

Вагітність і пологи у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини: діагностика і профілактика гестаційних ускладнень

А.Л. Костюк

Національна медична академія післядипломної освіти імені П.Л. Шупика, м. Київ

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (нДСТ) на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

Матеріали та методи. Було обстежено 295 жінок, з яких основна група: 265 жінок з нДСТ у віці від 19 до 45 років (середній вік – 29,5±0,5 року) до вагітності, у I, II і III триместрах вагітності, у післяпологовий період. Контрольна група: 30 здорових жінок у віці від 19 до 40 років (середній вік – 27,1±1,8 року). У комплексі проведених досліджень були включені клінічні, функціональні, інструментальні, лабораторні, морфологічні та статистичні методи.

Результати. Використання удосконаленого нами алгоритму дозволило нормалізувати функціональний стан фетоплацентарного комплексу, вегетативної нервової системи та психологічний статус, що, у свою чергу, привело до зниження частоти прееклампсії з 44,0% до 32,0%, плацентарної дисфункції – з 50,0% до 34,0%, передчасних пологів – з 6,0% до 4,0%, абдомінального розродження – з 64,0% до 46,0% та перинатальних втрат – з 18,0% до 10,0%.

Заключення. Представлені результати дослідження продемонстрували позитивний вплив вдосконаленого нами алгоритму у вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини на акушерські і перинатальні результати розродження. Отримані дані дозволяють рекомендувати вдосконалений алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Ключові слова: вагітність, пологи, недиференційована дисплазія сполучної тканини, ускладнення, діагностика, профілактика.

Актуальність проблеми недиференційованої дисплазії сполучної тканини (нДСТ) сьогодні зумовлена як високою поширеністю даної патології у популяції (частота окремих її проявів коливається від 26 до 80%), так і різноманітністю і тяжкістю її клінічних симптомів [1–3]. В умовах сьогодення дисплазія сполучної тканини (ДСТ) трактується як група генетично гетерогенних і клінічно поліморфних патологічних станів, що характеризуються порушенням формування сполучної тканини в ембріональний і постнатальний періоди, і яка об'єднує низку генних синдромів (Марфана, Елерса–Данлоса) і недиференційовані форми з мультифакторіальними механізмами розвитку [4–5].

В акушерській практиці проблема нДСТ вельми актуальна, оскільки поширеність даного синдрому досягає 80% серед жінок репродуктивного віку [6–7]. Ураховуючи системність пошкодження, нДСТ може негативно впливати на перебіг вагітності (нетримання сечі, загострення урогенітальної інфекції), перинатальну захворюваність і смертність новонароджених. Так, загроза переривання вагітності досягає 50% у жінок з нДСТ, дуже часто спостерігається плацентарна дисфункція (ПД), передчасне вилиття навколоплідних вод (ППВ) тощо [8–10].

Незважаючи на велику кількість наукових публікацій з проблем нДСТ, не можна вважати всі проблеми повністю ви-

рішеними, особливо щодо ранньої діагностики і профілактики акушерської та перинатальної патології.

Мета дослідження: зниження частоти акушерської та перинатальної патології у жінок з нДСТ на підставі удосконалення і впровадження алгоритму діагностичних та лікувально-профілактичних заходів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Для вирішення поставлених завдань було рандомізовано і потім обстежено 295 жінок.

Основна група: 265 жінок з нДСТ у віці від 19 до 45 років (середній вік – 29,5±0,5 року) до вагітності, у I, II і III триместрах вагітності, у післяпологовий період.

Контрольна група: 30 здорових жінок у віці від 19 до 40 років (середній вік – 27,1±1,8 року) до вагітності, у I, II і III триместрах вагітності, у післяпологовий період.

Серед 165 жінок з нДСТ у 140 випадках на підставі проведеного дослідження результатів ехокардіографії діагностовано сполучнотканинні дисплазії серця – СДС (пролапси клапанів, аномальні хорди лівого шлуночка). У 100 (60,6%) з них аномалії серця супроводжувалися зовнішніми і вісцелярними фенотипічними ознаками дисплазії (не менше 5):

- гіпермобільністю суглобів,
- підвищеною розтяжністю шкіри,
- сколіозом,
- вродженим вивихом або дисплазією тазостегнових суглобів,
- спонтанними пневмотораксами,
- нефроптозом,
- подвоєнням нирок і сечовивідних шляхів,
- підвищеною кровоточивістю (носові і ясенні кровотечі, ясні менструації),
- міопією,
- варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.

У 40 (24,2%) пацієнток діагностовані ізольовані СДС. У 25 жінок (15,2%) СДС не були виявлені.

На підставі викладеного вище в основній групі обстежених вагітних було виділено 5 клінічних підгруп:

- до 1-ї підгрупи увійшли 100 вагітних із СДС й іншими зовнішніми і вісцелярними проявами нДСТ;
- до 2-ї підгрупи увійшли 40 вагітних з ізольованими СДС;
- до 3-ї підгрупи увійшли 25 жінок з синдромом нейроциркуляторної дистонії (НЦД) без СДС;
- до 4-ї підгрупи – 50 жінок із нДСТ, які отримували удосконалений нами алгоритм;
- до 5-ї підгрупи – 50 жінок, які отримували загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи.

У дослідження не були включені пацієнтки із супутньою екстрагенітальною патологією і патологією репродуктивної системи, яка не розглядається у рамках нДСТ і багатоплідної вагітності.

Загальноприйняті лікувально-профілактичні заходи [11, 12] включали використання медикаментозної корекції відповідно до акушерських ускладнень, що виникають, та функціонального стану фетоплацентарного комплексу.

Структура СДС у вагітних 1-ї та 2-ї підгруп

Тип СДС		1-а підгрупа		2-а підгрупа	
		n	%	n	%
Пролапс передньої стулки мітрального клапана	I ступеня	75	75	26	65
	II ступеня	10	10	2	5
Пролапс задньої стулки мітрального клапана		7	7	5	12,5
Пролапс обох ступок мітрального клапана	I ступеня	7	7	0	0
	II ступеня	1	1	0	0
Ізольований пролапс аортального клапана		0	0	2	5
Ізольований пролапс тристулкового клапана		0	0	2	5
Ізольовані аномальні хорди лівого шлуночка		0	0	3	7,5
Поєднання ПМК з іншими аномаліями серця		26	26	10	25

Удосконалений нами алгоритм включав додаткове використання препаратів магнію, метаболічної та фітотерапії залежно від отриманих результатів функціональних та лабораторних методів досліджень. Терміни та тривалість проведення відповідної корекції визначали індивідуально.

У таблиці представлена структура СДС у вагітних 1-ї та 2-ї підгруп.

До вагітності під час дослідження даних ехокардіографії (Ехо-КГ) було виявлено:

- мітральну регургітацію I ступеня в осіб 1-ї підгрупи – 61,9%, 2-ї підгрупи – 57,1%, 3-ї підгрупи – 7,6%;
- тристулкову регургітацію I ступеня у жінок 1-ї підгрупи – 29,7%, 2-ї підгрупи – 19%, 3-ї підгрупи – 7,6%.

Найбільш значущими синдромами, що визначають клінічну картину нДСТ, були наступні:

- нейроциркуляторна (можливе використання терміну «синдром вегетативної дистонії») дистонія,
- периферійні судинні розлади,
- геморагічний синдром.

На початок вагітності у всіх пацієнток 1-ї підгрупи з нДСТ діагностували синдром НЦД. У 38 жінок (38%) діагностований легкий перебіг захворювання, у 43 жінок (43%) – середньої тяжкості, у 19 жінок (19%) – тяжкий.

У пацієнток 2-ї підгрупи у 32,5% випадків (13 жінок) визначали легкий перебіг синдрому НЦД. У 3-ї підгрупі у 15 (60%) жінок діагностований легкий перебіг НЦД, у 10 (40%) жінок – середньої тяжкості.

Аналіз дітородної функції в обстежуваного контингенту засвідчив, що у 36 (36%) зі 100 пацієнток 1-ї підгрупи, у 19 (47,5%) з 40 пацієнток 2-ї підгрупи, у 10 (40%) з 25 жінок 3-ї підгрупи і в 15 (50%) з 30 здорових вагітних дана вагітність була першою.

Загальноклінічне обстеження жінок виконували за стандартною схемою: виявлення скарг, що включало збір анамнезу, оцінювання стану органів і систем, акушерський статус. Усіх вагітних багато разів обстежували в умовах поліклініки і стаціонару спільно акушер і терапевт.

Для оцінювання перебігу вагітності, функції плаценти, стану плода використовували інструментальні методи дослідження: функціональний стан системи мати–плацента–плід визначали за даними, отриманими під час доплерометричного дослідження; функціональний стан плода, реактивність його серцево-судинної системи вивчали за допомогою непрямої безстресової кардіотокографії (КТГ).

У всіх обстежених жінок досліджували вміст у периферійній крові деяких гормонів:

- пролактину (Прл),
- естріолу (Е3),
- прогестерону (ПГ),
- плацентарного лактогену (ПЛ),
- хоріонічного гонадотропіну (ХГ),
- кортизолу (К),

- дегідроепіандростерону сульфату (ДГЕА-С),
- тестостерону (Т),
- 17-оксипрогестерону (17-ОП),
- плацентарних білків;
- α-фетопротеїну,
- плацентарного α1-мікроглобуліну (ПАМГ-1 або PP12),
- α2-мікроглобуліну фертильності (АМГФ або PP14),
- трофічного β-глікопротеїду (ТБГ або SP1),
- тестостерон-естрадіолзв'язувального глобуліну (SSBG).

Визначення гормонів і плацентарних білків проводили за допомогою імуноферментного аналізу за загальноприйнятими методиками [13].

Були вивчені морфологічні зміни плодових оболонок, плаценти, пуповина у матерів з нДСТ (основна група) і у здорових жінок (контрольна група). Дослідження проведено за допомогою методів світлової мікроскопії, вивчення напівтонких зрізів і трансмісійної електронної мікроскопії (ТЕМ) [14].

Комплексне обстеження включало також фенотипічне і психологічне дослідження, Ехо-КГ з колірним доплерівським скануванням, 24-годинний моніторинг ЕКГ, дослідження вегетативного тону і вегетативної регуляції ритму серця, якості життя, вмісту магнію (Mg) у крові і добовій сечі [13].

У спеціально створену карту клінічного обстеження хворих занесли дані, отримані під час обстеження.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Результати проведених досліджень свідчать, що частота СДС (пролапси клапанів, аномальні хорди лівого шлуночка) серед жінок з недиференційованою ДСТ становить 84,8%. У 60,6% випадках аномалії серця супроводжуються зовнішніми і висцелярними фенотипічними ознаками дисплазії (не менше 5):

- гіpermобільністю суглобів,
 - підвищеною розтяжністю шкіри,
 - сколіозом,
 - вродженим вивихом або дисплазією тазостегнових суглобів,
 - спонтанними пневмотораксами,
 - нефроптозом,
 - подвоєнням нирок і сечовивідних шляхів,
 - підвищеною кровоточивістю (носові і ясенні кровотечі, ясні менструації),
 - міопією,
 - варикозним розширенням вен нижніх кінцівок.
- У 24,2% випадків діагностовані ізольовані СДС, а у 15,2% – вони відсутні.

Клінічний перебіг гестаційного процесу у жінок з нДСТ характеризується:

- високою частотою раннього токсикозу (38%);
- загрозою переривання протягом всієї вагітності (20,5%);
- істміко-цервікальною недостатністю (17%);
- прееклампсією (43,8%);

- плацентарною дисфункцією (50%);
- затримкою розвитку плода (13,0%).

Установлена пряма, сильна і достовірна кореляція між зниженням рівня магнію у сироватці крові і частотою виникнення гестаційних ускладнень ($r=0,765$; $p>95\%$).

нДСТ під час вагітності проявляється:

- клінічною симптоматикою, яка визначається провідними синдромами (нейроциркуляторна дистонія, судинні порушення, геморагічні розлади), має тенденцію до наростання від I (17,3%) до II (29,6%) і III триместра вагітності (41,3%);
- фізіологічними змінами, що виникають під час вагітності, посилюють розлади регуляції серцево-судинної системи і погіршують клінічний перебіг, що виражається у посиленні симптоматики захворювання незалежно від первинних провідних синдромів.

Стан вагітності є провокувальним чинником, зумовлюючи наростання клінічної симптоматики нДСТ.

Наявність нДСТ справляє негативний вплив на функціональний стан фетоплацентарного комплексу, що підтверджується:

- зниженням амплітуди миттєвих осциляцій,
- зменшенням кількості і якості акцелерацій,
- збільшенням децелерацій і відсотка стабільного ритму зі значними ділянками монотонного і синусоїдального ритму;
- значною частотою багато- (25,2%) та маловоддя (8,1%);
- порушеннями кровотоку (підвищення судинної резистентності у матковій артерії і артерії пуповини);
- дисгормональними порушеннями (зниження вмісту естріолу) та дисбалансом плацентарних білків (зниження трофічного β -глікопротеїду на тлі підвищення α -фетопротеїну та $\alpha 2$ -мікроглобуліну фертильності).

Під час оцінювання функціонального стану вегетативної нервової системи у жінок з нДСТ встановлено її залежність від наявності СДС, а саме: підвищеної активності симпатичної нервової системи у II триместрі та її зниження перед пологами, причому ступінь вираженості цих проявів залежить від наявності нейроциркуляторної дистонії. Під час зіставлення варіабельності серцевого ритму виявлена достовірна залежність від тяжкості нейроциркуляторної дистонії: у вагітних з тяжким перебігом у I і II триместрах показники симпатичної активності вищі, а у III триместрі – нижчі.

Якість життя у жінок з нДСТ має зворотний, середній достовірний зв'язок між самопочуттям пацієнток і кількістю та вираженістю фенотипічних проявів сполучнотканинної дисплазії ($r=-0,676$; $p>95\%$). Крім того, встановлено високий конституціонально зумовлений рівень особистісної тривожності. Якість життя залежить від кількості і вираженості фенотипічних порушень, тобто чим більше ознак сполучнотканинної дисплазії, тим нижче цей показник. У міру прогресування вагітності спостерігається погіршення самопочуття і зниження якості життя у пацієнток з нДСТ.

Беременность и роды у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани: диагностика и профилактика гестационных осложнений **А.Л. Костюк**

Цель исследования: снижение частоты акушерской и перинатальной патологии у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (нДСТ) на основе усовершенствования и внедрения алгоритма диагностических и лечебно-профилактических мероприятий.

Материалы и методы. Было обследовано 295 женщин, из которых основная группа: 265 женщин с нДСТ в возрасте от 19 до 45 лет (средний возраст – $29,5 \pm 0,5$ года) до беременности, в I, II и III триместрах беременности, в послеродовой период. Контрольная группа: 30 здоровых женщин в возрасте от 19 до 40 лет (средний возраст – $27,1 \pm 1,8$ года). В комплекс проведенных исследований были включены клинические, функциональные, инструментальные, лабораторные, морфологические и статистические методы.

Частота передчасных родов у жінок з нДСТ становить 7,1%. Рівень самостійних родов у разі доношеної вагітності становить 46,1%, а абдомінального розродження – відповідно 53,9%. У загальній структурі показань переважають:

- диспластичні зміни (34,8%);
- дистрес плода на фоні плацентарної дисфункції (33,7%);
- аномалії пологової діяльності, які не підлягали корекції (20,2%);
- неспроможність рубця на матці (11,2%).

Перинатальні наслідки розродження жінок з нДСТ характеризуються значною частотою народження дітей з низькою масою тіла (13,2%) та наявністю вроджених вад розвитку: пролапс мітрального клапана (1,8%); аномальні хорди лівого шлуночка (3,0%); відкрите овальне вікно (10,3%); відкрита артеріальна протока (6,7%); дефект міжпередсердної (1,2%) та міжшлуночкової перегородки (1,8%). Серед основних фенотипічних особливостей можна виділити наявність:

- дисплазії вушних раковин (2,4%),
- вродженої вузькості носових каналів (7,2%),
- плосковальгусних або варусних стоп (4,8%),
- симптому зісковзування або дисплазії тазостегнового суглоба (2,4%).

Перинатальна смертність становить 18,2%.

Провідними особливостями морфофункціональних змін фетоплацентарного комплексу у жінок з нДСТ є зміни кровоносних капілярів, стоншення ендотеліоцитів, везикуляція цитоплазми, ядра ендотеліоцитів приймають химерні форми, перинуклеарний простір розширюється, виявляють клазматоз і мікроклазматоз. В окремих ділянках суббазальної зони міжворсинчастий простір розширюється, спостерігаються зони зближення ворсин з великою кількістю синцитіальних вузлів, з'являються великі ділянки ворсинчастого дерева з повнокровними, синусоїдально розширеними судинами.

Використання удосконаленого нами алгоритму дозволило нормалізувати функціональний стан фетоплацентарного комплексу, вегетативної нервової системи та психологічний статус, що, у свою чергу, привело до зниження частоти преєклампсії з 44,0% до 32,0%, плацентарної дисфункції – з 50,0% до 34,0%, передчасних родов – з 6,0% до 4,0%, абдомінального розродження – з 64,0% до 46,0% та перинатальних втрат – з 18,0% до 10,0%.

ВИСНОВКИ

Отже, представлені результати дослідження продемонстрували позитивний вплив вдосконаленого нами алгоритму у вагітних з недиференційованою дисплазією сполучної тканини на акушерські і перинатальні результати розродження. Отримані дані дозволяють рекомендувати вдосконалений алгоритм діагностичних і лікувально-профілактичних заходів для широкого використання у практичній охороні здоров'я.

Результаты. Использование усовершенствованного нами алгоритма позволило нормализовать функциональное состояние фетоплацентарного комплекса, вегетативной нервной системы и психологический статус, что, в свою очередь, привело к снижению частоты преэклампсии с 44,0% до 32,0%, плацентарной дисфункции – с 50,0% до 34,0%, преждевременных родов – с 6,0% до 4,0%, абдоминального родоразрешения – с 64,0% до 46,0% и перинатальных потерь – с 18,0% до 10,0%.

Заключение. Представленные результаты исследований продемонстрировали положительное влияние усовершенствованного нами алгоритма у беременных с недифференцированной дисплазией соединительной ткани на акушерские и перинатальные результаты родоразрешения. Полученные данные позволяют рекомендовать усовершенствованный алгоритм диагностических и лечебно-профилактических мероприятий для широкого использования в практическом здравоохранении.

Ключевые слова: беременность, роды, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, осложнения, диагностика, профилактика.

Pregnancy and labors at women with undifferentiated dysplasia of connecting tissue: diagnostics and prophylaxis of gestational complications

A.L. Kostiuk

The objective: depression of frequency of obstetric and perinatal pathology at women with undifferentiated dysplasia of connecting tissue on the basis of improvement and introduction of algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions.

Materials and methods. 295 women, from which main group were surveyed: 265 women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue aged from 19 till 45 years (middle age – $29,5 \pm 0,5$) before pregnancy, in I, II and the III trimesters of pregnancy, in the puerperal period. Control group: 30 healthy women aged from 19 till 40 years (middle age – $27,1 \pm 1,8$). The complex of the conducted researches

included clinical, functional, tool, laboratory, morphological and statistical methods.

Results. Use improved by us to algorithm allowed to normalize a functional condition of fetoplacental complex, vegetative nervous system and the psychological status that, in turn, led to depression of frequency of preeclampsia from 44,0% to 32,0%, placental dysfunction from 50,0% to 34,0%, premature births – from 6,0% to 4,0%, an abdominal delivery – from 64,0% to 46,0% and perinatal losses – from 18,0% to 10,0%.

Conclusion. The presented results of researches allow to come to conclusion about positive influence of the algorithm improved by us at pregnant women with an undifferentiated dysplasia of connecting tissue on obstetric and perinatal results of a delivery. The obtained data allow us to recommend advanced algorithm of diagnostic and treatment-and-prophylactic actions for wide use in practical health care.

Key words: pregnancy, labors, undifferentiated dysplasia of a connecting tissue, complication, diagnostics, prophylaxis.

Сведения об авторе

Костюк Алевтина Леонтьевна – Кафедра акушерства и гинекологии № 1 Винницкого национального медицинского университета, кафедра акушерства, гинекологии и перинатологии Национальной медицинской академии последипломного образования имени П.Л. Шупика, 04112, г. Киев, ул. Дорогожицкая, 9. E-mail: prore-first@nmapo.edu.ua

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Айрапетов Д.Ю., 2010. Значение недифференцированной дисплазии соединительной ткани в формировании женского бесплодия // Акушерство и гинекология : 2 : 23–25.
2. Газазян М.Г., 2017. Особенности течения беременности и родов у пациенток с дисплазией соединительной ткани // Акушерство гинекология : 1 : 121–126.
3. Казачкова Э.А., 2017. Синдром дисплазии соединительной ткани сердца и беременность // Акушерство и гинекология : 1 : 127–132.
4. Клеменов А.В., 2015. Особливості перебігу вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Проблеми репродукції : 3 : 85–88.
5. Безкаравайный Б.А., 2006. Роль нарушений метаболизма соединительной ткани в родовом травматизме новорожденных детей // Мат. IV конгр. неонатологов Украины (16-17 мая 2006 г.). Киев: КМАПО : 6–8.
6. Кондратюк В.К., 2015. Істміко-цервікальна недостатність – ознака недиференційованої дисплазії сполучної тканини // Здоров'я жінки : 5 : 54–57.
7. Кадурина Т.И., 2016. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация) // СПб.: Невский диалект : 271.
8. Романюк Л.А., 2014. Перебіг вагітності та пологи у жінок із недиференційованою дисплазією сполучної тканини // Здобутки клінічної і експериментальної медицини : 2 : 38–42.
9. Hayek E., 2015. Mitral valve prolapse // Lancet : 365(9458) : 507–518.
10. Dill-Russell P., 2017. Anaesthesia for caesarean section in a patient with Ehlers-Danlos syndrome and mitral valve prolapse // Int J Obstet Anesth. : 10(3) : 192–197.
11. Назаренко Л.Г., 2015. Вагітність та пологи за наявності сполучнотканних дисплазій: перинатальний контекст // Здоровье женщины : 7 : 83–85.
12. Назаренко Л.Г., 2013. Перинатальний аспект ангіопротекторної терапії при вагітності і спадкових порушеннях сполучної тканини // Педіатрія, акушерство та гинекологія : 6 : 50–54.
13. Назаренко Г.И., 2015. Лабораторные методы исследования в клинической медицине. М : Медицина : 356 с.
14. Задорожная Т.Д., 2012. Морфологические и иммуногистохимические особенности в плацентарном барьере // Патология : 1 : 24–28.

Статья поступила в редакцию 04.06.2018