

Буев Ю.Е., Зильбер М.Ю., Кротова А.А.

Состояние фетоплацентарного комплекса при беременности, осложненной доброкачественными опухолями яичников

МБУ ЦГКБ № 24, ГБОУ ВПО Уральская государственная медицинская академия Минздравсоцразвития России, г. Екатеринбург

Buyev Y.E., Zilber M.Y., Krotova A.A.

State fetoplacental complex in pregnancy with benign ovarian tumors

Резюме

Цель исследования заключалась в оценке маркеров состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток с доброкачественными опухолями яичников. Было проведено проспективное исследование трёх групп женщин. 1 группа – основная (n=50), беременные с доброкачественными опухолями яичников, которые были прооперированы во время беременности. 2 группа – группа сравнения (n = 50) - беременные с доброкачественными опухолями яичников, которые имели оперативное лечение в анамнезе. 3 группа – контрольная (n =50) - здоровые беременные с физиологическим течением гестации, без клинических и лабораторных признаков доброкачественных опухолей яичников, аналогичного паритета.

Ключевые слова: фетоплацентарный комплекс, беременность, доброкачественные опухоли яичников

Summary

The purpose of this study was to assess the state of fetoplacental complex markers in patients with benign ovarian tumors. There have been prospectively studied three groups of women. Group 1 - the main (n = 50), pregnant women with benign ovarian tumors that were operated on during pregnancy. Group 2 - the comparison group (n = 50) - pregnant women with benign ovarian tumors, who had a history of surgical treatment. Group 3 - control (n = 50) - healthy pregnant women with physiological course of gestation, with no clinical or laboratory signs of benign ovarian tumors, the same parity pregnancies.

Keywords: fetoplacental complex, pregnancy, benign ovarian tumors

Введение

Доброкачественные опухоли яичников (ДОЯ) – одна из самых актуальных проблем современной гинекологии, так как они составляют от 14% до 25% от всех заболеваний женских половых органов [1], возникают в любом возрасте, характеризуются разнообразием морфологических вариантов, снижают репродуктивный потенциал женщины, являясь показанием для оперативного лечения, а также имеют возможный риск малигнизации [2, 3, 4]. Взаимосвязь доброкачественных опухолей яичников с беременностью, может, с одной стороны провоцировать развитие тяжелых осложнений, обусловленных собственно опухолевым процессом (разрыв или перекрут кисты, возможность малигнизации), с другой стороны – оказывать неблагоприятное влияние на течение беременности, провоцируя компрессию органов малого таза, угрозу прерывания беременности, создавая механическое препятствие в родах для плода [5, 6, 7]. Вместе с тем, оперативное лечение ДОЯ ведёт к нарушению гормональной функции яичников, и проблема приобретает особую значимость при гестации [8, 9, 10]. В связи с этим цель нашего

исследования заключалась в оценке маркеров состояния фетоплацентарного комплекса у пациенток с доброкачественными опухолями яичников.

Материал и методы

Было проведено проспективное исследование трёх групп женщин. 1 группа – основная (n=50), беременные с доброкачественными опухолями яичников, которые были прооперированы во время беременности. 2 группа – группа сравнения (n = 50) - беременные с доброкачественными опухолями яичников, которые имели оперативное лечение в анамнезе. 3 группа – контрольная (n =50) - здоровые беременные с физиологическим течением гестации, без клинических и лабораторных признаков доброкачественных опухолей яичников, аналогичного паритета.

Использованные методы исследования – клинические, биохимические, гормональные, инструментальные, морфологические. Исследование гормональных показателей на прегравидарном этапе включало определение содержания в сыворотке крови анти-меллеровского гормона (АМГ), на 3-4

день менструального цикла ФСГ, ЛГ, эстрадиола. Прогестерон определялся на 20-22 день менструального цикла. Всем беременным проводилось исследование СА-125 и маркера плацентарной недостаточности TGF- β 1. УЗ контроль с доплерометрией в скрининговые сроки беременности.

Статистическая обработка полученных результатов осуществлялась с использованием пакета прикладных программ Statistica.6.0.

Результаты и обсуждение

Возраст беременных в основной группе и группе сравнения колебался от 23 до 37 лет и составил в среднем $29,7 \pm 1,3$ года. Различия между группами по возрасту статистически недостоверны, $p > 0,05$.

Сравнительная характеристика экстрагенитальной патологии показала, что у беременных с ДОЯ имеется соматическая отягощенность уже в прегестационный период (Таблица 1).

В отношении репродуктивного анамнеза, прерывания беременности в раннем сроке (неразвивающиеся беременности, выкидыши, аборт, внематочные беременности) зафиксированы во всех исследованных группах 12 (24%) и 6 (12%) соответственно в 1 и 2 группах, что превышало показатели контрольной группы, так как прерывание беременности в ней регистрировалось у 2 (4%), $p_{1,2} < 0,01$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$.

Анализ гинекологической заболеваемости свидетельствовал о высокой частоте воспалительной патологии гениталий (хронический аднексит, эндометрит) 47 (94%) у пациенток 1 группы, 14 (28%) у пациенток 2 группы, 7 (14%) в группе контроля, что имело статистически достоверные различия, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,01$.

Проведенное микробиологическое исследование у беременных (мазки и посевы на микрофлору из половых путей) выявило высокую бактериальную обсемененность при ДОЯ. Также обнаружено увеличение количества ассоциаций,

указывающее на снижение защитных свойств, в условиях нарушенного эндокринального гомеостаза. Преобладание смешанного биоценоза с активным анаэробными (*G.vaginalis*, *M.Hominis*, *Ug.urealyticum*), грибовыми компонентами и *Ch.trachomatis*, носило персистирующий характер.

Течение настоящей беременности осложнилась ранним токсикозом различной степени тяжести у 24 (35%) пациентки 1 группы, 19 (28%) 2 группы и у 8 (16%) группы контроля, где $p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,05$. ОРВИ в I триместре беременности перенесли 7 (10%) пациенток 1 группы, 2 (3%) пациентки во второй группе, в группе контроля 1(2%), $p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,05$, $p_{2,3} > 0,05$. В I триместре нами была зарегистрирована активация вирусной и/или бактериальной инфекции чаще в 1 группе наблюдения – 8 (16%), во 2 группе у 3 (6%), а в группе контроля 1 (2%), что имело статистически достоверные отличия ($p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). При обобщении результатов течения I триместра беременности, выявлена высокая частота невынашивания. Так, осложнением беременности I триместра в исследуемых группах явился угрожающий выкидыш, который диагностирован у 39 (78%) беременных 1 группы, у 26 (52%) во 2 группе, у 14 (28%), значительно превышая показатель группы контроля 5 (10%), $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$. Кроме того, отмечалась частота перманентной угрозы прерывания среди пациенток 1 и 2 групп – 12 (17%) и 5 (7%) случаев соответственно; в группе контроля данная ситуация не регистрировалась, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$. Развитие угрозы невынашивания при беременности сопровождающейся ДОЯ и оперативным лечением во время гестации может быть обусловлено нарушением секреторной трансформации эндометрия на фоне снижения овариального резерва, с последующим нарушением процесса имплантации и развития эмбриона, то есть формированием плацентарной недостаточности, значительная частота которой отмечалась со второго триместра беременности у пациенток 1 и 2 групп, что описано ниже.

Таблица 1. Экстрагенитальные заболевания у пациенток

Экстрагенитальные заболевания	1 группа n=50		2 группа n=50		Контроль n=50	
	п	%	п	%	п	%
Заболевания сердечно-сосудистой системы	30	60** [^]	22	44**	6	12
Заболевания желудочно-кишечного тракта	6	12** [^]	14	28**	3	6
Заболевания гепато-билиарной системы	-	-	5	10** [^]	2	4
Заболевания органов дыхания	3	6** [^]	1	2	1	2
Заболевания мочевыделительной системы	7	14*	12	24 [^]	8	16
Заболевания эндокринной системы (щитовидной железы)	2	4* [^]	5	10*	3	6
Нарушение жирового обмена:	14	28	13	26	14	28
Избыточный вес	10	20 [^]	4	8**	14	28
Ожирение 1-2 степени	-	-	2	4** [^]	-	-
Ожирение 3 степени	4	8** [^]	7	14**	-	-
Заболевания органов зрения (миопия высокой степени)	28	56* [^]	15	30	22	44
Заболевания вен	5	10	6	12*	4	8
Прочие	2	4** [^]	1	2**	-	-
Здоровые	5	10** [^]	9	18**	37	74

Примечание. * - статистическая достоверность $p < 0,05$ в сравнении с контрольной группой

** - статистическая достоверность $p < 0,001$ в сравнении с контрольной группой

[^] - статистическая достоверность $p < 0,05$ в сравнении между 1 и 2 группами

[^] - статистическая достоверность $p < 0,001$ в сравнении между 1 и 2 группами

Лечение и реабилитацию в условиях стационара дневного пребывания по поводу анемии, токсикоза I половины беременности получили 17 (27%) беременных I группы, 33 (66%) из 2 группы и 6 (12%) беременных из группы контроля, $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$.

Во II триместре снижение частоты угрожающего выкидыша не отмечалось, по сравнению с показателями I триместра, однако достоверно чаще угрожающий выкидыш продолжал регистрироваться у беременных I группы.

Раннее начало гестоза было диагностировано у 20 (40%) беременных I группы, у 9 (18%) 2 группы и только у 1 (2%) в группе контроля $p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$. В то же время, госпитализировано в отделение патологии беременных было лишь 18 (36%) беременных I группы, 10 (20%) из 2 группы и 3 (6%) из группы контроля ($p_{1,2} < 0,001$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$).

Второе место по частоте встречаемости занимала плацентарная недостаточность, которая достоверно чаще определялась у беременных I группы, что составило 23 (46%), 12 (24%) во 2 группе, и у 3 (6%) беременных группы контроля ($p_{1,2} < 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$). Полученные данные свидетельствуют о том, что оперативное лечение во время беременности по поводу ДОЯ провоцирует формирование хронической плацентарной недостаточности.

Наличие характерных эхографических признаков, позволило определить отдельные нозологические формы ДОЯ на этапе, предшествующем гистологической верификации в I группе. Соответственно встретились зрелая тератома 12 (24%), серозные цистаденомы 16 (32%), киста желтого тела 10 (20%), эндометриоидная киста 9 (18%), недифференцированное опухолевое образование 3 (6%).

Во время дооперационной диагностики характера ДОЯ и ООЯ диагностически ценным был СА-125. Повышение концентрации СА-125 регистрировалось у беременных с ДОЯ, сопровождавшееся болевым синдромом и ростом новообразования. Параллельно с этим определялся уровень TGF- β 1, как маркера не только пролиферативного роста, но и развития плацентарной недостаточности в сроки гестации 7-8 нед., в 14-16 нед., в 20-22 нед., в 28 нед., для определения показаний и прогнозирования оперативного лечения.

Осложнениями III триместра явился гестоз различной степени тяжести с преобладанием гипертензии у беременных I группы в 29 (58%) случаев, во 2 группе 22 (44%) и в группе контроля у 5 (10%), что можно объяснить снижением адаптационных механизмов в организме наблюдаемых беременных, особенно на фоне имеющейся сопутствующей соматической патологии, $p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$.

По данным доплерометрии, нарушения маточно-плацентарного кровотока тяжелой степени достоверно чаще отмечались у пациенток I и 2 групп: в сроках 22-24 недель беременности – у 6 (12%) и 7 (14%) по сравнению с 1 (2%) в группе контроля, $p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$. В сроках 32-34 недели беременности – соответственно, у 19 (38%) и 15 (30%) vs 3 (6%), $p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$.

У одной из пациенток I группы, исходно страдавшей варикозной болезнью, прооперированной в сроке 26 недель беременности по поводу перекрута ножки кисты левого

яичника, в сроке 38 недель беременности развился илеофemorальный тромбоз. Была произведена имплантация кава-фильтра. В данной ситуации реализовалось три фактора риска венозных тромбозомболических осложнений – беременность, исходная варикозная болезнь и оперативное вмешательство. Пациентка была родоразрешена путём операции кесарева сечения, в послеродовом периоде получала терапию низкомолекулярными гепаринами.

При морфологической оценке плаценты у пациенток I и 2 групп достоверно чаще, чем в группе контроля, отмечались разноплановые изменения дифференцировки ворсин с выраженной ангиопатией – 14 (28%) и 10 (20%) vs 5 (10%), $p_{1,2} > 0,05$, $p_{1,3} < 0,001$, $p_{2,3} < 0,001$.

Анализ концентрации гормонов показал, что группы пациенток с ДОЯ имеют в среднем более низкий овариальный резерв по сравнению со здоровыми женщинами. В группах I и 2 отмечались более низкие значения АМГ в отличие от группы контроля, где средний показатель находился в пределах референсных значений (Рис. 1). Сходная ситуация отмечалась в отношении концентрации прогестерона, определяемого на 22 день цикла до беременности и во время гестации (Рис. 1). Также, при проведении оценки трансформирующего фактора роста TGF- β 1, как маркера не только опухолевого роста, но и первичной плацентарной недостаточности, отмечены нормальные значения TGF- β 1, в отличие от I и 2 групп, где отмечалось значительное его повышение (Рис. 2); в I группе – и по мере прогрессирования беременности. В ходе корреляционного анализа выявлена сильная отрицательная связь между содержанием TGF- β 1 и АМГ у пациенток исследованных групп (Таблица 2).

Полученные закономерности заставляют задуматься о причине плацентарной недостаточности, и как следствие, невынашивания беременности, у пациенток с ДОЯ. Очевидно, что опухоль, механически замещая часть здоровой ткани яичника, уменьшая количество активных антральных фолликулов, приводя к замедлению поздней стадии фолликулогенеза, что проявляется снижением гормональной активности, в особенности касающейся прогестерона. Последующее оперативное вмешательство (в данном случае, I группа исследования) в силу неизбежной травматизации яичника, особенно при локализации опухоли в его воротах, ещё больше нарушает гормональный дисбаланс. При беременности, исходный прогестероновый дефицит предрасполагает к повышенному риску гестационных осложнений.

Выводы

1. У пациенток с доброкачественными опухолями яичников достоверно чаще отмечается сниженный овариальный резерв, что уже на прегравидарном этапе характеризует их как группу высокого риска в плане наступления беременности.

2. Женщины с ДОЯ имеют достоверное повышение содержания TGF- β 1 по сравнению со здоровыми беременными, что коррелирует с низкими показателями АМГ и прогестерона, реализуясь в невынашивании и в развитии первичной плацентарной недостаточности.

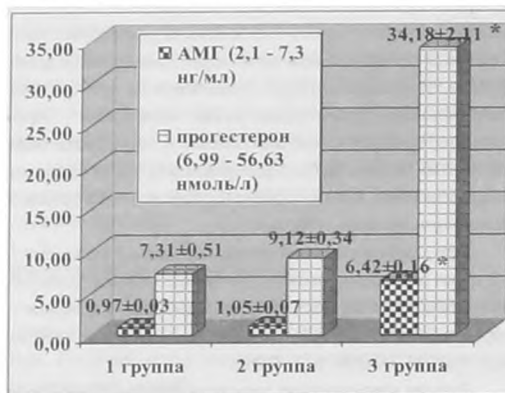


Рис. 1. Анализ уровня АМГ и прогестерона.

Примечание:

* - различия по сравнению с группами 1 и 2 статистически достоверны, $p < 0,001$

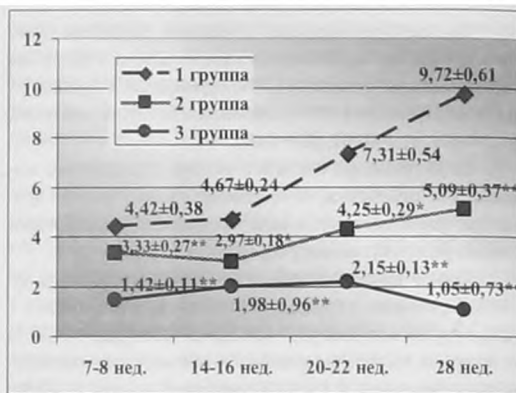


Рис. 2. Динамика уровня TGF-β1 в разные сроки беременности (норма – 0-3,6 нг/мл).

Примечание: * - различия статистически достоверны, $p1,2 < 0,05$. ** - различия статистически достоверны, $p1,3 < 0,001$

Таблица 2. Корреляционная связь в исследуемых группах

Исследуемые маркеры	Референсные значения	Диапазон показателей в исследуемых группах	Показатель корреляции R
АМГ	2,1 – 7,3 нг/мл	1,1 – 2,5 нг/мл	- 0,83*
TGF-β1	0 – 3,6 нг/мл	20 – 90 нг/мл	

*сильная отрицательная корреляционная связь

3. Плацентарная недостаточность при беременности на фоне ДОЯ подтверждается доплерометрическими и патоморфологическими критериями – достоверно более частым развитием нарушения маточно-плацентарного кровотока и разноплановыми изменениями дифференцировки ворсин плаценты с выраженной ангиопатией сосудов.■

Буев Ю.Е. - врач акушер-гинеколог гинекологического отделения ЦГКБ № 24, очный аспирант кафедры акушерства и гинекологии УГМА, г. Екатеринбург; **Зильбер М.Ю.** - д.м.н., профессор, зам. главного врача по акушерству и гинекологии ЦГКБ № 24, г. Екатеринбург; **Кротова А.А.** - врач-интерн кафедры акушерства и гинекологии УГМА, г. Екатеринбург

Литература:

- Кулаков В.И., Гатаулина Р.Г., Сухих Г.Т. Изменения репродуктивной системы и их коррекция у женщин с доброкачественными опухолями и опухолевидными образованиями яичников. - М.: Триада-Х, 2005. - 256 с.
- Савельева Г.М., Бреусенко В.Г., Соломатина А.А. и др. Опухоли и опухолевидные образования яичников и их клинические проявления // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2005. - №5.
- Манухин И.Б., Высоцкий М.М., Авалиани Х.Д. и др. Преимущества лапароскопического доступа в хирургическом лечении опухолей яичников // Эндоскопическая хирургия. - 2004. - № 5. - С. 20-23.
- Александров Л.С. Симультанные и комбинированные оперативные вмешательства в гинекологии: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. - М., 2005. - 43 с.
- Подзолкова Н.М., Львова А.Г., Зубарев А.Р. и др. Дифференциальная диагностика опухолей и опухолевидных образований яичников: клиническое значение трехмерной эхографии // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2009. - Т. 8, № 1. С. 7-16.
- Манухин И.Б., Кушлинский Н.Е., Высоцкий М.М. Роль молекулярно-биологических факторов в патогенезе опухолей яичников и выборе объема хирургического вмешательства / И.Б. Манухин, Н.Е. Кушлинский, М.М. Высоцкий и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. - 2006. - № 3. - С. 27-32.
- Абузаров Р.Р., Будник О.А. Репродуктивная функция женщин после субтотальной овариэктомии // Мать и дитя: материалы IX всероссийского научного форума. - М., 2007. - С. 309-310.
- Solomatina A.A., Kavteladze E.V., Safronova D.A., Bratchikova O.V. Three-dimensional evaluation of ovarian reserve in patient with endometriomas before and after laparoscopic excision // 11-th World Congress on Endometriosis. - France, 2011. - P. 242.
- Сафронова Д.А., Братчикова О.В., Кавтеладзе Е.В. Овариальный резерв и репродуктивная функция у пациенток после лапароскопической кистэктомии по поводу доброкачественных опухолей яичников // Вестник Российского государственного медицинского университета. - 2011. - N.2 - С. 124-127.
- Савельева Г.М., Соломатина А.А., Братчикова О.В., Азиев О.В., Прохоренко Е.В., Тюменцева М.Ю. Опыт ведения больных с пограничными опухолями яичников (опухолями низкой степени злокачественности) в стационарах общего профиля. // Журнал акушерства и женских болезней. - 2011. - Т. LX. - N.1. - С. 4-11.