

КЛИНИКО-БИОХИМИЧЕСКИЕ ПРОЯВЛЕНИЯ НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННЫХ ФОРМ ДИСПЛАЗИИ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ У БЕРЕМЕННЫХ С ВАРИКОЗНОЙ БОЛЕЗНЬЮ ВЕН МАЛОГО ТАЗА

Н.М. Шибельгут – Муниципальное учреждение здравоохранения детская городская клиническая больница №5 г. Кемерово, врач акушер гинеколог родильного дома №5; **И.С. Захаров** – ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия Росздрава, кафедра акушерства и гинекологии №1, ассистент кафедры акушерства и гинекологии №1, кандидат медицинских наук; **В.Г. Мозес** – ГОУ ВПО Кемеровская государственная медицинская академия, профессор кафедры акушерства и гинекологии №1, доктор медицинских наук.

CLINICAL AND BIOCHEMICAL MANIFESTATIONS OF UNDIFFERENTIATED FORMS OF CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA IN PREGNANT WOMEN WITH VARICOSE VEINS OF SMALL PELVIS

N.M. Shibelgut – Kemerovo Children Hospital № 5; **Obstetrician**; **I.S. Zaharov** – Kemerovo State medical Academy, Department of Gynaecology and Obstetrics №1, Assistant, Candidate of Medical Science; **V.G. Mozes** – Kemerovo State medical Academy, Department of Gynaecology and Obstetrics №1, Professor, Doctor of Medical Science.

Дата получения – 25.01.10 г.

Дата принятия в печать — 15.02.10 г.

Н.М. Шибельгут, И.С. Захаров, В.Г. Мозес. Клинико-биохимические проявления недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани у беременных с варикозной болезнью вен малого таза. Саратовский научно-медицинский журнал, год, том 6, № 1, с. 56–60.

Цель исследования: уточнение патогенеза варикозной болезни вен малого таза у женщин.

Материал: у 290 беременных в доношенном сроке проведено ультразвуковое исследование венозной системы малого таза; у 190 из них выявлена варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ). У всех беременных выявлялись фенотипические проявления дисплазии соединительной ткани по методике В.М. Яковлева; определялись биохимические проявления дисплазии соединительной ткани: уровень сиаловых кислот в сыворотке крови, суточная экскреция гликозаминогликанов и оксипролина.

Результаты: у беременных с (ВБВМТ) выявлена высокая частота клинико-биохимических проявлений недифференцированных форм дисплазии соединительной ткани (НФДСТ). Клинически НФДСТ у беременных с ВБВМТ проявлялись поражением зубо-челюстного аппарата, лицевого черепа и опорно-двигательного аппарата; висцеральные проявления НФДСТ у беременных с ВБВМТ были представлены нарушением рефракции, вентральными грыжами, плоскостопием, варикозным расширением вен нижних конечностей, сколиозом, гипермобильным синдромом, ПМК различной степени. Биохимические проявления НФДСТ у беременных с ВБВМТ укладывались в легкую степень.

Ключевые слова: варикозная болезнь, дисплазия соединительной ткани, беременность.

N.M. Shibelgut, I.S. Zaharov, V.G. Mozes. Clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with varicose veins of small pelvis. *Saratov Journal of Medical Scientific Research*, 200 , vol. 6, № 1, p. 56–60.

Research objective is to define the pathogenesis of varicose veins of small pelvis in women. at Ultrasonic investigation of venous system of small pelvis has been carried out in 290 pregnant women. It revealed 190 patients with varicose veins of small pelvis (VVSP). By means of V.M. Jakovleva's technique phenotypic manifestation of connective tissue dysplasia was determined in all pregnant women. Biochemical manifestations of connective tissue dysplasia were identified by sialic acid level in blood serum, daily excretion of glycosaminoglycans and oxyproline.

High frequency of clinical and biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia was revealed in pregnant women with VVSP. Patients with VVSP developed tooth and jaw, facial and locomotor damages. Patients with VVSP characterized by visceral undifferentiated forms of connective tissue dysplasia demonstrated by refraction involvement, ventral hernias, flat feet, varicose veins of lower extremities, hypermobile syndrome, mitral valve prolapse of different degree. Biochemical manifestations of undifferentiated forms of connective tissue dysplasia in pregnant women with VVSP were insignificant.

Key words: varicose veins, connective tissue dysplasia, pregnancy.

Введение. Варикозная болезнь вен малого таза (ВБВМТ) является актуальной проблемой акушерства и гинекологии. Частота заболевания у женщин достигает 15% в общей популяции, встречается во все возрастно-биологические периоды жизни и не имеет тенденции к снижению [1, 2, 3, 4].

Актуальность ВБВМТ обусловлена несколькими факторами. Во-первых, заболевание отличается прогрессирующим течением, проявляющимся постепен-

ным уменьшением времени ремиссии и нарастанием клинической симптоматики. Во-вторых, основным клиническим проявлением ВБВМТ является синдром хронических тазовых болей, значительно снижающий качество жизни и трудоспособность женщин [1, 3, 5].

Чаще всего варикозная болезнь потенцируется в течение беременности и в позднем послеродовом периоде, что связывают с физиологической перестройкой венозной системы малого таза, сдавлением венозных коллекторов беременной маткой, прогрессирующим воздействием гормонов плаценты [1, 3, 6, 7]. Однако не смотря на большое количество теорий, до последнего времени патогенез заболевания во многом оставался неясным [4].

Ответственный автор – Захаров Игорь Сергеевич
Кемерово, Ворошилова 22-а.
кафедра акушерства и гинекологии №1 ГОУ ВПО КемГМА.
Тел.: с.т. 89134348920; д.т. 83842386422; р.т. 83842365707.
E-mail: isza@rambler.ru

В последнее десятилетие появилась новая концепция, связывающая варикозную болезнь с врожденной недостаточностью соединительной ткани, или, в отечественной классификации – дисплазией соединительной ткани (ДСТ). Исследования последних лет установили высокую частоту фенотипических проявлений ДСТ при варикозной болезни вен нижних конечностей и позволили объяснить ряд частных вопросов патогенеза варикозной болезни [7, 9].

Цель исследования: уточнение патогенеза варикозной болезни вен малого таза у женщин

Методы. На аппарате Ultrasonix OP в режиме реального времени с использованием трансабдоминального транзюссера с частотой 7 мГц было проведено ультразвуковое исследование венозной системы малого таза у 290 женщин в доношенном сроке беременности. У всех женщин оценивался диаметр маточных, внутренних подвздошных и яичниковых вен и проводилась проба с натуживанием. После ультразвукового исследования все исследуемые беременные были разделены на две группы.

Критериями включения в основную группу являлись: доношенный срок беременности; дилатация одного или более венозных коллекторов малого таза (маточных, яичниковых, внутренних подвздошных вен); положительная проба с натуживанием; отсутствие тяжелой акушерской (тяжелый гестоз, синдром задержки развития плода) и соматической патологии; информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения из основной группы являлись срок беременности менее 37 недель, отсутствие дилатации основных венозных коллекторов малого таза (маточных, яичниковых, внутренних подвздошных вен), отрицательная проба с натуживанием, тяжелая акушерская и соматическая патология, устный отказ беременной от обследования. Общее количество обследуемых беременных в основной группе составило 190 человек.

Критериями включения в группу сравнения являлись доношенный срок беременности; отсутствие дилатации одного или более венозных коллекторов малого таза (маточных, яичниковых, внутренних подвздошных и аркуатных вен); отрицательная проба с натуживанием; отсутствие тяжелой акушерской (преэклампсия, ЗВУР) и соматической патологии; информированное согласие на проведение исследования. Критериями исключения из группы сравнения являлись срок беременности менее 37 недель, тяжелая акушерская и соматическая патология, устный отказ беременной от обследования. Общее количество обследуемых женщин группы сравнения составило 100 человек.

Все беременные осматривались терапевтом, хирургом, офтальмологом для выявления висцеральной патологии, относящейся к клиническим проявлениям ДСТ. У всех беременных выявлялись фенотипические проявления ДСТ при помощи функциональных и оценочных проб, предложенных В.М. Яковлевым (1994) [9]. Клинически значимым считалось наличие у беременной 5 и более стигм дизэмбриогенеза. У всех женщин определялись биохимические маркеры ДСТ: суточная экскреция мочой оксипролина, определяемого по методике П.Н. Шараева, и гликозаминогликанов, определяемого по методике Manley [8].

На 3 сутки послеродового периода всем роженицам проводилось динамическое ультразвуковое исследование венозной системы малого таза по описанной выше методике.

Выборочные параметры, приводимые в таблицах, имеют следующие обозначения: М – среднее, σ

– стандартное отклонение, n – объем анализируемой подгруппы, p – достигнутый уровень значимости. Для проверки нормальности распределения показателя применялся критерий Колмогорова-Смирнова. В случае нормального распределения, статистически значимое различие выборочных средних проверялось при помощи t – критерия Стьюдента; в других случаях использовался непараметрический критерий Манна-Уитни. Проверка статистической значимости различий между относительными частотами двух или большего числа событий осуществлялась при помощи критерия χ^2 .

Результаты. У женщин с ВБВМТ при ультразвуковом исследовании выявлен венозный застой в органах малого таза, который проявлялся увеличением диаметра всех основных венозных коллекторов малого таза и сохранялся в позднем послеродовом периоде (табл. 1).

Изучение анамнеза показало, что у беременных с ВБВМТ преобладали заболевания сердечно-сосудистой системы: анемия различной степени (17,3% в основной и 8% в группе сравнения, $p=0,029$); пролапс митрального клапана (25,7% и 1% соответственно, $p=0,000$); тромбоцитопатия различного генеза (5,7% и 0% соответственно). Четверть беременных с ВБВМТ страдали варикозной болезнью вен нижних конечностей (25,2% и 2% соответственно, $p=0,000$), причем у них чаще отмечалась отягощенная наследственность по этому заболеванию (21,5% и 2% соответственно, $p=0,000$).

У половины беременных с ВБВМТ в анамнезе отмечались клинические проявления альгодисменореи: нерегулярный менструальный цикл (54,2% в основной группе и 21% в группе сравнения, $p=0,000$), обильные (34,7% и 21% соответственно, $p=0,015$) и болезненные менструации (65,2% и 32% соответственно, $p=0,000$). Данные анамнеза свидетельствовали о высокой частоте воспалительных процессов внутренних гениталий в анамнезе у беременных с ВБВМТ (43,6% в основной группе и 15% в группе сравнения, $p=0,000$).

Беременность у женщин с ВБВМТ чаще имела осложненное течение. В первом триместре у них чаще диагностировался угрожающий выкидыш, требовавший стационарного или амбулаторного лечения (55,7% в основной группе и 28% в группе сравнения, $p=0,000$), причем, около половины беременных (41,2%) с ВБВМТ были госпитализированы по поводу угрозы прерывания беременности более двух раз (8% в группе сравнения, $p=0,000$). Второй триместр беременности у женщин с ВБВМТ чаще осложнялся угрожающим выкидышем, требовавшим стационарного или амбулаторного лечения (33,3% в основной группе и 21% в группе сравнения, $p=0,03$) а при ультразвуковом исследовании чаще выявлялись признаки гипоксии плода (23,6% в основной группе и 12% в группе сравнения, $p=0,017$). В третьем триместре беременности у женщин с ВБВМТ чаще выявлялась угроза преждевременных родов (18,9% в основной группе и 4% в группе сравнения, $p=0,000$), а при ультразвуковом исследовании чаще диагностировалось маловодие (7,8% в основной группе и 1% в группе сравнения, $p=0,014$) и синдром задержки развития плода (5,7% и 1% соответственно, $p=0,05$).

Изучение антропометрических данных показало, что беременные с ВБВМТ имели конституционные особенности: сочетание более высокого среднего роста ($167,6 \pm 7,7$ см в основной и $164,9 \pm 6,2$ см в группе сравнения, $p=0,003$) с меньшим средним весом

Таблица 1

Количественные данные ультразвукового исследования венозной системы малого таза у женщин обеих групп в доношенном сроке беременности и в позднем послеродовом периоде

Сторона	Основная группа M±σ	Группа сравнения M±σ	P
	N=190	N=100	
Доношенная беременность			
Диаметр маточных вен (см)			
Справа	1,21±0,34	0,45±0,15	0,000
Слева	1,29±0,32	0,46±0,39	0,000
Диаметр внутренних подвздошных вен (см)			
Справа	1,57±0,39	0,86±0,22	0,000
Слева	1,64±0,39	0,84±0,31	0,000
Поздний послеродовый период			
Диаметр маточных вен (см)			
Справа	1,07±0,31	0,35±0,13	0,000
Слева	1,10±0,36	0,36±0,13	0,000
Диаметр внутренних подвздошных вен (см)			
Справа	1,46±0,3	0,81±0,18	0,000
Слева	1,5±0,32	0,82±0,17	0,000
Диаметр яичниковых вен (см)			
Справа	0,56±0,29	0,27±0,11	0,000
Слева	0,65±0,53	0,3±0,14	0,000
Диаметр аркуатных вен (см)			
	0,45±0,21	0,17±0,11	0,000

(72,5±9,6кг в основной группе и 80±14,1кг в группе сравнения, p=0,000).

В группе женщин с ВБВМТ преобладали пациентки имеющие 5 и более стигм дизэмбриогенеза. Частота и структура стигм дизэмбриогенеза в обеих группах представлена в таблице 2.

У беременных с ВБВМТ отмечалось более высокая концентрация сиаловых кислот в сыворотке крови: 236,5±6,4 у/е в основной группе и 141±6 у/е в группе

сравнения (p<0,001). Уровень экскреции свободного оксипролина у беременных с ВБВМТ был выше, чем у женщин группы сравнения (5,3±0,3мкг/мл в основной группе и 3,1±0,3мкг/мл в группе сравнения, p<0,05). Та же тенденция прослеживалась в экскреции гликозаминогликанов: 2,8±0,7мкг/мл в основной группе и 1,9±0,5мкг/мл в группе сравнения, p<0,05.

Обсуждение. Дисплазия соединительной ткани является распространенным заболеванием, клини-

Таблица 2

Структура стигм дизэмбриогенеза у беременных обеих групп

Стигмы дизэмбриогенеза	Основная группа N=190		Группа сравнения N=100	
	абс	%	абс	%
Ни одной стигмы	0	0	24	24
До 5 стигм	3	1,5	76	76
От 5 до 7 стигм	46	24,2	0	0
Свыше 7 стигм	141	74,2	0	0
Брахицефалическая форма головы	–	–	3	3
Долихоцефалическая форма головы	6	3,1	–	–
Низкий лоб	42	22,1	4	4
Выраженные надбровные дуги	8	4,2	–	–
Уплотненный затылок	21	11,1	–	–
Прямая линия скошенного лба и носа	10	5,2	2	2
Монголоидный разрез глаз	1	0,5	–	–
Антимонголоидный разрез глаз	–	–	–	–
Гипотелоризм	19	10	1	1
Седловидный нос	38	20	6	6
Уплотненная спинка носа	21	11,1	2	2
Асимметрия лица	14	7,3	3	3
Микрогнатия	–	–	1	1

Стигмы дизэмбриогенеза	Основная группа N=190		Группа сравнения N=100	
	абс	%	абс	%
Микрогения	15	7,8	–	–
Прогнатия	1	0,5	–	–
Прогения	1	0,5	1	1
Эпикант	3	1,5	–	–
Увеличение слезного мясца	3	1,5	–	–
Колобома	5	2,6	–	–
Голубые склеры	10	5,2	6	6
Нарушение рефракции	52	27,3	24	24
Большие оттопыренные уши	12	6,3	–	–
Малые деформированные уши	5	2,6	–	–
Мягкие ушные раковины	3	1,5	–	–
Аномалии развития завитка и противозавитка	7	3,6	–	–
Приращенные мочки ушей	9	4,7	–	–
Микростомия	3	1,5	–	–
Макростомия	3	1,5	–	–
«карпий рот»	1	0,5	–	–
Диастема	32	16,8	1	1
Неправильный рост зубов	19	10	1	1
Неправильный прикус	7	3,6	–	–
Короткая шея	1	0,5	–	–
Длинная шея	4	2,1	–	–
Кривошея	–	–	–	–
Длинное туловище	4	2,1	–	–
Короткое туловище	3	1,5	–	–
Гипертелоризм	–	–	–	–
Деформация грудной клетки	–	–	–	–
Астеническая грудная клетка	9	4,7	–	–
Низкое стояние пупка	3	1,5	–	–
Вентральные грыжи	17	8,9	–	–
Диастаз прямых мышц живота	23	12,1	–	–
Арахнодактилия	11	5,7	–	–
Брахидактилия	–	–	–	–
Сандалевидная щель	–	–	–	–
Захождение пальцев друг на друга	45	28,4	7	7
Второй палец стопы длиннее первого	30	15,7	1	1
Короткий изогнутый 5 палец	–	–	–	–
X - образные конечности	20	10,5	3	3
0 - образные конечности	27	14,2	2	2
Плоскостопие	27	14,2	12	12
Атрофические стрии	34	17,8	24	24
Дряблая кожа	33	17,3	15	15
Вялая кожа	–	–	–	–
Тонкая кожа	4	2,1	1	1
Гиперрастяжимая кожа	48	25,2	14	14
Варикозное расширение вен нижних конечностей	56	29,4	3	3
Атрофические рубцы	4	2,1	–	–
Синдром прямой спины	1	0,5	–	–
Сколиоз	65	34,2	5	5
Гипотрофия мышц	1	0,5	–	–
Гипотония мышц	5	2,6	3	3
Гипермобильность суставов	54	28,4	8	8
Узкий таз	50	26,3	12	12
Пмк	49	25,7	1	1
Нефроптоз	11	5,7	2	2
Гиперкифоз	1	0,5	1	1

Примечание : * – при $p < 0,001$.

ческие проявления которого встречаются у 26-80% в общей популяции [10, 7, 9]. Такой разброс в частоте имеет свое объяснение. Современная классификация выделяет две основных формы ДСТ: дифференцированные и недифференцированные. Дифференцированные формы ДСТ представлены синдромами Марфана, Элерса-Данло, несовершенного остеогенеза, вялой кожи и еще более 100 синдромов в описании наследственных болезней человека McKusick (1972) [9]. Диагностика этой группы заболеваний обычно не вызывает труда, так как они связаны с поражением конкретного типа коллагена, имеют яркие клинические проявления и хорошо изученные генетические маркеры. Противоположностью им являются недифференцированные формы дисплазии соединительной ткани (НФДСТ). Отличием НФДСТ является множественность и полисистемность их клинических проявлений, и поражение разных локусов генов, кодирующих синтез коллагена, что затрудняет их генетическую классификацию и диагностику [9].

На сегодня доказано, что ДСТ играет большую роль в патогенезе варикозной болезни [7]. Это согласуется с результатами нашего исследования, которое выявило у женщин с ВБВМТ количественное преобладание симптомов и синдромов, укладывающихся в проявления НФДСТ.

У беременных с ВБВМТ отмечалась высокая частота акушерской и гинекологической патологии, характерной для НФДСТ: альгодисменореи, нарушения менструального цикла, невынашивания беременности [10, 7].

По современным представлениям, клинически НФДСТ проявляются слабо выраженными гетерогенными симптомами и синдромами, объединенными под общим названием «стигмы дизэмбриогенеза». По своей сути это предикторы функциональной и органической патологии, что делает возможным прогнозирование развития заболеваний у конкретного человека. Несмотря на то, что фенотипические проявления НФДСТ у беременных с ВБВМТ отличались выраженной гетерогенностью и полисистемностью, проведенное исследование выявило у них высокую частоту поражения зубо-челюстного аппарата и лицевого черепа (низкий лоб, уплощенный затылок, гипотелоризм, седловидный нос, уплощенная спинка носа, диастема, неправильный рост зубов); опорно-двигательного аппарата (диастаз прямых мышц живота, захождение пальцев стопы друг за друга, второй палец стопы длиннее первого, Х-образные и О-образные нижние конечности, узкий таз, гипермобильность суставов).

Висцеральные проявления НФДСТ у беременных с ВБВМТ были представлены нарушением рефракции, вентральными грыжами, плоскостопием, ва-

рикозным расширением вен нижних конечностей, сколиозом, гипермобильным синдромом, ПМК различной степени.

Биохимические проявления врожденной недостаточности соединительной ткани (ДСТ) у беременных с ВБВМТ так же укладывались в легкую степень диспластикозависимого процесса.

Заключение. Таким образом, результаты исследования показывают высокую частоту клинико-биохимических проявлений НФДСТ у беременных с ВБВМТ. Полученные данные позволяют уточнить патогенез ВБВМТ у женщин и открыть новые направления лечения и профилактики заболевания.

Конфликт интересов:

Финансирование исследования осуществлялось за счет гранта Губернатора Кемеровской области 2008 года для поддержки молодых ученых – докторов наук «Региональные особенности клиники, диагностики, лечения и профилактики варикозной болезни вен малого таза у беременных Кузбасса»

Библиографический список

1. Богачев, В.Ю. Варикозная болезнь вен малого таза / В.Ю. Богачев // *Болезни сердца и сосудов*. – 2006. – Т.1. – №1. – С.
2. Гаврилов, С.Г. Варикозная болезнь вен малого таза: современное состояние проблемы / С.Г. Гаврилов // *Анналы хирургии*. – №1. – 2003. – С. 7-12.
3. Кириенко, А.И. Варикозная болезнь вен малого таза / А.И. Кириенко, В.Ю. Богачев, В.И. Прокубовский // *Флебология под ред. В.С. Савельева*. – М.: Медицина, 2001.
4. Phlebtonics for venous insufficiency / M.J. Martinez-Zapata, X. Bonfill Cosp, R.M. Moreno et al. // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2005, Issue 3. Art. No.: CD003229. DOI: 10.1002/14651858.CD003229.pub2.
5. Stones, W. Interventions for treating chronic pelvic pain in women / W. Stones, Y.C. Cheong, F.M. Howard // *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 4. Art. No.: CD000387. DOI: 10.1002/14651858.CD000387.
6. Генетическая предрасположенность к варикозной болезни у беременных: возможное подтверждение? / В.И. Кулаков, А.В. Мурашко, Л.З. Файзуллин и др. // *Проблемы беременности*. – 2003. – №7. – С. 31-35.
7. Ильина, И.Ю. Варикозное расширение вен малого таза как одно из проявлений дисплазии соединительной ткани / И.Ю. Ильина, Ю.Э. Доброхотова, И.П. Титченко // *Российский вестник акушера-гинеколога*. – №2. – 2009. – С.40-42.
8. Шараев, П.Н. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров / П.Н. Шараев, В.Н. Пищиков, О.Н. Зубарев. – Ижевск, 1990. – С. 4-5.
9. Яковлев, В.М. Кардио-респираторные синдромы при дисплазии соединительной ткани (патогенез, клиника, диагностика и лечение) / В.М. Яковлев, Г.И. Нечаева. – Омск, 1994. – 122 с.
10. Викторова, И.А. Методология и экономическая эффективность курации пациентов с дисплазией соединительной ткани семейным врачом в практике семейного врача / И.А. Викторова, Г.И. Нечаева // *Дисплазия соединительной ткани*. – Омск: ОГМА, 2002. – С. 11-24.