

© Л. И. Кох¹, Л. П. Назаренко²,
Ж. В. Цуканова², И. В. Сатышева¹

¹Кафедра акушерства и гинекологии ФПК
и ППС Сибирский Государственный
медицинский университет Росздрава, г. Томск;

²НИИ Медицинской генетики ТНЦ
СО РАМН, г. Томск.

ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ОДНА ИЗ ВОЗМОЖНЫХ ПРИЧИН ИСТМИКО-ЦЕРВИКАЛЬНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

УДК: 618.2-06: 618.39

■ Значение ДСТ в развитии ИЦН изучено на 100 женщинах в 13–30 недель беременности на основании анамнеза, объективного осмотра, биохимического определения оксипролина. Роль ДСТ в развитии ИЦН подтверждена снижением массы тела, наличием ее клинических маркеров, изменением концентрации оксипролина в суточной моче.

■ **Ключевые слова:** истмико-цервикальная недостаточность; дисплазия соединительной ткани; оксипролин.

Введение

В последнее десятилетие основное место в генезе многих заболеваний внутренних органов человека отводится дисплазии соединительной ткани (ДСТ) [1]. Универсальность соединительнотканного дефекта предполагает разнообразие висцеральных изменений, часть из которых может иметь серьезные клинические последствия. В частности, генерализованный характер поражения соединительной ткани с вовлечением в патологический процесс репродуктивной системы не может не отразиться на течении беременности и родов [5, 6].

Одной из наиболее частых причин прерывания беременности во втором и третьем триместрах беременности является истмико-цервикальная недостаточность (ИЦН). Частота данной патологии составляет 14,3–42,7% [4]. Учитывая, что в шейке матки преобладающим компонентом является соединительная ткань, не исключено что ее «слабость» может быть одной из причин ИЦН.

Цель исследования

Определить значение дисплазии соединительной ткани в развитии ИЦН.

Материалы и методы

Под нашим наблюдением находилось 100 беременных с ИЦН в возрасте от 18 до 38 лет. Всем беременным проводилось обследование согласно приказу № 50 МЗ РФ. Диагноз ИЦН был поставлен на основании жалоб, анамнеза, данных влагалищного и ультразвукового исследований в сроке 13–30 недель гестации.

Изучение дисплазии соединительной ткани проводилось по следующим параметрам: 1) клиническое интервью, в процессе которого выяснялось общее самочувствие, наследственность, аллергоанамнез, перенесенные заболевания. 2) Физикальное обследование включало: измерение роста (см) и массы тела; рассчитывали росто-весовой индекс Варги: $ИВ = \frac{\text{масса тела в граммах}}{\text{рост см}^2} - \frac{\text{возраст}}{100}$ [3]. Величина ИВ, равная 1,5–1,7, расценивалась как умеренное снижение массы тела. Величина ИВ менее 1,5 расценивалась как выраженное снижение массы тела. 3) При внешнем осмотре выявлялись следующие маркеры ДСТ: нарушение физического развития, скелетные аномалии, признаки поражения кожи и ее придатков (зубов, ногтей), глаз, мышечной, сердечно-сосудистой, дыхательной, нервной, мочевыделительной, кроветворной, репродуктивной систем и желудочно-кишечного тракта [2, 3]. Беременные были консультированы терапевтом, окулистом, отоларингологом, стоматологом.

Таблица 1

Показатели роста, веса и росто-весового индекса Варги у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью

Изученные показатели	Беременные с ИЦН (1)	Беременные без ИЦН (2)	p1–2
Средний рост	164,6±6,6	164,9±5,6	0,7
Средний вес	61,2±10,0	60,1±8,7	1,0
Росто-весовой индекс Варги (%)			
До 1,5	5,4	0	1,0
1,5–1,7	14	25	1,0
1,8 и выше	80,6	75	1,0

Примечание: p 1–2 > 0,05 — достигнутый уровень значимости различий между группами

Одним из биохимических маркеров патологии соединительной ткани служит оксипролин. Определение оксипролина проводили в суточной моче по методу Н. Stegemann в модификации у 38 обследованных. Так как количество оксипролина в моче зависит от поступления коллагена с пищей, анализ проводили после соблюдения пациенткой в течение трех предшествующих суток ограничивающей диеты. Из питания исключали крепкие бульоны, заливные блюда, некоторые продукты (например, свеклу) и лекарственные препараты (аспирин, витамин С и др.), вызывающие изменение цвета мочи. Это позволило исключить влияние коллагена пищи на результат и более точно отразить распад коллагена.

Для определения значимости внешних маркеров была набрана группа сравнения, которую составили 20 беременных женщин без ИЦН.

Полученные данные подверглись статистической обработке на основе пакета статистических программ “SPSS 12.0”; SPSS inc., 1989–2003.

Результаты и их обсуждение

Детские инфекционные заболевания (ветряная оспа, гепатит А, корь, коревая краснуха, скарлатина, инфекционный паротит) перенесли 71,3% обследуемых. Моноинфекция отмечалась в 64%, микстинфекция — в 36%. Экстрагенитальная патология (заболевания органов дыхания, сердца, нервной системы, желудочно-кишечного тракта, опорнодвигательного аппарата, мочевыделительной системы) была выявлена у 77,7% женщин, из них связанная с дефектом коллагеновых структур была у 51,4%.

Средний возраст наступления менархе у пациенток с ИЦН составил 13,3±1,4 лет. Позднее становление менструации (в 15 лет и позднее) наблюдалось у 15,6%. Менструации были болезненными у 28,2% пациенток, обильными у 14,3%.

Половой жизнью в 15–18 лет начали жить 75,3% обследованных, 2 и более половых партнера имели 84,6%, не использовали контрацепцию 61%.

Гинекологическая патология была представлена воспалительными заболеваниями органов

малого таза в 29,7% случаях, эрозией шейки матки в 35,8%, лечение последней методом ДЭК осуществлялось у 24,5%, нарушением менструального цикла в 1,7%, патологией эндометрия в 1%, кистами яичника в 9,5%, бесплодием в 4,4%.

Первобеременными были 29,7% пациенток, повторнбеременными — 70,3%. Аборты в анамнезе имели 43,8% обследуемых. Различные поствабортные осложнения (эндометрит, перфорация матки, повторное выскабливание полости матки) перенесли 11,5% женщин. Выкидыши в анамнезе наблюдались у 17,9% пациенток, замершая беременность — у 8,1%, преждевременные роды — у 4,4%. Причиной прерывания беременности, по данным анамнеза, послужили: ИЦН в 33,3% случаях, ПОНРП в 13,9%, пороки развития плода, многоплодная беременность в 5,6%, инфекция в 11,1%.

Срочные роды были у 36,1% пациенток, из них с диагнозом ИЦН у 13,1%. Течение предыдущих беременностей у обследуемых женщин осложнилось родовым излитием вод в 8,2% случаях, быстрыми и стремительными родами в 14%, слабостью родовой деятельности в 8,4%, разрывами мягких тканей, эпизиотомией в 12,1%, преждевременной отслойкой плаценты, гипотонические кровотечения в 5,3%. По данным литературы, наличие в анамнезе экстрагенитальной патологии, имеющей отношение к «слабости» соединительной ткани, позднего менархе, полименореи, выкидышей, осложненного течения предыдущих беременностей и родов свидетельствует о дисплазии соединительной ткани [6].

Важным критерием клинической оценки состояния соединительной ткани служит определение роста, веса и росто-весового индекса Варги (табл. 1).

Так, средний рост и вес обследуемых женщин достоверно не различался в анализируемых группах. Однако у беременных с ИЦН выраженное снижение массы тела (индекс Варги до 1,5) имело место в 5,4% случаях.

Существенных различий по количеству маркеров между сравниваемыми группами не отмечено. Однако у обследуемых с ИЦН маркеры

Таблица 2

Маркеры дисплазии соединительной ткани у женщин с истмико-цервикальной недостаточностью (%)

Маркеры дисплазии соединительной ткани	Беременные с ИЦН (1)	Беременные без ИЦН (2)	p1–2
Всего маркеров	93,7	100	0,33
0 маркеров	6,3	0	0,57
1–4 маркеров	51,6	55,0	0,79
5–7 маркеров	26,6	40,0	0,25
8 и более маркеров	15,6	5,0	0,45
Нарушение прикуса	21,9%*	0 %	0,02
Хронический тонзиллит	15,6%*	0	0,05
Приращение мочки уха	23,4%	15 %	0,54
Плоскостопие	17,2%	15 %	1,0
Миопия легкой и средней степени тяжести	28,1%	25 %	0,78
Хронический холецистит	34,4%	20 %	0,22
Гастродуоденит	32,8%	20 %	0,27
Хронические запоры	17,2%	10 %	0,72
Вегетососудистая дистония	43,8%*	20,0%	0,047
Головные боли	17,2%*	0%	0,04
Сколиоз	25%*	5 %	0,04
Боли в суставах	23,4%*	0	0,01
Примечание: p 1–2 — достигнутый уровень значимости различий между группами 1 и 2; * — статистически значимые различия между основной и контрольной группами			

ДСТ характеризовались значительной вариабельностью (табл. 2), с достоверным преобладанием ($p < 0,05$) нарушения прикуса — 21,9%, хронического тонзиллита — 15,6%, вегетососудистой дистонии — 43,8%, головных болей — 17,2%, сколиоза — 25%, болей в суставах — 23,4%.

По данным В. М. Яковлева [7], степень тяжести ДСТ в зависимости от количества вовлеченных систем в процесс (сердечно-сосудистой, бронхолегочной, пищеварительной, мочевыделительной, нервной и опорно-двигательной) может быть: маловыраженной (2–3 системы), умеренно выраженной (3–4 системы) и выраженной (4–6 систем).

Исходя из данной классификации, маловыраженную степень ДСТ имело 21,9% обследуемых с ИЦН, умеренно выраженную — 23,4%, в группе сравнения 50% и 5%, соответственно. Выраженной степени ДСТ не было ни в одной из групп.

Биохимическое исследование состояния обмена соединительной ткани по данным оксипролина. Нормальное содержание оксипролина (16–27 мг/сут) было выявлено у 52,6% обследуемых, повышенное (> 27 мг/сут), у 23,7%, сниженное (< 16 мг/сут), у 23,7%. Итак, при беременности, осложненной ИЦН, может наблюдаться как нормальный уровень оксипролина в суточной моче, так и его изменение в сторону повышения и понижения.

Для определения значимости оксипролина в качестве маркера ДСТ в развитии ИЦН все пациентки были разделены на 3 группы: 1-я группа — беременные, у которых оксипролин был в пределах нормы, 2-я — оксипролин повышен, 3-я — оксипролин снижен. Различные детские инфекции (ветряная оспа, корь, краснуха, гепатит А и др.) перенесли в 1-й группе 75% обследуемых, во 2-й — 44,4%, в 3-й — 77,8%. Экстрагенитальную патологию с возможной «слабостью» соединительной ткани (хронический холецистит, гастродуоденит, хронические запоры, пиелонефрит, нефроптоз, миокардит, варикозная болезнь, хронический тонзиллит, миопия легкой и средней степени, сколиоз, коксартроз, остеохондроз и др.) имели беременные всех групп (табл. 3). Однако в группе 3 преобладали заболевания опорно-двигательного аппарата ($p < 0,05$), сердечно-сосудистой и мочевыделительной систем.

Различные оперативные вмешательства (тонзиллэктомия, аппендэктомия, операции по поводу перитонита, абсцессов, пластические операции на мочевыделительных органах) перенесла 11,1% пациентка 2-й группы, 55,6% — 3-й, операций не было ни у одной обследуемой в 1-й группе.

Анализ репродуктивной функции показал, что выкидыши в анамнезе достоверно чаще встречались в 3-й группе — у 100% человек ($p < 0,001$), во 2-й — у 22,2%, в 1-й — у 30%.

Таблица 3

Клиническая характеристика беременных с истмико-цервикальной недостаточностью с различным уровнем оксипролина

Исследуемый признак	Уровень оксипролина, мг/сут		
	1 гр. 16–27 (n=20)	2 гр. >27 (n=9)	3 гр. <16 (n=9)
Экстрагенитальная патология, связанная с патологией соединительной ткани			
Заболевания сердечно-сосудистой системы	50	33,3	77,8
Заболевания мочевыделительной системы	25	0	44,4
Болезни опорно-двигательного аппарата	20	22,2	66,7*
Оперативные вмешательства	0	11,1	55,6*
Паритет			
Выкидыши 1	20	0	77,8*
2	10	22,2	22,2
Всего выкидышей	30	22,2	100*
Течение родового акта			
Срочные роды	95	66,7	100
Кесарево сечение	10	33,3	0
Дородовое излитие вод	25	11,1	44,4
Раннее излитие вод	15	22,2	0
Амниотомия	30	33,3	55,6
Эпизиотомия	0	33,3^	22,2
Разрывы мягких тканей	40^	0	55,6#
Нормальная длительность родов	40	66,7	77,8
Быстрые роды	35	0	22,2
Примечание: * — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 3; ^ — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами 1 и 2; # — статистически значимые различия ($p < 0,05$) между группами 2 и 3.			

Диагноз ИЦН во всех трех группах был поставлен преимущественно в 16–20 недель беременности: 1-я группа в 70%, 2-я — в 66,7%, 3-я — в 77,8%. Настоящая беременность имела осложненное течение (ОПГ — гестоз, анемия беременных, ХФПН) во всех группах обследования. По сумме перечисленных осложнений в 1-й группе их было на 1 беременную 1,2, во 2-й — 1,8, в 3-й — 2,3.

Родоразрешение путем кесарева сечения было выполнено у 10% беременных 1-й группы и у 33,3% — во 2-й. Показания к оперативному родоразрешению были сочетанными: старший фертильный возраст с отягощенным акушерским анамнезом, с гинекологическим (миома матки) анамнезом, с гестозом второй половины беременности. В 3-й группе все женщины были родоразрешены через естественные родовые пути. Быстрые роды имели место у 35% пациенток 1-й группы, у 22,2% — 2-й. Обращает внимание частота выполнения эпизиотомии и разрывов мягких тканей родовых путей: в 1-й группе — в 40% случаях, во 2-й — в 33,3%, в 3-й — в 77,8% ($p_{1-2, 1-3, 2-3} < 0,05$).

Таким образом, наибольший интерес в плане ДСТ представляют пациентки 3-й группы, где оксипролин снижен. У этих пациенток чаще наблюдались заболевания сердечно-сосудистой, мочевыделительной систем и опорно-двигательного аппарата, а также оперативные вмешательства. Репродуктивная функция в этой группе характеризовалась максимальным количеством выкидышей, а при самопроизвольных родах повышенным родовым травматизмом.

Выводы

Наши данные по изучению дисплазии соединительной ткани указывают на ее значимость в развитии ИЦН наряду с другими факторами. Значение ДСТ подтверждено снижением массы тела (индекс Варги 1,45–1,7), наличием стигм дисэмбриогенеза и заболеваний, имеющих отношение к патологии соединительной ткани, а также изменением концентрации оксипролина в суточной моче.

Литература

1. Алексеев А. А. Системная медицина (от чего гибнет человек). — М.: ВРСС, 2000. — 557 с.

2. Дисплазия соединительной ткани: патологическая анатомия, проблемы органопатологии и нозологии / Яковлев В. М. [и др.] // Дисплазия соединительной ткани: тез. докл. III регионального симпозиума. — Омск, 1993. — С. 5–14.
3. Кадурина Т. И. Наследственные коллагенопатии (клиника, диагностика, лечение и диспансеризация). — СПб.: Невский диалект, 2000. — 271 с.
4. Сидельникова В. М. Привычная потеря беременности. — М.: Триада-Х, 2003. — 304 с.
5. Течение и исходы беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / Клеменов А. П. [и др.] // Русский медицинский журнал. — 2003. — Т. 11, № 28. — С. 12–14.
6. Фенотипический симптомокомплекс дисплазии соединительной ткани у женщин / Смольнова Т. Ю. [и др.] // Клиническая медицина. — 2003. — № 8. — С. 42–48.
7. Яковлев В. М. Клинико-биохимическая диагностика дисплазии соединительной ткани // Дисплазия соединительной ткани: тез. докл II регион. симпозиум. — Омск, 1992. — С. 19–27.

Статья представлена О. Н. Аржановой,
ГУ НИИ акушерства и гинекологии им. Д. О. Отта,
Санкт-Петербург

CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IS ONE POSSIBLE REASON OF CERVICAL INCOMPETENCE

Koch L. I, Nazarenko L. P., Cukanova J. V., Satysheva I. V.

■ **Summary:** 100 pregnancy women at 13–30 weeks gestations were examined to study significance of connective tissue dysplasia in the development of cervical incompetence. Data of objective examination, anamnesis, biochemical determination of hydroxyproline were investigated. The role of connective tissue dysplasia in the development of cervical incompetence was firm by presence its markers, loss of weight, change of hydroxyproline concentration in daily urine.

■ **Key words:** cervical incompetence; connective tissue dysplasia; hydroxyproline.

■ Адреса авторов для переписки

Кох Лилия Ивановна — зав. кафедрой акушерства и гинекологии д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ.
ФПК и ППС СибГМУ Росздрава,
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: satisheva@mail.ru

Назаренко Людмила Павловна — зам. директора по лечебно-научной работе, д. м. н., профессор, заслуженный врач РФ.
НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН,
634050, г. Томск, Московский тракт, 3.
E-mail: satisheva@mail.ru

Цуканова Жанна Витальевна — врач клинико-диагностической лаборатории.
НИИ медицинской генетики ТНЦ СО РАМН,
634050, г. Томск, Московский тракт, 3.
E-mail: satisheva@mail.ru

Сатышева Ирина Владимировна — ассистент кафедры акушерства и гинекологии.
ФПК и ППС СибГМУ Росздрава,
634050, г. Томск, Московский тракт, 2.
E-mail: satisheva@mail.ru

Koch Lilia Ivanovna — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Chair of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Advanced Training and Professional Development.
Siberian State Medical University of the Russian Ministry of Health (Tomsk).
E-mail: satisheva@mail.ru

Nazarenko Lyudmila Pavlovna — Doctor of Medical Science, Professor, Head of the Department of Congenital Pathology at the Research Institute of Medical Genetics.
Tomsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk).
E-mail: satisheva@mail.ru

Tsukanova Zhanna Vitalievna — doctor of the clinicodiagnostic laboratory at the Research Institute of Medical Genetics.
Tomsk Scientific Centre of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Tomsk).
E-mail: satisheva@mail.ru

Satysheva Irina Vladimirovna — Assistant Lecturer at the Chair of Obstetrics and Gynecology at the Faculty of Advanced Training and Professional Development.
Siberian State Medical University of the Russian Ministry of Health (Tomsk).
E-mail: satisheva@mail.ru