

ПРОГНОЗУВАННЯ ЙМОВІРНОСТІ РОЗВИТКУ ПЛАЦЕНТАРНОЇ ДИСФУНКЦІЇ У ВАГІТНИХ З ЛОКАЛЬНИМ НЕПРОГРЕСУЮЧИМ ВІДШАРУВАННЯМ ПЛАЦЕНТИ

М.І. Римарчук

Івано-Франківський національний медичний університет

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ВЕРОЯТНОСТИ РАЗВИТИЯ ПЛАЦЕНТАРНОЙ ДИСФУНКЦИИ У БЕРЕМЕННЫХ С ЛОКАЛЬНЫМ НЕПРОГРЕССИРУЮЩИМ ОТСЛОЕНИЕМ

ПЛАЦЕНТЫ

М.И. Римарчук

Ивано-Франковский национальный медицинский университет

FORECASTING THE PROBABILITY FOR PLACENTAL DYSFUNCTION OF PREGNANT WOMEN WITH LOCAL NON-PROGRESSIVE ABRUPTION OF PLACENTA

M.I. Rymarchuk

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine

Резюме. Значна поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини від 30 до 80 %, низька керованість даного фактору ризику обґрунтовують необхідність виділення критеріїв диспансерного спостереження вагітних та подальшого вивчення клінічного значення вказаної нозології в перебігу гестаційного процесу.

Метою дослідження стало визначити місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в генезі локального непрогресуючого відшарування плаценти та розвитку на її тлі плацентарної дисфункції.

Для визначення взаємозв'язку локального непрогресуючого відшарування плаценти та розвитку плацентарної дисфункції з недиференційованою дисплазією сполучної тканини (НДСТ) проведено дослідження випадок-наслідок, що включало 100 пацієток. Дослідження включало два етапи. На першому етапі всі предиктори даного ускладнення були розділені на чотири групи: соматичний анамнез, акушерсько-гінекологічний та інфекційний анамнез, перебіг даної вагітності, результати тестування на наявність поліморфізму генів II фази детоксикації. На другому етапі всі значні предиктори були включені в багатосторонній логістичний регресивний аналіз. Всього проаналізовано більше 100 потенційних факторів ризику. Процедури статистичного аналізу виконувалися з допомогою статистичних пакетів STATISTICA 6 та SPSS-20.

Найбільш значною причиною локального не прогресуючого відшарування плаценти при плацентарній дисфункції є: НДСТ (OR-18,86; 6,58-54,02), її вісцеральні маркери, такі як сколіоз (OR-5,76; 2,08-15,97), захворювання серця (пролапс мітрального клапана, нейроциркуляторна дистонія по гіпертонічному типу, додаткова хорда) (OR-8,61; 3,11-23,83), міопія (OR-6,25; 2,26-17,29), плоска стопа (OR-4,49; 1,61-12,55), захворювання нирок (OR-7,94; 2,87-21,98).

Вже сама наявність НДСТ у даної категорії пацієток підвищує ризик порушення інвазії трофобласту та розвитку плацентарної дисфункції у 18 раз, причому найбільш значними вісцеральними маркерами є сколіоз, міопія, плоска стопа, патологія серця та захворювання сечовидільної системи.

Ключові слова: локальне відшарування плаценти, недиференційована дисплазія сполучної тканини, плацентарна дисфункція.

Резюме. Значимая распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани от 30 до 80%, низкая управляемость данного фактора риска обосновывают необходимость выделения критериев диспансерного наблюдения беременных и дальнейшего изучения клинической значимости данной нозологии в течении гестационного процесса.

Целью исследования стало определить недифференцированную дисплазии соединительной ткани в генезисе локального непрогрессирующего отслоения плаценты и развития на ее фоне плацентарной дисфункции.

Для определения взаимосвязи локального непрогрессирующего отслоения плаценты и развития плацентарной дисфункции с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) проведено исследование случай-следствие, включавшее 100 пациенток. Исследование включало два этапа. На первом этапе все предикторы данного осложнения были разделены на четыре группы: соматический анамнез, акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез, течение данной беременности, результаты тестирования на наличие полиморфизма генотипа II фазы детоксикации. На втором этапе все значимые предикторы были включены в многосторонней логистический регрессионный анализ. Всего проанализировано более 100 потенциальных факторов риска. Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6 и SPSS-20.

Наиболее значимой причиной локального не прогрессирующего отслоения плаценты при плацентарной дисфункции являются: НДСТ (OR-18,86; 6,58-54,02), ее висцеральные маркеры, такие как сколиоз (OR-5,76; 2,08-15, 97), заболевания сердца (пролапс митрального клапана, нейроциркуляторная дистония по гипертоническому типу, дополнительная хорда) (OR-8,61; 3,11-23,83), миопия (OR-6,25; 2,26-17,29), плоская стопа (OR-4,49; 1,61-12,55), заболевания почек (OR-7,94; 2,87-21,98).

Уже само наличие НДСТ в данной категории пациенток повышает риск нарушения инвазии трофобласта и развития плацентарной дисфункции в 18 раз, причем наиболее значимыми висцеральными маркерами является сколиоз, миопия, плоская стопа, патология сердца и заболевания мочевыделительной системы.

Ключевые слова: локальное отслоение плаценты, недифференцированная дисплазия соединительной ткани, плацентарная дисфункция.

Abstract. Significant incidence of undifferentiated connective tissue dysplasia from 30 to 80%, low risk factor control are substantiating the need for selection of dispensary observation criteria of pregnant women and further studying the clinical significance of this nosology in the course of the gestation process.

The aim of this study was to determine the place of undifferentiated connective tissue dysplasia in the local non-progressive genesis of placental abruption and the development of placental dysfunction at its background.

To determine the correlation of local non-progressive abruption of placenta and the development of placental dysfunction with undifferentiated connective tissue dysplasia (UCTD), we have conducted the case-consequence research with 100 patients. The research included two stages. At the first stage, all the predictors of this complication were divided into 4 groups: somatic anamnesis, obstetric, gynecological and infectious anamnesis, course of the given pregnancy and results of tests for Phase-II detoxification gene polymorphism. At the second stage, all the significant predictors were included in a multifaceted logistic regressive analysis. There were analyzed more than 100 potential risk factors. Statistical analysis procedures were performed using the statistical packages STATISTICA 6 and SPSS-20.

The most significant causes of local non-progressive abruption of placenta at placental dysfunction are the following: UCTD (OR-18.86; 6.58-54.02), its visceral markers, such as scoliosis (OR-5.76; 2.08-15.97), heart diseases (mitral valve prolapse, hypertensive neurocirculatory dystonia,

supplemental chord) (OR-8.61; 3.11-23.83), myopia (OR-6.25; 2.26-17.29), platypodia (OR-4.49; 1.61-12.55), renal diseases (OR-7.94; 2.87-21.98).

The very existence of UCTD in this category of patients 18 times increases the risk of trophoblast invasion and violation of placental dysfunction, moreover the most significant visceral markers are scoliosis, myopia, flat foot, pathology of heart disease and urinary system.

Keywords: local placental abruption, undifferentiated connective tissue dysplasia, placental dysfunction, gene polymorphism.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень. Як відомо, до дисплазії сполучної тканини відносять групу генетично та клінічно поліморфних станів, яким на даний час відводиться велика роль у формуванні багатьох патологічних станів [1,4]. У більшості випадків клініцисти мають справу з так званими недиференційованими формами дисплазії сполучної тканини (НДСТ), поширеність яких в популяції досягає 70-80% [5,6]. В акушерстві та гінекології особливу увагу приділяють даній проблемі, так як на сьогоднішній день доказано її вплив на перебіг вагітності та пологів, частоту перинатальної захворюваності та смертності [3]. Відомими є літературні дані щодо від'ємного впливу сполучнотканинної дисплазії як на розвиток ендометрію в циклах, що передують вагітності, так і на процеси розвитку та інвазії хоріону в ранні терміни гестації, існують вказівки і щодо впливу самого факту вагітності на посилення проявів симптоматики НДСТ в динаміці гестаційного процесу. Проте питання впливу НДСТ на перебіг вагітності в ранні терміни все ж таки залишається дискусійним та неоднозначним. Генезу локального непрогресуючого відшарування хоріону та плаценти при вагітності характерна багатофакторність. Серед них запальні захворювання жіночих статевих органів, зокрема хронічний ендометрит та інтраамніотична інфекція, багатоплідна вагітність, аномалії розвитку матки, окремі соматичні захворювання матері тощо [7,9]. В той же час, не дивлячись на значну частоту поширення недиференційованої дисплазії сполучної тканини, її роль в генезі локального непрогресуючого відшарування плаценти та розвитку плацентарної дисфункції у даній категорії пацієнток вивчені недостатньо, що і зумовило науковий пошук даного дослідження.

Мета - визначити місце недиференційованої дисплазії сполучної тканини в генезі локального непрогресуючого відшарування плаценти та розвитку плацентарної дисфункції.

Матеріал і методи

Для оцінки факторів ризику локального непрогресуючого відшарування плаценти проведено дослідження випадок – наслідок, до якого ввійшло 100 пацієнток. Основна група — 50 пацієнток з локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти та розвитком на даному фоні плацентарної дисфункції, група контролю — 50 жінок з фізіологічними терміновими пологами, які були відібрані випадковим методом. Групи співставлялись за віком та соціальними характеристиками.

У всіх вагітних вивчалися потенційні фактори ризику локального непрогресуючого відшарування плаценти. Дослідження включало два етапи. На першому етапі всі предиктори даного ускладнення були розділені на чотири групи: соматичний анамнез, акушерсько-гінекологічний та інфекційний анамнез, перебіг даної вагітності, результати тестування на наявність поліморфізму генів II фази детоксикації.

Діагностика плацентарної дисфункції здійснювалася шляхом ультразвукової оцінки стану плаценти, вивчення маткового та плацентарного кровообігу, кровотоку в судинах пуповини та крупних судинах плоду на ультразвукових експертних сканерах, а також шляхом оцінки рівня плацентарних білків.

На другому етапі всі значні предиктори були включені в багатосторонній логістичний регресивний аналіз. Всього проаналізовано більше 100 потенційних факторів ризику. Процедури статистичного аналізу виконувалися за допомогою статистичних пакетів STATISTICA 6 та SPSS-20. Критичне значення рівня статистичної значимості, при перевірці нулевих гіпотез, дорівнювало 0,05. Для аналізу взаємозв'язків між одною якісною ознакою, що виступає в ролі залежного результативного показника, і великою кількістю якісних ознак, використано різнобічний логістичний регресивний аналіз з

покроковим алгоритмом включення предикторів [11].

Для визначення фенотипічних маркерів НДСТ користувалися методикою діагностики фенотипічних ознак: легка ступінь при реєстрації двох головних ознак або шести другорядних, середня – при виявленні трьох-чотирьох головних та двох другорядних, виражена – при наявності п'яти і більше головних ознак та трьох-чотирьох другорядних за класифікацією Т.Милковської-Димитрової та А.К.Аркашова (1985) [8,10]. Діагностика здійснювалася шляхом клінічного/фенотипічного обстеження пацієнтки (із врахуванням сімейного анамнезу) та проведення інструментальних методів обстеження (ехокардіографія та ультразвукове дослідження органів черевної порожнини та нирок).

У зв'язку з тим, що в основі розвитку недиференційованої дисплазії сполучної тканини лежать порушення метаболізму колагенотворення нами проаналізовано результати тестування на носійство поліморфізму генів II фази детоксикації [2].

Результати та їх обговорення

У контрольній групі частота НДСТ складала 6%, причому у всіх жінок її ступінь була легкою, нараховано не більше 6 другорядних ознак і ні одного головного. В основній групі НДСТ зустрічалася статистично значимо – у 72%, причому легка ступінь – у 50%, середня – у 36,1%, тяжка – у 13,9%. Найбільш поширеними ознаками була міопія (у 46% спостереження), сколіоз (у 54%), плоска стопа – у 38%, захворювання серцевої системи (пролапс мітрального клапана, нейроциркуляторна дистонія по гіпертонічному типу, додаткова хорда) – 42%, захворювання сечо-видільної системи – 52%.

Найбільш часто зустрічалися MASS-фенотип, діагностовано у 55,5% випадків, із них дисплазія легкого ступеня була у 45%, середнього – у 35%, тяжкого – 20%. Другим за частотою був марфаноподібний фенотип, частота якого складала 30,5%, дисплазія легкого ступеня складала 54,5% обстежених, середня – у 36,4%, тяжка – у 9,1%. Елерсopodobний фенотип був діагностований у 10% жінок основної групи, з них НДСТ тяжкого ступеня не виявлено ні в одній пацієнтки, легкий ступінь – у 60%, середній – 40%.

При оцінці ризику локального відшарування хоріону в ранні терміни гестації було встановлено, що саме наявність НДСТ підвищує його у 18 раз (OR-18,86; 6,58-54,02). Найбільш значимими ознаками НДСТ, що значно збільшують ризик локального непрогресуючого відшарування плаценти, були: сколіоз (OR-5,76; 2,08-15,97), захворювання серцевої системи (пролапс мітрального клапана, нейроциркуляторна дистонія по гіпертонічному типу, додаткова хорда) (OR-8,61; 3,11-23,83), міопія (OR-6,25; 2,26-17,29), плоска стопа (OR-4,49; 1,61-12,55), захворювання нирок (OR-7,94; 2,87-21,98).

У блоці факторів, що відображають акушерсько-гінекологічний анамнез, шанс локального непрогресуючого відшарування плаценти і, як наслідок, плацентарної дисфункції достовірно збільшували самовільні викидні в анамнезі та завмерлі вагітності (OR-3,45; 1,22-9,76), що передували даному гестаційному процесу, передчасний розрив плідних оболонок (ПРПО) та передчасні пологи в анамнезі (OR-8,29; 2,99-23,01).

Аналіз перебігу даної вагітності показав, що локальне непрогресуюче відшарування плаценти частіше передували клінічно значна загроза переривання вагітності в першому триместрі (OR-10,13; 3,65-28,12).

Не дивлячись на відсутність достовірних відмінностей, нами встановлено, що у групі жінок з локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти плацентарна дисфункція діагностована до 20 тижнів гестації, зустрічалася у 2,6 рази частіше: 22,2% проти 8,3% (OR-3,17; 1,43-7,02). Саме раннім «стартом» порушення плацентарної перфузії пояснюється формування

внутрішньоутробної затримки розвитку плода в основній групі у кожної четвертої пацієнтки, що достовірно більше, ніж у групі контролю ($p < 0,05$). Повторні епізоди кров'янистих виділень також стали достовірним предиктором плацентарної дисфункції, збільшуючи шанси останньої у 5 раз ($p < 0,05$).

Тісно пов'язані з плацентарною дисфункцією на тлі локального непрогресуючого відшарування плаценти запальні захворювання геніального тракту, зокрема хронічний ендометрит, безсимптомна бактеріурія та бактеріальний вагіноз (OR-11,96; 4,29-33,40). Слід відзначити у нашому дослідженні значний відсоток геніальної інфекції у обстеженого контингенту пацієнток. Так, бактеріальний вагіноз діагностовано в 62% випадках, неспецифічний бактеріальний вагініт - у 48% спостереженнях. Очевидно, що наявність бактеріальної інфекції збільшує шанс локального непрогресуючого відшарування плаценти в 11,0 раз.

На даний час кількість наукових робіт, в яких проводиться пошук генетичних маркерів плацентарної дисфункції, досить невелика, причому дані щодо асоціації з розвитком даної патології є суперечливими. При аналізі літератури ми зустрічали тільки поодинокі повідомлення, які б стосувалися вивчення поліморфізму генів глутамінат-S-трансферази при плацентарній дисфункції на тлі звичайного невиношування [7]. Однак, кількість робіт, які б стосувалися вивчення інтенсивності вільнорадикальних процесів та антиоксидантного статусу у жінок з плацентарною дисфункцією та невиношуванням з кожним роком зростає [12,13]. Як відомо, роль плаценти зумовлена реалізацією ряду функціональних механізмів – трофіка та білковий синтез, гормональна функція та гормономодуляція, синтез біологічно активних речовин, антиоксидантна функція виділення метаболітів, регуляція процесів перекисного окислення ліпідів та антиоксидантний захист. Глутатіон-S-трансфераза активно бере участь у знешкодженні продуктів перекисного окислення ліпідів та пероксидів ДНК, відновлюючи органічні гідроперекиси в спирти, ізомеризуючи деякі стероїди та простогландини. Відомо, що інтенсифікація перекисного окислення ліпідів пов'язана з поліморфізмом системи детоксикації, здійснює токсичну дію на біомембрани клітин. Показано також, що дисбаланс в системі перекисного окислення ліпідів-антиоксидантного захисту може бути зумовлений зниженням концентрації стероїдних гормонів, що мають антиоксидантні властивості, що також впливає на патогенез плацентарної дисфункції. Таким чином можна думати, що при наявності певних поліморфізмів гену глутатіон-S-трансферази проходить виснаження глутатіонзалежного антиоксидантного захисту та пригнічення детоксикаційної функції плаценти, що приводить до прогресування ПД. Ці дані опосередковано підтверджують участь систем детоксикації в розвитку даної патології.

Проведені дослідження дозволили встановити у жінок з локальним не прогресуючим відшаруванням плаценти та розвитком на її тлі плацентарної дисфункції достовірно підвищення частоти «функціонально ослабленого» по одному гену *GSTM1 0/0* та поєднання «функціонально небажаних» генотипов по двох (*GSTM1 0/0+ GSTT1 0/0*) і трьох генах *GSTM1 0/0+ GSTT1 0/0+ GSTP1 A/S* і *GSTM1 0/0+ GSTT1 0/0+ GSTP1 S/S* ($p < 0,05$). Причому у жінок з генотипом *GSTM1 0/0* збільшується ризик порушення інвазії трофобласту, що клінічно проявляється локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти (OR-4,49; 1,61-12,55).

Включення всіх найбільш значущих із вивчених нами факторів в регресійну модель дозволило виявити найбільш незалежні та постійні з них, інші ж потенційні фактори ризику після корекції втратили свої позиції.

Отримані нами дані вказують на те, що локальне непрогресуюче відшарування плаценти є наслідком дії великої кількості причин, які здійснюють свій вплив різноманітними, часто перехресними патофізіологічними шляхами і виділити домінуючий етіологічний фактор неможливо.

Висновки

У групі жінок з локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти та розвитком на її тлі плацентарної дисфункції недиференційована дисплазія сполучної тканини зустрічається достовірно частіше, ніж у здорових вагітних.

Переважаючим є MASS-фенотип, тоді як елерсopodobний зустрічається рідше.

Достовірно високий відсоток НДСТ у жінок з локальним не прогресуючим відшаруванням хоріону та плаценти є фактором ризику розвитку порушення репродуктивної функції. Вже сама наявність НДСТ у даної категорії пацієнток підвищує ризик порушення інвазії трофобласту та розвитку плацентарної дисфункції у 18 раз, причому найбільш значущими вісцеральними маркерами є сколіоз, міопія, плоска стопа, патологія серця та захворювання сечовидільної системи. У жінок з генотипом *GSTM1 0/0* збільшується ризик порушення інвазії трофобласту, що клінічно проявляється локальним непрогресуючим відшаруванням плаценти (OR-4,49; 1,61-12,55).

Значна поширеність недиференційованої дисплазії сполучної тканини від 30 до 80%, низька керованість даного фактору ризику обґрунтовують необхідність виділення критеріїв диспансерного спостереження вагітних та подальшого вивчення та накопичення знань щодо клінічного значення зазначеної нозології в перебігу гестаційного процесу.

Література

1. Беременность, роды и перинатальные исходы у женщин с соединительнотканними дисплазиями сердца / О.О.Козина и др. // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. – 2008. – Т.7, № 1 – С. 21-25.
2. Беспалова О.Н. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатіон-S-трансферазы M1, T1, P1 / О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко, О.А.Тарасенко и др. // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, выпуск 2. – С. 25-31.
3. Вдовиченко Ю. П. Вплив дисплазії сполучної тканини та вразової хвороби вен нижніх кінцівок у вагітних на виникнення перинатальних та акушерських ускладнень / Ю. П. Вдовиченко, О. М. Ішак, Б. М. Бегош, Т. В. Івасенко // Актуальні питання педіатрії, акушерства та гінекології. – 2013. – № 2. – С. 79-82.
4. Громова О.А. Дисплазия соединительной ткани, клеточная биология и молекулярные механизмы воздействия магния / О.А.Громова, И.Ю.Торшин // Русский медицинский журнал. – 2008. – Том. 16, № 4. – С. 34-39.
5. Дисплазия соединительной ткани: основные клинические синдромы, формулировка диагноза, лечение / Г.И. Нечаева, В.М. Яковлев, В.П. Конев и др. // Лечащий врач. – 2008. – № 2. – С. 22-28.
6. Кадурина Т.И. Дисплазия соединительной ткани Руководство для врачей / Т.И. Кадурина, В.Н. Горбунова. — СПб.: Элби-СПб, 2009. — 704 с.
7. Клеменов А.В. Особенности перебігу вагітності у жінок з недиференційованою дисплазією сполучної тканини / А.В.Клеменов, О.П.Алексеева, О.М.Ткачова // Проблеми репродукції. – 2005. - № 3. – С. 85-88.
8. Милковська-Димитрова Т. Врожденная соединительнотканная малостойкость у децата / Т. Милковська-Димитрова, А. Каракашов. — София: Медицина и физкультура, 1987. — 189 с.
9. Назаренко Л.Г. Вагітність та пологи за наявності сполучнотканнинних дисплазій: перинатальний контекст / Л.Г.Назаренко, О.В.Неслова // Здоровье женщины. – 2009. - № 7. – С.83-85.
10. Смирнова М.Ю. Недиференцированные дисплазии соединительной ткани и их значение в акушерко-гинекологической практике (обзор литературы) / М.Ю.Смирнова, Ю.И.Строев // Вест. СПб.универ. - 2006. - Сер.11, Вып. 4. - С.95-104.
11. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных. Барнаул: 2010. — 249 с.
12. Caddell JL The apparent impact of gestational magnesium (Mg) deficiency on the sudden infant death syndrome (SIDS) / J.L Caddell // Magnes Res. - 2001. - № 14 (4). – P. 291-303.
13. Cole W.G. Collagen genes: mutations affecting collagen structure and expression // Prog. Nucleic. Acid. Res. Mol. Biol. 1994. Vol. 47. P. 29–80.

Одержано 20.04.2015 року.