

© Старовер А.В.

УДК: 616-018.2-007.17-055.2

Старовер А.В.

Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018)

ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ ПРИ СИНДРОМЕ ЭЛЕРСА-ДАНЛОСА

Резюме. В статье представлен обзор современной отечественной и зарубежной литературы, отражающий особенности течения и ведения беременности и родов у женщин, страдающих синдромом Элерса-Данлоса.

Ключевые слова: беременность, роды, синдром Элерса-Данлоса.

Введение

На протяжении последних лет основной причиной материнской смертности является экстрагенитальная патология, причем чаще редковстречающаяся, как например, синдром Элерса-Данлоса. К сожалению, многие акушеры-гинекологи и врачи других специальностей впервые сталкиваются с этой патологией. Синдром Элерса-Данлоса (Данло), также известный как "гиперэластичность кожи" ("Cutis hyperelastica"), несовершенный десмогенез, несовершенный десмогенез Русакова, синдром Черногубова-Элерса-Данлоса, мезенхимальная дисплазия соединительной ткани - группа расстройств, которые в своей основе имеют дефект соединительной ткани и общие клинические черты, включая такие, как появление синяков, гипермобильность суставов (разболтанность суставов), растягиваемость кожи (гиперэластичность или вялость). Синдром назван в честь двух дерматологов, идентифицировавших его в начале XX века: Эдварда Элерса (1863-1937) из Дании и Генри Александра Данлоса (1844-1912) из Франции.

Гиперэластичная кожа и гипермобильность суставов являются результатом генетических изменений, которые способствуют воспроизведению патологического коллагена (так называемого "клея" тканей). В 2001 году учеными была обнаружена новая форма данного вида синдрома, причиной которой является генетическая патология протеина, отличного от коллагена, который также играет роль при "склеивании" клеток ткани (включая кожу, сухожилия, мышцы и кровеносные сосуды). Патология этого протеина, называемого тинасином, также приводит к появлению синдрома.

Различают следующие типы синдрома Элерса-Данлоса [Макацария, Юдаева, 2006]:

Классический тип (прежде как типы I и II) - поражает 2-5 человек на 100 тысяч, обусловлен аутосомно-доминирующим механизмом, затрагивает коллаген типа I и V COL5A1 и COL5A2. Признаками классического типа являются гипермобильность суставов (разболтанность), вялая, тонкая, гладкая, с фиолетовым оттенком кожа, образование синяков при малейшей травме, моллюсковидные псевдоопухоли, дислокация суставов и сколиоз, гипотония мышц, проявления гиперрастяжимости кожи (грыжи, истмико-цервикальная недостаточность) [Malfaint et al., 2010].

Гипермобильный тип (прежде как тип III) - поражается 1 человек на 10-15 тысяч, обусловлен аутосомно-доминантным механизмом, мутация не известна. Основные симптомы: генерализованная гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи, тонкая гладкая кожа. Дополнительные: рецидивирующие вывихи суставов, хронические боли в области конечностей и суставов, семейный анамнез [Sikka, Bahadur, 2008].

Сосудистый тип (прежде как тип IV, артериальная форма) - поражается 1 человек на 100 000 (560 000), вызван аутосомно-доминантным дефектом в синтезе коллагена типа III COL3A1. Для этой формы синдрома характерны спонтанные, внезапные разрывы артерий, кишечника, матки (артериально-кишечно-маточная хрупкость), которые могут привести к смерти, образование аневризм, также вялая, тонкая, бледная и прозрачная кожа (можно видеть вены на груди), растяжимость кожи различной степени. Характерное лицо (большие глаза, маленький подбородок, тонкие губы и нос, мягкие уши), маленький рост. Дополнительные: гипермобильность мелких суставов - пальцы рук и ног, разрывы мышц и сухожилий, косолапость, варикозное расширение вен, семейный анамнез, внезапная смерть у близких родственников. Эта форма наследуется по аутосомному-доминантному и рецессивному типу [Germain, 2007].

Этот тип является самой опасной разновидностью синдрома. Проведенные исследования определяют ожидаемую продолжительность жизни примерно в 48 лет. Тем не менее, эта цифра вероятно искажена и основана на факте, что этот тип (как все остальные типы синдрома) часто диагностируется посмертно. Основным методом диагностики - молекулярный анализ - определение мутации в гене, кодирующем III тип коллагена (COL3A1), расположенном в длинном плече 2-й хромосомы (2q24.3-q31) [Germain, 2007].

Тип кифосколиоз (прежде как тип VI) - описано около 60 случаев, дефект фермента лизингидралазы. Основные симптомы: генерализованная гипермобильность суставов, тяжелая мышечная гипотония в детстве, прогрессирующий сколиоз, присутствующий с рождения, истончение и хрупкость склеры. Дополнительные: хрупкость тканей, кровотечения при малейших травмах, разрывы артерий, марфаноидный фе-

нотип, остеопения по данным рентгеновского исследования, семейный анамнез среди братьев и сестер. Эта форма передается по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу.

Тип артроклазии (прежде тип VII B, артроклазийная мультикомплексная миотония) - описано около 30 случаев, в основе - дефект коллагена типа 1 (дефицит про $\alpha 1$ - или про $\alpha 2$ -цепей коллагена в результате делеции V1 экзона в генах COL1A1 или COL1A2). Основные симптомы: выраженная генерализованная гипермобильность суставов с подвывихами, двусторонний врожденный вывих бедра. Больные с этой формой болезни маленького роста, у них наблюдается высокая гибкость суставов и дислокации. Изменения на коже также различны. Наследуется по аутосомно-доминантному и аутосомно-рецессивному типу.

Тип дермоспараксис (прежде как тип VII C) - описаны единичные случаи - около 10, в основе - недостаточность N-концевой проколаген-пептидазы в коллагене I типа. Основные симптомы: выраженная хрупкость кожи, провисающая, "излишняя" кожа. Дополнительные: мягкая рыхлая кожа, кровотечения при малейших травмах, преждевременный разрыв плодных оболочек, грыжи. Аутосомно-доминантный и рецессивный тип наследования.

Тип недостатка Тинасцина-X. При данной форме наблюдается гипермобильность суставов, гиперэластичность кожи и хрупкость тканей. Изменения кожи подобны изменениям, которые можно увидеть при классической форме заболевания. Передается по аутосомно-рецессивному типу.

Другие редкие варианты:

- V тип (присутствуют основные клинические признаки классического типа, но менее выраженные, наследуется по X-сцепленному типу);

- VIII тип (периодонтальный): клинические признаки сходны с признаками классического типа плюс хрупкость десен, наследуется аутосомно-доминантно;

- X тип: имеются основные признаки классического синдрома, выраженные в меньшей степени, сопровождается нарушением агрегации тромбоцитов. Предполагается аутосомно-рецессивное наследование.

Болезни были выявлены в отдельных семьях.

Основной метод диагностики - биопсия кожи с последующим ДНК-исследованием [Malfaint et al., 2010].

Синдром лечится в соответствии с теми проявлениями болезни, которые наблюдаются у каждого пациента в отдельности. Важно не допускать какого-либо повреждения кожи. При травмировании необходим тщательный уход, как и при инфицировании. Наложение швов может быть очень трудным, т.к. кожа очень чувствительна. Также следует избегать повреждений суставов. Время от времени, необходимо фиксировать суставы, выполнять упражнения, которые укрепляют мышцы и поддерживают суставы, чтобы снизить их повреждение [Sikka, Bahadur, 2008].

Целью нашей работы стало изучить на основе данных литературы особенности течения и ведения беременности и родов при синдроме Элерса-Данлоса.

Особый интерес представляет вопрос течения и ведения беременности и родов при синдроме Элерса-Данлоса. Типы I и IV синдрома считаются наиболее неблагоприятными для беременности [Germain, 2007]. Материнская смертность при типе IV достигает 10-25%. Течение основного заболевания, как правило, ухудшается. Особенно высока вероятность развития тромбеморрагических осложнений во время беременности и родах в связи с гемодинамическими (увеличение объема циркулирующей крови и сердечного выброса) и гормональными (воздействие эстрогенов и прогестерона) эффектами на стенки патологически измененных сосудов. Воздействия на стенку сосудов могут приводить к их дилатации, расслоению, разрывам, увеличению в размерах или формированию новых патологических сосудистых анастомозов (мальформации). Как правило, вовлекаются артерии среднего калибра. Разрывы артерий часто возникают без какой-то определенной причины и требуют неотложного хирургического вмешательства [Ata, Anhtar, 2008].

Одним из наиболее частых проявлений со стороны сосудов головного мозга являются каротидно-кавернозные фистулы. Частота внутричерепных кровоизлияний составляет около 4%. В половине случаев происходит разрыв ранее существовавших аневризм [Germain, 2007].

При IV типе синдрома также наблюдается дилатация, расслоение и разрыв аорты, иногда расслоение может происходить без предварительной дилатации [Elkayam, Gleicher, 1998].

Поскольку коллаген III типа является одним из основных компонентов стенок ЖКТ, у пациентов с синдромом Элерса-Данлоса часто встречается спонтанная перфорация и разрывы кишечника. В большинстве случаев в процесс вовлекается сигмовидная кишка, однако описаны также перфорации тонкой кишки и желудка [Ata, Anhtar, 2008; Dutta et al., 2011].

Помимо специфических осложнений у беременных с мезенхимальными дисплазиями в большом проценте случаев встречались акушерские осложнения: угроза и спонтанное прерывание беременности на разных сроках (наиболее часто поздние выкидыши и преждевременные роды в сроке 22-25 недель на фоне истмико-цервикальной недостаточности) - порядка 50% случаев, плацентарная дисфункция и внутриутробная задержка развития плода - 78% и 57% беременных, преэклампсия - в 46%, преждевременное излитие околоплодных вод - в 46%, ранний гестоз - в 26%, преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты - в 23%, истмико-цервикальная недостаточность, потребовавшая наложения швов на шейку матки - в 16% случаев [Макацария, Юдаева, 2006].

Дефекты в системе гемостаза обнаружены в 70% случаев: у 35% повышение функции тромбоцитов, у 32% снижение функции тромбоцитов, у 55% признаки волнообразного течения ДВС-синдрома [Серов, Макацария, 1987; Суханова, 1993].

Также описаны случаи спонтанного разрыва матки во время беременности и родах [Ата, Ахтар, 2008].

Обнаружена высокая частота перинатальной патологии у новорожденных: недоношенность - в 33% случаев, гипотрофия плода - у 57%, в 30% - асфиксия новорожденного, в 32% - аномалии развития, нередко имеют врожденный вывих тазобедренных суставов и псевдопарез плечевого нерва.

Осложнения послеродового периода: субинволюцию матки - 19%, метрэндометрит - 17% случаев, замедленную репарацию раны с образование неполноценного атрофического рубца - 16%, ранние и поздние послеродовые кровотечения после родов через естественные родовые пути, расхождение швов на промежности, расхождение костей таза [Макацария, Юдаева, 2006].

При планировании беременности у больных с синдромом Элерса-Данло следует учитывать тип синдрома и присущие ему осложнения, а также риск передачи заболевания плоду (тип наследования). В связи с аутосомно-доминантным типом наследования риск передачи сосудистого типа синдрома Элерса-Данло плоду при наличии заболевания у одного из родителей составляет 50%, поэтому на этапе планирования беременности необходимо генетическое консультирование. Для выявления передачи заболевания плоду используется генетический анализ мутации - биопсия хориона после 12 недель беременности.

При 1V типе синдрома Элерса-Данло беременность противопоказана [Dutta et al., 2011]. Следует настаивать на прерывании беременности при диаметре аорты 40 и более мм. Для своевременного выявления дилатации аорты во время беременности следует проводить эхо-контроль диаметра аорты с 4-8 недельным перерывом и 6 месяцев после родов. Если до беременности диаметр аорты был более 45 мм показана профилактическая пластика, если во время беременности прогрессирует дилатация аорты и плод жизнеспособен проводят кесарево сечение (вначале), затем пластику аорты с участием кардиохирурга, кардиолога, акушера и анестезиолога [Elkayam, Gleicher, 1998].

Наиболее опасным в плане геморрагических осложнений является последний триместр беременности. Большую проблему у таких пациенток представляет также внезапный разрыв матки. У таких женщин часто наблюдаются массивные ранние послеродовые кровотечения, в основе которых лежит нарушение структу-

ры спиральных артерий матки. Единственным способом остановки подобных кровотечений является гистерэктомия.

Некоторые авторы рекомендуют родовую госпитализацию беременных с синдромом Элерса-Данло со срока 32 недели беременности для пристального наблюдения и оказания немедленных мер в случае осложнений [Lind et al., 2002; Dutta et al., 2011].

Терапия геморрагических осложнений зависит от калибра сосуда и тяжести кровотечения. При обнаружении маркеров ДВС-синдрома в III триместре и послеродовом периоде использовали профилактические дозы фраксипарина (0,3 мл - подкожно 1 раз в сутки) или низкомолекулярного гепарина в профилактической дозе 250-300 МЕ/кг/сут. или менее под контролем маркеров тромбофилии и ДВС. Это обуславливает необходимость развернутого гемостазиологического исследования в динамике и проведения дифференцированной терапии и своевременной коррекции тромбогеморрагических осложнений у таких больных [Суханова, 1993].

Ввиду небольшого количества наблюдений, описанных в литературе, не существует единой точки зрения относительно родоразрешения беременных с синдромом Элерса-Данло. Учитывая высокий риск угрожающих жизни осложнений при родоразрешении через естественные родовые пути большинство авторов предпочтительно рекомендуют таким пациенткам родоразрешение путем операции кесарево сечение [Макацария, Юдаева, 2006; Lind et al., 2002; Dutta et al., 2011]. Вследствие высокой частоты осложнений послеродового периода целесообразно увеличение длительности наблюдения за такими пациентками в послеродовом периоде. Рекомендуется тщательное обследование и динамическое наблюдение новорожденных в связи с высокой вероятностью наследования заболевания ребенком.

Выводы и перспективы дальнейших разработок

1. Таким образом, синдром Элерса-Данлоса является заболеванием, негативно влияющим на течение беременности и родов, приводящим к тяжелым акушерским осложнениям вплоть до материнской смертности. Учитывая это, на этапе прегравидарной подготовки необходимо точно определить тип синдрома и вовремя решать вопрос о степени риска и возможности вынашивания беременности в каждом конкретном случае.

В дальнейшем мы планируем изучить течение послеродового периода при различных вариантах родоразрешения у женщин с синдромом Элерса-Данлоса.

Список литературы

Макацария А.Д. Особенности течения беременности и родоразрешения у больных с мезенхимальными дис-

плазиями (синдромами Марфана, Элерса-Данло, Рендю-Ослера) / А.Д. Макацария, Л.С. Юдаева // Гинеко-

логия. - Т. 8, № 4. - 2006. - С. 22-27. Серов В.Н. Тромботические и геморрагические осложнения в акушерстве/

- Review of the literature / I. Dutta, H. Wilson, O. Otery // *Obstetrics and Gynecology International*. - 2011. - P. 1-3.
- Elkayam U. Cardiac problems in pregnancy. Diagnosis and management of maternal and fetal heart disease. Third edition / U. Elkayam, N. Gleicher // *Wiley-Liss*. - 1998. - P. 363-369.
- Germain D.P. Ehlers Danlos syndrome type IV / D.P. Germain // *Orphanet Journal of Rare diseases*. - 2007. - № 2:32. - P. 1-9.
- Lind J. Pregnancy and Ehlers Danlos syndrome: a retrospective study in Duder population / J. Lind, J. Wallenberg, C.S. Henks // *Acta obstetrica et gynecologica Scandinavica*. - 2002. - № 81. - P. 293-300.
- Malfaint F. Clinical and genetic aspects of Ehlers Danlos syndrome, classic type / F. Malfaint, R.S. Wenstrup, A. Paepe // *Genetics in Medicine*. - Vol. 12. - № 10. - 2010. - P. 597-605.
- Sikka O. Pregnancy with Ehlers Danlos syndrome type II / O. Sikka, A. Bahadur // *J Turkish-German Gynecol Assol*. - Vol.9. - № 1. - 2008.
- В.Н. Серов, А.Д. Макацария // *М.: Медицина*, 1987. - 338 с.
- Суханова Г.А. Выявление и коррекция нарушений гемостаза при мезенхимальных дисплазиях / Г.А. Суханова. - Диссер. канд.мед.наук. - Барнаул, 1993. - 158 с.
- Ata N. Ehlers Danlos syndrome with pregnancy / N. Ata, S. Anhtar // *Professional Med J*. - 2008. - № 13(3). - P. 476-477.
- Dutta I. Pregnancy and delivery in Ehlers Danlos syndrome (hypermobility type):

Старовер А.В.

ОСОБЛИВОСТІ ПЕРЕБІГУ ВАГІТНОСТІ ТА ПОЛОГІВ ПРИ СИНДРОМІ ЕЛЕРСА-ДАНЛОСА

Резюме. В статті представлений огляд сучасної вітчизняної та зарубіжної літератури, який відображує особливості перебігу та ведення вагітності та пологів у жінок, які страждають на синдром Елерса-Данлоса.

Ключові слова: вагітність, пологи, синдром Елерса-Данлоса.

Starovier A.V.

THE FEATURES OF PREGNANCY AND DELIVERY WITH EHLERS-DANLOS SYNDROME

Summary. In our article presented a review of modern domestic and foreigner literature about features of pregnancy and delivery among women with Ehlers-Danlos syndrome.

Key words: pregnancy, delivery, Ehlers Danlos syndrome.

Стаття надійшла до редакції 13.11.2012р.

© Мнихович М.В., Гершзон Д., Брикман М., Давидзон Я., Гаврилюк А.А., Фомина Л.В., Гуминский Ю.И., Калинин Р.Е., Вернигородский С.В., Сучков И.А., Мигляс В.Г.

УДК: 616.5 - 006.31:576.31

М.В. Мнихович¹, Д. Гершзон², М. Брикман², Я. Давидзон², А.А. Гаврилюк³, Л.В. Фомина³, Ю.И. Гуминский³, Р.Е. Калинин⁴, С.В. Вернигородский³, И.А. Сучков⁴, В.Г. Мигляс⁵

¹ФГБУ "Научно-исследовательский институт морфологии человека РАМН" (ул. Цюрупы, 3, г. Москва, 117418, РФ); ²Научно-исследовательский центр биологии развития и исследования рака Медицинского факультета Тель-Авивского университета (Рамат Авив, 69978, Тель-Авив, Израиль; Ramat Aviv 69978, Tel-Aviv, Israel); ³Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова (ул. Пирогова, 56, г. Винница, Украина, 21018); ⁴Рязанский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова (ул. Высоковольная, д. 9, г. Рязань, Россия, 390026); ⁵Медицинский факультет Ужгородского национального университета (ул. Подгорная, 46, г. Ужгород, 88000, Украина)

АНГИОГЕНЕЗ: МОРФОГЕНЕТИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ, РОЛЬ МЕЖКЛЕТОЧНЫХ ВЗАИМОДЕЙСТВИЙ

Резюме. В статье представлен обзор современной литературы по проблемам ангиогенеза. Обсуждаются вопросы ангиогенеза при пролиферативных процессах, опухолевом росте. Особое внимание уделено молекулярно-биологическим характеристикам ангиогенеза, клеточно-матриксным взаимодействиям, влиянию различных ростковых факторов, таких как VEGF на рост и развитие сосудов.

Ключевые слова: ангиогенез, регуляция, факторы роста, сосуды, эндотелий, опухоль, пролиферация, межклеточные взаимодействия.

Введение

Проблема образования и роста сосудов является одной из самых важных в патологии человека. Деятельность любого органа невозможна без адекватной доставки питательных веществ и своевременного удаления продуктов обмена, чем постоянно и занимается кровеносная система. Развитие органов обязательно включает в себя этап образования in situ кровеносных сосудов.

Ангиогенез соотносится с развитием сосудов путем врастания из уже сформированных сосудов, как в про-

цессе эмбрионального развития, так и при заживлении ран, инкапсуляции инородных тел, росте опухолей, а также с трансформацией сосудов при необходимости окольных путей кровотока или в случае пересадки органов [Folkman, 1995; Wheeler et al., 1995; Dhanabal, Sethuraman, 2006; Augustin, 2008; Ashino et al., 2009].

Кровеносные сосуды возникли в результате эволюции в ответ на потребность в доставке кислорода и прочих разнообразных субстанций к компонентам многоклеточных организмов. Соответственно, при росте