

НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННАЯ ДИСПЛАЗИЯ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ КАК ФАКТОР РИСКА ПРЕЖДЕВРЕМЕННОГО РАЗРЫВА ПЛОДНЫХ ОБОЛОЧЕК ПРИ СРОКЕ ГЕСТАЦИИ 22—36 НЕДЕЛЬ

Николаева Мария Геннадьевна

канд. мед. наук, ассистент кафедры акушерства и гинекологии № 2 ГБОУ ВПО

АГМУ Минздрава РФ, Барнаул, Россия

E-mail: nikolmg@yandex.ru

Сердюк Галина Валентиновна

д-р мед. наук, старший научный сотрудник Алтайский филиал ФГБУ ГНЦ

Минздравсоцразвития России, Барнаул, Россия

UNDIFFERENTIATED CONNECTIVE TISSUE DYSPLASIA AS A PRETERM PREMATURE RUPTURE OF MEMBRANES RISK FACTOR

Nikolaeva Maria Gennadjevna

candidate of Med. Sci., assistant lecturer of Obstetrics & Gynecology Department

№ 2 of Altai State Medical University, Ministry of Public Health and Social

Development of Russian Federation, Barnaul, Russia

Serdyuk Galina Valentinovna

doctor of Med. Sci., senior researcher of Hematological Research Center, Altai

department, Ministry of Public Health and Social Development of Russian

Federation, Barnaul, Russia

АННОТАЦИЯ

Для определения связи преждевременного разрыва плодных оболочек (ПРПО) при сроке гестации 22—36 недель с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ) проведено исследование случай-контроль, включающее 160 женщин. Проанализировано 150 факторов риска. Определено, что при недоношенной беременности ПРПО является следствием действия множества причин. Наиболее значимые: НДСТ (ОШ 3,1; $p=0,001$; 95 %ДИ 1,6—6,2), нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипотоническому типу (ОШ 2,9; $p<0,001$; 95 %ДИ 1,7—5,0), самопроизвольные выкидыши в анамнезе (ОШ 2,9; $p=0,002$; 95 %ДИ 1,5—5,6) и бактериальная инфекция генитального тракта (ОШ 2,3; $p=0,001$; 95 %ДИ 1,4—4,4).

ABSTRACT

A case-control study included 160 pregnant women was done to reveal association of preterm premature rupture of membranes (PPROM) and undifferentiated connective tissue dysplasia (uCTD). More than 150 potential risk

factors were analyzed. The study has shown that PPRM was affected by multiple factors. Most significant of them are undifferentiated connective tissue dysplasia (OR 3.1; 95 % CI 1,6—6,2; $p=0.001$), hypotonic type of neurocirculatory dystonia (OR 2.9; 95 % CI 1,7—5,0; $p<0.001$), spontaneous abortions in patient's history (OR 2.9; 95 % CI 1,5—5,6; $p=0.002$), bacterial genital tract infection (OR 2.3; 95 % CI 1,4—4,4; $p=0.001$).

Ключевые слова: преждевременный разрыв плодных оболочек; недифференцированная дисплазия соединительной ткани; факторы риска.

Keywords: premature rupture of membranes; preterm labor; undifferentiated connective tissue dysplasia, risk factors.

Проблема преждевременных родов (ПР) на протяжении многих лет остаётся одним из актуальных вопросов акушерства. Частота данной патологии не снижается и составляет 7—10 % от всех родов, оставаясь основным фактором перинатальной смертности и заболеваемости [1, 9, 12]. В современной классификации различают индуцированные и самопроизвольные ПР [8]. Последние могут быть вызванными как преждевременной сократительной активностью матки без нарушения целостности плодного пузыря [11], так и преждевременным разрывом последнего с развитием воспалительного процесса и эндогенной стимуляцией схваток. Согласно статистическим данным, от 34 % до 56 % всех ПР инициированы преждевременным разрывом плодных оболочек, причем при экстремально недоношенной беременности доля ПРПО достигает 90—92 % [6, 16].

В генезе дородового разрыва плодных оболочек при недоношенной беременности принимают участие множество факторов. Американская коллегия акушеров и гинекологов (ACOG) указывает на следующие: воспалительные заболевания половых органов матери и интраамниотическая инфекция, истмико-цервикальная недостаточность, аномалии развития матки и многоплодная беременность, некоторые заболевания матери [1, 12]. По мнению

Daneshmand S.S. и соавт. (2002), ведущей причиной досрочного разрыва плодных оболочек следует считать влияние сосудистого эндотелиального фактора, тогда как местное воспаление возникает вторично после ПРПО [14]. В течение последних 10 лет появились работы, в которых изучались полиморфизмы некоторых генов, связанных с ПРПО. Это полиморфизмы генов основного комплекса гистосовместимости, полиморфизм коллагена 1 α 2, полиморфизм эндотелина и ингибитора серпин-пептидазы 1 [17]. В то же время, несмотря на широкое распространение недифференцированной дисплазии соединительной ткани [2, 5, 13], роль данной патологии в генезе ПРПО при недоношенной беременности изучена мало, что и послужило поводом для нашего исследования.

Цель — определение места недифференцированной дисплазии соединительной ткани в ПРПО до 37 недель гестации.

Материалы исследования: для установления факторов риска ПРПО при сроке гестации 22—36 недель проведено исследование случай-контроль, в которое включены 160 женщин. Основная группа — 80 пациенток с преждевременными родами, инициированными ПРПО, группа контроля — 80 женщин с физиологическими срочными родами, отобранные случайным методом. Группы были сопоставимы по возрасту и социальным характеристикам.

У всех беременных изучались потенциальные факторы риска ПРПО при сроке гестации 22—36 недель. Исследование включало 2 этапа. На первом мы разделили все предикторы на четыре группы: 1) соматический анамнез, 2) акушерско-гинекологический и инфекционный анамнез, 3) течение настоящей беременности, 4) результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов: мутация фактор V Лейден — FV[Arg506Gln], мутация протромбина — F II [20210 G/A], полиморфизм генов, кодирующих метилентетрагидрофолатредуктазу — MTHFR [Ala222Val] и ингибитор активатора плазминогена I типа (PAI-I) [-675 5G/4G] (тестирование проводилось лабораторией «ДНК-диагностика»).

Всем беременным по стандартной скрининговой методике проводилось ультразвуковое исследование (УЗИ) фетоплацентарного комплекса (ФПК) и доплерометрия плодово-плацентарного и маточно-плацентарного кровотока на ультразвуковых экспертных сканерах “Voluson E8” с объемной технологией фирмы “General Electric”.

На втором этапе все значимые предикторы были включены в множественный логистический регрессионный анализ. Всего проанализировано более 150 потенциальных факторов риска.

Процедуры статистического анализа выполнялись с помощью статистических пакетов STATISTICA 6 и SPSS-20. Критическое значение уровня статистической значимости, при проверке нулевых гипотез, принималось равным 0,05. В случае превышения достигнутого уровня значимости статистического критерия этой величины, принималась нулевая гипотеза. Исследование взаимосвязи между парами дискретных качественных признаков проводилось с использованием анализа парных таблиц сопряженности. Для анализа взаимосвязи между одним качественным признаком, выступающим в роли зависимого, результирующего показателя, и подмножеством качественных признаков, использовался множественный логистический регрессионный анализ с пошаговым алгоритмом включения предикторов [10].

Результаты и обсуждение.

Проведенный анализ анамнестических, клинико-лабораторных данных и особенностей течения настоящей беременности позволил выявить ряд достоверных факторов риска ПРПО в середине 2-го — начале 3-его триместра беременности. В структуре экстрагенитальной патологии беременных с ПРПО достоверно связаны недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) и нейроциркуляторная дистония (НЦД) по гипотоническому типу (табл.1).

Таблица 1.

Соматический статус беременных женщин групп сравнения, (%)

Клинический фактор	Случай , n=80	Контроль , n=80	P	Некоррегиро- ванное ОШ	95 % ДИ
Ожирение 1-2 степени	20,0	21,3	0,84	0,93	0,4— 2,0
Хронические воспалительные заболевания носоглотки и верхних дыхательных путей	40,0	30,0	0,18	1,5	0,8— 3,0
Фенотипические маркеры НДСТ	75,0	57,5	0,01 9	2,2	1,1— 4,3
Заболевания почек	15,0	25,0	0,11	0,5	0,2— 1,2
Заболевания щитовидной железы	25,0	36,3	0,12	0	0,3— 1,2
Гипертоническая болезнь	0,0	3,8	0,08	0,1	0,0— 2,7
НЦД по гипертоническому типу	0,0	8,8	0,00 7	0,06	0,0— 1,1
НЦД по кардиальному типу	25,0	22,5	0,85	0,1	0,6— 2,4
НЦД по гипотоническому типу	55,0	27,5	0,00 4	3,2	1,6— 6,2

Для определения фенотипических маркеров НДСТ руководствовались рекомендациями Всероссийского научного общества кардиологов (ВНОК, 2012 г) [7]. Диагностика осуществлялась посредством клинического/фенотипического обследования пациентки (с учетом семейного анамнеза) и проведения инструментальных методов (эхокардиография и ультразвуковое исследование органов брюшной полости и почек).

В связи с тем, что фенотипические маркеры НДСТ часто сопровождаются геморрагическими и тромботическими нарушениями в системе гемостаза [2, 3] нами проанализированы результаты тестирования на носительство тромбогенных полиморфизмов генов гемостаза и обмена фолатов.

Наиболее значимым в данном блоке оказалось носительство полиморфизма *PAI-I*. Выявлена высокая степень ассоциации гетерозиготного

носительства *PAI-I* [-675 5G/4G] с ПРПО при сроке гестации менее 37 недель (некоррегированное ОШ 2,2; 95 % ДИ 1,6—3,0) (табл.2)

Таблица 2.

Результаты тестирования беременных женщин групп сравнения на тромбогенные полиморфизмы генов гемостаза и обмена фолатов, (%)

Тромбогенный полиморфизм	Случай , n=80	Контроль , n=80	Р	Некоррегированное ОШ	95 % ДИ
PAI-I G4/G5	70,0	36,3	0,000001	4,1	2,1—7,9
PAI-1 G4/G4	5,0	17,5	0,012	4	1,3—12,8
MTHFR [Ala222Val] C/T	30,0	37,5	0,64	0,7	0,4—1,4
MTHFR [Ala222Val] T/T	5,0	7,5	0,51	0,6	0,2—2,4
F II [20210 G/A]	15,0	5,0	0,035	3,4	1,0—10,9
F II [20210 A/A]	0,0	1,3	0,31	0,3	0,0—8,2
FV G/A	10,0	3,8	0,12	2,9	0,7—11,2
FV A/A	0,0	0,0	0		
Нормозигота	20,0	26,3	0,35	0,7	0,3—1,5

В блоке факторов, отражающих акушерско-гинекологический анамнез, шанс ПРПО достоверно увеличивали самопроизвольные выкидыши и неразвивающиеся беременности, предшествующие данному гестационному процессу, дородовое излитие околоплодных вод в предыдущую беременность и аномалии развития матки (АРМ) (табл. 3).

Таблица 3.

Акушерско-гинекологический анамнез беременных женщин групп сравнения, (%)

Акушерско-гинекологический анамнез	Случай , n=80	Контроль , n=80	Р	Некоррегированное ОШ	95 % ДИ
Первобеременные	20,0	26,3	0,34	0,7	0,3—1,4
Повторнородящие	35,0	52,5	0,026	0,5	0,3—0,9
Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	35,0	10,0	0,0002	4,8	2,0—11,5
Неразвивающиеся беременности в анамнезе	40,0	18,6	0,003	2,9	1,4—5,9
Аборты в анамнезе	15,0	10,0	0,34	1,6	0,6—4,1

(повторнобеременные, первородящие)					
ПРПО в анамнезе	10,0	2,5	0,05	4,3	0,9—21
Эндометриит в анамнезе	50,0	51,3	0,94	1	0,5—1,8
Лечение шейки матки (лазерокоагуляция, радиоволновой метод)	35,0	37,5	0,94	0,9	0,5—1,7
Миома матки	20,0	8,8	0,42	2,6	1,0—6,7
Аномалии развития матки	15,0	3,8	0,03	4,5	1,2—16,7

Анализ течения настоящей беременности показал, что ПРПО достоверно чаще предшествуют клинически значимая угроза прерывания в 1 триместре беременности (табл. 4). Несмотря на отсутствие достоверности отличий, нами установлено, что в группе женщин с ПРПО до 37 недель плацентарная недостаточность (ПН), диагностируемая до 20 недель, встречается в 2 раза чаще: 12,5 % против 6,3 % ($p = 0,18$; ОШ-2,1; 95 % ДИ 0,7—6,6). Диагностика ПН осуществлялась посредством ультразвуковой оценки состояния плаценты (локализация, толщина, степень зрелости, структура) и изучения плацентарного кровообращения, кровотока в сосудах пуповины и крупных сосудах плода (доплерометрия).

Таблица 4.

Течение настоящего гестационного процесса у женщин групп сравнения, (%)

Течение настоящей беременности	Случай, n=80	Конт-роль, n=80	P	Некор-регированное ОШ	95 % ДИ
ПН, диагностируемая до 20 недель	12,5	6,3	0,18	2,1	0,7—6,6
ПН, диагностируемая после 20 недель	47,5	36,3	0,2	1,6	0,8—3,0
Маловодие	10,0	6,3	0,39	1,7	0,5—5,3
Многоводие	15,0	11,3	0,64	1,4	0,6—3,5
Презклампсия легкой и средней степени тяжести	30,0	31,3	0,86	0,9	0,5—1,8
ЗРП	25,0	10,0	0,012	3,0	1,2—7,3
Респираторные вирусные	10,0	8,8	0,79	1,1	0,4—3,4

заболевания					
ИЦН, серкляж	25,0	6,3	0,001	5,0	1,7—14,1
Бактериальная инфекция генитального тракта	42,5	18,8	0,002	3,2	1,6—6,5
Гестационный сахарный диабет	10,0	21,3	0,05	0,4	0,2—1,0
Угроза прерывания 1 триместр	75,0	53,8	0,005	2,6	1,3—5,0
Угроза прерывания 2 триместр	55,0	41,3	0,09	1,7	0,9—3,3
Угроза преждевременных родов	0,0	18,8	—	—	—

Именно ранним «стартом» нарушения плацентарной перфузии объясняется формирование внутриутробной задержки развития плода (ЗРП) в 1 группе у каждой четвертой пациентки, что достоверно больше, чем в группе контроля ($p = 0,012$; ОШ-3,0; 95 % ДИ 1,2—7,3). Хирургическая коррекция истмико-цервикальной недостаточности (ИЦН) также является достоверным предиктором ПРПО, увеличивая шанс последнего в 5 раз. Тесно связаны с ПРПО воспалительные заболевания генитального тракта. Определено, что наличие бактериальной инфекции увеличивает шанс ПРПО в 3,2 раза. В нашем исследовании бактериальный вагиноз диагностирован в 20 (58,8 %) случаях, неспецифический бактериальный вагинит в 14 (41,2 %) наблюдениях.

Включение всех наиболее значимых из изученных нами факторов в регрессионную модель позволило выявить наиболее независимые и постоянные из них (табл. 5), другие же потенциальные факторы риска после коррекции утратили свои позиции.

Таблица 5.

Коррегированное* отношение шансов для наиболее значимых предикторов ПРПО при сроке гестации 22—36 недель

Факторы	Коррегированное ОШ	95 % ДИ	P
Фенотипические маркеры НДСТ	3,1	1,6—6,2	0,001
НЦД по гипотоническому типу	2,9	1,7—5,0	0,00007

Самопроизвольные выкидыши в анамнезе	2,9	1,5—5,6	0,002
Бактериальная инфекция генитального тракта	2,3	1,4—4,4	0,001

**коррекция проводилась на все предикторы, представленные в таблице*

Полученные нами данные свидетельствуют о том, что ПРПО при сроке гестации 22—37 недель является следствием действия множества причин, действующими по различным, но часто перекрывающимся патофизиологическим путям и выделить доминирующий этиологический фактор не представляется возможным. Учитывая, что НЦД по гипотоническому типу можно рассматривать как вегетативную дисфункцию, которая в свою очередь, является одним из наиболее распространенных синдромов, сопровождающих различные НДСТ [4, 5], ПРПО при сроке гестации 22—37 недель можно представить как следствие ассоциации НДСТ и генитальной инфекции, обусловленной условно-патогенной микрофлорой.

Заключение. Широкая распространенность недифференцированной дисплазии соединительной ткани — от 30 до 80 % [13, 15], малоуправляемость данного фактора риска обосновывают необходимость выделения критериев диспансерного наблюдения беременных и дальнейшее накопление знаний о клинической значимости данной нозологии в течение гестационного процесса.

Список литературы:

1. Алеев И.А. Преждевременный разрыв плодных оболочек. Информационное письмо / Под ред. В.Е. Радзинского, И.М. Ордиянц. М., : Медиабюро StatusPraesens, 2011. — 20 с.
2. Баркаган З.С. Геморрагические мезенхимальные дисплазии: новая классификация нарушений гемостаза / З.С. Баркаган, Г.А. Суханова // Тромбоз, гемостаз и реология. — 2004. — № 1. — С. 14—16.

3. Баркаган З.С. Гемостаз / З.С. Баркаган // Руководство по гематологии / под ред. А.И. Воробьева. 3-е изд., перераб. и доп. М.: Ньюдиамед, 2005. —Т. 3. — С. 9—147.
4. Захарьян Е.А, Кубышкин В.Ф., Ионов В.А Нейроциркуляторная дистония - патология соединительнотканного матрикса? // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2011, том 1. — № 2(2). — С. 116—122.
5. Кадурина Т.И., Горбунова В.Н. Дисплазии соединительной ткани. Руководство для врачей. СПб.: Элби-СПб, 2009. — 704 с
6. Козлов П.В. Преждевременный разрыв плодных оболочек при недоношенной беременности. (Прогнозирование. Тактика ведения. Перинатальные исходы). Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. М., 2010 — с. 40.
7. Наследственные нарушения соединительной ткани М., ВНОК: 2012. — 76 с.
8. Протопопова Н.В., Шапошникова М.А Современный взгляд на проблему преждевременных родов // Сибирский медицинский журнал. — 2009. — № 3. — С. 28—33.
9. Сидельникова В.М., Сухих Г.Т. Невынашивание беременности: Руководство для практикующих врачей. М.: Медицинское информационное агентство, 2010.
10. Трухачева Н.В., Пупырев Н.П. Практическое руководство по статистической обработке экспериментальных данных. Барнаул: 2010. — 249 с.
11. Beverly A. Preterm Labour: Diagnosis and treatment //American family phisicain — 2004. — V. 2. — P. 14—34.
12. Caughey AB, Robinson JN, Norwitz ER. Contemporary diagnosis and management of preterm premature rupture of membranes. Rev Obstet Gynecol — 2008 — № 1 (1) — p. 11—22.
13. Callaghan W.M. et al.// Pediatrics. — 2006. — Vol. 118, — № 4. — P. 1566.

14. Daneshmand SS, Chmait RH, Moore TR, Bogie L.// Preterm premature rupture of membranes: vascular endothelial growthfactor and its association with histologic chorioamnionitis.// Am J Obstet Gynecol. — 2002 Nov; — № 187 (5) : — 1131 6.
15. Goldenberg R.L. et al. // Lancet. 2008 Jan 5; —№ 371(9606): — p. 75—84.
16. Parry S, Strauss JF, Mercer BM. Preterm birth, prevention and management. Blackwell Publishing LTD, 2010.
17. Romero R, Friel LA, Velez Edwards DR et al. A genetic association study of maternal and fetal candidate genes that predispose to preterm prelabor rupture of membranes (PROM). Am J Obstet Gynecol 2010; — № 203 (4): 361 e361–361 e330.