Недиференційована сполучнотканинна дисплазія – незалежний і значущий фактор ризику розвитку тяжких форм пізнього гестозу

Л.Г. Назаренко, О.Л. Савон
Харківська медична академія післядипломної освіти

Пізні гестози, поряд з матковими кровотечами, в усьому світі сьогодні, як і раніше, є основними факторами, які характеризують стан акушерської допомоги. Захворюваність на пізній гестоз (ПГ) і передусім його тяжкі форми, їхній внесок у структуру причин материнської смертності та перинатальних втрат вважаються безпосередніми індикаторами ефективності реалізації глобальної концепції безпечного материнства, проголошеної в сучасному суспільстві, що визначає медико-соціальну значущість нових досліджень загальної проблеми гестозу.

За сучасними уявленнями, ПГ – мультифакторне захворювання, пусковим механізмом в розвитку якого є ендотеліальна дисфункція [1]. Дотепер немає чіткого уявлення і єдиної точки зору, чому і яким чином при гестозі настає ураження функції ендотеліальних клітин. Але питання виокремлення універсальних факторів ризику ПГ і відповідно уніфікованого профілактичного алгоритму залишаються відкритим не тільки через незавершеність теоретичних уявлень [8]. На це є декілька конкретних причин. По-перше, останнім часом одержано свідчення неоднорідних механізмів розвитку різних форм ПГ – легких і тяжких, «чистих» і поєднаних, гестаційної гіпертензії і прееклампсії (ПЕ). По-друге, слід узяти до уваги беззаперечний факт, що геногеографічні особливості окремих популяцій детермінують загальну структуру захворюваності, зокрема акушерської патології. Про це побічно свідчить відмінна частота ПЕ в різних регіонах світу, що залежить від расових, національних й етнічних ознак, навіть у межах однієї країни (США, Китай) [10]. Отже, поряд з універсальними предикторами ПГ, ймовірно, мають значення фактори регіонального впливу. Це зумовлює інтерес до конкретизації ролі знайомих, але дотепер чітко не визначених на популяційному рівні факторів, дія яких підвищує вірогідність розвитку різних форм ПЕ, і насамперед пошук об'єктивних маркерів і предикторів критичних форм ПГ.

В акушерську науку останнім часом увійшло нове поняття «ішемічна хвороба плаценти», клінічний зміст якого поєднує ПЕ, синдром затримки внутрішньоутробного розвитку плода (ЗВРП) і передчасне відшарування нормально розташованої плаценти, а теоретичною основою виступає універсальний механізм порушення інвазії трофобласта з наступним дефіцитом матково-плацентарної перфузії, при загальнопатологічній ролі системних судинних реакцій, з локальною презентацією ендотеліальної дисфункції на рівні матки і плаценти [9]. Отже цілком логічним вбачається припущення, що однією з передумов розвитку ПЕ у жінки є вихідні системні судинні порушення внаслідок вроджених аномалій сполучної тканини (СТ). Але дотепер спадкова патологія СТ як можливе джерело ПГ не була предметом спеціального вивчення.

Наростаюча в останні роки поширеність спадкових порушень СТ на пострадянському просторі й Україні, зокрема, є об'єктивним фактом, відображенням накопичення генетичного вантажу патогенних мутацій під впливом факторів середовища, змін характеру харчування, способу життя [2]. Визнання того, що недиференційовані дисплазії СТ (НДСТ) є відзнакою сучасної репродуктивної генерації, а також наявність певних аргументів на користь того, що ці патологічні стани формують не тільки особливий «портрет» популяції, а й характерну структуру акушерської та перинатальної патології, має мотивувати спеціалістів до пошуку відповіді на питання, чи існує реальний клінічно значущий зв'язок між ПГ як цілісною категорією, різними формами даного ускладнення, з одного боку, і НДСТ – з другого.

Мета роботи – уточнення місця і ролі патології сполучної тканини серед чинників ризику ПГ на підставі порівняльного дослідження у вагітних маркерів ендотеліальної дисфункції залежно від наявності НДСТ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Дизайн дослідження складався з двох послідовних етапів. Першим етапом було суцільне ретроспективне рандомізоване контрольоване дослідження 1109 жінок (популяційна когорта), вагітність у яких завершилася пологами протягом 01.01. – 31.12. 2007 р., проведене для з'ясування частоти ПГ і його різних форм у Харківському регіоні, визначення ступеня зв'язку з НДСТ. Критеріями виключення були багатоплідна вагітність (12), антенатальна загибель плода за відсутності ПГ (5), пологи плодом з летальними вадами розвитку (3), наявність складної комбінованої екстрагенітальної патології серцево-судинної, ендокринної, нервової системи (19). У результаті ідентифіковані як придатні для даного дослідження 1070 спостережень.

Як скринінгові тести для ідентифікації НДСТ використовували міжнародну фенотипову шкалу M. Gleshbi (1989), для визначення клінічної значущості сукупності ознак НДСТ – оцінкову таблицю Л.Н. Фоміної (2001) [3, 7].

Другим етапом було вибіркове обстеження 110 жінок, в тому числі 80 пацієнток основної групи, з ускладненням вагітності «чистим» ПГ (із них 30 жінок з ПЕ легкого ступеня, 30 з ПЕ середньої тяжкості, 15 – з ПЕ тяжкого ступеня, 5 – з еклампсією) і 30 спостережень контрольної групи, з неускладненою вагітністю у практично здорових осіб. Жінки основної групи залежно від ступеня тяжкості гіпертензивного синдрому були поділені на дві підгрупи: А – 60 пацієнток з «м'якими» формами – з ПЕ легкої і середньої тяжкості; В – «критичні» форми, 20 спостережень тяжкої ПЕ і еклампсії. Діагностичні критерії тяжкості ПЕ і еклампсії оцінювали за Наказом МОЗ України № 676.

Із обстежених 80 жінок основних груп 39 мали середню і 4 – тяжку ступінь НДСТ, а фенотип 37 осіб не мав клінічно значущих ознак НДСТ.

Для уточнення патофізіологічних механізмів ПЕ у вагітних, визначення їх особливостей у осіб з НДСТ проводили спеціальні дослідження. Як скринінговий тест, найбільш доступний для клінічної практики, використовували визначення кількості циркулюючих ендотеліоцитів шляхом виділення з венозної крові ендотеліальних клітин разом із тромбоцитами з наступним їх осадженням АДФ [6]. У крові визначали концентрацію субстанцій, що синтезу-

ються ендотелієм (ендотелін-1 і оксид азоту). Оксид азоту визначали флюорометричним методом за M. Marzing та співавторами на спектрофлюориметрі Hitachi-M (Hitachi, Japan), ендотелін-1 – методом імуноферментного аналізу з наборами «ELISA» (Канада) на аналізаторі Chem Well 2900 (Awareness Technology Inc., USA).

Під час опрацювання матеріалу розраховували достовірність різниць між середніми величинами параметрів за критерієм Стьюдента, а також критерій χ^2 і відносний ризик (ВР) при 95% довірчому інтервалі (ДІ) при $p \leq 0,05$ [5].

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Поширеність ПГ в досліджуваній когорті визначено на рівні 6,4%, із них тяжкі і критичні форми складали 0,63% (11,5% від спостережень з ПГ). У 3,4% осіб від загального числа жінок констатовані поєднані форми ПГ, що стало 52,9% від кількості випадків патології. Цей показник формували тільки спостереження наявної екстрагенітальної патології. Присутність латентної бактеріурії, а також міопії, варикозних венозних захворювань, пролапсу мітрального клапану, патології порожнини рота, які в сучасній медицині розглядаються в патогенетичній єдності з уродженою аномалією СТ [3], не вважали приводом для констатації поєднаного ПГ.

Загальну частоту НДСТ визначено на рівні 30%. Суттєвої різниці у частоті та ступені тяжкості НДСТ між популяційним рівним і серед загального контингенту «чистих» (34,4%) або поєднаних ПГ (25%) не відзначено. Із 5 випадків тяжкої ПЕ у 3 жінок був фенотип НДСТ (60%). Обидві пацієнтки з еклампсією також мали виражений фенотип НДСТ. Клінічно значущу НДСТ серед жінок з легкою ПЕ встановлено лише в кожному третьому спостереженні, тобто на загальнопопуляційному рівні. При ПЕ середньої тяжкості НДСТ мала місце в 53,8% (χ^2=2,44; p=0,119). Отже, простежується закономірність підвищення частоти НДСТ паралельно наростанню тяжкості «чистих» ПЕ: відсутність зв'язку при легкій ПЕ, тенденцію – при середній тяжкості ПЕ, до майже абсолютного зв'язку між НДСТ і «критичними» формами ПГ (ВР – 62,3 при 95% ДІ – 13,28 – 29,2; χ^2=67,3; p<0,001). Даний факт може вважатися аргументом на користь уявлення про неоднорідне походження різних варіантів ПГ [8]. У походженні «критичних» форм ПГ є підстави вбачати внесок спадкової схильності, яка, зокрема, може реалізовуватися через порушення метаболізму СТ, тоді як при «м'яких» формах такий зв'язок відсутній.

Певні відмінності визначено в категоріях сімейного анамнезу. Гіпертонічна хвороба у матері, за нашими даними, діє як фактор ризику при поєднаних формах ПГ (ВР – 3,65 при 95% ДІ – 1,58–9,41; p=0,01), що підтверджує думку про спадкову схильність до даного виду екстрагенітальної патології. У групі чистих ПГ значущість даного фактора визначилася на рівні тенденції (ВР – 2,86 при 95% ДІ – 1,01–8,03; p=0,16).

Сімейна історія репродуктивних втрат – ранні спонтанні аборти (8), завмерла вагітність (5), мертвонародження (4), позаматкова вагітність (3), малюкова смерть (2) – яку вивчали на рівні першого ступеня споріднення (мати, сестра), мала місце у 14 пацієнток із 36 з поєднаними ПГ (ВР – 3,46 при 95% ДІ – 1,73–9,9; p<0,001) і у 8 із 32 – з «чистими» (p>0,05). За фактором «передчасні народження» у родичів I ступеня спорідненості визначено ризик «чистих» ПГ (ВР – 2,62 при 95% ДІ – 1,03–6,82; p=0,13).

Ускладнення у власному «перинатальному анамнезі» жінки, за нашими даними, мають значення предикторів різних форм ПГ. Зокрема, загроза невиношування у матері є фактором ризику і для поєднаного (ВР – 4,35 при 95% ДІ – 1,21–5,92; p=0,04), і для чистого ПГ (ВР – 3,01 при 95% ДІ – 1,39–6,98; p=0,015). ПГ в анамнезі матерів є високо значущим фактором для поєднаного гестозу (ВР – 3,46 при 95% ДІ – 1,73–9,9; p<0,001). Проте, тільки з «чистими» ПГ перебувають в асоціативному зв'язку передчасне народження жінки (ВР – 3,61 при 95% ДІ – 1,55–8,43; p=0,008), ЗВРП (ВР – 3,62 при 95% ДІ – 1,39–9,43; p=0,03), неонатальна реанімація (ВР – 6,25 при 95% ДІ – 2,08–17,63; p=0,005).

Той факт, що вищий відносний ризик «чистого» ПГ мають жінки, народжені недоношеними, с ЗВРП, дозволяє припустити існування спадкової схильності до матково-плацентарних порушень, в реалізації якої, можливо, відіграють роль саме генетично детерміновані розлади метаболізму елементів сполучної тканини на рівні репродуктивної системи. Враховуючи зв'язок тяжких форм ПГ з НДСТ, встановлений нами на популяційному рівні, можна також припустити вплив умов внутрішньоутробного розвитку самої пацієнтки на вираженість в неї судинного синдрому як передумови матково-плацентарної дисфункції в майбутній вагітності.

Підрахунок кількості циркулюючих ендотеліальних клітин, що зазнали десквамації, дозволив скласти уявлення про ступінь ураження судин при ПГ різної тяжкості, а диференціальний аналіз значень цього показника залежно від наявності НДСТ став важливим свідченням залежності між спадково зумовленим судинним синдромом і розвитком ПЕ. За нашими даними, в групі А кількість десквамованих клітин ендотелію складає 25,4±1,5 у 1 мм^3, в групі В – 36,9±2,11 в 1 мм^3, що достовірно вище за показник у контрольній групі – 13,4±1,2 в 1 мм^3 ($p_{A-B,\ A-K,\ B-K}$<0,001).

Диференціальний аналіз внутрішньогрупових показників (дані сумовані в табл. 1) встановив, що на фоні НДСТ з вираженим судинним синдромом (у вигляді варикозного розширення вен, телеангіектазій, геморагічних проявів) кількість ендотеліоцитів перевищує таку в жінок без НДСТ. Як видно з даних табл. 1, ступінь ураження судин є вищою за наявності НДСТ в кожній групі, в тому числі у контрольній.

Отже наші дані свідчать, по-перше, про те, що НДСТ є самостійним фактором, асоційованим з ендотеліальною дисфункцією, що проявляється десквамацією ендотеліоцитів більшою мірою, ніж за відсутності НДСТ, незалежно від клінічних особливостей і ускладнень вагітності. По-друге, підвищення ступеня ендотеліальної дисфункції на фоні НДСТ і в міру збільшення тяжкості ПГ обґрунтовує доцільність спрямування профілактичної роботи із запобігання гестозам, передусім, тяжких форм, на судинний компонент НДСТ. По третє, даний метод дослідження, простий і придатний для практичного використання, дає настільки суттєву різницю показників при нормальній і ускладненій на ПГ вагітності, що відкривається можливість з його допомогою об'єктивізувати прогнозування ендотеліальної дисфункції як патогенетичної основи тяжких ПГ.

Показники вмісту ангіогенних речовин з альтернативною дією – ендотеліну-1 і оксиду азоту – представлені в табл. 2. Як видно із наведених даних, вміст оксиду азоту в крові

Таблиця 1

Кількість циркулюючих ендотеліоцитів (од/мм^3) в крові у вагітних з гестозом і неускладненою вагітністю залежно від наявності НДСТ

Клінічні контингенти	Група А (n=60)	Група В (n=20)	Група К (n=30)	P
I. НДСТ+	31,1±2,1	41,7±2,3	14,1±1,0	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
II. НДСТ-	22,1±1,9	32,4±2,1	11,2±0,3	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
P_{I-II}	<0,01	<0,01	<0,01	

Таблиця 2

Вміст ендотеліну і оксиду азоту в крові у вагітних з гестозом і неускладненою вагітністю залежно від наявності НДСТ

Клінічні контингенти	Група А (n=60)	Група В (n=20)	Група К (n=30)	Р
Ендотелін				
Середні показники	10,5±0,18	11,9±0,23	3,7±0,29	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
I. НДСТ+	11,2±0,19[1]	12,7±0,32[1]	4,23±0,20[1]	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
II. НДСТ-	9,1±0,19	11,1±0,11	3,10±0,23	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
Оксид азоту				
Середні показники	0,279±0,022	0,162±0,012	0,407±0,015	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
I. НДСТ+	0,238±0,019[2]	0,145±0,010[2]	0,369±0,012[3]	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001
II. НДСТ-	0,305±0,019	0,179±0,011	0,427±0,014	A-B<0,001 A-K<0,001 B-K<0,001

Примітка: [1] – різниця внутрішньогрупових даних на рівні достовірності <0,001; [2] – різниця внутрішньогрупових даних на рівні достовірності <0,01; [3] – різниця внутрішньогрупових даних на рівні достовірності <0,005.

вагітних з ПГ тяжкого ступеня (група В) був самим низьким і суттєво відрізнявся не тільки від контролю, а й від жінок з м'якими ПГ. Диференціальний аналіз внутрішньогрупових даних з наявності НДСТ не виявив різниці. Проте, вміст ендотеліну-1, найнижчий в контролі порівняно з ПГ, відрізнявся в кожній групі у жінок з наявністю НДСТ в бік підвищення відносно осіб без ознак НДСТ. Даний факт є важливим аргументом на користь уявлення про НДСТ як про стан, за якого важливу патогенетичну роль відіграє ендотеліальна дисфункція, що збігається з думкою інших спеціалістів щодо вразливості даного контингенту до розвитку матково-плацентарної недостатності під час вагітності саме через судинні розлади [2,4]. Вірогідно, саме цей фактор може виступати одним із стимулів розвитку дисбалансу медіаторів судинного тонусу, вазоспазму, а отже, передумовою синдрому ПГ.

Таким чином, результати нашого дослідження підтверджують як фундаментальну роль активації ендотелію в патогенезі ПГ, так і той факт, що більшість випадків ПГ розвивається на фоні вихідних судинних порушень, являючи собою яскравий приклад того, що ускладнення вагітності в ряді випадків є продовженням раніше існуючих проблем в організмі жінки, їх поглибленням у зв'язку зі змінами, які відбуваються в гестаційний період.

ВИСНОВКИ

Тяжкі форми ПГ є патологією, асоційованою з НДСТ – спадковим патологічним станом з чітко визначеним судинним дефектом.

Сімейна історія репродуктивних втрат у родичів I ступеня спорідненості, а також власний перинатальний розвиток жінки на фоні загрози невиношування вагітності або ПЕ у матері, народження з дефіцитом маси тіла або від передчасних пологів, неонатальна реанімація мають враховуватися в числі ризик-факторів ПГ.

Наявність генетично детермінованої «слабкості» СТ у жінки, передусім, судинного компоненту НДСТ, ймовірно, є самостійним незалежним фактором підвищеного ризику акушерських ускладнень, зокрема, тяжких форм ПГ.

НДСТ в гестаційний період має сприйматися як стан, при якому важливу патогенетичну роль відіграє ендотеліальна дисфункція, що, імовірно, виступає передумовою вразливості до розвитку матково-плацентарної недостатності та симптомокомплексу ПГ.

Недифференцированная соединительнотканная дисплазия – независимый и значимый фактор риска развития тяжелых форм позднего гестоза

Л.Г. Назаренко, О.Л. Савон

Цель исследования – уточнение роли наследственной патологии соединительной ткани (СТ) в числе рисков позднего гестоза. Проведено сравнительное исследование биомаркеров функции эндотелия у женщин с гестозом в зависимости от наличия недифференцированной дисплазии СТ. Установлено, что тяжелые формы ПГ ассоциированы с наследственной патологией СТ. Сделан вывод, что недифференцированные дисплазии СТ в гестационный период, как состояние, патогенез которого связан с повреждением эндотелия и дисбалансом активных медиаторов эндотелия, является предпосылкой к развитию плацентарной недостаточности и синдрома гестоза.

Ключевые слова: *поздний гестоз, эндотелий, недифференцированная дисплазия соединительной ткани.*

Undifferentiated connective tissue dysplasia – an independent and significant risk factor for severe preeclampsia

L. Nazarenko, O. Savon

The purpose of the study is to lean of the role of hereditary diseases of connective tissue (CT) as the risk-factor of preeclampsia (PE). A comparative study of biomarkers of endothelial function in women with preeclampsia, depending on the presence of undifferentiated dysplasia of the PT was performed. It is established that severe forms of PE are associated with hereditary pathology PT. Conclusion: dysplasia of CT during gestation, as a condition which is associated with the pathogenesis of endothelial damage and an imbalance of active mediators of the endothelium, is a predictor to the development of placental insufficiency and symptoms of preeclampsia.

Key words: *preeclampsia, endothelium, undifferentiated connective tissue dysplasia.*

ЛІТЕРАТУРА

1. Айламазян Э.К. Гестоз: теория и практика / Э.К. Айламазян, Е.В. Мозговая. – М.: МЕДпресс-информ, 2008. – 272 с.
2. Бугаева Е.В. Дисплазия соединительной ткани – актуальная проблема современной медицины (обзор литературы) / Е.В. Бугаева, О.В. Васильева // Ультразвукова перинатальна діагностика: міжнар. конф. «Плід як частина родини», 16–18.06.2009. – № 27–28. – С. 266–281.
3. Кадурина Т.И., Горбунова В.И. Дисплазия соединительной ткани. Руководство для врачей. – СПб.: Элби-СПб, 2009. – 704 с.
4. Клеменов А.В. Особенности течения беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Клеменов, О.П. Алексеева, О.Н. Ткачева // Проблемы репродукции. – 2005. – № 3. – С. 85–88.
5. Лапач С.Н. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Exel / С.Н. Лапач, А.В. Чубенко, П.Н. Бабич – К.: МОРИОН. – 2000. – 320 с.
6. Петрищев Н.Н., Беркович О.А., Власов Т.Д. Диагностическая ценность циркулирующих эндотелиальных клеток в крови. / Клин. лаб. диагн. – 2001. – № 1. – С. 50–52.
7. Фомина Л.Н. Клинические формы соединительнотканной дисплазии у детей: Учебное пособие. – ПетрГУ. Петрозаводск. – 2001. – 60 с.
8. Шифман Е.М. Преэклампсия, эклампсия, HELLP-синдром. – Пертрозаводск: изд-во «ИнтелТек», 2003. – 432 с.
9. Burton A. Preterm birth in twin gestations: Contributions of ischemic placental disease / A. Burton, Ananth C. // Am. J. Obstet. Gynecol. 2008. – V. 199. Issue 6> Supp. A, P. S231.
10. Coghill A.E., Hansen S., Littman A.J. Risk Factors For Eclampsia: A Population-Based Study In Washington State From 1987–2007 // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;205:553.e1–7.
11. Verspyck E, Borg J-Y, Roman H. Hereditary thrombophilia and recurrence of ischemic placental disease // Am. J. Obstet. Gynecol. 2011;202:54.e1–5.

НОВОСТИ МЕДИЦИНЫ

НАЦПРОЕКТ «НОВАЯ ЖИЗНЬ» ПОЗВОЛИТ СНИЗИТЬ УРОВЕНЬ МАТЕРИНСКОЙ И ДЕТСКОЙ СМЕРТНОСТИ – Р.МОИСЕЕНКО

"Благодаря Национальному проекту "Новая жизнь - новое качество охраны материнства и детства", который курируется лично Президентом Украины, мы имеем возможность уже в ближайшее время начать открытие сети современных перинатальных центров, которые будут предоставлять полный спектр помощи беременным женщинам и новорожденным: консультации, ведение беременности, роды, лечение в случае осложнений и реабилитация. Это позволит существенно снизить уровень материнской и детской смертности в Украине", - сказала Первый заместитель Министра здравоохранения Украины Раиса Моисеенко во время визита в Киевский городской роддом №7, сообщили УНН в пресс-службе Минздрава.

На базе этого учреждения уже в феврале этого года запланировано открыть первый в столице современный перинатальный центр III уровня для оказания медицинской помощи беременным с преждевременными родами и новорожденным с малой, в том числе критической (от 500 грамм), массой тела.

На сегодняшний день Киевский городской роддом №7 принимает женщин с преждевременными родами с правобережных районов города Киева. В качестве перинатального центра медицинское учреждение будет оказывать помощь всем роженицам, требующие высококвалифицированной специальной помощи.

"В целях подготовки и переоснащения здания под перинатальный центр были проведены ремонтные работы и оборудовано современной специализированной аппаратурой родильное отделение, операционный блок, отделение реанимации и интенсивной терапии новорожденных, отделение патологии новорожденных. Уже более полугода отделения работают на новейшем перинатальном оборудовании, проходит специальная подготовка медицинского персонала, количество должностей родильного стационара увеличено на 34,5 штатных единиц. Открытые кабинеты консультативного приема беременных с отягощенным акушерско-гинекологическим анамнезом и привычным невынашиванием беременности, работают кабинет катамнестического наблюдения за новорожденными, кабинет перинатальной диагностики, кабинет врача-генетика, созданы и функционирует школа материнства", - говорится в сообщении.

В течение 2012-2013 годов, кроме Киевского роддома №7, в столице откроют еще два перинатальных центра: на базе родильного дома №5 и городского центра репродуктивной медицины.

http://www.unn.com.ua