

**Масленников
Антон Васильевич**

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.01. – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Уфа – 2014

Работа выполнена в Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научный руководитель:

доктор медицинских наук, профессор

Ящук Альфия Галимовна

Официальные оппоненты:

Буянова Светлана Николаевна - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное учреждение здравоохранения Московской области "Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии", руководитель гинекологической клиники.

Фаткуллин Ильдар Фаридович - доктор медицинских наук, профессор, Государственное бюджетное образовательное учреждение высшего профессионального образования «Казанский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заведующий кафедрой акушерства и гинекологии №2.

Ведущая организация: Государственное бюджетное образовательное учреждение дополнительного профессионального образования «Казанская государственная медицинская академия» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «8» июля 2014г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.006.06 при Государственном бюджетном образовательном учреждении высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Адрес: 450000, г. Уфа, ул. Ленина, 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Государственного бюджетного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Башкирский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу <http://www.bashgmu.ru>.

Автореферат разослан «__» _____ 2014 года

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук

Валеев Марат Мазгарович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Недифференцированная дисплазия соединительной ткани (НДСТ) – патологическое состояние, распространённость которого колеблется в пределах от 20% до 80% всего населения России (Т.И. Кадурина, 2009). Пациентки с этим синдромом чаще, чем здоровые женщины, имеют осложнённое течение беременности и родов (Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян, 2013, М.И. Кесова, 2011). Многие авторы указывают на малую выявляемость, низкую распознаваемость и отсутствие чётких лабораторных критериев диагностики синдрома НДСТ, который имеет особенность неожиданно реализовываться в крайне неблагоприятные последствия, особенно в акушерской практике. По этой причине для врачей акушер – гинекологов важной является возможность раннего выявления групп больных с синдромом НДСТ на основе анализа имеющегося набора фенотипических признаков, с целью дифференцированного подхода к тактике ведения беременности у таких пациенток (Т.Ю. Смольнова, Л.В. Адамян, 2013). Беременность у женщин с НДСТ часто сопровождается угрозой прерывания с формированием субхорионической гематомы в первом триместре, плацентарной недостаточностью, внутриутробной гипоксией плода, гестозами, акушерскими кровотечениями, преждевременными родами и рядом других состояний (Г.Т. Сухих, 2010). В развитии многих осложнений этого периода важную роль играют нарушения в микроциркуляторном русле и особые состояния системы свёртывания крови (В.М. Гурьева, В.А. Петрухин, 2011).

Взаимосвязь между состоянием соединительной ткани и состоянием системы свёртывания крови объясняется общим мезенхимальным происхождением клеток этих тканей и доказана накопленным опытом клинических наблюдений и результатами научных исследований (М.И. Кесова, 2011). Понимание типичных особенностей функционирования гемостаза в условиях НДСТ важно в акушерстве, где любое изменение реологии крови может стать фатальным как для матери, так и для плода. Распространённость этого синдрома у пациенток, которым была выполнена экстирпация матки по поводу массивного послеродового кровотечения, составляет 96,5% (Г.Н. Маслякова, 2014). Между тем, в доступных публикациях отсутствует исчерпывающая информация об особенностях функционирования системы гемостаза во время беременности на фоне НДСТ. Для беременных группы высокого риска по развитию неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов разработаны и активно применяются эффективные схемы профилактики и лечения (В.Е. Радзинский, 2011, В.М. Гурьева, В.А. Петрухин, 2012), но возможность использования этих схем у женщин с синдромом НДСТ изучена недостаточно.

Цель исследования. Оптимизация ведения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани для улучшения акушерских и перинатальных исходов.

Задачи исследования:

1. Изучить особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани.
2. Оценить состояние системы гемостаза у изучаемого контингента беременных.
3. Исследовать взаимосвязь осложнённого течения беременности и родов с выявленными особенностями состояния системы гемостаза.
4. Разработать комплекс диагностических и лечебно-профилактических мероприятий, а так же принципы ведения беременности и родов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Научная новизна. Продemonстрировано, что беременность и роды у пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани сопровождаются высокой частотой развития осложнений, срок развития и выраженность которых зависит от состояния системы гемостаза. Показано, что процесс гестации у изучаемого контингента женщин в высоком проценте случаев развивается на фоне повышенной кровоточивости. Выявлено, что для беременных с изучаемым синдромом характерны тромбоцитопения, тромбоцитопатия, снижение концентрации прокоагулянтов, явления гиперфибринолиза или их сочетание. Продemonстрировано, что каждый из перечисленных гемостазиологических синдромов взаимосвязан с развитием определённого осложнения гестации. На основании полученных данных разработан комплекс диагностических и лечебно – профилактических мероприятия, позволяющий улучшить акушерские и перинатальные исходы.

Теоретическая и практическая значимость работы. Выявлены характерные особенности течения беременности и родов у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани. Продemonстрирована диагностическая и прогностическая ценность оценки состояния системы гемостаза с целью профилактики и ранней диагностики неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов. Разработаны диагностические и лечебно – профилактические мероприятия, позволяющие улучшить акушерские и перинатальные исходы, а так же принципы ведения беременности и родов при недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

Положения, выносимые на защиту:

1. Беременность у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани характеризуется высокой частотой осложнений гестации и родов.
2. Изменения в системе гемостаза у беременных с изучаемым синдромом характеризуются снижением количественных и качественных характеристик тромбоцитарного звена гемостаза, снижением концентрации прокоагулянтов и явлениями гиперфибринолиза, выраженность которых зависит от степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

3. Аномальные значения показателей коагуляционного гемостаза и сниженные функциональные характеристики тромбоцитов в первом триместре беременности являются неблагоприятными маркерами развития осложнений беременности и родов.

4. Комплекс предложенных диагностических и лечебно-профилактических мероприятий у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани позволяет снизить частоту неблагоприятных акушерских и перинатальных исходов.

Внедрение результатов исследования в практику. По результатам проведённого исследования были сформулированы практические рекомендации, которые в дальнейшем были внедрены в клиническую практику родильного отделения и женской консультации МБУЗ ГKB №8 города Уфы. Результаты работы используются в учебном и лечебном процессе, осуществляемом процессе на кафедре акушерства и гинекологии №2 ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России у студентов, интернов и клинических ординаторов.

Апробация результатов. Результаты, полученные в ходе выполнения диссертационной работы, доложены и обсуждены на 76-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2011) и на 77-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых «Вопросы теоретической и практической медицины» (Уфа, 2012). Материалы диссертации представлены на 66-й открытой научно-практической конференции молодых ученых и студентов с международным участием «Актуальные проблемы экспериментальной и клинической медицины» (Волгоград, 2008).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 14 печатных работ, из них 5 в периодических изданиях, рекомендуемых ВАК РФ для публикаций основных результатов, отражающих содержание кандидатских и докторских диссертаций.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 120 страницах машинописного текста и содержит введение, обзор литературы, две главы собственных исследований, заключение, выводы, практические рекомендации. Библиографический указатель включает 107 отечественных и 70 зарубежных источника. Работа иллюстрирована 12 таблицами и 34 рисунками.

МЕТОДОЛОГИЯ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диссертационная работа выполнялась в два этапа. На первом этапе был проведён анализ особенностей течения беременности и родов у 73 женщин с НДСТ (1 основная группа) с проведением расширенного исследования

показателей гемостазиограммы. Полученные результаты сравнивались с группой контроля из 23 здоровых беременных (1 контрольная группа). Для подтверждения связи выявленных особенностей гемостаза с изучаемым синдромом, а не с фактом беременности, выявленные феномены гемостазиограммы сравнивались с аналогичными показателями у небеременных пациенток с НДСТ фертильного возраста и пациенток с НДСТ, находящимися в перименопаузе. Также у пациенток 1 основной группы изучалась взаимосвязь особенностей гемостаза с неблагоприятными акушерскими и перинатальными исходами. По результатам исследования, проведенного на первом этапе, был разработан комплекс лечебно – диагностических мероприятий, а так же сформулированы принципы ведения пациенток с изучаемым синдромом, эффективность использования которых была оценена у 42 беременных женщин с НДСТ, которые составили 2 основную группу. Дизайн исследования продемонстрирован на рисунке 1.

Исследовательская часть работы включала в себя методы клинического обследования пациентов с НДСТ, лабораторно-инструментальные методы исследования, в том числе классические клинические лабораторные тесты и расширенную гемостазиограмму, определение уровня оксипролина в моче, проведение ультразвуковых и доплеровских исследований системы мать-плацента-плод в скрининговые сроки и по показаниям. При необходимости, пациентка направлялась на консультирование к смежным специалистам. По результатам проводилась статистическая обработка полученных данных на персональном компьютере с использованием соответствующего программного обеспечения.

Наличие у пациенток синдрома НДСТ считалось доказанным, если количество стигм дизэмбриогенеза превышало число 6. Основные группы формировались когортным методом по мере обращения в женскую консультацию по поводу беременности. Критериями отбора служили: наличие НДСТ (по критериям Т.И. Кадуриной, 2009), возраст 18-40 лет на момент беременности и родов, согласие на участие в исследовании, возможность динамического наблюдения за беременной при сроках от 6 недель до родов и в раннем послеродовом периоде. Пациенткам второй основной группы назначался комплекс разработанных лечебно-диагностических мероприятий. В первую контрольную группу открытым когортным методом было отобрано 23 здоровые женщины, не имеющие признаков НДСТ, беременность у которых имела физиологическое течение и завершилась нормальными родами (согласно определению из «Базового протокола ведения родов»). Вторую и третью контрольную группу составили небеременные пациентки с НДСТ фертильного возраста, а так же пациентки, находящиеся в перименопаузе.



Рис. 1. Дизайн исследования

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Пациентки всех групп были совершеннолетними и постоянно проживали на территории Республики Башкортостан. На момент проведения исследования 7 (9,6%) женщин из первой основной группы, 2 (4,8%) женщины из 2 основной группы являлись жительницами сельской местности. Профессиональные вредности в виде контакта с химическими веществами на работе отмечали 5 (6,8%) пациенток первой основной группы и 3 (7,1%) пациентки из 2 основной группы.

Распределение пациенток по сумме баллов клинических маркеров НДСТ, соответствующих количеству имеющихся стигм дизэмбриогенеза (по Т.И. Кадуриной, 2009), отражено в таблице 1.

Таблица 1

Распределение пациенток по сумме баллов клинических маркеров НДСТ

Сумма баллов	1-10	11-20	21-30	31-40	41-50	51-60
Количество пациенток в 1 основной группе, (%)	0 (0%)	14 (19,2%)	10 (13,7%)	22 (30,1%)	12 (16,4%)	15 (20,6%)
Количество пациенток во 2 основной группе, (%)	0 (0%)	10 (23,8%)	7 (16,7%)	11 (26,2%)	6 (14,3%)	8 (19%)

Расстройство вегетативной нервной системы встречалось у 79,5% пациенток 1 основной группы, в то время как в первой контрольной группе оно выявлялось лишь у каждой третьей пациентки ($p=0,00003$). Широко были распространены РВНС у пациенток во 2 основной группе - в 81% случаев. У пациенток с НДСТ превалировали формы с гипотоническим и смешанным характером проявлений. Варикозной болезнью вен нижних конечностей и малого таза страдали 41% пациенток 1 основной группы и 52,4% пациенток 2 основной группы, с увеличением возраста, количества родов в анамнезе и суммы баллов клинических маркеров НДСТ регистрировалось увеличение частоты встречаемости варикозной болезни. Кардиальная патология обнаруживалась примерно у каждой третьей беременной с НДСТ: в 1 основной группе – у 34,25%. Среди беременных контрольной группы кардиальной патологии не наблюдалось. Беременные с НДСТ часто имели различную патологию опорно – двигательного аппарата – в 43,8% всех случаев наблюдения. Самыми частыми были переломы костей конечностей в анамнезе и плоскостопие. Симфизиопатия была обнаружена у двух женщин (2,7%) из 1 основной группы, по этому поводу они были планово родоразрешены путём операции кесарева сечения. Среди беременных с НДСТ чаще, по сравнению с 1 группой контроля, встречались аномалии строения костного таза в виде его общеравномерносуженной формы – 12,3% в 1 основной и 8,7% - в 1 контрольной группах ($p>0,2$).

Офтальмологически здоровыми в первой основной группе было только 38,4% женщин, в 1 контрольной группе – 86,3%. При выполнении офтальмоскопии у 17,8% беременных с НДСТ были обнаружены признаки ангиопатии сосудов сетчатки, у женщин без НДСТ такой диагностической находки не было. Запоры являлись наиболее распространённым заболеванием ЖКТ среди пациенток с исследуемым синдромом. Они отмечались у 43% пациенток 1 основной группы и 45,2% пациенток 2 основной группы. Паховые грыжи были в анамнезе у 2 (2,7%) женщин 1 основной группы и 2 (4,8%) женщин 2 основной группы. Часто у беременных с НДСТ выявлялся диастаз прямых

мышц живота, так у пациенток 2 основной группы он встречался с частотой 26,2%.

Эндокринопатии для пациенток с НДСТ были не характерны. Хронические заболевания органов дыхательной системы регистрировались не более чем у каждой десятой пациентки в группах с НДСТ. Все заболевания находились вне стадии обострения на протяжении всей беременности, в контрольной группе эти заболевания не регистрировались. Женщины с НДСТ имели в анамнезе частые, более 4 раз в год, эпизоды острых респираторных заболеваний. В первой основной группе доля таких женщин составила 16 (21,9%) человек. Женщины 1 контрольной группы болели значительно реже, частые эпизоды ОРЗ отмечали лишь 2 (8,7%) беременных ($p<0,01$).

Заболевания мочевыделительной системы были обнаружены у 38,5% пациенток из 1 основной группы и только у 26,1% женщин - из 1 контрольной группы. Статистически значимых различий по распространенности заболеваний мочевыделительной системы между беременными с НДСТ и без выявить не удалось ($p=0,489$). Наиболее распространённым заболеванием во всех группах был хронический пиелонефрит, который обострился во время беременности у 3 (4,11%) пациенток 1 основной группы и 1 пациентки из 2 основной группы. У беременных из основных групп с относительно высокой частотой диагностировался нефроптоз – 13,9% и 16,7% соответственно.

Распространённость стоматологических заболеваний у беременных с НДСТ составила в 1 группе – 67,1%, во 2 группе – 64,3%, в 3 группе – 26%. Достоверность различий по этому признаку между группами женщин с НДСТ и без была достоверной ($p<0,05$).

Гинекологических заболеваний не имели 45,2% женщин 1 основной группы и 42,9% женщин второй основной группы. Среди пациенток контрольной группы гинекологически здоровыми было 52,2% женщин. Достоверных различий по этому показателю между основными и контрольной группами выявлено не было ($p>0,3$). В структуре гинекологической заболеваемости на первом месте находилась эктопия эпителия шейки матки, обнаруживаемая у 38,4% пациенток 1 основной группы и 40,5% пациенток 2 основной группы. Возраст установления регулярной менструальной функции у женщин 1 основной группы - 13,5 [12,0;14,0] лет, в первой контрольной группе этот показатель составил 13,0 [12;13] лет ($p=0,0403$), что говорит о более позднем завершении созревания репродуктивной сферы у женщин с НДСТ. Возраст установления регулярной менструальной функции у женщин во второй основной группы был сопоставим с таковым у женщин 1 основной группы и составил 13,5 [12,0;14,0] лет. Характеризуя свой менструальный цикл в течение года до беременности, пациентки второй основной группы в 23,8% наблюдений отмечали повышенную кровопотерю во время менструаций (использование одновременно 2 гигиенических прокладок или более 10 прокладок в день), на это же обращали внимание пациентки 1 основной группы. В первой группе контроля меноррагии в анамнезе были у 1 (4,3%) пациентки.

Беременность в результате применения вспомогательных репродуктивных технологий наступила у 7 (9,6%) человек в первой и у 4 (9,5%) человек во второй основной группе. В качестве причины бесплодия выступал трубно-перитонеальный фактор. У женщин без НДСТ бесплодие зафиксировано не было.

Вовлеченность различных органов и систем в клинические проявления НДСТ у пациенток отражена в таблице 2, градация проявлений НДСТ по системам приведена по Т.И. Кадуриной (2009 г.). Чаще всего НДСТ проявлялась в на уровне сердечно-сосудистой и нервной систем, а так же органов зрения.

Таблица 2

Вовлеченность органов и систем в клинические проявления НДСТ

Система	1 группа	2 группа
Сердечно – сосудистая система (включая варикозное расширение вен)	54,8%	66,7%
Органы зрения	61,6%	53,5%
Бронхолёгочная система	7,1%	10,9%
Желудочно-кишечный тракт	41,1%	47,6%
Нервная система	79,5%	81%
Мочевыделительная система	38,5%	39,7%
Иммунная система	21,9%	26,2%

Основополагающим моментом исследования была верификация у обследуемых женщин наличия недифференцированной дисплазии соединительной ткани, которая проводилось по критериям Т.И. Кадуриной (2009г.). Встречаемость различных маркеров в исследовании была не одинаковой. С частотой более 70% у пациенток обнаруживались такие маркеры, как астенический тип конституции, гипермобильность суставов, тонкая и гиперэластичная кожа, мягкие ушные раковины, хруст при движении в височно-нижнечелюстном суставе, ломкость волос и ногтей, лёгкое образование синяков.

Сбор дополнительного гемостазиологического анамнеза в основных группах пациенток выявил распространенность проявлений петехиально-пятнистого (синячкового) типа кровоточивости, который был характерен для 63% беременных с НДСТ. Аналогичные симптомы обнаруживались у небеременных женщин с НДСТ в контрольных группах: в 51,2% наблюдений - у пациенток фертильного возраста и в 59,5% женщин перименопаузального возраста. Ни у одной пациентки в исследовании соматический анамнез не был отягощён желудочно-кишечными кровотечениями, кровохарканьем, лёгочным кровотечением, гематурией, гематомами, потребовавшими хирургического вмешательства, гемартрозами, гематурией, кровоизлияниями в сетчатку глаза или вещество головного мозга. При выяснении тромботического анамнеза в виде тромбофлебита, ишемического инсульта и инфаркта, тромбоза глубоких вен, тромбоэмболических эпизодов, ни у одной пациентки эти проявления не

обнаружились. В то же время, отягощённый по тромбозу семейный анамнез имели 42,9% пациенток.

Показатели клеточного состава крови пациенток 1 основной группы представлены в таблице 3. В первом триместре беременности у пациенток с НДСТ содержание всех форменных элементов крови было достоверно ниже, чем у здоровых беременных. По мере развития беременности содержание тромбоцитов в основной группе прогрессивно снижалось. Сниженные показатели содержания тромбоцитов фиксировались у всех пациенток с НДСТ, как в основных, так и в контрольных группах. Во 2 контрольной группе медиана содержания тромбоцитов составила $190 [168,5;246] \times 10^9/\text{л}$, в 3 контрольной группе $205 [172,5;242] \times 10^9/\text{л}$. Таким образом, тромбоцитопения - состояние, встречающееся у пациенток с НДСТ более чем в 25% всех наблюдений вне зависимости от возраста и физиологического состояния.

Таблица 3

**Количественные показатели форменных элементов крови у беременных
Me (C₂₅-C₇₅)**

	I триместр		II триместр		III триместр	
	Группа с НДСТ	Здоровые	Группа с НДСТ	Здоровые	Группа с НДСТ	Здоровые
Эритроциты, $\times 10^{12}/\text{л}$	3,9 [3,63;4,4]	4,13 [3,9;4,3]	3,79 [3,4;3,9]	3,83 [3,6;4,03]	3,6 [3,2;3,79]	3,71 [3,5;3,9]
	p= 0,014		p= 0,42		p= 0,076	
Лейкоциты, $\times 10^9/\text{л}$	6,75 [5,5;8,3]	8,7 [7,7;9,7]	8,4 [6,6;9,7]	9,6 [7,9;11,2]	8,3 [6,1;9,1]	9,0 [8,2;11,6]
	p= 0,0007		p= 0,1		p= 0,0067	
Тромбоциты, $\times 10^9/\text{л}$	216 [179;255]	247,5 [216;289]	202 [177;241]	258 [219;283]	190 [159;239]	238 [214;294]
	p= 0,0066		p= 0,0014		p= 0,0002	

Оценка состояния эндотелия у беременных женщин проводилась с помощью популярного и доступного маркера эндотелиальной дисфункции - фактора Виллебранда. В первом триместре беременности уровень фактора Виллебранда у женщин с НДСТ составил $\text{Me}(C_{25}-C_{75}) = 96 [90;99]\%$, во втором - $\text{Me}(C_{25}-C_{75}) = 89 [87,5;92]\%$, в третьем триместре $\text{Me}(C_{25}-C_{75}) = 92 [96;96]\%$. При сравнении групп беременных по этому признаку между собой достоверных различий обнаружить не удалось ($p > 0,1$). Такие показатели этого фактора говорят о физиологическом состоянии эндотелия у беременных женщин с НДСТ.

Результаты тестирования коагуляционного звена гемостаза у беременных с НДСТ, в сравнении со здоровыми беременными, представлены в таблице 4.

Таблица 4

Показатели коагуляционного гемостаза у беременных женщин

	I триместр		II триместр		III триместр	
	Группа с НДСТ	Здоровые	Группа с НДСТ	Здоровые	Группа с НДСТ	Здоровые
Индекс АПТВ	0,87 [0,79;1,07]	0,99 [0,89;1,1]	0,96 [0,88;1,1]	0,980 [0,85;1,1]	0,9 [0,81;0,96]	0,905 [0,86;1,0]
	p= 0,107		p= 0,899		p= 0,209	
Протромбин по Квику, %	118 [99;134]	104,5 [92;123]	117 [107;131]	114,5 [107;117]	123 [104;136]	109,8 [106;115]
	p= 0,168		p= 0,808		p= 0,023	
Тромбиновое время, сек	17,4 [15;17;8]	16,9 [12,5;17,3]	18 [17,5;18,2]	16,1 [14,3;16,9]	17,6 [17,5;18,2]	16,3 [15,9;16,8]
	p=0,218		p=0,006		p=0,187	
Фибриноген, г/л	3,8 [3,5;4,4]	3,5 [3,45;3,8]	4,4 [3,3;4,65]	3,8 [3,6;4,05]	4,1 [3,6;4,4]	4,5 [4,2;4,7]
	p=0,353		p=0,286		p=0,009	
РФМК, $\times 10^2$/л	6,5 [5,5;7,5]	3,8 [2,14;4,5]	6,7 [4,7;9,0]	3,95 [3,5;4,5]	7,5 [6,5;14]	3,65 [3,0;4,5]
	p=0,00025		p=0,0066		p=0,000016	
Антитромбин III, %	90 [87,5;91,0]	93,6 [84,5;100,3]	92 [86;96]	90,4 [86;95,5]	95 [90;101,9]	89,5 [84,9;98]
	p=0,43		p=0,945		p=0,169	
D - димер	0,35 [0,2;0,6]	0,2 [0,1;0,2]	0,4 [0,2;1]	0,2 [0,2;0,25]	0,8 [0,4;1,5]	0,2 [0,2;0,3]
	p=0,062		p=0,035		p=0,000005	
Протеин С, %	110 [94;120]	101 [83;115]	95 [85;120]	112 [91;124]	103 [86;112]	98 [78;121]
	p= 0,167		p=0,22		p= 0,47	
Время свёртывания крови, сек	295 [244;295]	210 [185;240]	255 [240;270]	200 [178;236]	250 [195;300]	200 [181;230]
	p=0,023		p=0,456		p=0,55	

Беременные с НДСТ характеризовались сниженными показателями агрегационной активности тромбоцитов – начиная с первого триместра медиана агрегации с АДФ находилась на уровне нижней границы нормы - 50[45;65]% и оставалась в пределах этих цифр до конца третьего триместра. Аналогичные показатели фиксировались в агрегационных тестах с коллагеном. У всех пациенток контрольных групп с НДСТ медиана значений агрегационной активности тромбоцитов с коллагеном и АДФ также находилось ниже уровня физиологических значений. В контрольной группе небеременных фертильного возраста с НДСТ агрегация с коллагеном составляла 49 [23;78]%, перименопаузального возраста – 52[48,1;56,2]%, результат агрегации с АДФ колебался в пределах величин, сопоставимых с этими результатами. Агрегация с ристоцитином не имела достоверных различий между основными и контрольными группами.

Пациентки 1 контрольной группы по мере увеличения срока гестации имели все признаки, характерные для гестационной адаптации системы свертывания крови в виде напряжения прокоагулянтной системы – понижение индекса АПТВ (активация внутреннего пути коагуляции), рост протромбина по Квику (активация внешнего пути коагуляции), укорочение тромбинового времени (отражает конечный этап свёртывания). Параллельно нарастает концентрация фибриногена и снижается влияние антитромбина III (угнетается антикоагулянтная система).

Коагуляционный гемостаз пациенток с НДСТ в первом триместре беременности характеризовался увеличением показателей концентрации РФМК, по сравнению со здоровыми беременными ($p=0,00025$). Другие параметры гемостаза не отличались от таковых у беременных в группе контроля. Единственное отклонение, фиксировавшееся параллельно с гипер-РФМКемией, это удлинение времени свёртывания крови. В коагуляционных тестах небеременных женщин контрольных групп отмечалось только изолированное удлинение тромбинового времени, сочетавшееся с повышенной кровоточивостью, которую отмечали 42,9% женщин 3 контрольной группы и 51,2% женщин 2 контрольной группы.

Со второго триместра беременности в группе пациенток с НДСТ прослеживается тенденция к росту концентрации Д-димера, которая к третьему триместру в два раза превышает аналогичный показатель у беременных из контрольной группы. Параллельно с этим удлиняется тромбиновое время. Динамика показателей индекса АПТВ в группе беременных с НДСТ в целом не отличается от таковой у женщин с физиологическим течением гестационного процесса. Показатель протромбина по Квику во второй группе растёт, а концентрация фибриногена снижается, что отличает беременных женщин с НДСТ от беременных группы контроля. Изменения в показателях антитромбина III основной группы статистически не отличаются от аналогичных показателей беременных группы контроля, но чётко прослеживается тенденция к росту фибринолитической активности, в группе здоровых беременных эта тенденция носит обратный характер.

Пациентки с НДСТ во втором и третьем триместре беременности по данным гемостазиограммы имели явления дезадаптации системы гемостаза. В целом, динамика изменений показателей гемостаза в крови у пациенток с НДСТ напоминает процессы, происходящие у пациентов с ДВС-синдромом на стадии коагулопатии потребления (по классификации М.С. Мачабели, 1981)

Сбор репродуктивного анамнеза позволил выяснить, что первобеременными в 1 основной группе было 29 человек (39,7%), в 1 контрольной – 5 человек (21,7%). Из числа первородящих, первобеременными в группе беременных с НДСТ были 36 (70,6%) женщин, в группе без НДСТ – 10 (76,9%) женщин.

Самопроизвольное прерывание беременности в анамнезе имело 11,1% женщин первой основной группы, 14,3% - второй основной группы и 4,3% беременных 1 контрольной группы. Из числа первородящих женщин первой основной группы самопроизвольные аборт в анамнезе имело 9 (17,6%) женщин, в 1 контрольной – 1 (8,3%) женщина. Таким образом, частота самопроизвольного прерывания беременности в группах женщин с НДСТ была выше, чем у беременных контрольной группы. 5(6,8%) женщин первой и 4 (9,5%) женщин второй основных групп имело более двух эпизодов неудачных попыток вынашивания беременности, прервавшихся в срок до 12 недель беременности.

Первый триместр беременности в группе женщин с НДСТ чаще по сравнению с контрольной группой, осложнялся ранним токсикозом (16,4% и 8,7% соответственно) и угрозой прерывания беременности (38,4% и 26%). Статистически достоверной ($p < 0,05$) оказалась повышенная частота встречаемости в группе женщин с НДСТ воспалительных заболеваний половых путей в виде кольпитов и вагинитов неспецифической этиологии и анемии. Самыми распространёнными осложнениями первого триместра беременности в группе женщин с НДСТ были угроза прерывания беременности и воспалительные заболевания половых путей. Во втором триместре у пациенток 1 основной группы чаще, по сравнению с группой контроля, встречались осложнения в виде угрозы прерывания беременности и воспалительных заболеваний половых путей. Только среди женщин с НДСТ встречалось такое осложнение беременности, как низкая плацентация. Угроза прерывания беременности во втором триместре чаще встречалась у женщин с НДСТ, имевших низкие показатели тромбоцитов в 1 триместре беременности ($R = -0,4149$, $p = 0,0095$), и именно с низким содержанием тромбоцитов коррелирует такое осложнение, как низкая плацентация ($R = -0,3876$, $p = 0,0162$). Других достоверных корреляций низкого уровня тромбоцитов в первой половине беременности с осложнениями по триместрам и в родах не обнаружено.

Нарушения кровотока в маточных артериях по результатам доплеровского исследования состояния кровотока в системе «мать-плацента-плод» были выявлены у 4(5,5%) женщин из первой основной группы. Прогностическими маркерами для развития угрозы преждевременных родов в 3 триместре у женщин с НДСТ было наличие миопии ($R = 0,46$, $p = 0,002$), повышенные уровни индекса АПТВ ($R = 0,547$, $p = 0,0005$) и РФМК ($R = 0,48$, $p = 0,002$) в первом триместре. Достоверная (уровень $p < 0,03$) сильная ($R > 0,8$) взаимосвязь выявлена между развитием гестоза в третьем триместре и показателями гемостаза в первом

триместре беременности, такими как - индекс АПТВ, проторомбин по Квику, МНО, тромбиновое время, фибриноген и уровень РФМК. С этими же показателями, но в значительно меньшей степени, были связаны гипоксия плода и факт обнаружения синдрома задержки развития плода в третьем триместре беременности. Развитие плацентарных нарушений в третьем триместре беременности было достоверно связано со снижением функциональных показателей тромбоцитарного звена гемостаза в 1 и 2 триместрах беременности.

Структура исходов беременности у женщин отражена на диаграмме (рис. 2).

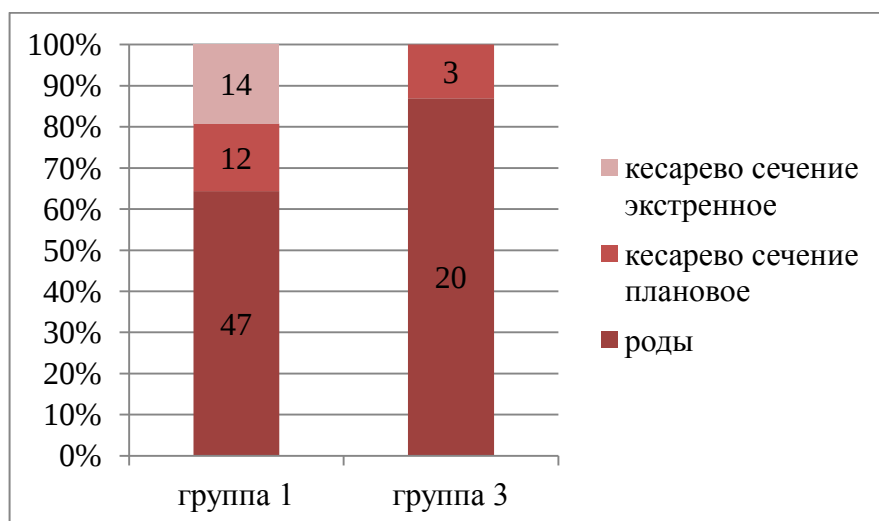


Рис. 2. Исходы беременности

Беременность у всех женщин без НДСТ завершалась родами или плановым оперативным родоразрешением. В группе беременных женщин с НДСТ процент экстренных оперативных родоразрешений составил 19,2%. В структуре показаний к экстренному родоразрешению у женщин с НДСТ на первом месте находятся признаки нарастающей гипоксии плода, на втором – аномалии родовой деятельности, на третьем (только в 1 основной группе) – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты.

Медиана срока родов в 1 основной группе составила 38[37,5;39] недель, в контрольной – 39,5 [39;40,5] недель. Основной причиной более раннего начала родовой деятельности в основных группах было преждевременное излитие околоплодных вод.

Динамика родовой деятельности у женщин с НДСТ имела несколько характерных особенностей. Во-первых, среди пациенток с НДСТ был высок процент женщин с первичной слабостью родовых сил – 15 (20,5%) женщин в 1 основной группе и только у 2 (8,7%) женщины в контрольной группе. Во-вторых, у тех женщин с НДСТ, у которых родовая деятельность не была слабой, имелась тенденция к быстрому завершению 1 периода родов. Так, медиана длительности первого периода родов у первородящих женщин с НДСТ составила 405[305;557] минут, у повторнородящих – 230[212,5;260] минут. В-третьих, второй период

родов у повторно рожавших женщин с НДСТ имел тенденцию к затяжному течению, его средние характеристики Me(C25-C75) составили 25[18;65] минут. Вес новорожденных у женщин с НДСТ 1 основной группы составил 3050 [2750;3510] грамм и был достоверно меньше, чем аналогичный показатель у здоровых женщин ($p<0,004$). Аналогичная динамика наблюдалась и для роста новорожденных. Сильную достоверную взаимосвязь с показателями роста плода имели значения тромбинового времени и низкие значения агрегации тромбоцитов во втором триместре беременности. Вес новорожденных у женщин со значениями показателей агрегации с коллагеном и/или менее 50% был достоверно ниже, чем у женщин с физиологическими значениями агрегации в первом триместре ($p=0,0011$). Обращают на себя внимание сниженные показатели оценки новорожденных по шкале Апгар в группе женщин с НДСТ, - 8[7;8] балла. Процентное распределение новорожденных женщин 1 основной группы в зависимости от оценки по шкале Апгар представлено на рисунке 3.

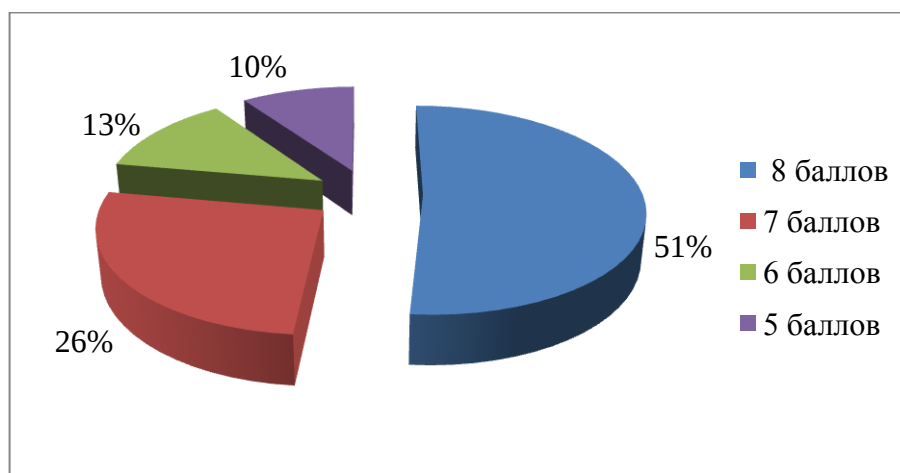


Рис. 3. Оценка новорожденных по шкале Апгар у женщин 1 основной группы

Хроническая фетоплацентарная недостаточность в доношенном сроке встречалась у 31,5% женщин 1 основной группы, на этом фоне задержка внутриутробного развития плода была диагностирована у 5,5% женщин. Беременные из контрольной группы не имели хроническую фетоплацентарную недостаточность. Травмы родовых путей встречались у 13% родильниц контрольной группы, в группе родильниц с НДСТ этот показатель составил 35,6%, в том числе у пяти женщин из 1 контрольной группы была обнаружена гематома влагалища, потребовавшая вскрытия и прошивания. У 11% женщин 1 группы были зафиксированы осложнения беременности и родов в виде акушерских кровотечений (рис.4), у беременных контрольной группы акушерских кровотечений зафиксировано не было.

Беременность и роды у пациенток с НДСТ были сопряжены с высокой частотой развития осложнений, которые в большом проценте случаев зависели от состояния системы гемостаза, прежде всего, в 1 триместре.

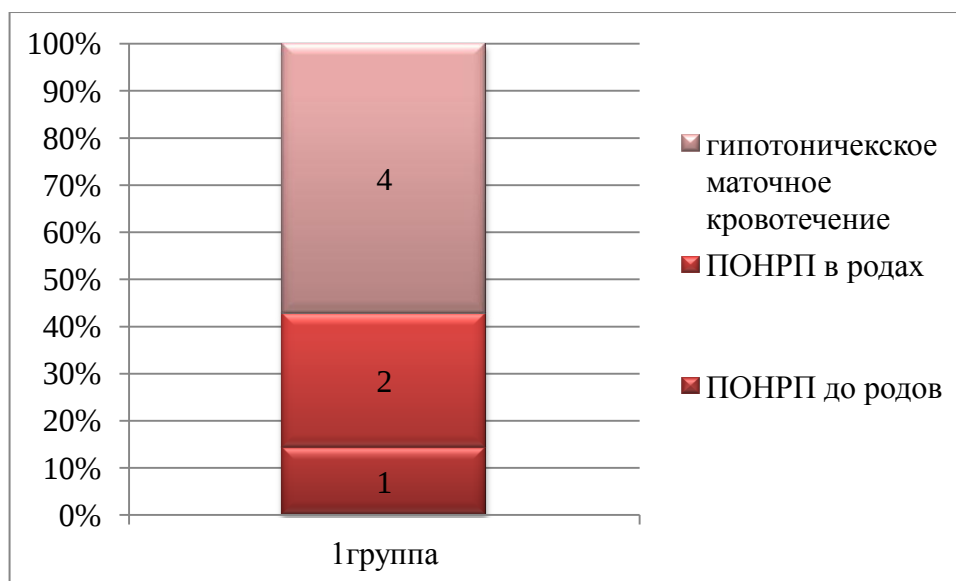


Рис. 4. Структура акушерских кровотечений

По результатам данных, полученных на первом этапе исследования, был выработан алгоритм ведения пациенток с недифференцированной дисплазией соединительной ткани (рис. 5). В соответствии с этим планом проводилась курация 42 беременных с НДСТ (2 группа). При первой явке женщины в женскую консультацию должен быть верифицирован диагноз недифференцированная дисплазия соединительной ткани. Если наличие НДСТ подтвердилось, то необходимо в сроки, приближенные к остальному объёму обследований, провести расширенную гемостазиограмму, включающую определение количества тромбоцитов, времени свертывания крови, время кровотечения, агрегации тромбоцитов, активированного частичного тромбопластинового времени, фибриногена, определение протромбинового (тромбопластинового) времени, МНО, содержания растворимых фибрин – мономерных комплексов, протромбина по Квику, фибриногена В, антитромбина III, Д – димеров, уровня протеина С. Так же необходимо, чтобы пациентку проконсультировал хирург и терапевт на предмет наличия экстрагенитальной патологии, характерной для НДСТ. После выполнения первого блока анализов необходимо начать профилактические мероприятия в виде назначения диеты с повышенным содержанием олигопептидов и гликозаминогликанов, витамина Е в дозе 400 МЕ/сутки – до 16 недель беременности и повторно – в третьем триместре, магнерот по 3000мг/сутки – длительность курса 6 недель, повторно – в 3 триместре. При обнаружении хронической венозной недостаточности - диосмин 600 мг в день, длительность курса - 4 недели, повторно раз в триместр. В зависимости от показателей гемостазиограммы необходимо выделять группы риска по таким осложнениям, как плацентарная недостаточность, хроническая

внутриутробная гипоксия и задержка внутриутробного развития плода – в случае выявления низких (менее 50%) функциональных показателей. Повторять расширенное исследование целесообразно не чаще 1 раза в триместр. Последнее исследование необходимо проводить в сроке 36 недель для определения состояния системы гемостаза, риска кровотечений. Эффективность проводимых мероприятий была доказана лабораторными и клиническими данными. У пациенток, принимающих витамин Е, снижение тромбоцитов не достигало порогового уровня в $180 \times 10^9/\text{л}$, отсутствовал рост тромбинового времени. Суммарный процент детей, родившихся с оценкой по шкале Апгар 5 и 6 баллов во второй основной группе был меньше, чем аналогичный показатель в 1 группе (10% и 23% соответственно), не было зафиксировано ни одной преждевременной отслойки нормально расположенной плаценты.

ВЫВОДЫ

1. Беременность у женщин с НДСТ характеризуется высокой частотой осложнений, таких как гестоз, плацентарные нарушения, хроническая внутриутробная гипоксия плода и синдром задержки внутриутробного развития плода, аномалии родовой деятельности. Новорожденные этих женщин характеризуются снижением росто-весовых характеристик и низкой суммой баллов по шкале Апгар. Осложнения беременности у пациенток с НДСТ взаимосвязаны с изменениями гемостаза, происходящими в основном в первом триместре беременности.

2. Изменения в системе гемостаза у беременных с изучаемым синдромом характеризуются снижением количественных и качественных характеристик тромбоцитарного звена гемостаза, снижением концентрации прокоагулянтов и явлениями гиперфибринолиза, выраженность которых зависит от степени выраженности недифференцированной дисплазии соединительной ткани.

3. Аномальные значения показателей коагуляционного гемостаза и сниженные функциональные характеристики тромбоцитов в первом триместре беременности являются неблагоприятными маркерами развития осложнений беременности и родов.

4. Комплекс профилактических мероприятий по ведению беременных с НДСТ с учётом нарушений в системе гемостаза позволяет улучшить акушерские и перинатальные исходы.

ПЕРВАЯ ЯВКА

10-14 недель:

- диагностика НДСТ,
- расширенный гемостазиологический скрининг
- консультация ангиохирурга/хирурга
- консультация кардиолога/терапевта
- начало первичной профилактики

- диета
- витамин Е 400 МЕ/сутки – до 16 недель
- магнерот 3000мг/сутки – 6 недель
- по показаниям – диосмин 600 мг
- профилактика анемии

22-24 недели:

- расширенный гемостазиологический скрининг
- определение группы риска
- лечение выявленных нарушений

- диета
- по показаниям – диосмин 600 мг
- профилактика анемии
- коррекция микробиоценоза

30-34 недели:

- расширенный гемостазиологический скрининг
- УЗДС системы «мать-плацента-плод»
- консультация кардиолога/терапевта
- определение группы риска
- лечение выявленных нарушений

- диета
- по показаниям – диосмин 600 мг
- витамин Е 400 МЕ/сутки – до 16 недель
- магнерот 3000мг/сутки – 6 недель
- профилактика анемии
- коррекция микробиоценоза

36 недель:

- расширенный гемостазиологический скрининг
- УЗДС системы «мать-плацента-плод»
- контроль за состоянием плода
- выбор стационара для родоразрешения
- лечение выявленных нарушений

- диета
- коррекция микробиоценоза
- профилактика анемии

Рис. 5. Алгоритм ведения беременности у пациенток с НДСТ

РЕКОМЕНДАЦИИ ДЛЯ ПРАКТИЧЕСКОГО ПРИМЕНЕНИЯ

1. Женщины, встающие на учёт по беременности и родам, должны быть обследованы на предмет наличия НДСТ. При подтверждении диагноза пациентки должны пройти расширенное гемостазиологическое исследование.
2. Женщины с НДСТ должны быть отнесены в группу риска по развитию таких осложнений беременности, как преждевременное излитие околоплодных вод, аномалии родовой деятельности по типу слабости родовых сил, гестозы, плацентарные нарушения и гипоксия плода.
3. Беременные с НДСТ должны быть проконсультированы у хирурга на предмет наличия хронической венозной недостаточности.
4. Беременным с НДСТ должен проводиться комплекс мероприятий, направленный на предотвращение и раннюю диагностику гестоза, хронической фетоплацентарной недостаточности и её последствий.
5. Родоразрешать пациенток с НДСТ предпочтительно в акушерских стационарах третьего уровня.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Ящук, А.Г. Роль сывороточного магния в генезе стрессового недержания мочи / А.Г. Ящук, А.В. Масленников // Мать и дитя: материалы X юбилейного Всероссийского научного форума. - М., 2009. – С. 454-455.
2. Масленников, А.В. Общесоматический анамнез у беременных с тромбофилией / А.В. Масленников, А.Р. Искандарова, И.З. Гафаров // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. - М., 2010. – С. 144-145.
3. Перинатальные исходы у беременных с тромбофилиями / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, А.Р. Искандарова, И.З. Гафаров // Мать и дитя: материалы XI Всероссийского научного форума. - М., 2010. – С. 288-288.
4. **Ящук, А.Г. Состояние сосудисто-тромбоцитарного гемостаза при беременности: признаки нормы и патологии / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, И.Р. Тимершина // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2010. - № 4. - С. 17-19.**
5. **Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у больных пролапсом гениталий / А.Г. Ящук, И.Р. Тимершина, А.В. Масленников [и др.] // Казанский медицинский журнал. - 2011. - № 1. - С. 53-55**
6. Состояние сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у родильниц со стрессовым недержанием мочи / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, О.В. Рябошапкина, Г.И. Жукова // Мать и дитя: материалы XII Всероссийского научного форума. - М., 2011. – С. 365-365.
7. Масленников, А.В. Особенности сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин фертильного возраста с гематомезенхимальными дисплазиями / А.В. Масленников // Вопросы теоретической и практической медицины: материалы 77-й итоговой Республиканской научной конференции студентов и молодых ученых: в 2 т. / ГБОУ ВПО БГМУ, М-во образования Республики Башкортостан, Совет молодых ученых Республики Башкортостан,

Региональное отделение Российского союза молодых ученых в Республике Башкортостан. - Уфа: Изд-во БГМУ, 2012. – Т. 2. – С.191.

8. Сосудисто-тромбоцитарное звено гемостаза у женщин фертильного возраста с гематомезенхимальными дисплазиями / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, О.В. Рябошапкина, Г.И. Жукова // Мать и дитя: материалы XIII Всероссийского научного форума. - М., 2012. – С. 307.

9. Ящук, А.Г. Изучение сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у женщин фертильного возраста с гематомезенхимальными дисплазиями / А.Г. Ящук, А.В. Масленников // Амбулаторно – поликлиническая помощь – в эпицентре женского здоровья: материалы V Всероссийского конгресса. - М., 2013. – С. 237-239.

10. Особенности семейного анамнеза у пациенток с опущением и выпадением органов малого таза / Р.А. Нафтулович, А.Г. Ящук, Д.Р. Алакаева, А.В. Масленников // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 1. – С. 30-36.

11. Анализ полиморфных вариантов гена рецептора эстрогенов альфа у больных с семейными формами пролапса женских половых органов / Р.А. Нафтулович, Р.И. Хусаинова, А.Г. Ящук, Э.К. Хуснутдинова, А.В. Масленников // Российский вестник акушера-гинеколога. - 2013. - № 2. – С. 26-29.

12. Выявление особенностей состояния сосудисто-тромбоцитарного звена гемостаза у беременных с гематомезенхимальными дисплазиями / А.Г. Ящук, А.В. Масленников, Я.Р. Шевченко, И.Ф. Саяхов // Мать и дитя: материалы XIV Всероссийского форума, 24-27 сентября, 2013 г. – М., 2013. – С. 126-127.

13. Масленников, А.В. Выявление особенностей состояния гемостаза у женщин фертильного возраста с гематомезенхимальными дисплазиями / А.В. Масленников // Вестник Башкирского государственного медицинского университета. – 2013. - № 1. – С. 838-841.

14. Масленников, А.В. Течение беременности у женщин с недифференцированной дисплазией соединительной ткани / А.В. Масленников, А.Г. Ящук, И.Р. Тимершина // Медицинский вестник Башкортостана. - 2014. – № 3. – С. 78-80.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АДФ – аденозиндифосфат

АПТВ – активированное парциальное тромбопластиновое время

ДВС – диссеминированное внутрисосудистое свёртывание

МНО – международное нормализованное отношение

НДСТ – недифференцированная дисплазия соединительной ткани

ПОНРП – преждевременная отслойка нормально расположенной плаценты

РФМК – растворимые фибрин-мономерные комплексы

УЗДС – ультразвуковое дуплексное сканирование

МАСЛЕННИКОВ АНТОН ВАСИЛЬЕВИЧ

**ОСОБЕННОСТИ ТЕЧЕНИЯ БЕРЕМЕННОСТИ И РОДОВ У ЖЕНЩИН
С НЕДИФФЕРЕНЦИРОВАННОЙ ДИСПЛАЗИЕЙ
СОЕДИНИТЕЛЬНОЙ ТКАНИ**

14.01.01. – акушерство и гинекология

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Лицензия №0177 от 10.06.96г.
Подписано к печати 30.04.2014 г.
Отпечатано на ризографе с готового оригинал-макета,
представленного авторами.
Формат 60х84 1/16. Усл.-печ. л.1,4
Тираж 100 экз. Заказ № 120

450000, г.Уфа, ул. Ленина, 3,
Тел.: (347) 272-86-31
ГБОУ ВПО БГМУ Минздрава России