

РОЛЬ МНОГОФАКТОРНЫХ НАРУШЕНИЙ СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ ПРИ ПРИВЫЧНОМ НЕВЫНАШИВАНИИ БЕРЕМЕННОСТИ

Грудницкая Е.Н.

*ГУО «Белорусская медицинская академия последипломного образования»,
г. Минск, Республика Беларусь*

Резюме. В статье проведен анализ гинекологического и соматического здоровья женщин с невынашиванием беременности. Установлено, что в этой группе женщин нарушения менструального цикла, эндокринопатии, антифосфолипидный синдром, воспалительные заболевания органов репродуктивной системы и врожденные аномалии матки встречаются достоверно чаще, чем среди женщин с двумя и более родами в анамнезе. Многофакторные нарушения соединительной ткани у женщин с привычным невынашиванием беременности обнаружены у $72,5 \pm 5\%$ женщин, что было достоверно чаще, чем у женщин с двумя и более родами в анамнезе ($5,7 \pm 3,9\%$), ($\chi^2=5,741$; $p=0,017$). Преимущественно выявляли неклассифицируемый фенотип $81 \pm 5,2\%$ ($n=47$), марфаноподобный фенотип – у $19 \pm 5,2\%$ ($n=11$), эллерсоподобный фенотип не был обнаружен ни у одной женщины.

Ключевые слова: привычный выкидыш, многофакторные нарушения соединительной ткани.

Введение. Социальная и медицинская значимость проблемы невынашивания беременности обусловлена демографическими тенденциями и нерешенными вопросами, относящимися к установлению всех имеющихся у женщины причин привычной потери беременности. Привычный выкидыш является полиэтиологичной патологией, а успешное завершение беременности напрямую зависит от коррекции имеющихся нарушений у женщины еще на прегравидарном этапе. Их выявление и исправление во время беременности может быть запоздалым и не привести к успешному завершению беременности. «Идиопатическое невынашивание беременности» – диагноз, который сопровождает до 50 % женщин с привычным выкидышем. Поэтому поиск неустановленных причин невынашивания беременности является важным аспектом научных исследований. Изучение многофакторных нарушений соединительной ткани может быть перспективным направлением для выявления причин невынашивания беременности, так как соединительные ткани являются составляющей частью органов репродукции.

Цель исследования: установить частоту встречаемости многофакторных нарушений соединительной ткани среди женщин с привычным выкидышем.

Материалы и методы. Клиническое исследование проводилось на базе учреждения здравоохранения «Клинический родильный дом Минской области». В проспективное исследование вошли 115 небеременных женщин репродуктивного возраста. В I группу ($n=80$) вошли женщины с невынашиванием беременности. Во II группу ($n=35$) были включены женщины с родами в срок. Критериями включения в I группу были два и более случая в анамнезе неудачного завершения беременности: самопроизвольный аборт (код по МКБ-10 O03) или погибшее плодное яйцо (код по МКБ-10 O02), наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения в I группу: один случай невынашивания беременности в анамнезе, тератозооспермия у партнера. Критерии включения во II группу: не менее двух родов в анамнезе при доношенной

беременности, наличие информированного добровольного согласия пациентки на участие в исследовании. Критерии невключения во II группу: роды в срок менее 37 недель гестации, одна беременность и одни роды в анамнезе.

Выполняли клиническое обследование женщин: изучение жалоб, анамнеза жизни, анамнеза заболевания, соматического и гинекологического анамнезов, особенностей менструальной и репродуктивной функций, проводили общий и гинекологический осмотр. Проводили антропометрические измерения: рост измерялся в положении стоя, без обуви ростомером с точностью измерения 0,5 см; масса тела измерялась на весах. Индекс массы тела рассчитывали по формуле: $ИМТ = \text{масса (кг)} / \text{рост}^2 (\text{м})$. Размах рук измеряли при помощи сантиметровой ленты, отмечали расстояние от кончика среднего пальца на левой руке до кончика среднего пальца на правой руке при разведенных в стороны руках в положении стоя. Нижний сегмент тела измеряли от верхнего края симфиза до основания стопы по средней линии тела. Результаты данных о длине верхнего сегмента тела получали путем вычислений: $\text{рост (см)} - \text{длина нижнего сегмента (см)}$. Инструментальные данные включали в себя ультразвуковое исследование органов малого таза и измерение диаметра корня аорты путем проведения эхокардиографии. Обследование органов малого таза выполняли на 5–7 день менструального цикла согласно протоколу, утвержденному МЗ РБ. Измерение фактического размера аорты проводили путем трансторакальной эхокардиографии применяя подход «от переднего края до переднего края» и по методике «от внутреннего края – до внутреннего края» во время систолы (получается максимальный диаметр выносящего тракта ЛЖ) [1].

По результатам обследований делали заключение о наличии многофакторных нарушениях соединительной ткани на основании совокупности выявленных признаков в соответствии с Национальными клиническими рекомендациями Белорусского научного общества кардиологов «Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани» (2014) [2]. Диагностировали наличие у женщины многофакторных нарушений соединительной ткани при обнаружении более шести внешних и /или висцеральных признаков дисморфогенеза с вовлечением изменений, затрагивающих более трех различных органов из разных систем организма. Оценивали глазные, кожные, костные, мышечные и суставные проявления многофакторных нарушений соединительной ткани, сопричастность респираторной, мочеполовой системы, системы кроветворения, органов брюшной полости, малого таза. Согласно Национальным клиническим рекомендациям многофакторные нарушения соединительной ткани включают три фенотипа: марфаноподобный, элерсоподобный, неклассифицируемый.

Мы относили пациенток к марфаноподобному фенотипу при получении следующих данных: обнаружение пограничного значения размера корня аорты ($z \leq 2$) в сочетании с миопией $\leq 3,0$ диоптрий и наличие костных признаков, относящихся к системному вовлечению соединительной ткани ≤ 5 баллов.

Z-критерий рассчитывали для оценки превышения стандартных отклонений фактического диаметра аорты к должному диаметру по следующей формуле (1, 3):

$$Z = (\text{ФР(Д)А} - \text{ДДА}) / \text{SE} \quad (1)$$

ФР(Д)А – фактический размер (диаметр) аорты,

ДДА – должный диаметр аорты,

SE стандартная ошибка среднего, рассчитанная для используемой регрессионной модели (0,261).

Z-критерий = ± 1 , ± 2 , ± 3 соответствует ± 1 , ± 2 , ± 3 стандартному отклонению от предполагаемой регрессионной кривой (ожидаемого среднего). При нормальном распределении, 68 % от популяции будут находиться в пределах ± 1 стандартных отклонений, 95,4 % в пределах ± 2 стандартных отклонений, и 99,7 % в пределах ± 3 стандартных отклонений.

Для расчёта ДДА для взрослых применяли методику, предложенную R. B. Devereux (2012 г.) [4].

$$\text{ДДА} = 2,423 + (\text{возраст} \times 0,009) + (\text{ППТ} \times 0,461) - (\text{Пол} [\text{М} = 1, \text{Ж} = 2] \times 0,267) \quad (2)$$

стандартная ошибка среднего – 0,261,

ППТ – площадь поверхности тела.

Измерение ППТ рассчитывали по методу Du Bois D and Du Bois EF (1916г.).

$$\text{ППТ}(\text{кг}/\text{м}^2) = 0,007184 \times \text{Рост}^{0,725} \times \text{Вес}^{0,425} \quad (3)$$

Элерсоподобный фенотип определяли при наличии ≥ 2 малых кожных признаков системного вовлечения соединительной ткани в сочетании с малыми проявлениями вовлечения мышц, суставов, сосудов.

К диагностически значимым «малым» признаком относили: гладкая, бархатистая кожа; тенденция к растяжимости кожи (2,5–3,0 см); келоидные рубчики, атрофические стрии; экхимозы/петехии/носовые кровотечения; мышечная гипотония/грыжи/птозы органов; гипермобильность, вывихи, подвывихи суставов, плоскостопие, косолапость, дисфункция височно-нижнечелюстного сустава; варикозные расширения вен в подростковом возрасте; отягощенный семейный анамнез.

При исключении марфаноподобного и элерсоподобного фенотипов и выявлении ≥ 5 признаков системного вовлечения соединительной ткани, наследственной отягощенности по соединительнотканной патологии устанавливали неклассифицируемый фенотип многофакторных нарушений соединительной ткани.

Бальную оценку обнаруженных признаков дисморфогенеза проводили по методике Чемоданова В.В. (2015) [3]. При получении менее 13 баллов результат относили к варианту нормы; набранные 13–23 балла позволяли отнести пациентов в группу с легкой степенью проявлений многофакторных нарушений соединительной ткани; 24–34 – в группу со средней степенью; 35 более баллов – в группу с тяжелой степенью проявления многофакторных нарушений соединительной ткани.

Для статистической обработки использовался пакет прикладных программ «Statistica». Определяли относительные показатели (доли, %), для оценки их различий использовали анализ таблиц сопряженности (χ^2 с поправкой Йетса на непрерывность). Критическим уровнем значимости считали $p \leq 0,05$. Устанавливали достоверные различия между группами по всем изучаемым признакам и стандартным критериям. Применяли U-критерий Манна-Уитни (Mann-Whitney) для независимых групп и критерий Уилкоксона (Wilcoxon) для зависимых (ненормальное распределение данных и малочисленность групп).

Результаты исследования и обсуждение. Статистических различий по возрасту пациенток сравниваемых групп обнаружено не было. В I группе средний возраст женщин составил $30,0 \pm 4,5$ лет, во II группе – $31,0 \pm 4,7$ ($p = 0,354$). Сравнение менструальной функции в обследуемых группах указало на то, что достоверных различий по частоте нарушений менструального цикла обнаружено не было, тем не менее нарушения менструального цикла в два раза чаще отмечены у женщин с невынашиванием беременности в анамнезе. В тоже время при сравнении нозологических форм, относящихся к нарушениям менструального цикла, установлены следующие достоверные различия. В группе женщин с невынашиванием беременности

в пять раз чаще женщины предъявляли жалобы на гипоменструальный синдром и в три раза чаще на альгодисменорею. Гиперменструальный синдром почти в десять раз чаще был отмечен у женщин с двумя и более родами в анамнезе. Данные о нарушениях менструального цикла у женщин обследуемых групп представлены в таблице 1.

Таблица 1 – Распространенность нарушений менструального цикла у обследуемых женщин

Признак	I группа (n=80)	II группа (n=35)	χ^2 ; p
Нарушения менструального цикла	70 $\pm$ 5,1 % (n=56)	31 $\pm$ 7,8 % (n=11)	0,023; 0,879
Гипоменструальный синдром (код по МКБ-10 N93.1)	39 $\pm$ 6,5 % (n=22)	8 $\pm$ 8,6 % (n=1)	7,860; 0,006
Гиперменструальный синдром (код по МКБ-10 N92)	7 $\pm$ 3,4 % (n=4)	67 $\pm$ 14,8 % (n=8)	60,746; 0,001
Альгодисменорея (код по МКБ-10 N94)	54 $\pm$ 6,6 % (n=30)	18 $\pm$ 12 % (n=2)	29,444; 0,001

То есть у женщин с невынашиванием беременности нарушения менструального цикла наблюдались достоверно чаще, чем у репродуктивно здоровых женщин из группы сравнения.

Среди соматических заболеваний в группе женщин с привычным выкидышем мы выявили следующую патологию: антифосфолипидный синдром (код по МКБ-10 D68.8) – 29 $\pm$ 5 % (n=23), синдром поликистозный яичников (код по МКБ-10 E28.2) – 19 $\pm$ 4,4 % (n=15), гиперпролактинемия (код по МКБ-10 E22.1) – 35 $\pm$ 5,3 % (n=28), воспалительные заболевания женских половых органов, вызванные хламидийной инфекцией (код по МКБ-X N74.4) – 22 $\pm$ 4,6 % (n=18), врожденные аномалии (пороки развития) тела и шейки матки (код по МКБ-10 Q51) – 8 $\pm$ 3 % (n=7). У женщин с двумя и более родами вышеперечисленных заболеваний мы не установили. У пациенток обеих групп мы выявили снижение функции щитовидной железы, причем частота распространенности гипотиреоза (код по МКБ-10 E03) достоверно не различалась: в I группе – 45 $\pm$ 5,6 % (n=36), во II группе – 51 $\pm$ 8,4 % (n=18), (χ^2 =0,023; p=0,881).

На основании выполненных обследований, позволивших оценить вовлеченность в патологический процесс нарушений соединительной ткани различных органов и систем, мы установили, что распространенность многофакторных нарушений соединительной ткани достоверно чаще была обнаружена у женщин с невынашиванием беременности – 72,5 $\pm$ 5 % (n=58). В группе женщин с двумя и более родами в анамнезе многофакторные нарушения соединительной ткани мы обнаружили только у 2 женщин (5,7 $\pm$ 3,9 %), (χ^2 =5,741; p=0,017). В I группе у большинства женщин установлен неклассифицируемый фенотип 81 $\pm$ 5,2 % (n=47), марфаноподобный фенотип выявлен у 19 $\pm$ 5,2 % (n=11), эллерсоподобный фенотип не был обнаружен ни у одной женщины. У всех женщин II группы определен неклассифицируемый фенотип 5,7 $\pm$ 3,9 % (n=2), женщин с марфаноподобным и эллерсоподобным фенотипов обнаружено не было.

Бальная оценка установленных признаков позволила определить, что большинство женщин из I группы имели легкую степень многофакторных нарушений соединительной ткани 62 $\pm$ 6,4 % (n=36), среднюю – 31 $\pm$ 6,1 % (n=18) и тяжелую – 7 $\pm$ 3,4 % (n=4). Все женщины из II группы имели легкую степень многофакторных нарушений соединительной ткани.

Невынашивание беременности остается актуальной проблемой практического акушерства. Медицинская профилактика повторяющихся репродуктивных неудач состоит из индивидуального сопровождения женщины во время беременности с учетом установленных причин невынашивания беременности, выявленных на этапе

прегравидарной подготовки к беременности. Известные причины привычного выкидыша – генетические, анатомические, инфекционные, эндокринные, аутоиммунные, аллоиммунные, идиопатические – успешно выявляются и корректируются. У большинства женщин причина привычного выкидыша полиэтиологична. Тем не менее идиопатические причины могут достигать 50 % среди обследованных женщин. Поэтому разработка новых научных направлений для поиска причин невынашивания беременности и их устранения является насущной задачей. Многофакторные нарушения соединительной ткани активно изучаются и выявляются в аспекте развития соматических заболеваний: сердечно-сосудистых, костно-суставных, заболеваний мочеполовой системы, органов зрения и др. Репродуктивная система женщин в своем составе содержит до 50 % соединительных тканей. Вовлечение в патологический процесс органов репродуктивной системы может быть причиной неудачного завершения беременности у женщин с многофакторными нарушениями соединительной ткани и диктует необходимость дальнейшего изучения данной патологии.

Заключение. При обследовании женщин с привычным невынашиванием беременности очень важно установить все имеющиеся нарушения в здоровье, учитывая полиэтиологичность патологии. При выявлении многофакторных нарушений соединительной ткани требуется разработка мер профилактического и лечебного характера, которая позволит подготовить женщину к беременности и снизить частоту невынашивания беременности в популяции.

Литература

1. Наднациональные (международные) рекомендации EAT /БНОК // PHMOT по наследуемым аневризмам и расслоениям грудной аорты утверждены на II Съезде Евразийской ассоциации терапевтов 19 мая 2016 года. – Ереван, 2016. – с.88.
2. Трисветова, Е.Л. Диагностика и лечение наследственных и многофакторных нарушений соединительной ткани: Национальные клинические рекомендации / Е.Л. Трисветова [и др.]. – Минск, 2014. – 75 с.
3. Чемоданов, В.В. Анкетирование индивидов для выявления дисплазии соединительной ткани / В.В. Чемоданов [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2015. – № 2–1.
4. Devereux, R.B. Normal limits in relation to age, body size and gender of two-dimensional echocardiographic aortic root dimensions in persons ≥ 15 years of age / R.B. Devereux [et. all] // Am J. Cardiol. – 2012. – Vol. 110 – P. 1189–1194.

THE ROLE OF MULTIFACTORIAL CONNECTIVE TISSUE DISORDERS IN HABITUAL MISCARRIAGE

Grudnitskaya E.N.

*Belarusian Medical Academy of Postgraduate Education,
Minsk, Republic of Belarus*

The article analyzes the gynecological and somatic health of women with miscarriage. It was found that in this group of women menstrual cycle disorders, endocrinopathies, antiphospholipid syndrome, inflammatory diseases of the reproductive system and congenital anomalies of the uterus are significantly more common than among women with two or more births in the anamnesis. Multifactorial connective tissue disorders in women with habitual miscarriage were found in $72.5 \pm 5\%$ of women, which was significantly more common than in women with two or more births in the anamnesis ($5.7 \pm 3.9\%$), ($\chi^2=5.741$; $p=0.017$). The unclassifiable phenotype was mainly detected in $81 \pm 5.2\%$ ($n=47$), the marfan-like phenotype was detected in $19 \pm 5.2\%$ ($n=11$), the Ellers-like phenotype was not detected in any woman.

Keywords: habitual miscarriage, multifactorial disorders of connective tissue.

Поступила 15.09.2023