Влияние недифференцированной дисплазии соединительной ткани на исходы беременности и родов: клинические аспекты, морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты

Н.В. Керимкулова[1], В.Н. Серов[2], Н.В. Никифорова[1], И.Ю. Торшин[3], О.А. Громова[1,3], Л.П. Перетятко[4], Р.А. Кузнецов[4]

[1]ГБОУ ВПО «Ивановская государственная медицинская академия» МЗ РФ, Иваново
[2]ФГБУ «Научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.И. Кулакова» МЗ РФ, Москва
[3]Российский сотрудничающий центр Института микроэлементов, ЮНЕСКО, Москва
[4]ФГБУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова» МЗ РФ, Иваново

В статье определены клинические аспекты беременности, родов и выявлены морфологические и иммуногистохимические особенности плаценты у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (НДСТ). Были исследованы основная группа — беременные с НДСТ (n = 47) и контрольная — женщины без проявлений ДСТ (n = 29). Проводилось общеклиническое обследование; морфологическое и иммуногистохимическое исследование (экспрессия коллагенов III, IV типов и металлопротеиназы-9) последов. Использовался метод интеллектуального анализа данных. Было установлено, что беременность и роды у женщин с НДСТ характеризуются рядом осложнений, среди которых одно из ведущих мест занимает плацентарная недостаточность, что подтверждается результатами морфологического и иммуногистохимического исследования плаценты и пуповины. Исследование позволило установить комплексные взаимосвязи между проявлениями НДСТ, осложнениями беременности, родов и результатами исследования последов.

Ключевые слова: НДСТ, беременность, роды, морфология, иммуногистохимический анализ.

Введение

В настоящее время не вызывает сомнения значимость проблемы недифференцированной дисплазии соединительной ткани (НДСТ) в акушерстве и гинекологии. Беременность у женщин с НДСТ характеризуется значительным количеством осложнений: угрозой прерывания беременности на различных сроках, гестозом, плацентарной недостаточностью и хронической внутриутробной гипоксией плода, несвоевременным излитием околоплодных вод, преждевременными родами, несостоятельностью рубца на матке, послеродовыми кровотечениями [1–4].

Особое значение при этом приобретает состояние фетоплацентарной системы, занимающей ведущую позицию в сохранении жизнедеятельности плода и качестве состояния здоровья новорожденного. Нарушения формирования соединительной ткани в эмбриональном и постэмбриональном периодах играют определенную роль в развитии плацентарной недостаточности (ПН).

Таким образом, комплексное изучение взаимодействий между проявлениями ДСТ, осложнениями беременности, родов и морфологическими особенностями плаценты представляет собой весьма перспективное направление исследований. Очевидно, что анализ столь сложного массива данных требует применения особых методов анализа результатов клинического исследования. В настоящей работе использован современный метод интеллектуального анализа данных, основанный на математических концепциях «метрических сгущений» и «метрических карт». Данный подход позволяет исследовать весь массив корреляций биомедицинского исследования. Эти методы разработаны в рамках алгебраического подхода к распознаванию научной школы академика РАН Ю.И. Журавлёва, в которой в течение многих лет разрабатываются специализированные и высокоэффективные математические методы для анализа биомедицинских данных [5–9].

Результаты анализа позволят выявить группы риска акушерской патологии, а также прогнозировать

и профилактировать осложнения беременности на этапах предгравидарной подготовки, ранних сроках гестации, в родах и раннем послеродовом периоде у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани, что позволит оптимизировать систему перинатальной помощи.

Материалы и методы

Исследование проведено в процессе диспансерного наблюдения беременных в женских консультациях № 3, 4, 5, 6 г. Иваново и при поступлении в акушерский стационар (ОБУЗ родильные дома № 1 и № 4, ФГУ «Ивановский научно-исследовательский институт материнства и детства им. В.Н. Городкова»). В основную выборку были включены беременные с НДСТ (n = 47), контрольную группу составили женщины, не имевшие проявлений синдрома дисплазии соединительной ткани (n = 29). Критерий включения в основную группу — наличие не менее 5 внешних и/или висцеральных маркеров ДСТ.

Обследование пациенток включило общее клинико-лабораторное обследование, инструментальные методы (УЗИ, допплерометрия, КТГ, ЭКГ, ЭхоКГ). Были использованы следующие специальные методы: морфологическое исследование последов — окраска гематоксилином и эозином, иммуногистохимическое исследование — изучение экспрессии коллагенов III, IV типов и металлопротеиназы-9 в центральной зоне плаценты и в пуповине.

Для стандартной статистической обработки результатов исследования использовались методы математической статистики, включающие расчет числовых характеристик случайных величин, проверки статистических гипотез с использованием параметрических и непараметрических критериев, корреляционного и дисперсионного анализа.

Помимо стандартных методов статистики, в ходе анализа данных скрининга были использованы новые математические подходы для установления интервалов информативных значений численных параметров, нахождение метрических сгущений в пространстве параметров биомедицинского исследования и построения метрических карт.

Результаты

В ходе настоящего исследования для каждой из пациенток был собран массив из 265 параметров, включающих антропометрические, демографические, клинико-лабораторные, иммуногистохимические и другие данные. Такой массив данных соответствует 69 960 (265 × 264) парных корреляций параметров, $1{,}8 \cdot \times 10^7$ (265 × 264 × 263) тройственных корреляций. Применяемый в настоящей работе метод метрических сгущений и метрических карт позволяет наглядно представить весь массив корреляций на одной диаграмме, называемой метрической картой исследования. Анализ метрической карты исследования позволил установить наличие семи сгущений (кластеров) корреляций:

- I кластер — взаимосвязи между клиническими признаками НДСТ, гинекологической патологией и осложнениями беременности;
- II кластер — взаимосвязи между признаками НДСТ, течением беременности и состоянием новорожденного;
- III кластер — взаимосвязи между признаками НДСТ, биохимией крови, микроэлементами и гистологией плаценты (беременные младше 25 лет);
- IV кластер — комплекс взаимосвязей между признаками НДСТ, биохимией крови, микроэлементами и гистологией плаценты (беременные старше 25 лет);
- V кластер — корреляции между уровнями микроэлементов в плаценте;
- VI кластер — корреляции между уровнями микроэлементов в плаценте;
- VII кластер — взаимосвязи между уровнями магния, глюкозы и признаками НДСТ.

В настоящей статье согласно поставленной цели мы проанализируем кластеры II, III, IV.

Приведенные выше результаты анализа кластеров корреляций биомедицинских параметров в группе беременных с НДСТ указали на многочисленные статистически достоверные ассоциации между наличием определенных признаков ДСТ и особенностями течения беременности. Для подтверждения этих ассоциаций и нахождения дополнительных особенностей течения беременности на фоне НДСТ нами было проведено сравнительное исследование типа случай-контроль: значения исследованных параметров группы беременных с НДСТ (n = 47) сравнивались со значениями параметров в группе беременных без НДСТ, но со схожими возрастными и антропометрическими показателями (n = 29).

Обе группы не имели существенных отличий в гинекологической заболеваемости (миома матки, эндометриоз, эрозия шейки матки, ХВЗОМТ, спаечный процесс таза, кольпит и др.). Интересным отличием группы беременных с НДСТ был более поздний возраст менархе (13,6 ± 1,3 лет) по сравнению с группой без НДСТ (12,9 ± 1,0 лет, p = 0,019).

Наличие НДСТ у пациенток приводило к осложненному течению беременности по сравнению с контрольной группой (табл. 1). Были выявлены достоверные различия в структуре осложнений беременности. Достоверно чаще в основной группе женщин встречались угроза прерывания беременности, преэклампсия, плацентарная недостаточность (ПН), несвоевременный разрыв плодных оболочек и аномалии родовой деятельности.

Следует особо подчеркнуть, что наличие НДСТ соответствовало 12-кратному повышению риска СЗРП (ОШ 12,6; 95 % ДИ 1,5–106, p = 0,0015) и достоверному увеличению кровопотери в родах (141,3 ± 64,6 мл

Таблица 1. Осложнения беременности и родов у пациенток с НДСТ

Осложнения	n_1	n_2	P (t-тест)	χ2	P (χ2)
Бессимптомная отслойка плодного яйца (I триместр)	9	0	0,0009	6,3	0,012
Легкая и умеренная рвота беременных	16	3	0,006	5,4	0,02
Кровотечения при беременности (начавшийся выкидыш, I триместр)	18	2	0,0003	9,1	0,0025
Плацентит (II триместр)	5	0	0,012	3,3	0,06
Многоводие (III триместр)	6	0	0,0064	4,0	0,045
Угрожающие преждевременные роды	13	2	0,02	4,8	0,027
Отеки, вызванные беременностью	33	10	0,0017	9,3	0,0022
Артериальная гипертензия, вызванная беременностью, без значительной протеинурии	6	0	0,0064	4,0	0,045
Несвоевременный разрыв плодных оболочек	25	7	0,006	6,2	0,012
Слабость родовой деятельности	14	0	$3{,}1 \times 10^{-5}$	10,5	0,0011
Быстрые роды	5	0	0,012	3,3	0,06
Разрывы (шейки матки, влагалища)	9	0	0,0009	6,3	0,012
Балл по шкале Апгар ≤ 7	9	1	0,012	3,8	0,05

Примечание: n_1 — число пациенток с данным признаком в группе с ДСТ; n_2 — число пациенток с данным признаком в группе без ДСТ.

в группе с НДСТ по сравнению 125,4 ± 36,9 мл в контрольной группе, p = 0,02). Также имелись достоверные различия в общей кровопотере при операции кесарева сечения в группах наблюдения (906,3 ± 503,6 мл и 700 ± 241 мл соответственно, p = 0,02). Новорожденные от пациенток с НДСТ показали небольшое, но значимое снижение бала по Апгар на первой минуте жизни (–0,3 балла, p = 0,05).

Анализ полученных морфологических данных (табл. 2) показал наличие у женщин с НДСТ преобладающее количество морфологических изменений плаценты. Мальформации плодовых сосудов на всем протяжении и аномалии стенки сосудов артериального русла регистрировались только в плацентах родильниц с НДСТ. Достоверно чаще в этой группе наблюдений при гистологическом исследовании плацент отмечались мальформации сосудов в области прикрепления стволовых и промежуточных ворсин центральной зоны (19 случаев в основной группе против 2 в контрольной, p = 0,00014), что, по-видимому, привело к формированию достоверно большего числа микроотслоек и псевдоинфарктов у женщин основной группы. Обращает на себя внимание наличие большего числа морфологических изменений плаценты в парацентральной зоне, в частности количество микроотслоек в этом участке плаценты выявлялось в 2 раза чаще. Также следует отметить наличие аномалий пуповины — истинных и ложных узлов, множественных перетяжек, перекрутов и варикозных узлов (9 случаев в основной группе против 1 в контрольной, p = 0,012). Таким образом, указанные изменения свидетельствуют о более частом формировании плацентарной недостаточности у женщин с НДСТ.

Среди беременных до 25 лет первородящих было 77 % случаев (p = 0,041). Более молодой возраст был ассоциирован с меньшим удельным объемом коллагена III типа в плаценте (менее 4,70 мкм, p = 0,024), представленного преимущественно в строме.

При анализе подгруппы женщин старше 25 лет повторнородящие составили 95 % пациенток (p = 0,03), где более зрелый возраст соответствовал более высокому удельному объему структур коллагена III в плаценте (более 4,70 мкм, p = 0,025). В подгруппе беременных с НДСТ патологии беременности (например, угроза прерывания беременности в II и III триместре) были связаны с более выраженными проявлениями ДСТ (например, варикозным расширением вен нижних конечностей, p = 0,0041, геморроем, p = 0,051).

Сравнительный анализ иммуногистохимических показателей, полученных при изучении тканей плаценты, указал на существенные отличия в параметрах между пациентками с НДСТ и контрольной группой

Таблица 2. Морфологические особенности плаценты и пуповины

Морфологический признак	n_1	n_2	P (t-тест)	χ2	P (χ2)
Незрелые промежуточные и терминальные ворсины, диссоциированное развитие ворсин	11	1	0,0036	5,4	0,02
Многоядерные симпласты (плацента, парацентральная зона)	7	0	0,003	4,7	0,03
Псевдоинфаркты (плацента, парацентральная зона)	23	5	0,0018	7,7	0,005
Аномалии пуповины (истинные и ложные узлы, множественные перетяжки, перекруты и варикозные узлы)	9	1	0,012	3,8	0,05
Микроотслойка (плацента, центр)	5	0	0,012	3,3	0,06
Вакуолизация цитоплазмы клеток цитотрофобласта (плацента, центр)	5	0	0,012	3,3	0,06
Мальформация плодовых сосудов на всем протяжении	9	0	0,0009	6,3	0,012
Образование синцитиальных почек (плацента, центр)	25	7	0,006	6,2	0,012
Мальформация сосудов в зоне прикрепления стволовых и промежуточных ворсин (плацента, центр)	19	2	0,00014	10,1	0,0014
Аномалия стенки сосудов артериального русла	6	0	0,0064	4,0	0,045
Микроотслойка плаценты (парацентральная зона)	11	0	0,00025	7,9	0,0048

Таблица 3. Иммуногистохимический анализ тканей плаценты и пуповины

Показатель иммуногистохимии	Беременные с НДСТ	Беременные без НДСТ	P
ММП-9, пуповина (артерии, миоциты)	128 ± 37	57 ± 16	0,0001
ММП-9, пуповина (вены, эндотелий)	261 ± 32	186 ± 47	0,009
ММП-9, пуповина (вены, миоциты)	122 ± 18	72 ± 28	0,006
ММП-9, плацента, трофобласт терм. ворсин	226 ± 36	152 ± 58	0,02
ММП-9, плацента, стром. клетки ворсин	122 ± 36	80 ± 10	0,003
Коллаген IV артерий пуповины, мкм	14 ± 1,7	20 ± 1,9	0,0003
Коллаген IV вен пуповины, мкм	9,9 ± 3,4	16,0 ± 3,0	0,0025
Коллаген IV артерий стволовых ворсин плаценты, мкм	6,0 ± 1,3	9,9 ± 0,9	10^{-6}
Коллаген IV вен стволовых ворсин плаценты, мкм	5 ± 1	7,6 ± 1,6	0,007
Удельный объем структур коллагена IV в плаценте	8,7 ± 1,5	11 ± 0,9	0,002
Коллаген III артерий пуповины, толщина субэндотелиальных волокнистых структур, мкм	4,9 ± 0,7	7,1 ± 1,8	0,03
Коллаген III вен пуповины, толщина субэндотелиальных волокнистых структур, мкм	4,9 ± 0,8	7,7 ± 0,2	10^{-7}
Коллаген III артерий стволовых ворсин	4,7 ± 0,7	5,9 ± 0,7	0,0004
Коллаген III, вены стволовых ворсин	3,8 ± 0,5	4,7 ± 0,6	0,0006
Удельный объем структур коллагена III в плаценте	4,7 ± 0,6	6,2 ± 0,4	10^{-10}

(табл. 3). Важно отметить, что имело место снижение содержания зрелых форм коллагенов III и IV типов в плаценте пациенток с НДСТ. При этом различия в средней толщине коллагенового слоя достигали 50 % и более. Например, толщина слоя коллагена IV в артериях стволовых ворсин у пациенток с НДСТ — 6,0 ± 1,3 мкм по сравнению с контролем — 9,9 ± 0,9 мкм ($p = 10^{-6}$). У женщин с НДСТ отмечены систематически более высокие уровни матриксной металлопротеиназы-9 (ММП-9) в тканях пуповины и плаценты. Повышенное содержание ММП-9 соответствует более активной деградации коллагена соединительной ткани [10, 11].

Полученные результаты также показали формирование ПН у женщин с НДСТ, в основном реализующейся через снижение коллагена IV типа, который представлен в стенках сосудов (вены и артерии пуповины и плаценты), причем более выраженное снижение данного вида коллагена имело место в вене пуповины (9,9 ± 3,4 мкм против 16,0 ± 3,0 мкм в контрольной группе, p = 0,0025).

Заключение

Таким образом, проведенное исследование достоверно показало, что наличие НДСТ способствует развитию ПН, формирующейся в результате снижения коллагена IV типа, представленного в стенках сосудов (вены и артерии пуповины и плаценты), причем более выраженное снижение данного вида коллагена имело место в вене пуповины. Это подтверждается результатами морфологического исследования плаценты и пуповины: мальформации плодовых сосудов на всем протяжении и микроотслойки встречались только у женщин с НДСТ. Изложенное выше в полной степени согласуется со значимым увеличением (в 12 раз) количества случаев СЗРП у беременных основной группы. Таким образом, настоящее исследование с применением современных методов интеллектуального анализа данных позволило установить комплексные и зачастую неочевидные для врача взаимосвязи между различными проявлениями НДСТ и осложнениями беременности и родов.

Список использованной литературы см. на сайте http://logospress.ru/zvrach

The impact of undifferentiated connective tissue dysplasia on the outcomes of pregnancy and childbirth: clinical and morphological aspects and immunohistochemical features of the placenta

N.V. Kerimkulova[1], V.N. Serov[2], N.V. Nikiforova[1], I.Yu. Torshin[3], O.A. Gromova[1,3], L.P. Perepyatko[4], R.A. Kuznetsov[4]

[1]Ivanovo state medical Academy, Russian Federation Ministry of health, Ivanovo

[2]Research Institute of maternity and childhood them. V.I. Kulakova, Moscow

[3]The Russian collaborating centre Institute of Microelements, UNESCO, Moscow

[4]Ivanovo research Institute of maternity and childhood them. V.N. Gorodkov, Ivanovo

The article defines the clinical aspects of pregnancy, childbirth, and identified morphological and immunohistochemical features of the placenta in women with undifferentiated connective tissue dysplasia (NDCT). Have been investigated by the main group of pregnant with NDCT (n = 47) and control women without manifestations of DST (n = 29). Conducted a physical examination; morphological and immunohistochemical study (expression of collagen III, IV types and metalloproteinase-9) serial. Used the method of mining. It was found that pregnancy and delivery in women with NDCT characterized by a number of complications, including one of the leading places is the placental insufficiency, which is confirmed by the results of morphological and immunohistochemical study of the placenta and umbilical cord. The study has allowed to establish a complex interplay between the manifestations of NDCT, complications of pregnancy, childbirth and the research results, serial.

Key words: NDCT, pregnancy, childbirth, morphology, immunohistochemical analysis.