров сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений – фактора роста плаценты (ФРП), лимфоцитов с фенотипом CD95+ (Л CD95+), общего IgE (маркер эндотелиальной дисфункции, фактор регуляции сосудисто-эндотелиальной проницаемости, универсальный эффектор иммунного ответа), фибронектина (ФН), Д-димера, растворимых фибриномерных комплексов (РФМК). Онкомаркер СА 125, повышение которого характерно для эндометриоза, определялся в сыворотке крови методом ИФА с применением набора реагентов «СА 125-ИФА» (ООО «Хема-Медика», Москва). Обследование проводилось до клинической реализации неразвивающейся беременности и состоявшегося аборта. Уровни ИЛ1 β , ИЛ6, ФНО α , ИФН γ , ИЛ4, ИЛ10, СРБ, лептина, общего IgE, ФРП, АМГФ в сыворотке

крови, плазменную концентрацию ФН определяли методом ИФА с применением наборов реагентов (ООО «Протеиновый контур»; «Вектор-Бест»; DSL (USA); «Диатех-Э»; «P/D systems»; «Pharmacia diagnostika»; «АМГФ–Фертитест», ИФА-ФН (ЗАО «НВО-Иммунотех»)). Иммунофенотипирование Л CD95+ осуществляли методом иммуофлюоресценции. Уровень Д-димера определяли методом ELISA (ЗАО «Биохиммак»), РФМК - с применением РФМК-теста (ООО «Технология-Стандарт») [9].

Результаты подвергали статистической обработке с использованием параметрических (среднее арифметических величин (M) и их среднее квадратическое отклонение (M±δ), критерий Фишера–Стьюдента (t)) и непараметрических (медиана (Me) и межквартильный интервал (LQ – нижний (25-й) квартиль, HQ – верхний (75-й) квартиль), U-критерий Манна-Уитни, коэффициент ранговой корреляции Спирмена (k)) критериев. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05 [6].

Полученные результаты и их обсуждение

Анализ результатов лабораторного обследования выявил схожую тенденцию изменений изученных маркеров в I и II группах сравнения. Так, при внутреннем ГЭ отклонения имеют более выраженный характер. Анализ уровней провоспалительных цитокинов, СРБ показал достоверную разницу (p<0,05) в их содержании при наружном и внутреннем ГЭ: во II группе средние значения ИЛ1β, ИЛ6, ФНОα, ИФНγ, СРБ увеличены по сравнению с I группой в 1,3, 1,5, 1,5, 1,6 и 1,2 раза соответственно (таблица 1).

Таблица 1

Результаты лабораторного тестирования беременных групп сравнения
(Me, LQ-HQ)

| Группы сравнения Маркеры | I группа (n=68) | II группа (n=64) | III контрольная группа (n=35) |
|-----------------------------|--------------------|---------------------|----------------------------------|
| ФРП (пкг/мл) | 83* (78–89) | 74* (67–82) | 109 (98–118) |
| Л CD95+ (%) | 41* (36–47) | 43* (38–49) | 29 (24–34) |
| Общ IgE (пкг/мл) | 295* (272–316) | 311* (288–334) | 218 (192–237) |
| ФН (мкг/мл) | 397*** (376–419) | 442* (423–466) | 328 (296–349) |
| РФМК (мг/%) | 1,6* (1,4–1,9) | 1,8* (1,6–2,1) | 1,1 (0,8–1,3) |
| Д-димер (мкг/мл) | 0,8* (0,6–1,1) | 0,9* (0,6–1,3) | 0,3 (0,1–0,5) |
| ИЛ1β (пкг/мл) | 383*** (352–401) | 492* (364–439) | 319 (293–345) |
| ИЛ6 (пкг/мл) | 22 *** (16-27) | 34 * (28–41) | 9 (5–12) |
| ФНОα (пкг/мл) | 87 *** (69–103) | 129* (112–143) | 29 (21–37) |
| ИФНγ (пкг/мл) | 21 *** (17–26) | 33 * (25–40) | 10 (6–15) |
| ИЛ4 (пкг/мл) | 45 *** (38–51) | 42 * (34–49) | 59 (53–68) |
| ИЛ10 (пкг/мл) | 15 *** (12–18) | 12 * (8–15) | 23 (19–28) |
| СРБ (мкг/мл) | 89*** (81–97) | 102 * (93–113) | 65 (59–74) |

| | | | |
|----------------|-------------------|----------------|----------------|
| АМГФ (нг/мл) | 603 *** (565–648) | 512* (471–554) | 938 (825–1051) |
| Лептин (нг/мл) | 17*** (14–22) | 23* (18–29) | 9 (7–11) |
| СА 125 (Ед/мл) | 83* (69-101) | 89* (73-106) | 32 (21-43) |

* - различия статически значимы по сравнению с III группой ($p < 0,05$);

** - различия статически значимы по сравнению со II группой ($p < 0,05$)

Отмечено, что содержание противовоспалительных цитокинов достоверно снижено ($p < 0,05$) по сравнению с физиологической беременностью (ИЛ4 в 1,4 раза при внутреннем ГЭ и 1,3 раза при наружных формах; ИЛ10 - в 1,9 и 1,5 раза соответственно). Выявленные закономерности свидетельствуют о преобладании Th1 иммунного ответа матери, что, с учетом повышения концентрации СРБ, укладывается при ГЭ в синдром системного воспалительного ответа (ССВО), характерный для 36,8% (25 наблюдений) женщин с наружным ГЭ, 43,8% (28 наблюдений) с внутренним ГЭ и 100% беременных с ранними репродуктивными потерями (32 наблюдения несостоявшегося и состоявшегося аборта).

Количественное содержание показателей эндотелиальной дисфункции у беременных с внутренним и наружным ГЭ статистически не отличалось. Уровень ФРП во II группе лишь в 1,1 раза ниже по сравнению с беременными I группы ($P = 0,06$), что можно объяснить наличием изменений сосудистого эндотелия как до беременности в обеих группах, так и их усилением вследствие действия гестационных факторов «физиологического повреждения» (имплантация, гемохориальный тип плацентации), отсутствия местных условий для формирования полноценного маточно-плацентарного кровотока, нарушения регулирующего действия гормональных и иммунных факторов [9].

Достоверное повышение общего IgE (в 1,4 раза при внутреннем ГЭ и в 1,35 раза при наружном ГЭ) по сравнению с физиологической гестацией подтверждает общую тенденцию нарастания альтерации сосудистого эндотелия у беременных с ГЭ, в том числе вследствие поликлональной В-клеточной активации с повышенной выработкой иммуноглобулинов класса реагинов (общий IgE), иммунопатологического действия комплексов IgE-АГ с локализацией в сосудистой стенке эмбрио(фето)плацентарного комплекса [7].

Оценка индуцированного трофобластом и децидуальной оболочкой апоптоза иммунцитов показала увеличение лимфоцитов с фенотипом CD95+ в 1,5 раза у беременных с внутренним и в 1,4 раза с наружным ГЭ по сравнению с физиологической беременностью ($p_{1-3} = 0,02$, $p_{2-3} = 0,01$). Более значительную индукцию готовности к апоптозу иммунокомпетентных клеток при внутреннем ГЭ по сравнению с наружными формами можно объяснить более выраженной степенью повреждения трофобласта, который теряет защитные свойства, в частности способность индуцировать апоптоз активированных

лимфоцитов с целью их селекции; при наружном ГЭ защитные механизмы цито- и синцитиотрофобласта ранней плаценты более сохранены и нарастают только в клинических ситуациях, сопровождающихся ранними репродуктивными потерями.

У беременных II группы отмечено выраженное ($p < 0,05$) повышение содержания ФН, РФМК, Д-димера, что, наряду с другими нарушениями гомеостаза, объясняет статистически значимое повышение в данной группе частоты угрозы прерывания беременности с ретрохориальной гематомой, несостоявшегося аборта. Согласно полученным данным, выявленные закономерности при внутреннем ГЭ по маркерам сосудисто-эндотелиальных и гемостазиологических нарушений укладываются в синдром эндотелиально-гемостазиологической дисфункции (СЭГД), характерный в 100% наблюдений при ГЭ.

У беременных групп сравнения выявлено более значительное снижение АМГФ при внутреннем ГЭ по сравнению с наружными формами заболевания ($p = 0,019$) – на 45% и 36% соответственно от уровня гликоделина при физиологической беременности. Схожие изменения выявлены в I триместре гестации у женщин с ГЭ по содержанию лептина. Концентрация пептидного гормона в I, II группах по сравнению с физиологической гестацией имеет статистические отличия ($p_{1-3} = 0,035$, $p_{2-3} = 0,028$): повышение лептина при наружном ГЭ отмечено в 1,9 раза, при внутреннем ГЭ – в 2,6 раза. Изменение содержания лептина при ГЭ, на наш взгляд, связано с усилением компенсаторно-приспособительных реакций, мобилизацией энергетического баланса, стимуляцией роста ворсин хориона и ангиогенеза ранней плаценты, протективным действием на децидуальную оболочку. Резкое снижение лептина зафиксировано при неразвивающейся беременности, что свидетельствует о декомпенсации в эмбрио(фето)плацентарной системе. Данные изменения характеризуют синдром функциональной недостаточности эндометрия (ФНЭ), выявленный в разной степени у всех женщин с ГЭ.

Количественная объективизация онкомаркера репродуктивной системы СА 125, достоверно превышающего референсные значения у 90% больных ГЭ [5], показала его превышение в I триместре при внутреннем ГЭ в 2,8 раза, при наружном ГЭ в 2,6 раза по сравнению с физиологической гестацией. Данное повышение в пределах 69-106 Ед/мл (LQ-NQ) не характерно для онкопроцесса, а свидетельствует о нарушениях течения ранних сроков гестации, обусловленных изменениями репродуктивной системы при ГЭ.

Следовательно, характер изменений гомеостаза при ГЭ свидетельствует о наличии механизмов повреждения плодного яйца на ранних сроках гестации. Лабораторный мониторинг синдромов ССВО, СЭГД и ФНЭ позволяет рассматривать их в качестве индикаторов клинко-патогенетических вариантов эмбрио-плацентарной дисфункции-недостаточности, отражающей распад функциональной системы «мать-ранняя плацента-

эмбрион(плод)», резкое нарушение васкуло- и ангиогенеза, дисметаболические, дисгормональные процессы, энергетический дисбаланс в репродуктивной системе [2; 10]. Выявленные патологические изменения объясняют высокую частоту невынашивания беременности, раннего токсикоза среднетяжелой степени при ГЭ. Следует отметить статистически значимое повышение частоты несостоявшегося аборта и угрозы прерывания беременности с ретрохориальной гематомой у беременных с внутренним эндометриозом и высокую частоту ранних репродуктивных потерь в обеих группах сравнения (22,1% и 26,6% - соответственно I и II группам) - таблица 2.

Таблица 2

Осложнения беременности ранних сроков у женщин с наружным и внутренним генитальным эндометриозом (% (абс. число))

| Патология | I группа (n=68) | II группа (n=64) | Всего I и II группы (n=132) |
|---------------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|
| Ранний токсикоз среднетяжелой степени | 14,7 (10) | 17,2 (11) | 15,9 (21) |
| Несостоявшийся аборт | 8,8* (6) | 14,1 (9) | 11,4 (15) |
| Состоявшийся аборт | 11,8 (8) | 9,4 (6) | 10,6 (14) |
| Угроза прерывания беременности | 32,4 (22) | 32,8 (21) | 32,6 (43) |
| Угроза с ретрохориальной гематомой | 8,8* (6) | 17,2 (11) | 13,6 (18) |
| Всего угрозы прерывания беременности | 41,2* (28) | 51,6 (33) | 46,2 (61) |
| Всего ранних репродуктивных потерь | 22,1 (15) | 26,6 (17) | 24,2 (32) |

* - различия статистически значимы по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

Выявленные клинико-патогенетические изменения в I триместре беременности при ГЭ убедительно объясняют высокую частоту гестационных и перинатальных осложнений в поздние сроки гестации (79,2% и 100% осложненного течения беременности в I и II группах соответственно) – таблица 3.

Таблица 3

Осложнения беременности на поздних сроках у женщин с наружным и внутренним генитальным эндометриозом (% (абс. число))

| Осложнения | I группа (n=53) | II группа (n=47) | Всего I и II группы (n=100) |
|------------------------------|--------------------|---------------------|--------------------------------|
| Плацентарная недостаточность | 52,8* (28) | 78,7 (37) | 65 (65) |
| Задержка роста плода | 32,1* (17) | 51,1 (24) | 41 (41) |
| Хроническая | | | |

| | | | |
|---|------------|-----------|---------|
| гипоксия плода | 41,5* (22) | 61,7 (29) | 51 (51) |
| Преэклампсия всего | 11,3 (6) | 14,9 (7) | 13 (13) |
| - умеренная | 7,5 (4) | 10,6 (5) | 9 (9) |
| - тяжелая | 3,8 (2) | 4,3 (2) | 4 (4) |
| Преждевременные роды | 20,8* (11) | 31,9 (15) | 26 (26) |
| Предлежание плаценты | 18,9* (10) | 25,5 (12) | 22 (22) |
| Преждевр. отслойка норм. расп. плаценты | 5,7* (3) | 10,6 (5) | 8 (8) |
| Всего осложнений беременности | 79,2* (42) | 100 (47) | 89 (89) |
| Неосложненная беременность | 20,8* (11) | 0 (0) | 11 (11) |

* - различия статистически значимы по сравнению со II группой ($p < 0,05$).

Количественный анализ показал, что на 1 беременную I и II групп приходится соответственно 1,1 и 1,6 гестационного осложнения.

Заключение

Выявленные клиничко-патогенетические особенности течения ранних сроков беременности у женщин с ГЭ позволяют сделать заключение о необходимости разработки комплексной программы превентивных мероприятий, включающей догестационную подготовку, ведение ранних сроков беременности, профилактику поздних гестационных и перинатальных осложнений.

Список литературы

1. Агаркова И.А., Липатов И.С., Тезиков Ю.В. Несостоявшийся аборт: оценка этиопатогенетических особенностей и прогнозирование // Самарский медицинский журнал. – 2011. - № 5-6. – С. 30-37.
2. Боровкова Л.В., Панова Т.В., Сумина Т.В. Особенности клинического течения беременности, родов, состояния ФПК, морфологическая картина последа у женщин, пролеченных по поводу наружного генитального эндометриоза // Медицинский альманах. – 2010. - № 2. – С. 169-174.
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 первом триместре беременности в развитии плацентарной недостаточности и ранних репродуктивных потерь //

Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2015. – Т. 14, № 2. – С. 14-23.

5. 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.

6. Котельников Г.П. Доказательная медицина. Научно обоснованная медицинская практика : монография / Г.П. Котельников, А.С. Шпигель. – Изд. 2-е, перераб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2012. – 242 с.

7. Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Тютюнник В.Л., Кан Н.Е., Протасов А.Д., Мартынова Н.В., Жернакова Е.В., Букреева А.А. Профилактика потерь беременности ранних сроков // Акушерство и гинекология. – 2017. - № 1. – С. 24-32.

8. Мартынова Н.В., Липатов И.С., Тезиков Ю.В., Овчинникова М.А., Рябова С.А. Осложнения беременности и родов у женщин с генитальным эндометриозом // Современные проблемы науки и образования. – 2017. - № 1. - URL: <https://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26063>.

9. Maternal circulating interferon- γ and interleukin-6 as biomarkers of Th1/Th2 immune status throughout pregnancy / Aris A. [et al.] // J. Obstet. Gynaecol. Res. — 2008. — Vol. 34, N. 1. — P. 7–11.

10. Purygin P.P., Potapova I.A., Belousova Z.P., Selezneva E.S., Vasin A.E., Lipatov I.S. Synthesis and antibacterial activity of 2-naphthalenesulfonic acid azolides // Pharmaceutical Chemistry Journal. – 2002. – Vol. 36, N. 1. – P. 1-7.